



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0137522
 (43) 공개일자 2010년12월30일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07D 498/18</i> (2006.01) <i>C07D 471/18</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/5386</i> (2006.01) <i>A61P 31/18</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7023261</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년03월19일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년10월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/037596</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/117540
 국제공개일자 2009년09월24일</p> <p>(30) 우선권주장
 12/406,268 2009년03월18일 미국(US)
 61/037,729 2008년03월19일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 브리스톨-마이어스 스퀵 컴퍼니
 미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드
 프로빈스 라인 로드</p> <p>(72) 발명자
 보리우, 프란시스
 캐나다 퀴씨 쥐엑스 5씨4 퀘벡 튀 뒤 카피텐 베르
 니에 1480
 울렛, 칼
 캐나다 제이4비 2와이3 퀘벡 부세르빌 튀 드 라
 베랑드리 555
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이귀동</p> |
|--|---|

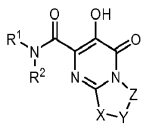
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) HIV 인테그라제 억제제로서의 가교 헤테로사이클

(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로 HIV 인테그라제를 억제하고, 인간 DNA로의 바이러스성 통합을 방지하는 하기 신규한 화학식 I의 화합물 (그의 염 포함)에 관한 것이다. 상기 작용은 HIV 감염 및 AIDS 치료에 유용한 화합물을 제조한다. 또한, 본 발명은 HIV에 감염된 것을 치료하기 위한 제약 조성물 및 방법을 포함한다.

<화학식 I>



(72) 발명자

나이두, 비., 나라심홀루

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

파텔, 마노즈

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

우에다, 야스츠크

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

코놀리, 티머시, 피.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

와이스, 조너선, 알.

미국 02109 매사추세츠주 보스턴 아파트먼트 #7 커
머셜 스트리트 414

워커, 마이클, 에이.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

민웰, 니컬러스, 에이.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

피스, 케빈, 엠.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

소렌슨, 마저릿, 이.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

리, 천

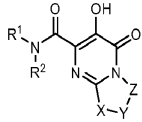
미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 (Ar¹)알킬, 알킬, (시클로알킬)알킬, 디페닐알킬, 페녹시알킬, (PhNH)알킬, (메틸피롤리디닐)알킬, (이미다졸릴)알킬, (발레로락타밀)알킬, (테트라히드로푸라닐)알킬, ((플루오로)(메틸)피리디닐)메틸, 페닐시클로프로필 또는 벤질피롤리디닐이고;

R²는 수소, 알킬, 히드록시 또는 알콕시이고;

R³은 수소, 할로, 히드록시, 알콕시, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, N(R⁸)(R⁹), N(R⁶)COR⁷, N(R⁶)SO₂R⁷, N(R⁶)CO₂R⁷, N(R⁶)SO₂N(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶, CON(R⁸)(R⁹), SO₂R⁷, SO₂R⁷, SO₂N(R⁸)(R⁹), PO(OR⁶)₂, R¹² 또는 Ar²이고;

R⁴는 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 N(R⁶)(R⁶)이고;

R⁵는 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 N(R⁶)(R⁶)이고;

R⁶은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

R⁷은 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

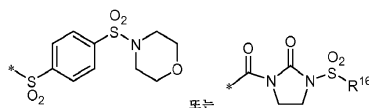
R⁸은 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 디알킬아미노알킬이고;

R⁹는 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 디알킬아미노알킬이거나; 또는

N(R⁸)(R⁹)는 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R¹⁰)-피페리디닐, N-(R¹¹)-피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 또는 디옥소티아지닐이고;

R¹⁰은 수소, 알킬, 히드록시 또는 히드록시알킬이고;

R¹¹은 수소, 알킬, 시클로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 히드록시알콕시알킬, 페닐, 피리디닐, (메틸이미다졸릴)메틸, COR⁶, CO₂R⁶, (히드록시알킬)CO, (알콕시알킬)CO, (테트라히드로푸라닐)CO, (메틸이속사졸릴)CO, (티에닐)CO, (푸라닐)CO, (피리디닐)CO, CON(R⁸)(R⁹), SO₂R⁷, SO₂N(R⁸)(R⁹), (디메틸이속사졸릴)SO₂, ((카르보에톡시)



티에닐)SO₂, (메틸이미다졸릴)SO₂, 이고;

R¹²는 아제티디노닐, 피롤리디노닐, 발레로락타밀, 카프로락타밀, 말레이미도, 옥사졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 트리아졸로닐, N-(R⁶)-디옥소티아졸리디닐 또는 디옥소티아지닐이며, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 알콕시

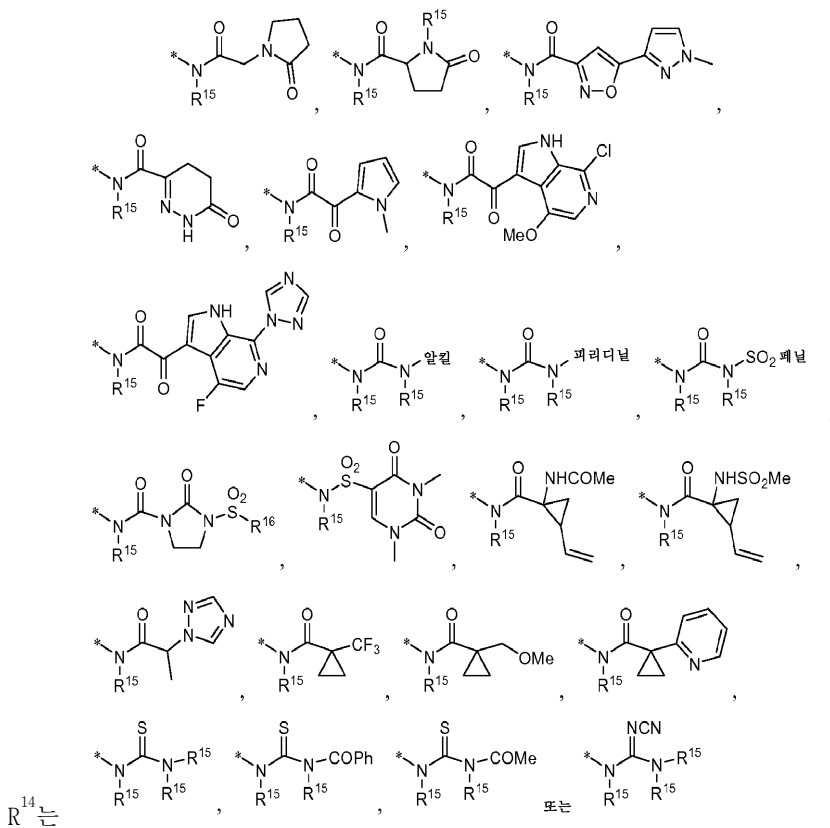
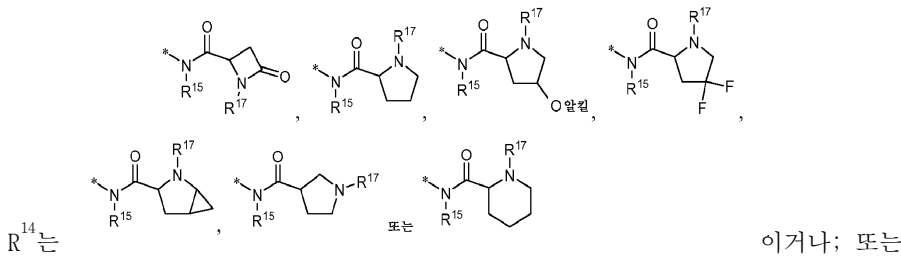
알킬 및 아미노알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

R¹³은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 알킬술폰일이고;

R¹⁴는 N(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)(벤질옥시카르보닐), N(R¹⁵)(알킬옥시카르보닐), N(R¹⁵)(히드록시알킬)옥시카르보닐, N(R¹⁵)(알킬옥시)알킬옥시카르보닐, N(R¹⁵)CO(R¹⁶), N(R¹⁵)(CO(N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)(CO₂CO(N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)CO((N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)CO(CON(R¹⁵)(R¹⁵)알킬), N(R¹⁵)COCO₂(R¹⁵), N(R¹⁵)CO(CO₂(R¹⁵)알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)COCO((N(R¹⁵)(R¹⁵))알킬), N(R¹⁵)CO(N(R¹⁵)₂), N(R¹⁵)SO₂R¹⁶, N(R¹⁵)SO₂(N(R¹⁵)₂) 또는 N(R¹⁵)COAr³이거나; 또는

R¹⁴는 히드록시, 알콕시, (히드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, (R¹⁶CO₂)알콕시 또는 (PhCO₂)알콕시이거나; 또는

R¹⁴는 N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(알콕시알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(히드록시알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(테트라히드로푸라닐)메틸, N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(N,N-디메틸피라졸릴)메틸 또는 N(R¹⁵)CO(Ar⁴)알킬이거나; 또는



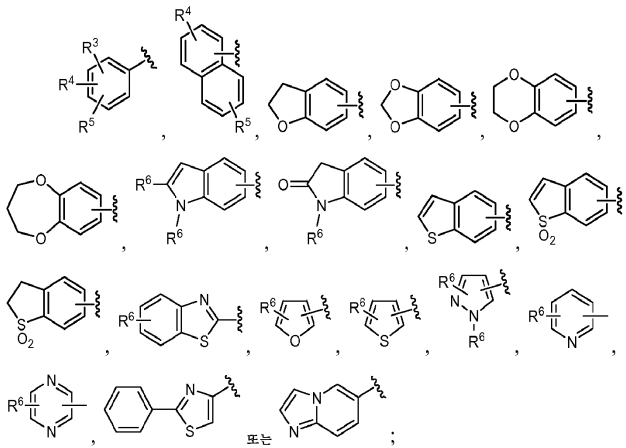
R¹⁵는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는

N(R¹⁵)(R¹⁵)는 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R¹⁰)-피페리디닐, N-(R¹¹)-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴

리닐이며, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 히드록시알킬옥시알킬, 아세트아미도, CO_2R^6 및 $\text{CON}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

R^{16} 은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 테트라히드로피라닐 또는 Ar^3 이고;

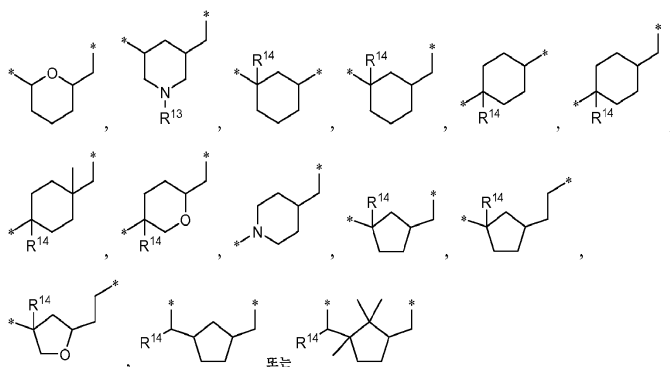
R^{17} 은 수소, 알킬, 알킬CO, 시클로알킬CO, 알킬옥시CO, $\text{CON}(\text{R}^{15})(\text{R}^{15})$, $\text{COCON}(\text{R}^{15})(\text{R}^{15})$, COAr^3 , 알킬 SO_2 , 시클로알킬 SO_2 , 푸라닐 SO_2 , 트리아졸릴 SO_2 또는 N-메틸피롤릴 SO_2 이고;



Ar^2 는 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디닐 또는 히드록시피리디닐이며, 옥소, 할로, 시아노, 벤질, 알킬, 알콕시, $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, CO_2R^6 및 $\text{CON}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

Ar^3 은 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다조피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 페닐이며, 옥소, 할로, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 벤질, 알킬, 할로알킬, $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 및 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{CO}(\text{R}^{16})$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

Ar^4 는 피라졸릴 또는 트리아졸릴이며, CO_2R^6 및 $\text{CON}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;



청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 이 (Ar^1)알킬이고;

R²가 수소, 알킬, 히드록시 또는 알콕시이고;

R³이 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, N(R⁸)(R⁹), N(R⁶)COR⁷, N(R⁶)SO₂R⁷, N(R⁶)CO₂R⁷, N(R⁶)SO₂N(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶, CON(R⁸)(R⁹), SOR⁷, SO₂R⁷, SO₂N(R⁸)(R⁹), PO(OR⁶)₂, R¹² 또는 Ar²이고;

R⁴가 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 N(R⁶)(R⁶)이고;

R⁵가 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 N(R⁶)(R⁶)이고;

R⁶이 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

R⁷이 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

R⁸이 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 디알킬아미노알킬이고;

R⁹가 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 디알킬아미노알킬이거나; 또는

N(R⁸)(R⁹)가 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R¹⁰)-피페리디닐, N-(R¹¹)-피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 또는 디옥소티아지닐이고;

R¹⁰이 수소, 알킬, 히드록시 또는 히드록시알킬이고;

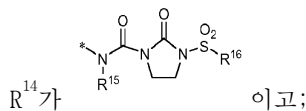
R¹¹이 수소, 알킬, 시클로알킬, COR⁶ 또는 CO₂R⁶이고;

R¹²가 아제티디노닐, 피롤리디노닐, 발레로락타밀, 카프로락타밀, 말레이미도, 옥사졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 트리아졸로닐, N-(R⁶)-디옥소티아졸리디닐 또는 디옥소티아지닐이며, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 알콕시알킬 및 아미노알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

R¹³이 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 알킬술포닐이고;

R¹⁴가 N(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)(벤질옥시카르보닐), N(R¹⁵)(알킬옥시카르보닐), N(R¹⁵)CO(R¹⁶), N(R¹⁵)CO(알킬(N(R¹⁵)₂)), N(R¹⁵)COCO₂(R¹⁵), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)CO(N(R¹⁵)₂), N(R¹⁵)SO₂R¹⁶, N(R¹⁵)SO₂(N(R¹⁵)₂) 또는 N(R¹⁵)COAr³이거나; 또는

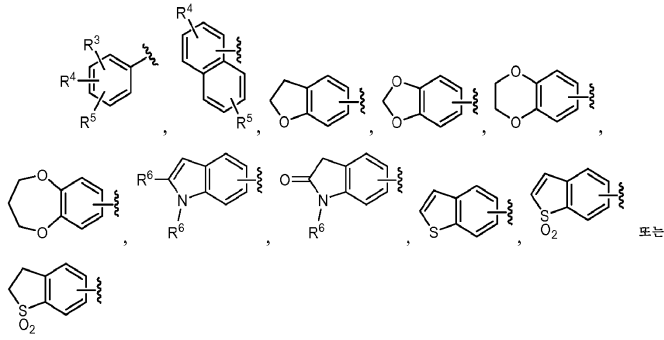
R¹⁴가 히드록시, 알콕시, (히드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, (R¹⁶CO₂)알콕시 또는 (PhCO₂)알콕시이거나; 또는



R¹⁵가 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는

N(R¹⁵)(R¹⁵)가 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R¹⁰)-피페리디닐, N-(R¹¹)-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐이고;

R¹⁶이 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

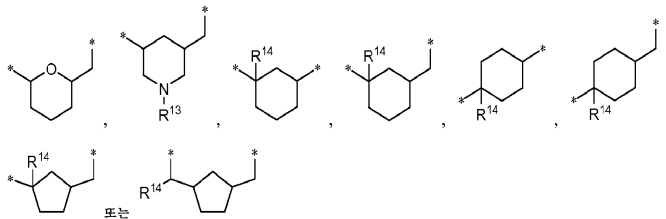


Ar¹이

이고;

Ar²가 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디닐 또는 히드록시피리디닐이며, 옥소, 할로, 시아노, 벤질, 알킬, 알콕시, N(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶ 및 CON(R⁸)(R⁹)로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

Ar³이 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴 또는 피리디닐이며, 옥소, 할로, 알콕시, 시아노, 벤질 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

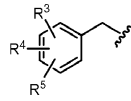


X-Y-Z가

인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

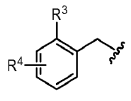
청구항 3



제1항에 있어서, R¹이

인 화합물.

청구항 4



제1항에 있어서, R¹이

이고, R³이 수소 또는 할로가 아닌 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R³이 CON(R⁸)(R⁹), SO₂N(R⁸)(R⁹), 아제티디노닐, 피롤리디노닐, 발레로락타밀, 카프로락타밀, 옥사졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 디옥소티아지닐, N-(R⁶)-디옥소티아졸리디닐 또는 트리아졸릴 (여기서, 트리아졸릴이 0 내지 2개의 알킬 또는 옥소 치환기로 치환됨)인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R³이 할로, CON(R⁸)(R⁹), 옥사졸리디노닐 또는 트리아졸릴 (여기서, 트리아졸릴이 0 내지 2개의 알킬 또는 옥소 치환기로 치환됨)인 화합물.

청구항 7

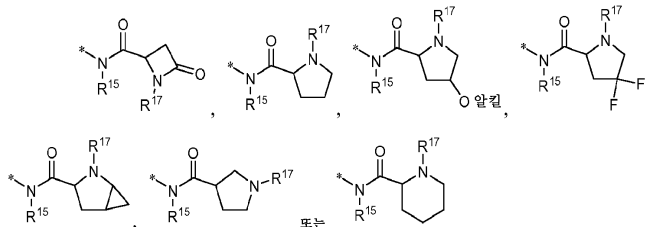
제1항에 있어서, Ar³이 옥사디아졸릴, 피라졸릴 또는 이속사졸릴인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R¹⁴가 N(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)(벤질옥시카르보닐), N(R¹⁵)(알킬옥시카르보닐), N(R¹⁵)(히드록시알킬)옥시카르보닐, N(R¹⁵)(알킬옥시)알킬옥시카르보닐, N(R¹⁵)CO(R¹⁶), N(R¹⁵)(CO(N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)(CO₂CO(N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)CO((N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)CO(CON(R¹⁵)(R¹⁵)알킬), N(R¹⁵)COCO₂(R¹⁵), N(R¹⁵)CO(CO₂(R¹⁵)알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)COCO((N(R¹⁵)(R¹⁵))알킬), N(R¹⁵)CO(N(R¹⁵)₂), N(R¹⁵)SO₂R¹⁶, N(R¹⁵)SO₂(N(R¹⁵)₂) 또는 N(R¹⁵)COAr³이거나; 또는

R¹⁴가 히드록시, 알콕시, (히드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, (R¹⁶CO₂)알콕시 또는 (PhCO₂)알콕시이거나; 또는

R¹⁴가 N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(알콕시알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(히드록시알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(테트라히드로푸라닐)메틸, N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(N,N-디메틸피라졸릴)메틸 또는 N(R¹⁵)CO(Ar⁴)알킬이거나; 또는



R¹⁴가 인

화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

R¹이 (Ar¹)알킬, 알킬, (시클로알킬)알킬, 디페닐알킬, 페녹시알킬, (PhNH)알킬, (메틸피롤리디닐)알킬, (이미다졸릴)알킬, (발레로락타밀)알킬, (테트라히드로푸라닐)알킬, ((플루오로)(메틸)피리디닐)메틸, 페닐시클로프로필 또는 벤질피롤리디닐이고;

R²가 수소이고;

R³이 수소, 할로, 히드록시, 알콕시, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, N(R⁸)(R⁹), N(R⁶)COR⁷, N(R⁶)SO₂R⁷, N(R⁶)CO₂R⁷, N(R⁶)SO₂N(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶, CON(R⁸)(R⁹), SO₂R⁷, SO₂N(R⁸)(R⁹) 또는 Ar²이고;

R⁴가 수소, 할로 또는 알킬이고;

R⁵가 수소, 할로 또는 알킬이고;

R⁶이 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

R⁷이 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

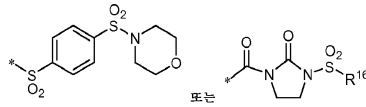
R⁸이 수소 또는 알킬이고;

R⁹가 수소 또는 알킬이거나; 또는

N(R⁸)(R⁹)가 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R¹⁰)-피페리디닐, N-(R¹¹)-피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 또는 디옥소티아지닐이고;

R¹⁰이 수소, 알킬, 히드록시 또는 히드록시알킬이고;

R¹¹이 수소, 알킬, 시클로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 히드록시알콕시알킬, 페닐, 피리디닐, (메틸이미다졸릴)메틸, COR⁶, CO₂R⁶, (히드록시알킬)CO, (알콕시알킬)CO, (테트라히드로푸라닐)CO, (메틸이속사졸릴)CO, (티에닐)CO, (푸라닐)CO, (피리디닐)CO, CON(R⁸)(R⁹), SO₂R⁷, SO₂N(R⁸)(R⁹), (디메틸이속사졸릴)SO₂, ((카르보에톡시)



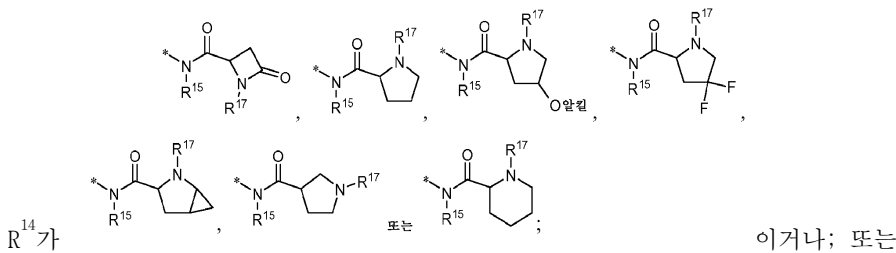
티에닐)SO₂, (메틸이미다졸릴)SO₂, 이고;

R¹³이 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 알킬술포닐이고;

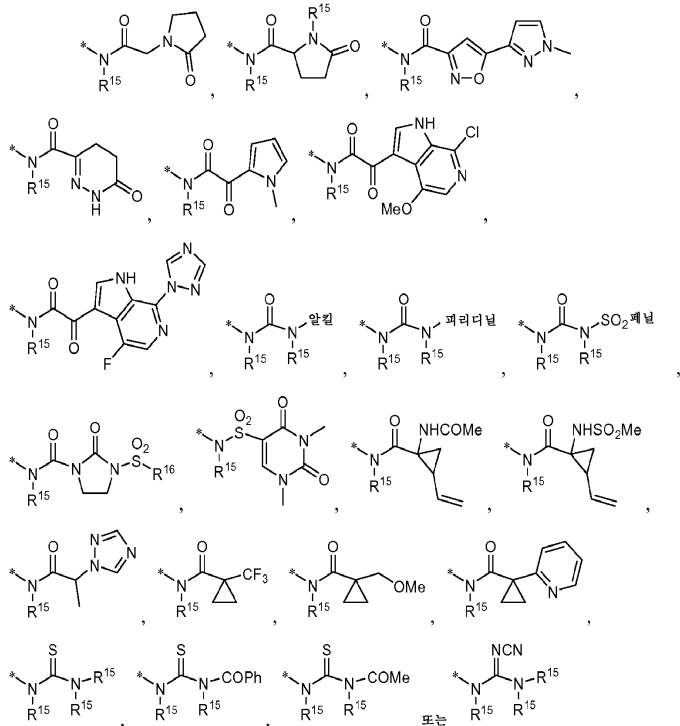
R¹⁴가 N(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)(벤질옥시카르보닐), N(R¹⁵)(알킬옥시카르보닐), N(R¹⁵)((히드록시알킬)옥시카르보닐), N(R¹⁵)((알킬옥시)알킬옥시카르보닐), N(R¹⁵)CO(R¹⁶), N(R¹⁵)(CO(N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)(CO₂CO(N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)CO((N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)CO(CON(R¹⁵)(R¹⁵)알킬), N(R¹⁵)COCO₂(R¹⁵), N(R¹⁵)CO(CO₂(R¹⁵)알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)COCO((N(R¹⁵)(R¹⁵))알킬), N(R¹⁵)CO(N(R¹⁵)₂), N(R¹⁵)SO₂R¹⁶, N(R¹⁵)SO₂(N(R¹⁵)₂) 또는 N(R¹⁵)COAr³이거나; 또는

R¹⁴가 히드록시, 알콕시, (히드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, (R¹⁶CO₂)알콕시 또는 (PhCO₂)알콕시이거나; 또는

R¹⁴가 N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(알콕시알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(히드록시알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)((테트라히드로푸라닐)메틸), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)((N,N-디메틸피라졸릴)메틸) 또는 N(R¹⁵)CO((Ar⁴)알킬)이거나; 또는



R¹⁴가 이거나; 또는



R¹⁴가

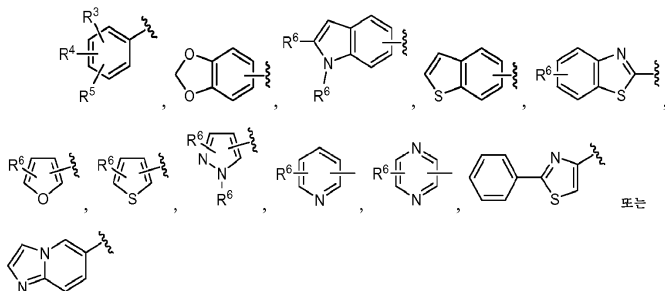
이고;

R¹⁵가 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는

N(R¹⁵)(R¹⁵)가 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R¹⁰)-피페리디닐, N-(R¹¹)-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐이며, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 히드록시알킬옥시알킬, 아세트아미도, CO₂R⁶ 및 CON(R⁸)(R⁹)로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

R¹⁶이 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 테트라히드로피라닐 또는 Ar³ 이고;

R¹⁷이 수소, 알킬, 알킬CO, 시클로알킬CO, 알킬옥시CO, CON(R¹⁵)(R¹⁵), COCON(R¹⁵)(R¹⁵), COAr³, 알킬SO₂, 시클로알킬SO₂, 푸라닐SO₂, 트리아졸릴SO₂ 또는 N-메틸피롤릴SO₂이고;



Ar¹이

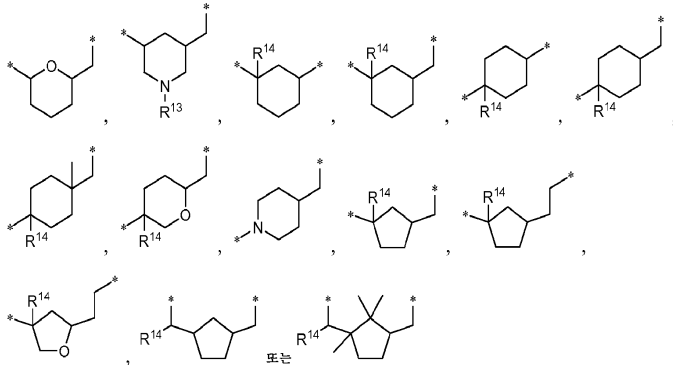
이고;

Ar²가 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디닐 또는 히드록시피리디닐이며, 옥소, 할로, 시아노, 벤질, 알킬, 알콕시, N(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶ 및 CON(R⁸)(R⁹)로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

Ar³이 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다조피리디닐,

퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 페닐이며, 옥소, 할로, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 벤질, 알킬, 할로알킬, $N(R^8)(R^9)$ 및 $N(R^{15})CO(R^{16})$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

Ar^4 가 피라졸릴 또는 트리아졸릴이며, CO_2R^6 및 $CON(R^8)(R^9)$ 로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;



X-Y-Z가

인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

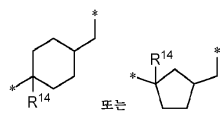
청구항 10

제9항에 있어서, R¹이 (Ar¹)알킬이고, R²가 수소인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R¹⁴가 $N(R^{15})(R^{15})$, $N(R^{15})(\text{벤질옥시카르보닐})$, $N(R^{15})(\text{알킬옥시카르보닐})$, $N(R^{15})((\text{히드록시알킬})\text{옥시카르보닐})$, $N(R^{15})((\text{알킬옥시})\text{알킬옥시카르보닐})$, $N(R^{15})CO(R^{16})$, $N(R^{15})(CO(N(R^{15})_2)\text{알킬})$, $N(R^{15})(CO_2CO(N(R^{15})_2)\text{알킬})$, $N(R^{15})CO((N(R^{15})_2)\text{알킬})$, $N(R^{15})CO(CON(R^{15})(R^{15})\text{알킬})$, $N(R^{15})COCO_2(R^{15})$, $N(R^{15})CO(CO_2(R^{15})\text{알킬})$, $N(R^{15})COCON(R^{15})(R^{15})$, $N(R^{15})COCO((N(R^{15})(R^{15}))\text{알킬})$, $N(R^{15})CO(N(R^{15})_2)$, $N(R^{15})SO_2R^{16}$, $N(R^{15})SO_2(N(R^{15})_2)$ 또는 $N(R^{15})COAr^3$ 인 화합물.

청구항 12



제11항에 있어서, X-Y-Z가

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서,

에탄디아미드, N-[2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N',N'-트리메틸-;

에탄디아미드, N-[2-[[[(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N',N'-트리메틸-;

에탄디아미드, N-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N',N'-트리메틸-;

에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸-;

에탄디아미드, N'-[2-[[[(3-시클로프로필-4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드

록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸-;

에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸-;

8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1,2-디옥소에틸]아미노]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-, (8R,11S)-;

에탄디아미드, N-(2-플루오로에틸)-N'-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N-메틸-;

에탄디아미드, N'-[(8R,11S)-2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸-;

에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸-;

에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸-;

8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1,2-디옥소에틸]아미노]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-;

8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1,2-디옥소에틸]아미노]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-; 및

에탄디아미드, N'-[2-[[[(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸-

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

치료학적 양의 제1항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, HIV 감염의 치료에 유용한 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 출아 또는 성숙 억제제, 및 HIV 인테그라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료 유효량의 1종 이상의 다른 작용제 및 제약상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 16

HIV 감염의 치료가 필요한 환자에게 치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염의 치료 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 출아 또는 성숙 억제제, 및 HIV 인테그라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료 유효량의 1종 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

명세서

기술분야

관련된 출원에 대한 상호 참조

본 출원은 2009년 3월 18일자로 출원된 미국 가출원 일련번호 12/406,268 및 2008년 3월 19일자로 출원된 미국

[0001]

[0002]

가출원 일련번호 61/037,729의 이익을 주장한다.

배경 기술

- [0003] 본 개시내용은 일반적으로 HIV 인테그라제를 억제하고, 인간 DNA로의 바이러스성 통합을 방지하는 신규한 화학식 I의 화합물 (그의 염 포함)에 관한 것이다. 상기 작용은 HIV 감염 및 AIDS 치료에 유용한 화합물을 제조한다. 또한, 본 발명은 HIV에 감염된 것을 치료하기 위한 제약 조성물 및 방법을 포함한다.
- [0004] 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)는 면역계의 파괴 및 생명을 위협하는 기회성 감염의 퇴치의 불가를 특징으로 하는 불치병인 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS)을 유발하는 병원체로서 확인되어 있다. 최근의 통계 (문헌 [UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, December 1998] 참조)는 전 세계 3천 3백만명의 인간이 상기 바이러스에 감염되어 있다는 것을 나타낸다. 이미 감염된 다수의 개인 이외에, 상기 바이러스는 계속 퍼지고 있다. 1998년부터의 추정은 상기 년도에서만 거의 6백만명의 신규 감염을 나타낸다. 동일한 연도에서, 대략 2백 5십만명의 HIV 및 AIDS와 관련된 사망이 있었다.
- [0005] 현재, 감염과 싸울 수 있는 여러 항바이러스성 약물이 있다. 이들 약물은 그들이 표적화하는 바이러스 단백질 및 그의 작용 방식을 기준으로 4가지 부류로 나눌 수 있다. 특히, 사퀴나비어, 인디나비어, 리토나비어, 넬피나비어, 아타자나비어, 다루나비어, 엠프레나비어, 포스엠프레나비어, 로피나비어 및 티프라나비어는 HIV에 의해 발현된 아스파르트릴 프로테아제의 경쟁적 억제제이다. 지도부딘, 디다노신, 스타부딘, 라미부딘, 잘시타빈, 엠트리시티빈, 테노포비어 및 아바카비어는 바이러스성 cDNA 합성을 중단시키는 기질 모방체로서 행동하는 뉴클레오시드 역전사효소 억제제이다. 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제인 네비라핀, 텔라비르딘, 에파비렌즈 및 에트라비린은 비-경쟁적 (또는 무경쟁적) 메카니즘을 통해 바이러스성 cDNA의 합성을 억제한다. 엔푸비르티드 및 마라비로크는 숙주 세포로 바이러스가 침입하는 것을 억제한다. 단독으로 사용된 이들 약물은 바이러스성 복제를 감소시키는데 효과적이다. 바이러스가 모든 알려진 작용제에 대한 내성을 쉽게 발달시키기 때문에, 효과는 일시적일 뿐이다. 그러나, 조합 요법은 여러 환자에서 바이러스 감소 및 내성 발생의 억제 모두에 매우 효과적이라는 것이 증명되어 있다. 조합 요법이 광범위하게 이용가능한 미국에서, HIV-관련된 사망자의 수는 감소하고 있다 (문헌 [Paella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998, 338, 853-860]).
- [0006] 불행히도, 모든 환자가 반응하지는 않으며, 다수가 상기 요법에 실패한다. 사실, 대략 30 내지 50%의 환자가 결국 조합 요법에 실패한다. 대부분의 경우에서의 치료 실패는 바이러스 내성의 발생에 의해 유발된다. 또한, 바이러스 내성은 높은 바이러스 돌연변이 비율과 함께 감염의 절차 동안 HIV-1의 빠른 복제율에 의해 유발된다. 이러한 상황 하에서, 불충분한 약물 효능에 의해 유발된 불완전한 바이러스 억제, 복잡한 약물 요법에 대한 불량한 순응성, 뿐만 아니라 노출에 대한 내인성 약리학적 장벽은 내성이 발생하기 위한 풍족한 토대를 제공한다. 보다 우려되는 것은 심지어 혈장 중 바이러스 수준이 검출가능한 수준 미만 (< 50 카피/ml)으로 떨어진 경우에도 낮은 수준의 복제가 계속된다는 것을 시사하는 최근의 발견이다 (문헌 [Carpenter, C. C.; Cooper, D. A.; Fischl, M. A.; Gatell, J. M.; Gazzard, B. G.; Hammer, S. M.; Hirsch, M. S.; Jacobsen, D. M.; Katzenstein, D. A.; Montaner, J. S.; Richman, D. D.; Saag, M. S.; Schechter, M.; Schooley, R. T.; Thompson, M. A.; Vella, S.; Yeni, P. G.; Volberding, P. A. JAMA 2000, 283, 381-390]). 명백하게, 바람직하게는 내성의 비율을 보다 더 감소시키며 바이러스 복제를 보다 더 억제시키기 위해 다른 바이러스 효소를 표적화하는 신규 항바이러스제가 요구된다.
- [0007] HIV는 역전사효소, 아스파르트릴 프로테아제 및 인테그라제의 3가지 효소를 발현한다. 3가지 모두 AIDS 및 HIV 감염을 치료하기 위해 표적화된다. HIV 인테그라제는 감염 직후 세포에서 회합되는 바이러스의 사전-통합 복합체의 성분이다 (문헌 [Chiu, T.K.; Davies, D.R. Curr. Top. Med. Chem. 2004, 4, 965-977]). 상기 효소는 숙주 게놈으로의 프로바이러스 DNA의 통합을 촉매화하며, 이는 바이러스 감염력에 절대적으로 필요하다. 프로바이러스 클론 내에서 인테그라제의 활성 부위가 돌연변이되면 그가 숙주 염색체로 삽입될 수 없기 때문에 복제될 수 없는 바이러스가 생성된다는 것이 종래 실험에서 밝혀졌다 (문헌 [Englund, G.; Theodore, T.S.; Freed, E.O.; Engleman, A.; Martin, M.A. J. Virol. 1995, 69, 3216-3219]). 선택적 HIV 인테그라제 억제제가 세포 배양물에서 효과적인 항-HIV 활성을 갖는다는 것이 밝혀졌으며 (문헌 [Hazuda, D.J.; Felock, P.; Witmer, M.; Wolfe, A; Stillmock, K.; Grobler, J.A.; Espeseth, A.; Gabryelski, L.; Schleif, W.; Blau, C.; Miller, M.D. Science, 2000, 287, 646-650]), 상기 부류의 억제제가 상이한 부류의 HIV 억제제를 함유하는 조합 요법의 일부로서 매우 효과적임이 명백하다. HIV 인테그라제 억제제인 랄테그라비어 (이센트레스 (ISENTRRESS, 등록 상표))는 48주의 시험 결과에 근거하여 치료 경험 환자에게 사용하는 것이 승인되었다 (문헌 [Cooper, D.A.;

Gatell, J.; Rockstroh, J.; Katlama, C.; Yeni, P.; Lazzarin, A.; Xu, X.; Isaacs, R.; Tepler, H.; Nguyen, B.Y. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA., Feb 3-6, 2008 Abst. 105LB): [Evering, T.H.; Markowitz, M. Drugs Today, 2007, 43, 865-877]). 또한, 제2 인테그라제 억제제인 엘비테그라비어 (GS-9137)는 리토나비어와 함께 (신규진단 (naive) 환자 및 치료 경험 환자에서 부스팅) 성공적인 제II상 시험을 완료하였다 (문헌 [Zolopa, A. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, CA. Feb 25-28, 2007 Abst. 143LB]). 따라서, HIV-1 인테그라제는 신규한 항-HIV-1 치료제를 위한 유망한 표적이다.

[0008] 본 발명은 기술적 이점을 제공한다 (예를 들어, 화합물은 신규하고, HIV 인테그라제를 억제함). 부가적으로, 화합물은, 예를 들어 그의 작용 메카니즘, 결합, 억제 효능, 표적 선택성, 용해도, 안전성 프로파일 또는 생체 이용률 중 하나 이상과 관련하여 제약 용도를 위한 이점을 제공한다.

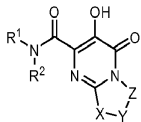
[0009] HIV 인테그라제 억제제는 미국 특허 7,176,196 및 7,173,022, 및 PCT 공보 WO 2004/58756 및 WO 2004/58757에 개시되어 있다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 화학식 I의 화합물 (제약상 허용되는 염 포함), 그의 제약 조성물, 및 HIV 인테그라제를 억제하고 HIV 또는 AIDS에 감염된 것을 치료하는데 있어서의 그의 용도를 포함한다.

[0011] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0012] <화학식 I>



[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] R¹은 (Ar¹)알킬, 알킬, (시클로알킬)알킬, 디페닐알킬, 페녹시알킬, (PhNH)알킬, (메틸피롤리디닐)알킬, (이미다졸릴)알킬, (발레로락타밀)알킬, (테트라히드로푸라닐)알킬, ((플루오로)(메틸)피리디닐)메틸, 페닐시클로프로필 또는 벤질피롤리디닐이고;

[0016] R²는 수소, 알킬, 히드록시 또는 알콕시이고;

[0017] R³은 수소, 할로, 히드록시, 알콕시, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, N(R⁸)(R⁹), N(R⁶)COR⁷, N(R⁶)SO₂R⁷, N(R⁶)CO₂R⁷, N(R⁶)SO₂N(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶, CON(R⁸)(R⁹), SO₂R⁷, SO₂R⁷, SO₂N(R⁸)(R⁹), PO(OR⁶)₂, R¹² 또는 Ar²이고;

[0018] R⁴는 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 N(R⁶)(R⁶)이고;

[0019] R⁵는 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 N(R⁶)(R⁶)이고;

[0020] R⁶은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

[0021] R⁷은 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

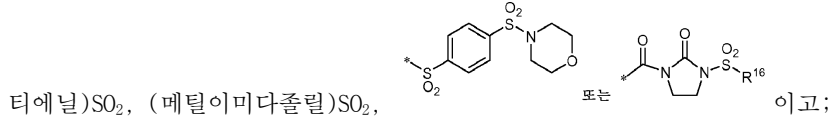
[0022] R⁸은 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 디알킬아미노알킬이고;

[0023] R⁹는 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 디알킬아미노알킬이거나; 또는

[0024] N(R⁸)(R⁹)는 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R¹⁰)-피페리디닐, N-(R¹¹)-피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 또는 디옥소티아지닐이고;

[0025] R¹⁰은 수소, 알킬, 히드록시 또는 히드록시알킬이고;

[0026] R¹¹은 수소, 알킬, 시클로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 히드록시알콕시알킬, 페닐, 피리디닐, (메틸이미다졸릴)메틸, COR⁶, CO₂R⁶, (히드록시알킬)CO, (알콕시알킬)CO, (테트라히드로푸라닐)CO, (메틸이속사졸릴)CO, (티에닐)CO, (푸라닐)CO, (피리디닐)CO, CON(R⁸)(R⁹), SO₂R⁷, SO₂N(R⁸)(R⁹), (디메틸이속사졸릴)SO₂, ((카르보에톡시)



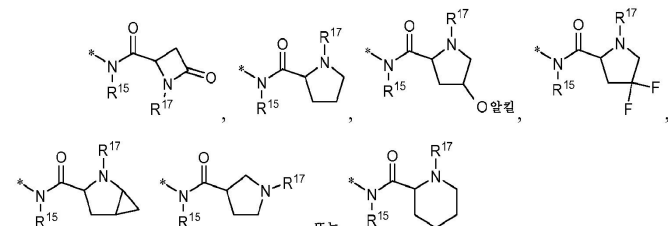
[0027] R¹²는 아제티디노닐, 피롤리디노닐, 발레로락타밀, 카프로락타밀, 말레이미도, 옥사졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 트리아졸로닐, N-(R⁶)-디옥소티아졸리디닐 또는 디옥소티아지닐이며, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 알콕시알킬 및 아미노알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

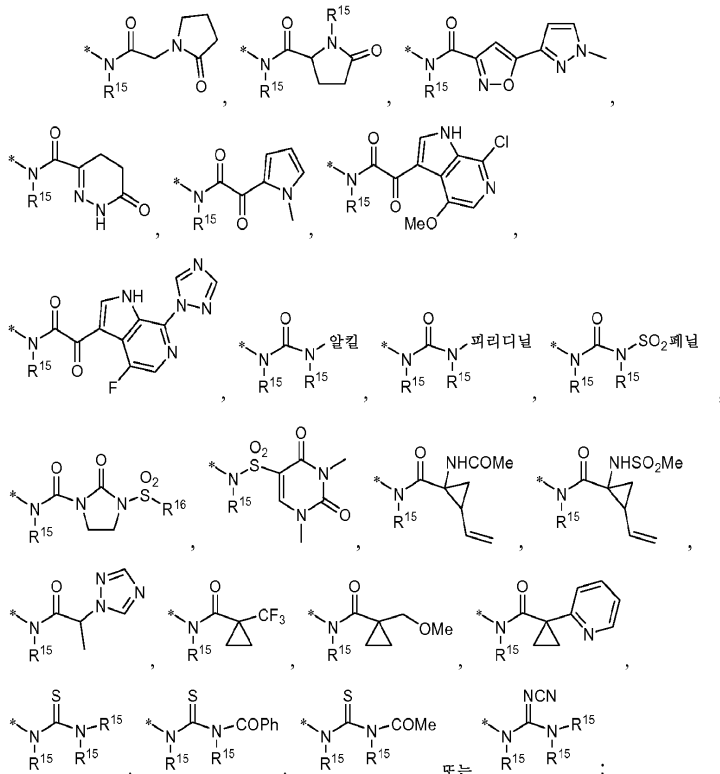
[0028] R¹³은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 알킬술포닐이고;

[0029] R¹⁴는 N(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)(벤질옥시카르보닐), N(R¹⁵)(알킬옥시카르보닐), N(R¹⁵)((히드록시알킬)옥시카르보닐), N(R¹⁵)((알킬옥시)알킬옥시카르보닐), N(R¹⁵)CO(R¹⁶), N(R¹⁵)(CO(N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)(CO₂CO(N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)CO((N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)CO(CON(R¹⁵)(R¹⁵)알킬), N(R¹⁵)COCO₂(R¹⁵), N(R¹⁵)CO(CO₂(R¹⁵)알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)COCO((N(R¹⁵)(R¹⁵))알킬), N(R¹⁵)CO(N(R¹⁵)₂), N(R¹⁵)SO₂R¹⁶, N(R¹⁵)SO₂(N(R¹⁵)₂) 또는 N(R¹⁵)COAr³이거나; 또는

[0030] R¹⁴는 히드록시, 알콕시, (히드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, (R¹⁶CO₂)알콕시 또는 (PhCO₂)알콕시이거나; 또는

[0031] R¹⁴는 N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(알콕시알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(히드록시알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(테트라히드로푸라닐)메틸, N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(N,N-디메틸피라졸릴)메틸 또는 N(R¹⁵)CO(Ar⁴)알킬이거나; 또는

[0032] R¹⁴는  이거나; 또는



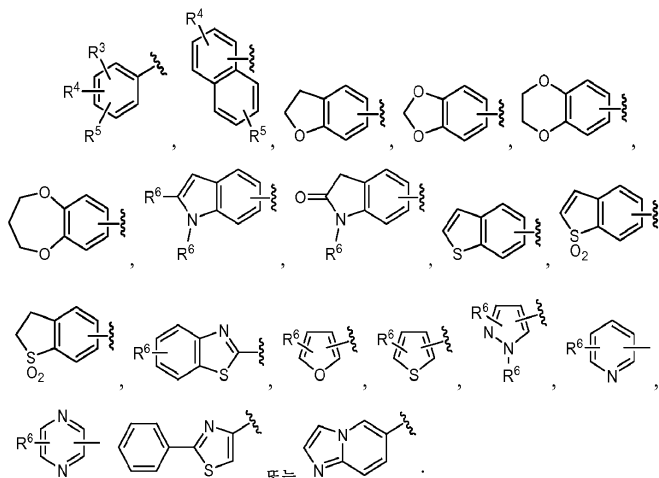
[0033] R^{14} 는 R^{15} 이고;

[0034] R^{15} 는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는

[0035] $N(R^{15})(R^{15})$ 는 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R^{10}) -피페리디닐, $N-(R^{11})$ -피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐이며, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 히드록시알킬옥시알킬, 아세트아미도, CO_2R^6 및 $CON(R^8)(R^9)$ 로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

[0036] R^{16} 은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 테트라히드로피라닐 또는 Ar^3 이고;

[0037] R^{17} 은 수소, 알킬, 알킬CO, 시클로알킬CO, 알킬옥시CO, $CON(R^{15})(R^{15})$, $COCON(R^{15})(R^{15})$, $COAr^3$, 알킬SO₂, 시클로알킬SO₂, 푸라닐SO₂, 트리아졸릴SO₂ 또는 N-메틸피롤릴SO₂이고;



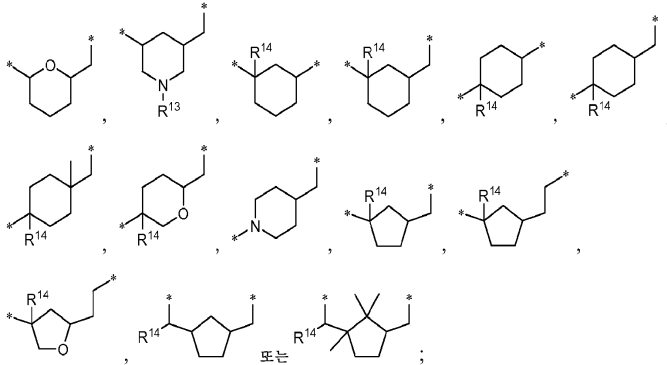
[0038] Ar^1 은 이고;

[0039] Ar^2 는 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디닐 또는 히드록시피리디닐이며,

옥소, 할로, 시아노, 벤질, 알킬, 알콕시, $N(R^8)(R^9)$, CO_2R^6 및 $CON(R^8)(R^9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0040] Ar^3 은 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다조피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 페닐이며, 옥소, 할로, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 벤질, 알킬, 할로알킬, $N(R^8)(R^9)$ 및 $N(R^{15})CO(R^{16})$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0041] Ar^4 는 피라졸릴 또는 트리아졸릴이며, CO_2R^6 및 $CON(R^8)(R^9)$ 로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;



[0042] X-Y-Z는 이다.

[0043] 본 발명의 또다른 측면은

[0044] R^1 이 (Ar^1)알킬이고;

[0045] R^2 가 수소, 알킬, 히드록시 또는 알콕시이고;

[0046] R^3 이 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, $N(R^8)(R^9)$, $N(R^6)COR^7$, $N(R^6)SO_2R^7$, $N(R^6)CO_2R^7$, $N(R^6)SO_2N(R^8)(R^9)$, CO_2R^6 , $CON(R^8)(R^9)$, SOR^7 , SO_2R^7 , $SO_2N(R^8)(R^9)$, $PO(OR^6)_2$, R^{12} 또는 Ar^2 이고;

[0047] R^4 가 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 $N(R^6)(R^6)$ 이고;

[0048] R^5 가 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시 또는 $N(R^6)(R^6)$ 이고;

[0049] R^6 이 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

[0050] R^7 이 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

[0051] R^8 이 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 디알킬아미노알킬이고;

[0052] R^9 가 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 디알킬아미노알킬이거나; 또는

[0053] $N(R^8)(R^9)$ 가 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R^{10})-피페리디닐, N-(R^{11})-피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 또는 디옥소티아지리닐이고;

[0054] R^{10} 이 수소, 알킬, 히드록시 또는 히드록시알킬이고;

[0055] R^{11} 이 수소, 알킬, 시클로알킬, COR^6 또는 CO_2R^6 이고;

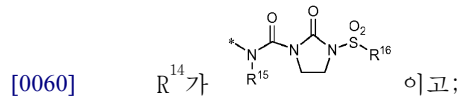
[0056] R^{12} 가 아제티디노닐, 피롤리디노닐, 발레로락타밀, 카프로락타밀, 말레이미도, 옥사졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 트리아졸로닐, N-(R^6)-디옥소티아졸리디닐 또는 디옥소티아지리닐이며, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 알콕시

알킬 및 아미노알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

[0057] R¹³이 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 알킬술폰일이고;

[0058] R¹⁴가 N(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)(벤질옥시카르보닐), N(R¹⁵)(알킬옥시카르보닐), N(R¹⁵)CO(R¹⁶), N(R¹⁵)CO(알킬(N(R¹⁵)₂)), N(R¹⁵)COCO₂(R¹⁵), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)CO(N(R¹⁵)₂), N(R¹⁵)SO₂R¹⁶, N(R¹⁵)SO₂(N(R¹⁵)₂) 또는 N(R¹⁵)COAr³이거나; 또는

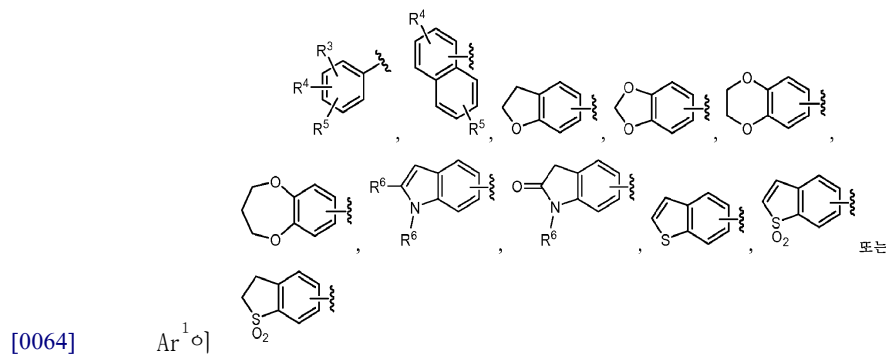
[0059] R¹⁴가 히드록시, 알콕시, (히드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, (R¹⁶CO₂)알콕시 또는 (PhCO₂)알콕시이거나; 또는



[0061] R¹⁵가 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는

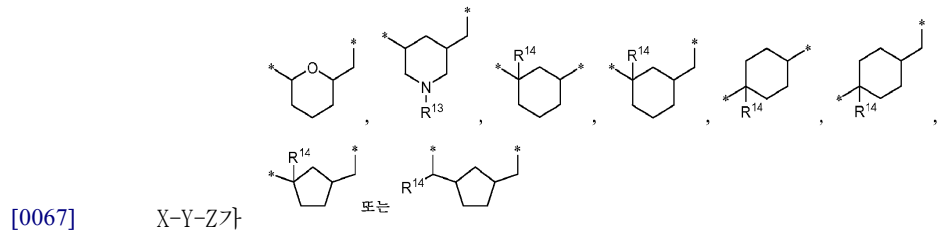
[0062] N(R¹⁵)(R¹⁵)가 함께 아제티딘, 피롤리딘, (R¹⁰)-피페리딘, N-(R¹¹)-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐이고;

[0063] R¹⁶이 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;



[0065] Ar²가 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디닐 또는 히드록시피리디닐이며, 옥소, 할로, 시아노, 벤질, 알킬, 알콕시, N(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶ 및 CON(R⁸)(R⁹)로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0066] Ar³이 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴 또는 피리디닐이며, 옥소, 할로, 알콕시, 시아노, 벤질 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;



[0068] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0069] 본 발명의 또다른 측면은

[0070] R¹이 (Ar¹)알킬, 알킬, (시클로알킬)알킬, 디페닐알킬, 페녹시알킬, (PhNH)알킬, (메틸피롤리디닐)알킬, (이미다

졸릴)알킬, (발레로락타밀)알킬, (테트라히드로푸라닐)알킬, ((플루오로)(메틸)피리디닐)메틸, 페닐시클로프로필 또는 벤질피롤리디닐이고;

[0071] R²가 수소이고;

[0072] R³이 수소, 할로, 히드록시, 알콕시, 시아노, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 할로알콕시, N(R⁸)(R⁹), N(R⁶)COR⁷, N(R⁶)SO₂R⁷, N(R⁶)CO₂R⁷, N(R⁶)SO₂N(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶, CON(R⁸)(R⁹), SO₂R⁷, SO₂N(R⁸)(R⁹) 또는 Ar²이고;

[0073] R⁴가 수소, 할로 또는 알킬이고;

[0074] R⁵가 수소, 할로 또는 알킬이고;

[0075] R⁶이 수소, 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

[0076] R⁷이 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이고;

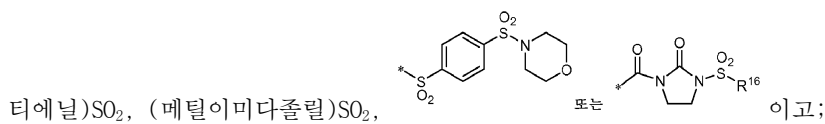
[0077] R⁸이 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 디알킬아미노알킬이고;

[0078] R⁹가 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 디알킬아미노알킬이거나; 또는

[0079] N(R⁸)(R⁹)가 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R¹⁰)-피페리디닐, N-(R¹¹)-피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 또는 디옥소티아지닐이고;

[0080] R¹⁰이 수소, 알킬, 히드록시 또는 히드록시알킬이고;

[0081] R¹¹이 수소, 알킬, 시클로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 히드록시알콕시알킬, 페닐, 피리디닐, (메틸이미다졸릴)메틸, COR⁶, CO₂R⁶, (히드록시알킬)CO, (알콕시알킬)CO, (테트라히드로푸라닐)CO, (메틸이속사졸릴)CO, (티에닐)CO, (푸라닐)CO, (피리디닐)CO, CON(R⁸)(R⁹), SO₂R⁷, SO₂N(R⁸)(R⁹), (디메틸이속사졸릴)SO₂, ((카르보에톡시)



[0082] R¹³이 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 알킬술포닐이고;

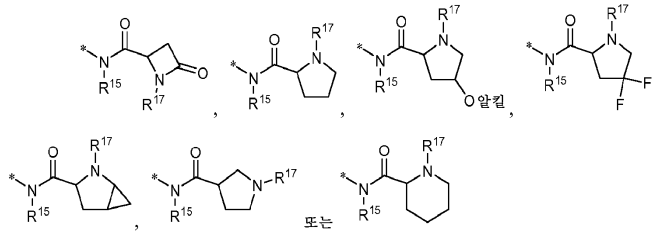
[0083] R¹⁴가 N(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)(벤질옥시카르보닐), N(R¹⁵)(알킬옥시카르보닐), N(R¹⁵)((히드록시알킬)옥시카르보닐), N(R¹⁵)((알킬옥시)알킬옥시카르보닐), N(R¹⁵)CO(R¹⁶), N(R¹⁵)(CO(N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)(CO₂CO(N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)CO((N(R¹⁵)₂)알킬), N(R¹⁵)CO(CON(R¹⁵)(R¹⁵)알킬), N(R¹⁵)COCO₂(R¹⁵), N(R¹⁵)CO(CO₂(R¹⁵)알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(R¹⁵), N(R¹⁵)COCO((N(R¹⁵)(R¹⁵))알킬), N(R¹⁵)CO(N(R¹⁵)₂), N(R¹⁵)SO₂R¹⁶, N(R¹⁵)SO₂(N(R¹⁵)₂) 또는 N(R¹⁵)COAr³이거나; 또는

[0084] R¹⁴가 히드록시, 알콕시, (히드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, (R¹⁶CO₂)알콕시 또는 (PhCO₂)알콕시이거나; 또는

[0085] R¹⁴가 N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(알콕시알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)(히드록시알킬), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)((테트라히드로푸라닐)메틸), N(R¹⁵)COCON(R¹⁵)((N,N-디메틸피라졸릴)메틸) 또는 N(R¹⁵)CO((Ar⁴)알킬)이거나; 또는

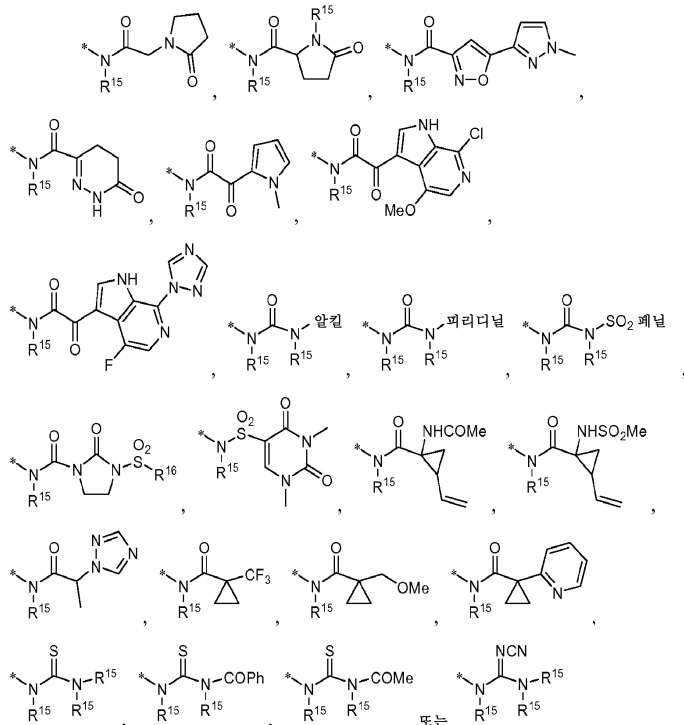
[0086]

R¹⁴가



[0087]

R¹⁴가



[0088]

R¹⁵가 수소, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는

[0089]

N(R¹⁵)(R¹⁵)가 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, (R¹⁰)-피페리디닐, N-(R¹¹)-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐이며, 할로, 히드록시, 알콕시, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 히드록시알킬옥시알킬, 아세트아미도, CO₂R⁶ 및 CON(R⁸)(R⁹)로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

[0090]

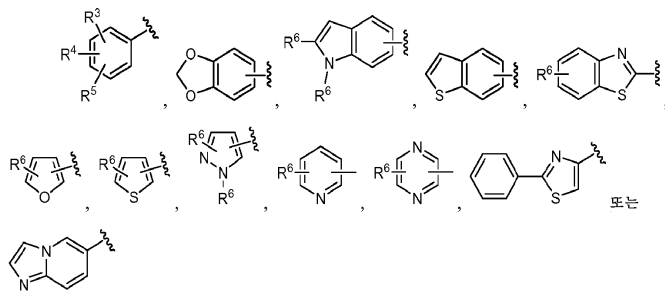
R¹⁶이 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 테트라히드로피라닐 또는 Ar³이고;

[0091]

R¹⁷이 수소, 알킬, 알킬CO, 시클로알킬CO, 알킬옥시CO, CON(R¹⁵)(R¹⁵), COCON(R¹⁵)(R¹⁵), COAr³, 알킬SO₂, 시클로알킬SO₂, 푸라닐SO₂, 트리아졸릴SO₂ 또는 N-메틸피롤릴SO₂이고;

[0092]

Ar¹이



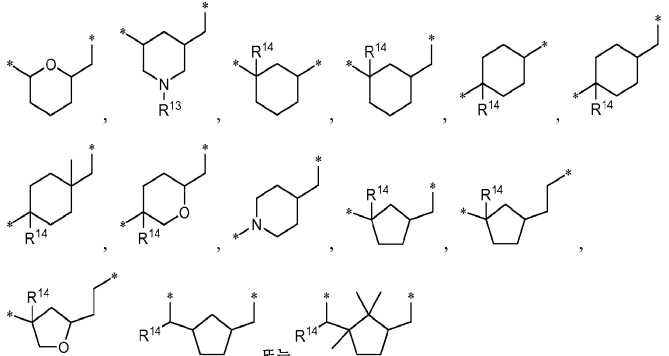
[0093]

Ar²가 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속

사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디닐 또는 히드록시피리디닐이며, 옥소, 할로, 시아노, 벤질, 알킬, 알콕시, $N(R^8)(R^9)$, CO_2R^6 및 $CON(R^8)(R^9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0094] Ar^3 이 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 디아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다조피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 페닐이며, 옥소, 할로, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 벤질, 알킬, 할로알킬, $N(R^8)(R^9)$ 및 $N(R^{15})CO(R^{16})$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0095] Ar^4 가 피라졸릴 또는 트리아졸릴이며, CO_2R^6 및 $CON(R^8)(R^9)$ 로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;



[0097] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0098] 본 발명의 또다른 측면은 R^1 이 (Ar^1)알킬인 화학식 I의 화합물이다.

[0099] 본 발명의 또다른 측면은 R^1 이 (Ar^1)알킬이고, R^2 가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

[0100] 본 발명의 또다른 측면은 R^1 이 인 화학식 I의 화합물이다.

[0101] 본 발명의 또다른 측면은 R^1 이 이고, R^3 이 수소 또는 할로가 아닌 화학식 I의 화합물이다.

[0102] 본 발명의 또다른 측면은 R^2 가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

[0103] 본 발명의 또다른 측면은 R^3 이 R^{12} 인 화학식 I의 화합물이다.

[0104] 본 발명의 또다른 측면은 R^3 이 Ar^2 인 화학식 I의 화합물이다.

[0105] 본 발명의 또다른 측면은 R^3 이 $CON(R^8)(R^9)$, $SO_2N(R^8)(R^9)$, 아제티디노닐, 피롤리디노닐, 발레로락타밀, 카프로락타밀, 옥사졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 디옥소티아지닐, $N-(R^6)$ -디옥소티아졸리디닐 또는 트리아졸릴 (여기서, 트리아졸릴이 0 내지 2개의 알킬 또는 옥소 치환기로 치환됨)인 화학식 I의 화합물이다.

[0106] 본 발명의 또다른 측면은 R^3 이 할로, $CON(R^8)(R^9)$, 옥사졸리디노닐 또는 트리아졸릴 (여기서, 트리아졸릴이 0 내지 2개의 알킬 또는 옥소 치환기로 치환됨)인 화학식 I의 화합물이다.

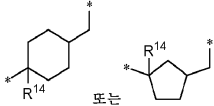
[0107] 본 발명의 또다른 측면은 R^{14} 가 $N(R^{15})(R^{15})$, $N(R^{15})$ (벤질옥시카르보닐), $N(R^{15})$ (알킬옥시카르보닐), $N(R^{15})$ ((히드록시알킬)옥시카르보닐), $N(R^{15})$ ((알킬옥시)알킬옥시카르보닐), $N(R^{15})CO(R^{16})$, $N(R^{15})(CO(N(R^{15})_2)알킬)$,

$N(R^{15})(CO_2CO(N(R^{15})_2)알킬)$, $N(R^{15})CO((N(R^{15})_2)알킬)$, $N(R^{15})CO(CON(R^{15})(R^{15})알킬)$, $N(R^{15})COCO_2(R^{15})$, $N(R^{15})CO(CO_2(R^{15})알킬)$, $N(R^{15})COCON(R^{15})(R^{15})$, $N(R^{15})COCO((N(R^{15})(R^{15}))알킬)$, $N(R^{15})CO(N(R^{15})_2)$, $N(R^{15})SO_2R^{16}$, $N(R^{15})SO_2(N(R^{15})_2)$ 또는 $N(R^{15})COAr^3$ 인 화학식 I의 화합물이다.

[0108] 본 발명의 또다른 측면은 R^{14} 가 $N(R^{15})COCON(R^{15})(R^{15})$ 인 화학식 I의 화합물이다.

[0109] 본 발명의 또다른 측면은 Ar^2 가 테트라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐 또는 피롤릴이며, 할로 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물이다.


[0110] 본 발명의 또다른 측면은 Ar^3 이 옥사디아졸릴, 피라졸릴 또는 이속사졸릴인 화학식 I의 화합물이다.

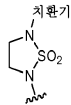
[0111] 본 발명의 또다른 측면은 X-Y-Z가  인 화학식 I의 화합물이다.


발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112] 화학식 I의 화합물에 대해, 모든 경우의 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, Ar^1, Ar^2, Ar^3, Ar^4$ 및 X-Y-Z를 비롯한 가변 치환기의 범위는 임의의 다른 경우의 가변 치환기의 범위와 독립적으로 사용될 수 있다. 이로써, 본 발명은 다른 측면들의 조합을 포함한다.

[0113] 달리 명시하지 않는다면, 이들 용어는 하기 의미를 갖는다. "알킬"은 1개 내지 6개 탄소로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. "알케닐"은 하나 이상의 2중 결합을 갖는 2개 내지 6개 탄소로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. "알키닐"은 하나 이상의 3중 결합을 갖는 2개 내지 6개 탄소로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. "시클로알킬"은 3개 내지 7개 탄소로 구성된 모노시클릭 고리계를 의미한다. "할로알킬" 및 "할로알콕시"에는 모노할로 내지 퍼할로의 모든 할로겐화된 이성질체가 포함된다. 탄화수소 잔기를 갖는 용어 (예를 들어, 알콕시)에는 탄화수소 부분에 대한 직쇄 및 분지쇄 이성질체가 포함된다. 괄호형 및 다중괄호형 용어는 당업자들에게 결합 관계를 명확하게 하려는 의도이다. 예를 들어, ((R)알킬)과 같은 용어는 치환체 R로 추가로 치환된 알킬 치환체를 의미한다.

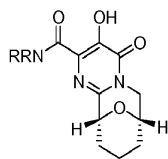
[0114] "디옥솔라닐페닐"은  를 의미한다.

[0115] "디옥소티아졸리디닐"은  를 의미한다.

[0116] "디옥소티아지닐"은  를 의미한다.

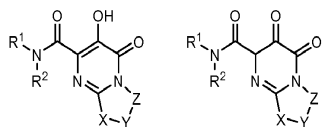
[0117] 본 발명에는 화합물의 모든 제약상 허용되는 염 형태가 포함된다. 제약상 허용되는 염은 반대 이온이 화합물의 생리학적 활성 또는 독성에 유의하게 기여하지 않으며, 그 자체로 약리학적 등가물로서 작용하는 것이다. 이러한 염은 상업적으로 입수가 가능한 시약을 사용하여 통상적인 유기 기법에 따라 제조될 수 있다. 몇몇 음이온성 염 형태에는 아세테이트, 아시스트레이트, 베실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코우로네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로요오다이드, 요오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 크시노포에이트가 포함된다. 몇몇 양이온성 염 형태에는 암모늄, 알루미늄, 벤자틴, 비스무트, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐시클로헥실아민, 피페라진, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연이 포함된다.

[0118] 본 발명의 몇몇 화합물은 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명에는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 비롯한 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 포함된다. 입체이성질체의 제조 및 분리 방법은 당업계에 알려져 있다. 입체이성질체 형태의 한가지 예가 하기 나타나 있다.



[0119]

[0120] 본 발명에는 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 포함된다. 호변이성질체 쌍의 예가 하기 나타나 있다.



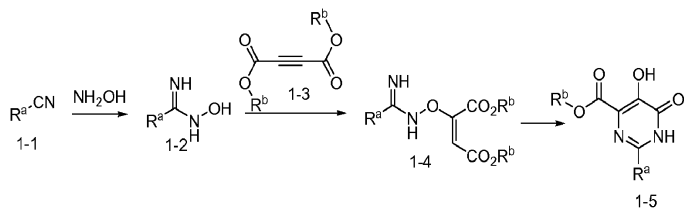
[0121]

[0122] **합성 방법**

[0123] 화합물은 하기 기재된 것 및 당업자에 의한 변형을 비롯한 당업계에 공지되어 있는 방법에 의해 제조할 수 있다. 몇몇 시약 및 중간체는 당업계에 알려져 있다. 다른 시약 및 중간체는 쉽게 입수가 가능한 물질을 사용하여 당업계에 공지되어 있는 방법에 의해 제조할 수 있다. 하기 방법은 설명의 목적을 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 당업자들은, 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 적절하게 치환된 피리미딘은 헤테로사이클의 합성에 이용할 수 있는 수많은 방법이 존재하며, 그의 합성이 하기 실시예에 제공된 방법에 제한되지 않는다는 것을 인지하고 있을 것이다. 예를 들어, 하나의 이러한 방법이 하기 반응식 I에 나타나 있고, 이는 문헌 [Journal of Heterocyclic Chemistry (1979), 16(7), 1423-4]에서 보고된 바와 유사하다. 이 반응식에서, 알킬- 또는 아릴니트릴 1-1을 히드록시아민과 합하여 중간체 1-2를 형성하고, 이어서 이를 디알킬-부티노에이트 1-3과 반응시켜 중간체 1-4를 형성한다. 고온에서, 자일렌을 환류시키는 것과 같이 중간체 1-4를 재정렬 반응시켜 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 헤테로사이클 1-5를 수득하고, 이를 본 발명의 일부 화합물을 합성하기 위한 진행된 중간체로서 사용할 수 있다. 화합물의 합성을 기재하는데 사용한 가변기 (예를 들어, 번호가 매겨진 "R" 치환기)는 단지 화합물의 제조 방법을 예시하기 위한 의도일 뿐이며, 청구범위 또는 명세서의 다른 부분에서 사용된 가변기와 혼동해서는 안 된다.

[0124] 반응식에 사용된 약어는 일반적으로 당업계에서 사용되는 관례를 따른다. 본 명세서 및 실시예에 사용된 화학적 약어는 하기와 같이 정의된다: "NaHMDS" - 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드; "DMF" - N,N-디메틸포름아미드; "MeOH" - 메탄올; "NBS" - N-브로모숙신이미드; "Ar" - 아릴; "TFA" - 트리플루오로아세트산; "LAH" - 수소화리튬알루미늄; "BOC", "DMSO" - 디메틸설폭사이드; "h" - 시간; "rt" - 실온 또는 체류 시간 (문맥에 지시될 것임); "min" - 분; "EtOAc" - 에틸 아세테이트; "THF" - 테트라히드로푸란; "EDTA" - 에틸렌디아민테트라아세트산; "Et₂O" - 디에틸 에테르; "DMAP" - 4-디메틸아미노피리딘; "DCE" - 1,2-디클로로에탄; "ACN" - 아세토니트릴; "DME" - 1,2-디메톡시에탄; "HOBT" - 1-히드록시벤조트리아졸 수화물; "DIEA" - 디이소프로필에틸아민, "Nf" - CF₃(CF₂)₃SO₂-; 및 "TMOF" - 트리메틸오르토포르메이트.

[0125] <반응식 I>

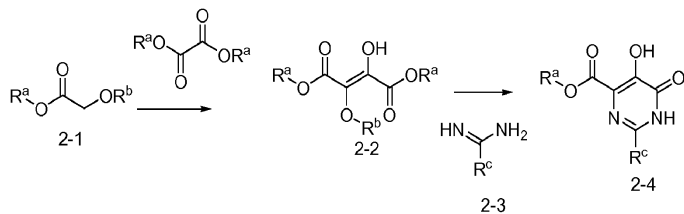


[0126]

[0127] 하기 반응식 II는 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 헤테로사이클릭체를 생성하기 위한 별법의 방법을 설명하며, 이는 문헌 [Inorganic Chemistry (2001), 40(26), 6746-6756]의 절차로부터 설계되었다. 이 반응식에서, 글리콜산의 치환된 유도체인 2-1을 클라이젠 (Claisen) 축합 조건하에 (문헌 [Org. React. 1, 266-322 (1942)]; [Modern Synthetic Reactions (W. A. Benjamin, Menlo Park, California, 2nd ed.,

1972) pp 734-746], [J. Chem. Educ. 56, 721 (1979)]; [J. Am. Chem. Soc. 103, 1338 (1981)]; [Comp. Org. Syn. 2, 795-805 (1991)] 옥살산의 디에스테르와 반응시켜, 중간체 2-2를 생성한다. 상기 중간체를 가열하여 아미딘 2-3과 합하여 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 헤테로사이클 2-4를 수득할 수 있다.

[0128] <반응식 II>

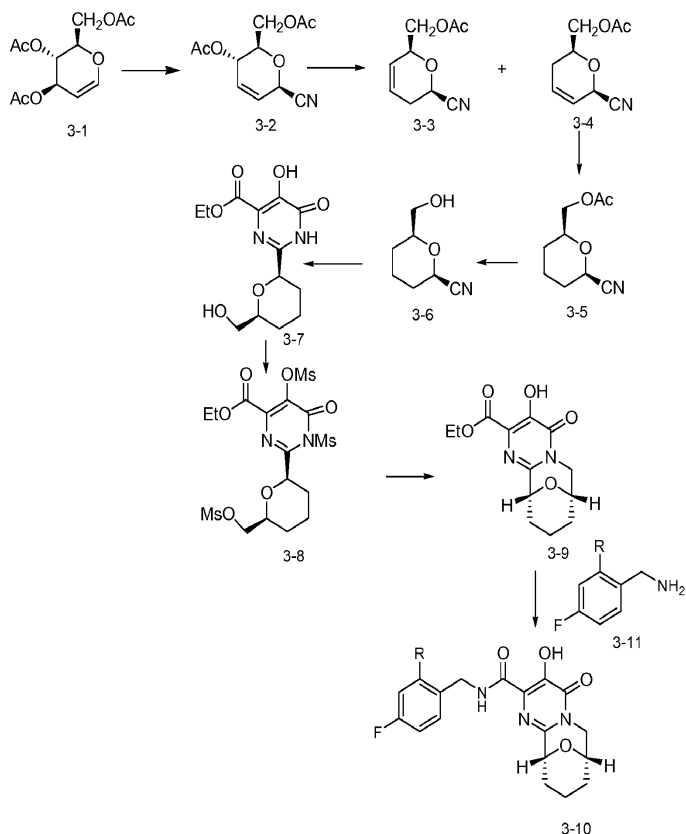


[0129]

[0130]

하기 반응식 III에서, 당업자에게 공지되어 있는 합성 절차, 예를 들어 문헌 [Carbohydrate Research (1982), 108(2), 229-35]에 기재되어 있는 방법을 이용하여 피아실화된 글리코시드 3-1을 중간체 3-2로 전환시킬 수 있다. 그에 이어서, 문헌 [Journal of Organic Chemistry (1988), 53(16), 3723-31]에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 C-4에서 아세톡시기를 제거함으로써 화합물 3-3과 3-4의 혼합물을 수득하고, 이를 수소화시켜 중간체 3-5를 생성할 수 있다. 3-5의 아세틸 기를 당업자에게 친숙한 통상적 조건을 이용하여 제거할 수 있다. 3-7의 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 고리를 반응식 I에 기재한 바와 같이 합성할 수 있다. 이어서, 중간체 3-7을 3 이상의 당량의 메탄술폰닐 클로라이드 및 디이소프로필-에틸아민으로 처리하여 3-8을 수득하고, 이를 염기, 예컨대 K_2CO_3 으로 처리하는 경우 가교 트리시클릭-융합된 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 주형 3-8이 생성된다. 상기 중간체를 당업자에게 친숙한 표준 아미드 결합 형성 절차 절차를 이용하여 상응하는 아미드 3-10으로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, 한 방법에서 중간체 3-9를 아민 3-11 및 염기 (예컨대, 트리에틸아민)과 합하고, 혼합물을 가열하여, 에스테르 결합의 아미노분해를 달성할 수 있다. 또다른 방법에서, 보호기 (예컨대, 벤질) 또는, 예를 들어 문헌 [Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc. 2007, Hoboken New Jersey]에 언급된 것과 같은 기를 사용하여 3-9의 히드록실기를 변형시킨다. 그에 이어서, 에스테르를 상응하는 카르복실산으로 가수분해하고, 아미드 결합 형성 시약, 예컨대 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-비스(펜타메틸렌)우로늄 헥사플루오로포스페이트, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 메티오다이드, 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 당업자에게 친숙한 다른 아미드 결합 형성 시약을 사용하여 이를 아민 3-11과 커플링시킨다. 그에 이어서, 보호기를 제거하여 3-10을 생성한다.

[0131] <반응식 III>

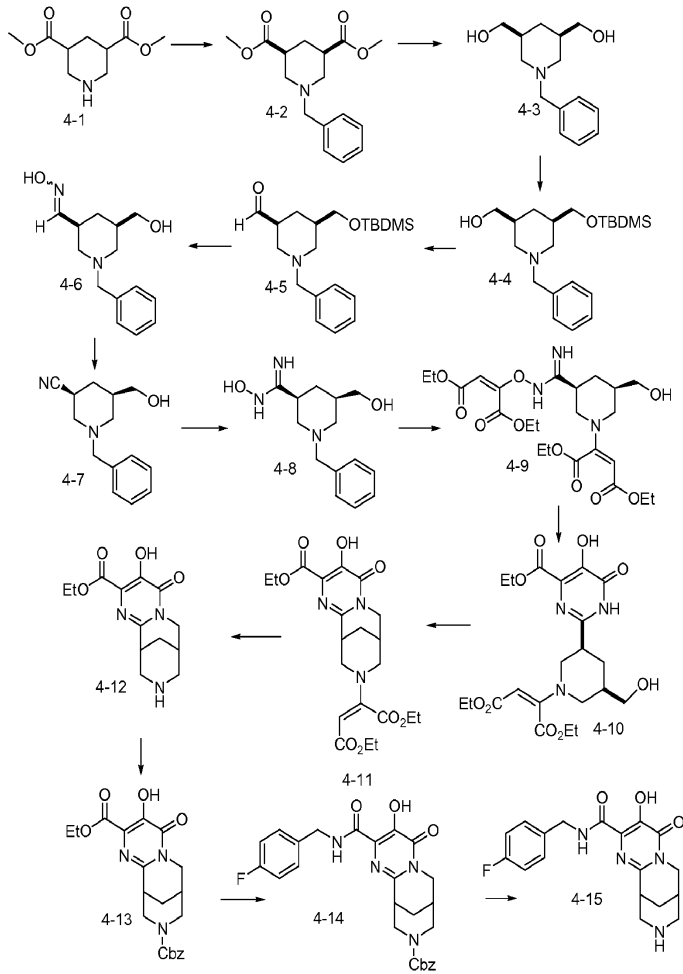


[0132]

[0133]

하기 반응식 IV에서, 중간체 4-1 (문헌 [Tetrahedron Letters (1994), 35(26), 4515-18] 및 상기 문헌에 인용된 참고문헌)을 염기, 예컨대 K_2CO_3 의 존재하에 벤질 브로마이드와 반응시켜, N-벤질 유도체 4-2 (문헌 [Synth. Commun. 1997, 27 (1), 69-71])를 형성한다. 당업자는 4-2에 부착된 벤질기가 보호기로서 작용하며, 그 위치에 다른 질소 보호기가 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 디에스테르 4-2를 수소화리튬알루미늄으로 처리하여, 비스-알코올 4-3을 형성한다. 상기 중간체를 1 몰 당량의 tert-부틸디페닐실릴 클로라이드 및 수소화나트륨으로 처리하여 보호된 중간체 4-3을 형성한다. 스웬 (Swern) 반응 조건 (문헌 [Tetrahedron 34, 1651 (1978)])을 이용하여 상기 중간체를 처리함으로써, 중간체 4-5를 수득한다. 당업자는, 예컨대 문헌 [Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Second Edition, Richard C. Larock, John Wiley and Sons, 1999, New York, NY]에 기재된 것과 같은 다양한 절차를 이용하여 알코올을 알데히드로 전환시킬 수 있음을 인지할 것이다. 알데히드 4-5를 히드록실아미드와 축합하여 중간체 4-6을 형성한 후, 이를 니트릴 4-7로 변환시킬 수 있다. 당업자는 다양한 방법을 이용하여 중간체를 변환시킬 수 있음 (예컨대, 4-6을 4-7로)을 인지할 것이다. 예를 들어, 문헌 [Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, Alan R. Katritzky, Otho Meth-Cohn, and Charles W. Rees, Elsevier, 1995]을 참조한다. 상기 중간체를 히드록실아민에 이어서 디알킬-부티노에이트로 처리하여 중간체 4-9를 생성한다. 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로 피리미딘-4-카르복실레이트 헤테로사이클의 형성 및 가교 트리시클릭 융합된 고리계의 형성을 위한 고리화를 상기 반응식에 기재한 바와 같이 수행하여, 중간체 4-11을 수득할 수 있다. 4-11의 질소 원자에 부착된 에틸렌-디카르복실레이트기를 산성 조건하에 제거할 수 있다. 이어서, 벤질클로로포르메이트 및 디이소프로필디에틸아민을 사용하여 질소를 상응하는 벤질카르바메이트 (Cbz)로 보호함으로써, 4-13을 수득한다. 4-14를 형성하기 위한 amid화를 상기 기재한 바와 같이 달성할 수 있으며, 그에 이어서 Cbz-보호기를 제거하여 4-15를 생성한다.

[0134] <반응식 IV>

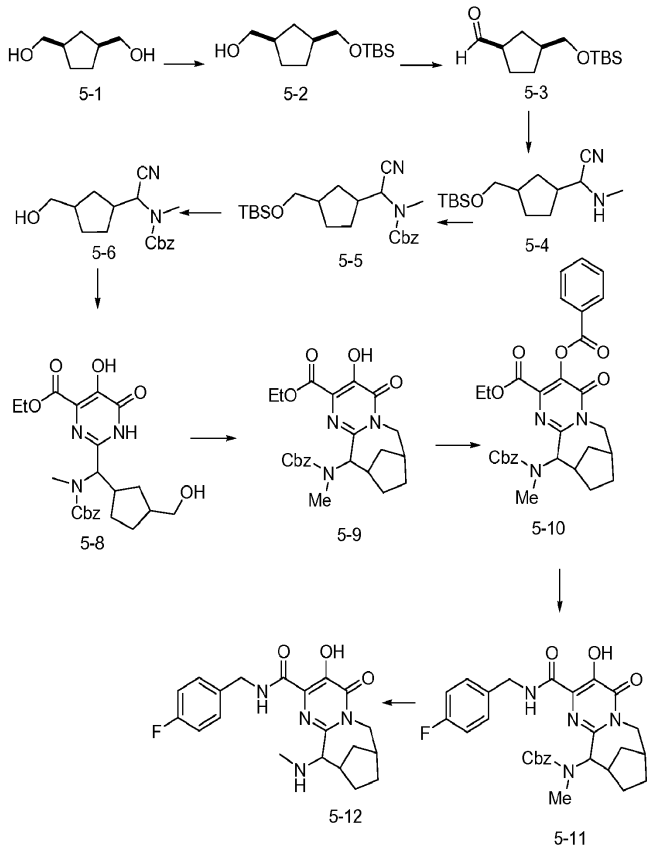


[0135]

[0136]

하기 반응식 V에서, 디올 5-1 (문헌 [Tetrahedron Letters (1971), (39), 3587-9; Journal of Organic Chemistry (1975), 40(17), 2488-95])을 수소화나트륨의 존재하에 tert-부틸 디메틸실릴클로라이드로 처리하여, 중간체 5-2를 수득한다. 상기 기재한 것과 유사하게 상기 화합물을 스원 조건하에 산화시켜, 알데히드 5-3을 수득한다. 5-3을 메탄올 중 시안화칼륨 및 메틸아민과 반응시켜 중간체 5-4를 합성할 수 있다. 질소기를 상응하는 Cbz-유도체로 보호한 후, tert-부틸실릴 보호기를 제거하여, 중간체 5-6을 생성할 수 있다. 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 헤테로사이클을 형성하고, 고리화시켜 상기 반응식에 기재한 바와 같이 가교 트리시클릭 융합된 고리계를 형성함으로써, 중간체 5-9를 수득한다.

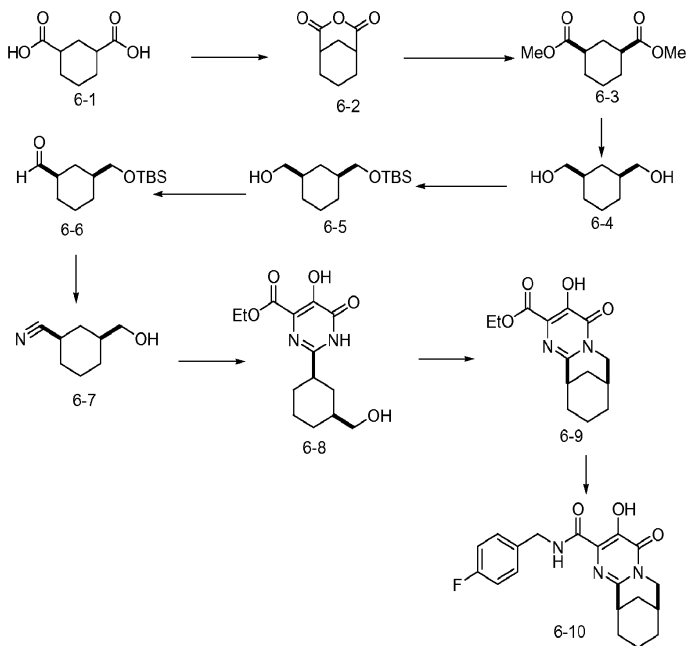
[0137] <반응식 V>



[0138]

[0139] 하기 반응식 VI에는 본 발명의 화합물의 합성을 위한 또다른 방법이 기재되어 있다. 이 방법에서, 중간체 6-1을 무수물 6-2를 통해 상응하는 디에스테르 6-3으로 전환시킨다. 당업자에게 친숙한 절차를 이용하여 에스테르르기를 환원시켜 중간체 6-4의 생성을 달성할 수 있다. 상기 반응식에 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여 중간체 6-4로부터 최종 화합물 6-10을 합성하는 후속 단계를 달성할 수 있다.

[0140] <반응식 VI>

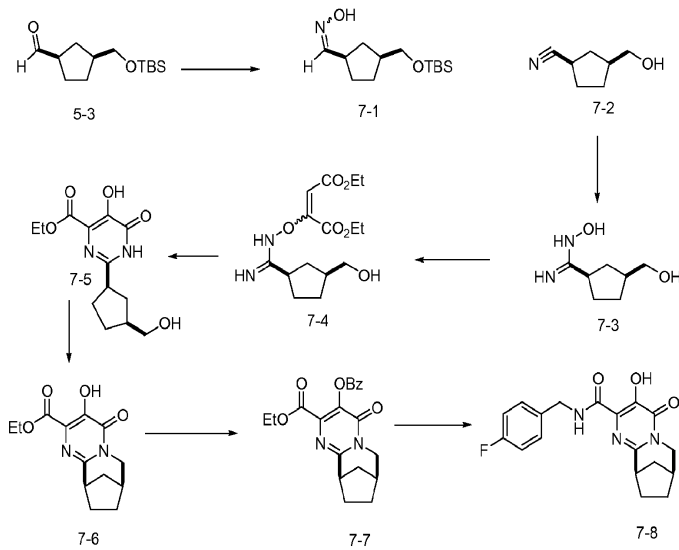


[0141]

[0142] 하기 반응식 VII에서, 중간체 5-3을 히드록실아민과 반응시켜 7-1을 형성하고, 중간체 4-7의 합성에 대해 상기 반응식 IV에 기재한 바와 같이 상응하는 니트릴 7-2로 전환시킨다. 상기 반응식에 기재한 것과 유사한 방법을

이용하여 화합물 7-8의 합성을 달성할 수 있다.

[0143] <반응식 VII>

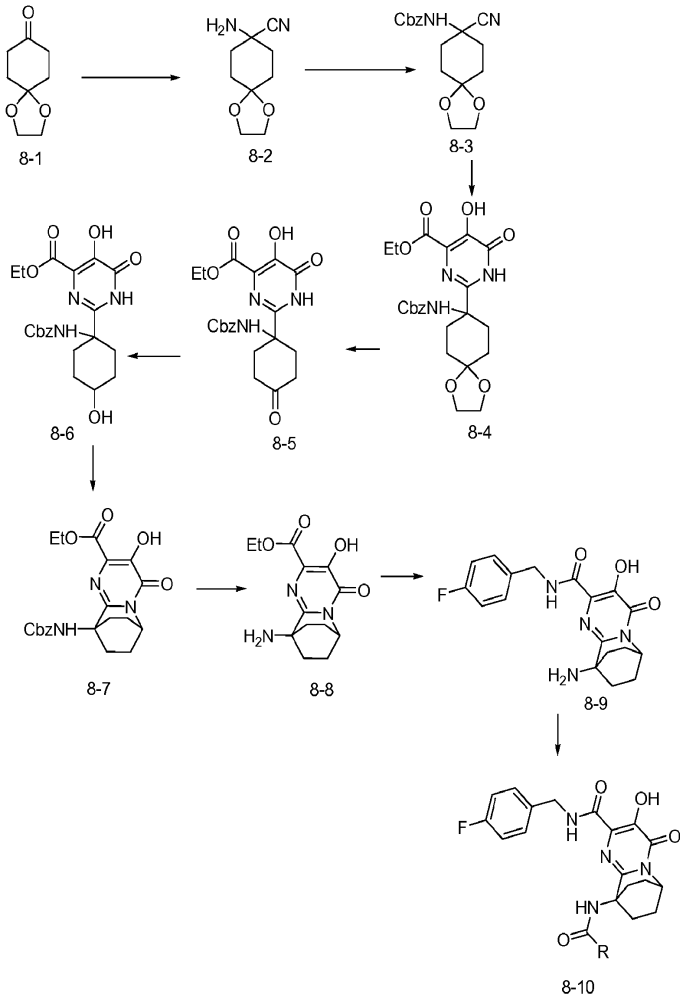


[0144]

[0145]

하기 반응식 VIII에서, 중간체 8-1을 스트레커 (Strecker) 반응 조건하에 (문헌 [Greenstein, M. Winitz, Chemistry of the Amino Acids vol. 3 (New York, 1961) pp 698-700], [G. C. Barrett, Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids (Chapman and Hall, New York, 1985) pp 251, 261]) 처리하여, 아미노 니트릴 8-2를 생성한다. 아미노-기를 상응하는 Cbz-유도체로 보호한 후, 니트릴을 히드록실아민 및 디에틸 부트-2-인디오에이트로 순차적으로 처리하여 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 헤테로사이클을 형성하고, 이어서 자일렌 중에서 가열한다. 시클릭 케탈 보호기를 산성 조건하에 가수분해하여 케톤 8-5를 수득할 수 있고, 이어서 NaBH₄를 사용하여 이를 환원시킴으로써 중간체 8-6을 생성한다. 상기 중간체를 먼저 메탄 술포닐 클로라이드/트리에틸아민으로 처리하여 고리화시킴으로써 중간체 8-7의 형성을 달성하고, 이어서 탄산세슘으로 처리하여 히드록실기의 메실화를 이룰 수 있다. Cbz-기를 표준 조건하에 가수분해적으로 제거하여 중간체 8-8을 생성한다. 상기 기재한 방법을 이용하여 상응하는 4-플루오로벤질아미드의 형성을 달성할 수 있다. 이어서, 중간체 8-9를 아마이드 결합 형성 시약의 존재하에 활성화된 카르복실산, 예컨대 산 클로라이드, 또는 카르복실산으로 처리하여 화합물 8-10을 수득한다.

[0146] <반응식 VIII>

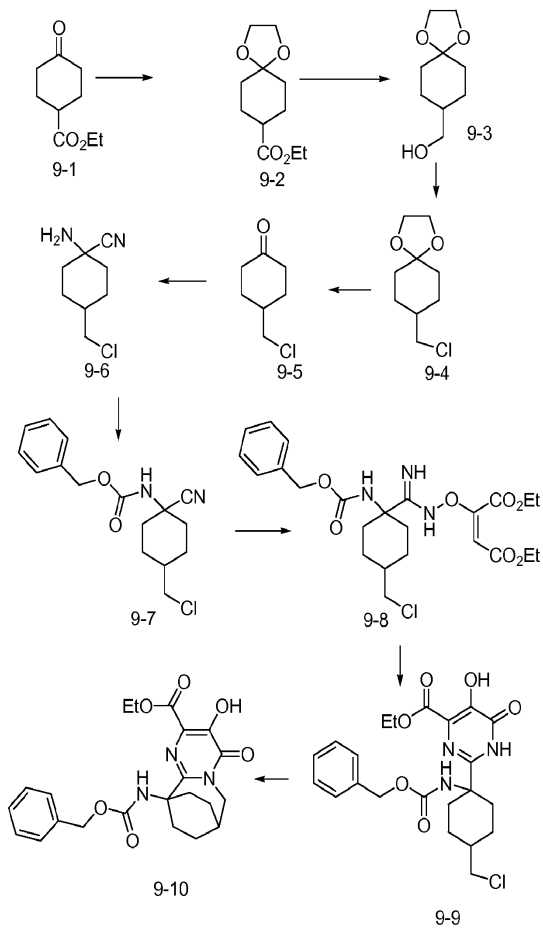


[0147]

[0148]

하기 반응식 IX는 중간체 9-10의 합성을 위한 방법을 설명한다. 제1 단계의 순서에서, 화합물 9-1을 에탄 1,2-디올 및 톨루엔 술폰산으로 처리하여 중간체 9-2를 수득한다. 수소화리튬알루미늄을 사용하여 9-2의 카르복실 에스테르기를 환원시켜, 9-3을 수득한다. 상기 중간체를 SOCl₂로 처리하여 클로라이드 유도체 9-4를 생성한다. 당업자는 알코올기를 클로라이드로 치환하는 것에 대한 수많은 방법이 존재한다는 것을 인지할 것이며, 그 중 일부는 문헌 [Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Second Edition, Richard C. Larock, John Wiley and Sons, 1999, New York, NY]에서 찾아볼 수 있다. 중간체 9-4의 시클릭 케탈기를 가수분해하여 케톤 9-5를 생성하고, 이를 상기 반응식에 기재한 바와 같이 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 유도체 9-9로 얻을 수 있다. 염기성 조건 하에, 클로라이드기의 친핵성 대체를 통해 트리시클릭 고리계를 형성한다. 화합물 9-10은 본 발명의 화합물의 합성에서 진행된 중간체로서 작용할 수 있다.

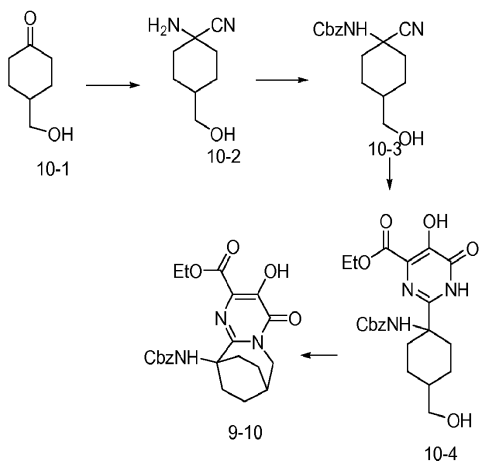
[0149] <반응식 IX>



[0150]

[0151] 중간체 9-10의 합성을 위한 또다른 방법이 하기 반응식 X에 나타나 있다. 반응식 X에서, 화합물 10-1을 상업적으로 입수가능한 에틸 4-옥소시클로헥산카르복실레이트로부터 문헌 [Journal of Organic Chemistry 1997, 62, 5284-5292]에 기재된 일반적 절차에 따라 제조할 수 있다. 상기 반응식에 기재한 것과 유사한 스트레커 반응으로 아미노-니트릴 중간체 10-2를 생성하고, 이를 N-보호된 중간체 10-3으로 진행시킨다. 상기 화합물을 히드록실아민에 이어서 디에틸 부트-2-인디오에이트로 처리하고, 자일렌 중에서 가열하여 10-4를 수득한다. 메탄 술폰 포닐 클로라이드를 사용한 알코올의 활성화에 이어서 피리미디논 질소-기에 의한 고리 닫기 친핵성 공격을 통해 상기에서와 같이 최종 고리화 반응을 수행할 수 있다.

[0152] <반응식 X>

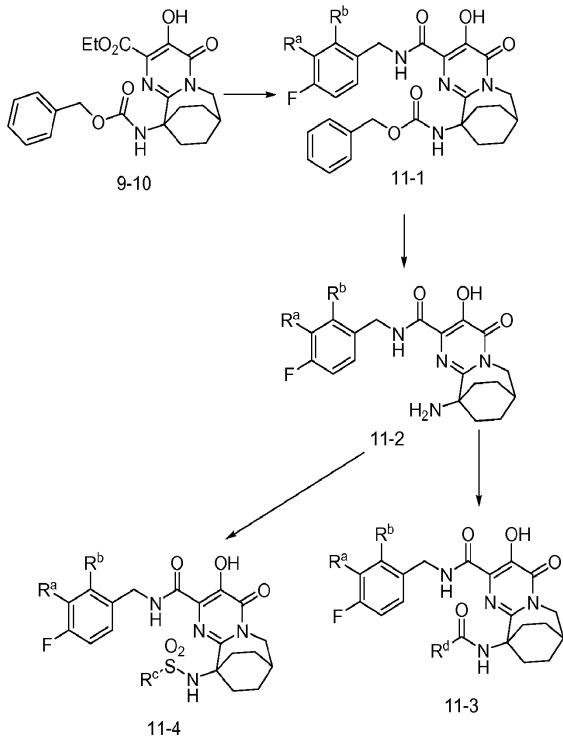


[0153]

[0154] 하기 반응식 XI에서, 중간체 9-10을 가열하면서 트리에틸아민의 존재하에 치환된 벤질 아민으로 처리하여, 상응

하는 벤질아미드 11-1을 형성한다. 표준 수소화 조건 (예컨대, H₂ 및 Pd/C) 또는 당업자에게 통상적으로 알려져 있는 다른 방법을 이용하여 11-1의 Cbz 보호를 제거한다. 최종 단계에서, 아미드, 우레아, 카르바메이트, 술폰아미드 및 관련 유사체를 적절한 조건하에 11-3으로부터 직접 합성할 수 있다. 예를 들어, 11-3을 카르복실산 클로라이드로 처리하거나, 또는 이를 아미드 결합 형성 시약, 예컨대 HATU의 존재하에 카르복실산과 반응 시킴으로써, 아미드를 합성할 수 있다. 11-3을 몇가지 예로서 이소시아네이트, 클로로술폰네이트 또는 클로로포르메이트로 처리하여 다른 유사체를 얻을 수 있다. 피리미딘 고리의 C3-히드록실기가 변형된 경우, 유사체를 MeNH₂로 처리한다.

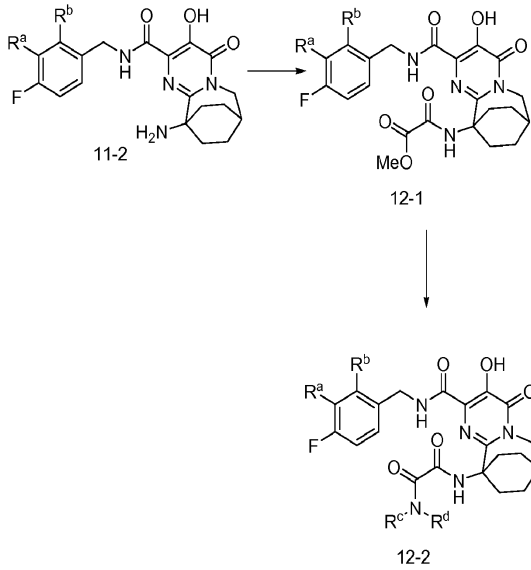
[0155] <반응식 XI>



[0156]

[0157] 또한, 하기 반응식 XII에 설명된 방법에 따라 본 발명의 화합물을 합성할 수 있다. 이 반응식에서, 11-2를 상기에서와 같이 합성할 수 있다. 이어서, 상기 중간체를 트리에틸아민의 존재하에 2-클로로-2-옥소아세트이트와 반응시켜 12-1을 수득한다. 이어서, 12-1을 아민과 함께 가열하여 12-2의 형성을 달성한다. 특정 경우, 중간체 12-1를 단리할 필요가 없으나, 후처리 직후 12-2 형성 단계로 수행할 수 있다.

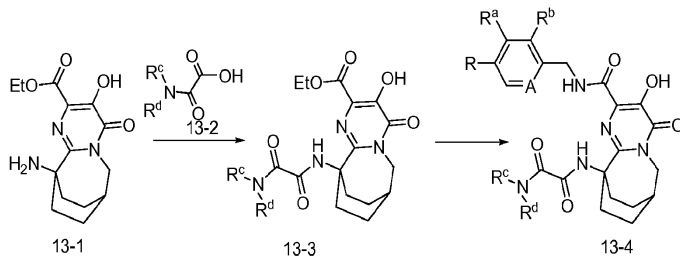
[0158] <반응식 XII>



[0159]

[0160] 하기 반응식 XIII에서, 표준 아미드-결합 형성 조건하에, 예를 들어 디이소프로필 에틸아민 및 DMAP의 존재하에 커플링 시약으로서 HATU를 사용하여 중간체 13-1을 중간체 13-2와 커플링시킬 수 있다. 이어서, 중간체 13-3을 상기 반응식에 기재한 바와 같이 가열하면서 벤질아민으로 처리함으로써, 13-4를 생성한다.

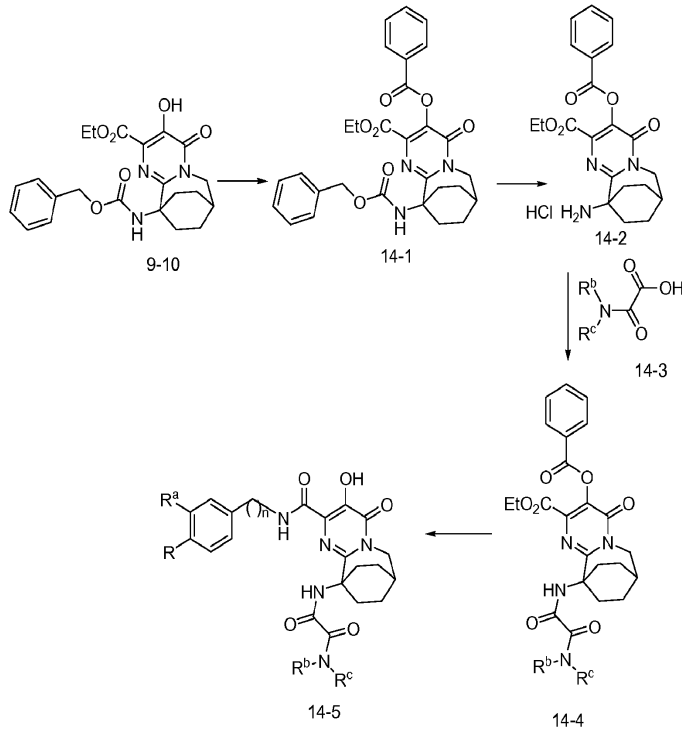
[0161] <반응식 XIII>



[0162]

[0163] 하기 반응식 XIV에 나타낸 방법에서, 중간체 9-10을 벤조산 무수물 및 피리딘으로 처리하여 벤조일화시킴으로써, 중간체 14-1을 형성한다. 이어서, Cbz 보호기를 가수분해에 의해 제거하여 중간체 14-2를 수득할 수 있다. 중간체 14-2를 산 14-3과 커플링시키고, 생성된 생성물 14-4를 치환된 벤질 또는 치환된 페닐프로필아민과 반응시켜, 14-5를 생성할 수 있다.

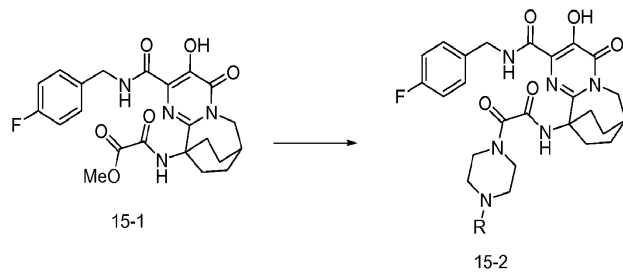
[0164] <반응식 XIV>



[0165]

[0166] 하기 반응식 XV는 본 발명의 화합물의 합성을 위한 또다른 방법을 설명한다. 상기 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여 제조한 중간체 15-1을 치환된 피페라진과 함께 가열하여 15-2를 생성한다.

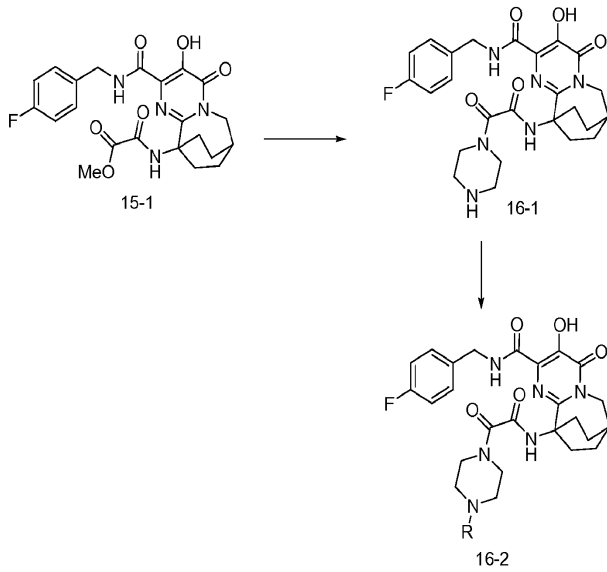
[0167] <반응식 XV>



[0168]

[0169] 하기 반응식 XVI에 나타낸 바와 같이, 15-1을 상기 반응식에 기재한 바와 같이 피페라진과 반응시키는 경우, 중간체 16-1이 생성된다. R을 첨가하여 피페라진 고리의 비치환된 질소를 변형시킴으로써, 16-2를 형성할 수 있다. R은 치환된 알킬기, 아실기, 술폰닐기, 우레아 또는 관련 관능기일 수 있다.

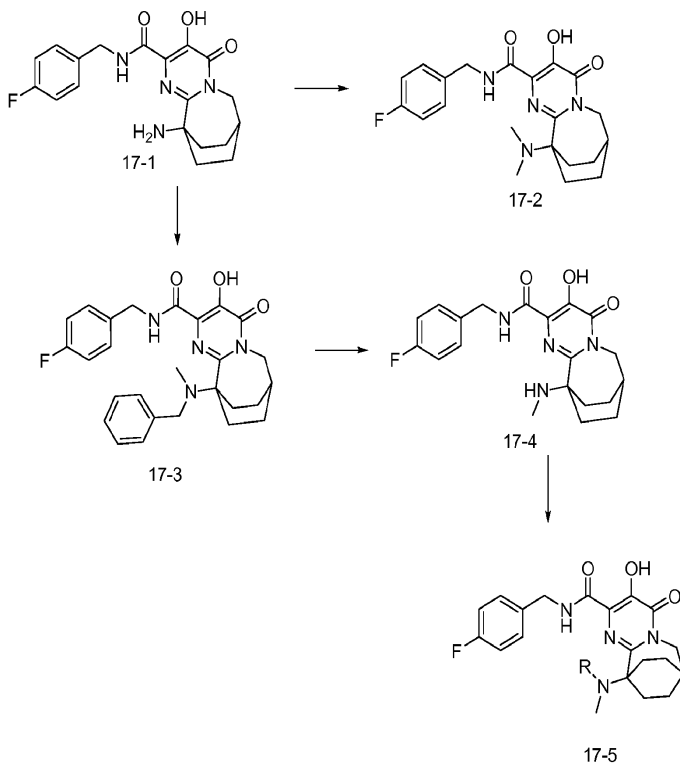
[0170] <반응식 XVI>



[0171]

[0172] 하기 반응식 XVII에 나타낸 바와 같이, 중간체 17-1의 브릿지헤드 질소를, 예를 들면 포름알데히드 및 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드를 사용하여 환원성 아민화를 통해 상응하는 디메틸화된 유사체 17-2로 변환시킬 수 있다. 유사한 방식으로, 순차적으로 환원성 아민화 (벤즈알데히드, NaCNBH₃)를 통해 벤질기를 도입한 후, 동일한 방법으로 메틸기를 도입하여 중간체 17-3을 합성할 수 있다. 이어서, 벤질기를 환원성 조건 (H₂ 및 Pd/C)하에 절단하여, 17-4를 생성한다. 17-4의 질소 원자를 상기 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여 변형시킬 수 있다.

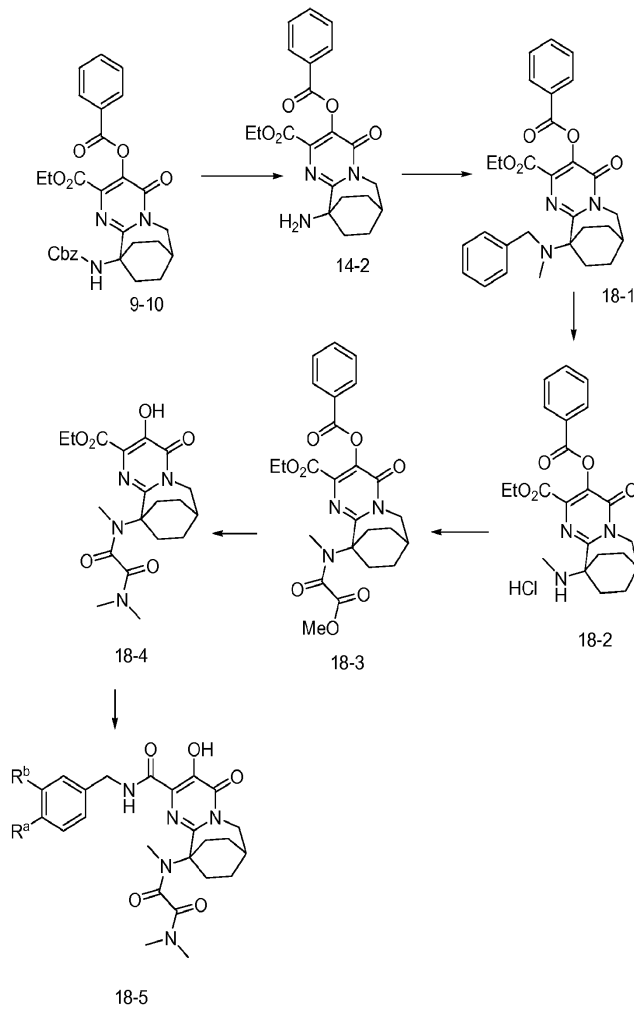
[0173] <반응식 XVII>



[0174]

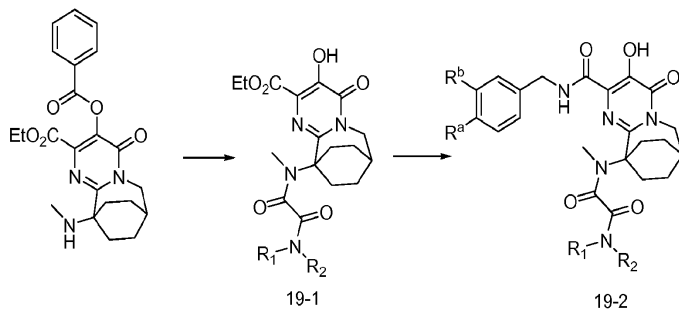
[0175] 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 추가의 방법이 하기 반응식 XVIII 및 XIX에 설명되어 있다.

[0176] <반응식 XVIII>



[0177]

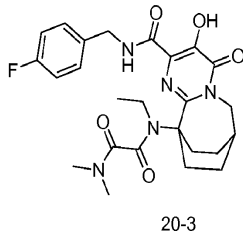
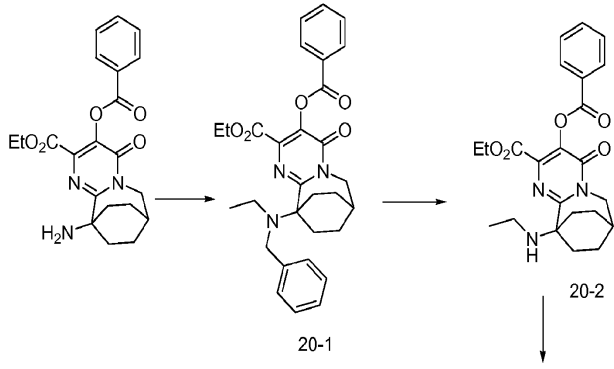
[0178] <반응식 XIX>



[0179]

[0180] 중간체 20-2의 합성에 대해 하기 반응식 XX에 기재한 방법은, 포름알데히드 대신에 아세트알데히드를 사용한 것을 제외하고는 반응식 XVIII에서 중간체 18-1에 대해 기재한 것과 유사하다. 후속의 변환은 상기 기재한 방법에 따라 달라진다.

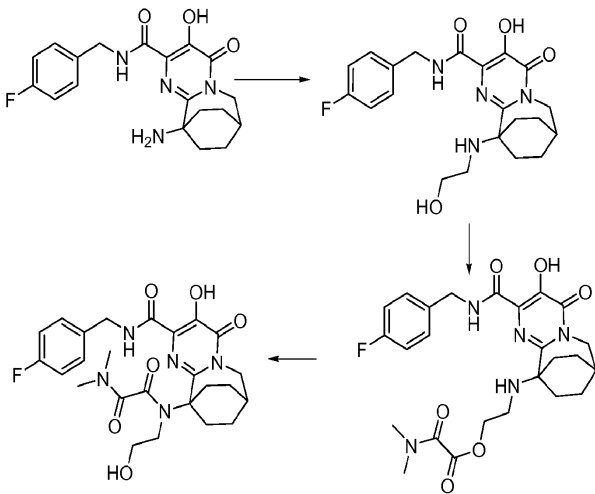
[0181] <반응식 XX>



[0182]

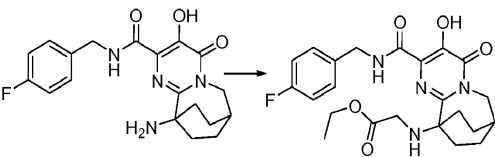
[0183] 하기 반응식 XXI 내지 XXV는 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 추가의 방법을 설명한다.

[0184] <반응식 XXI>



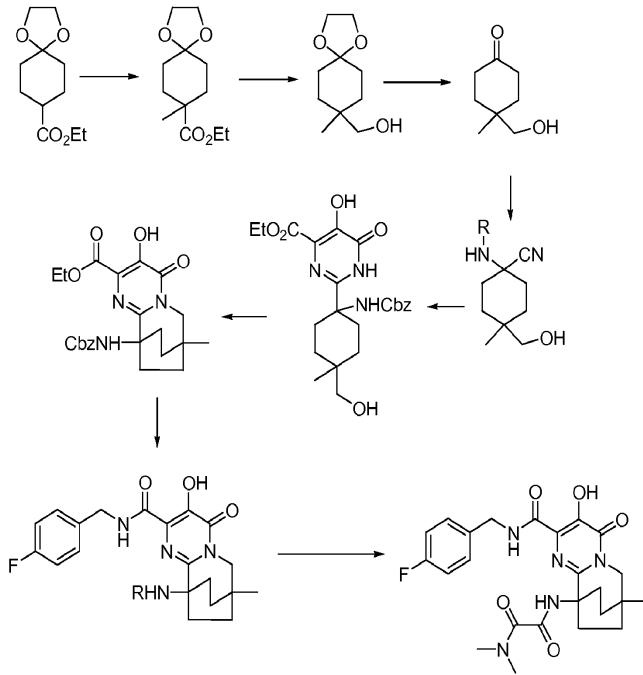
[0185]

[0186] <반응식 XXII>



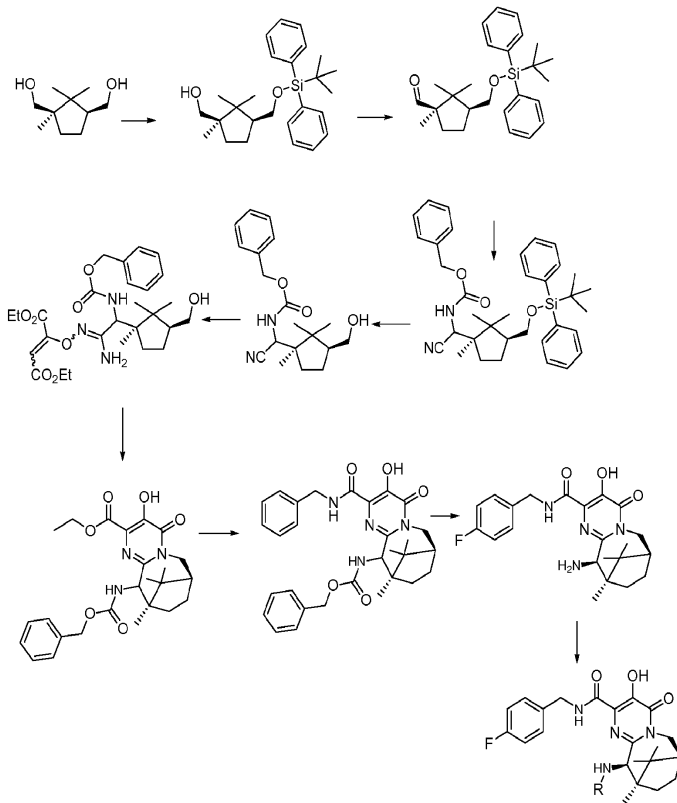
[0187]

[0188] <반응식 XXIII>



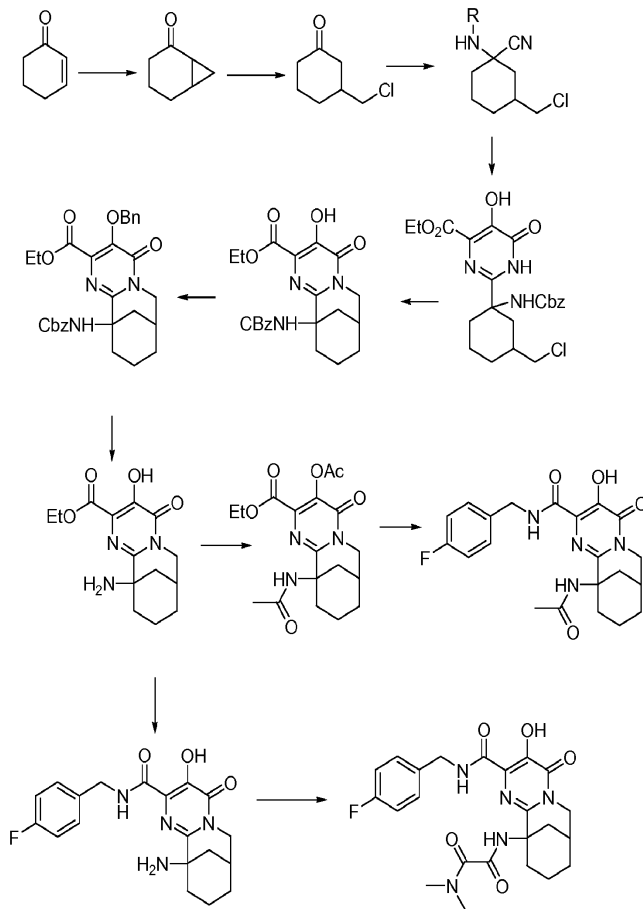
[0189]

[0190] <반응식 XXIV>



[0191]

[0192] <반응식 XXV>

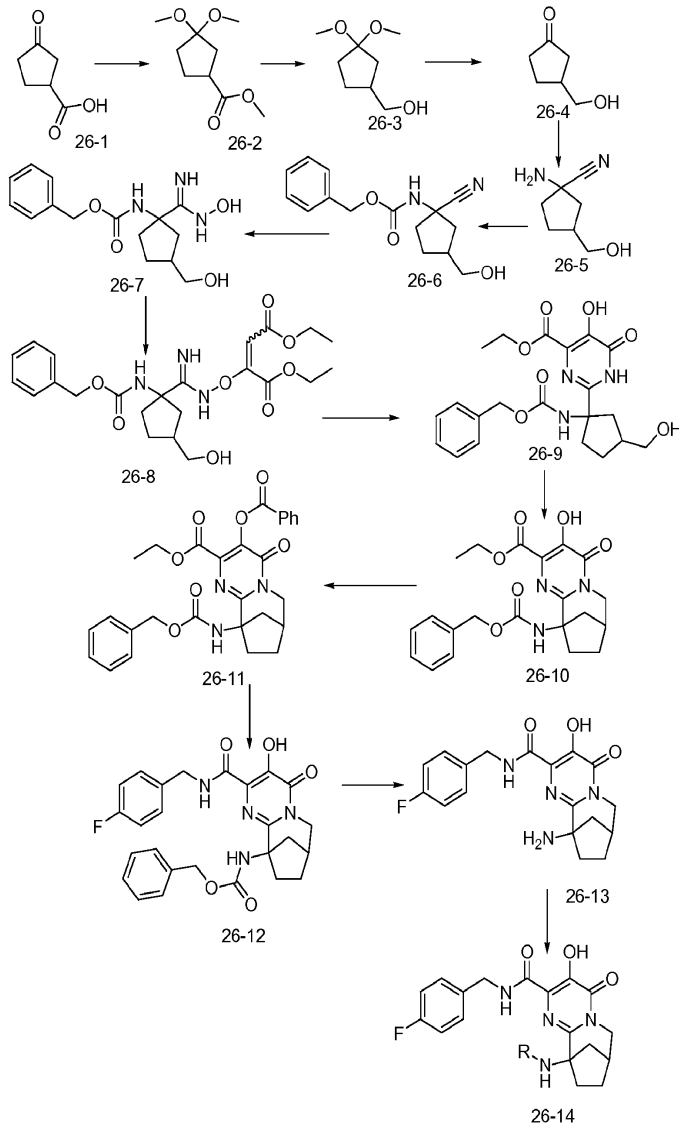


[0193]

[0194]

하기 반응식 XXVI는 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 또다른 방법을 설명한다. 이 방법에서, 3-옥소시클로펜탄 카르복실산 (26-1)을 메탄올 및 아세틸 클로라이드 중에서 교반하여 케탈-에스테르 유도된 중간체 26-2 (문헌 [Tetrahedron (1977), 33, 1113])로 전환시킨다. 이어서, LAH를 사용하여 에스테르기를 상응하는 알코올 26-3으로 환원시킬 수 있다. 중간체 26-3의 케탈기를 산성 조건 (p-톨루엔 술폰산) 하에 제거하고, 상기 반응식에 이용한 동일한 반응 순서를 이용하여 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 유도체 26-9를 합성한다. 먼저 26-9를 메탄 술폰닐 클로라이드 및 트리에틸아민으로 처리한 후, 탄산칼륨으로 처리하는 것을 포함하는 제2 단계를 통해 최종 고리의 형성을 수행할 수 있다. 벤조산 무수물을 사용하여 상기 과정의 생성물 26-10을 에스테르화시켜 26-11을 형성할 수 있다. 상기 기재한 방법을 이용하여 상기 중간체를 추가로 변환시켜, 26-12, 26-13 및 26-14를 생성한다.

[0195] <반응식 XXVI>

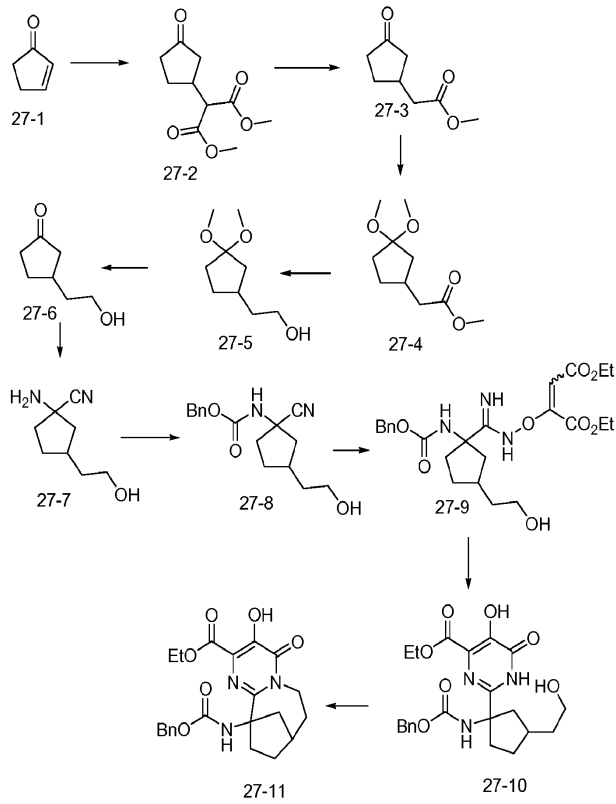


[0196]

[0197]

진행된 중간체 27-11의 합성 방법은 하기 반응식 XXVII에 나타나 있다. 염기로서 2,3,4,6,7,8-헥사히드로-1H-피리미도[1,2-a]피리미딘을 사용한 디메틸말로에이트의 친핵성 첨가에 의해 시클로펜텐 27-1을 27-2 (문헌 [Tetrahedron Lett. 2005, 46, 6875-6878])로 전환시킬 수 있다. 당업자는 마이클 (Michael) 반응으로서의 상기 합성적 변환을 문헌 [E. D. Bergmann et al., Org. React. 10, 179-555 (1959)]; [H. O. House, Modern Synthetic Reactions (W. A. Benjamin, Menlo Park, California, 2nd ed., 1972) pp 595-623]; [M. E. Jung, Comp. Org. Syn. 4, 1-67 (1991)]에 설명된 바와 같이 본원에 나타낸 것 이외에도, 수많은 다른 조건하에 수행될 수 있음을 인식할 것이다. 다음 단계에서, 27-2의 메틸카르복실레이트기를 승온에서 디메틸 2-(3-옥소시클로펜틸)말로에이트의 존재하에 제거하여, 중간체 27-3을 수득한다. 이어서, 상기 중간체를 상응하는 디메틸 케탈로 전환하고, LiBH₄를 사용하여 메틸카르복실레이트기를 상응하는 알코올로 환원시킴으로써, 27-5 (문헌 [J. Org. Chem., 1986, 51 (21), 4000-4005])를 생성한다. 이어서, 케탈기를 가수분해하여 27-6을 수득한 후, 피리미딘 유도체 27-10을, 상기 반응식에 기재한 것과 동일한 방식으로 (여기서, 스트레커 반응 조건하에 아미노 니트릴을 형성한 후, 아미노기를 Cbz로 보호하고, 니트릴을 히드록실아민에 이어서 디에틸 부트-2-인디오에이트로 처리함) 합성한다. 중간체 27-10을 메탄 술폰닐 클로라이드/트리에틸아민으로 처리한 후, 염기 (예컨대, K₂CO₃)로 처리하여 27-11의 가교 바이시클릭 부분을 형성할 수 있다. 화합물 27-11은 하기 반응식 XVIII에 설명된 바와 같이 본 발명의 화합물의 합성을 위한 진행된 중간체로서 작용할 수 있다.

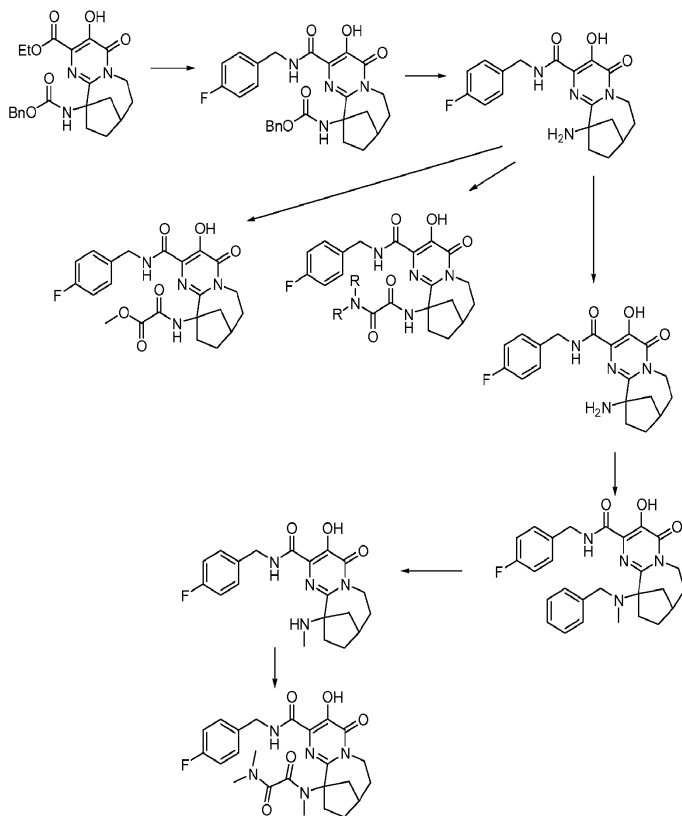
[0198] <반응식 XXVII>



[0199]

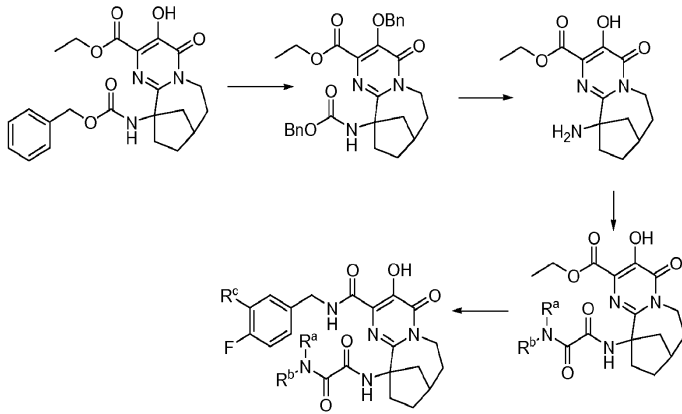
[0200] 또한, 하기 반응식 XVIII 내지 XXXIV에 따라 본 발명의 화합물을 합성할 수 있다.

[0201] <반응식 XXVIII>



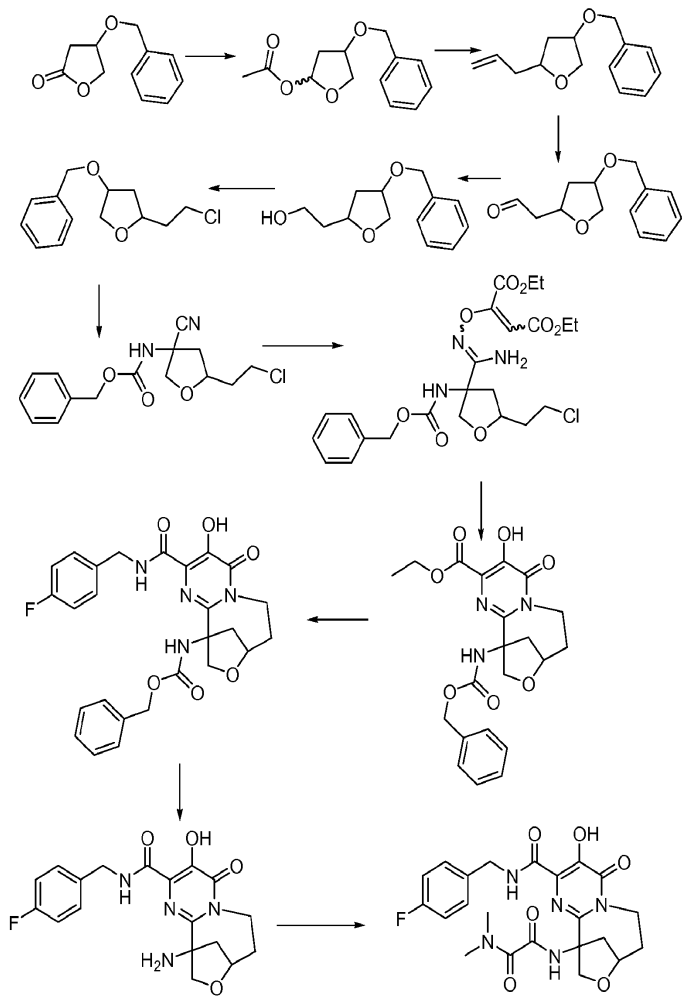
[0202]

[0203] <반응식 XXIX>



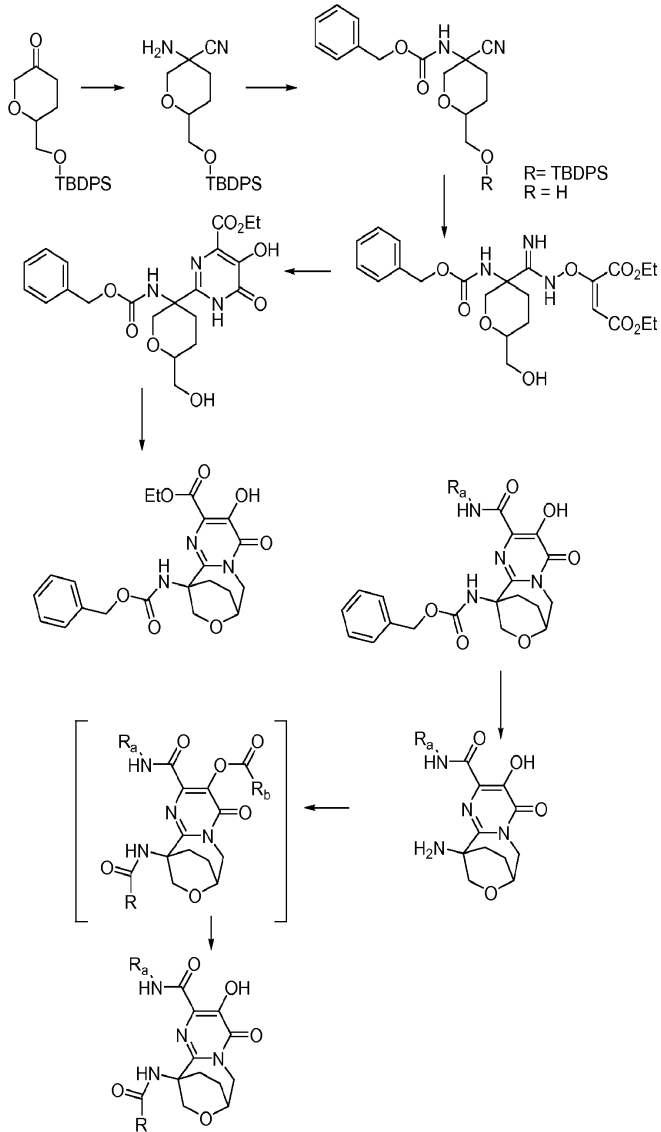
[0204]

[0205] <반응식 XXX>



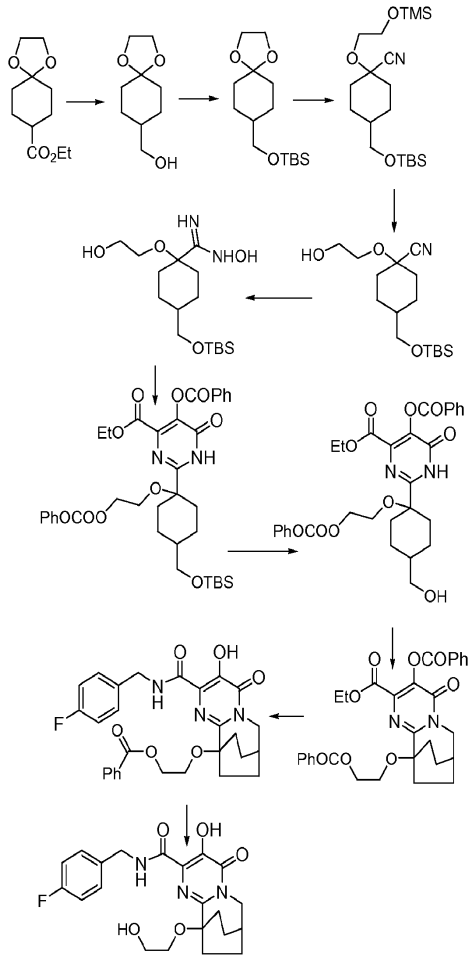
[0206]

[0207] <반응식 XXXI>



[0208]

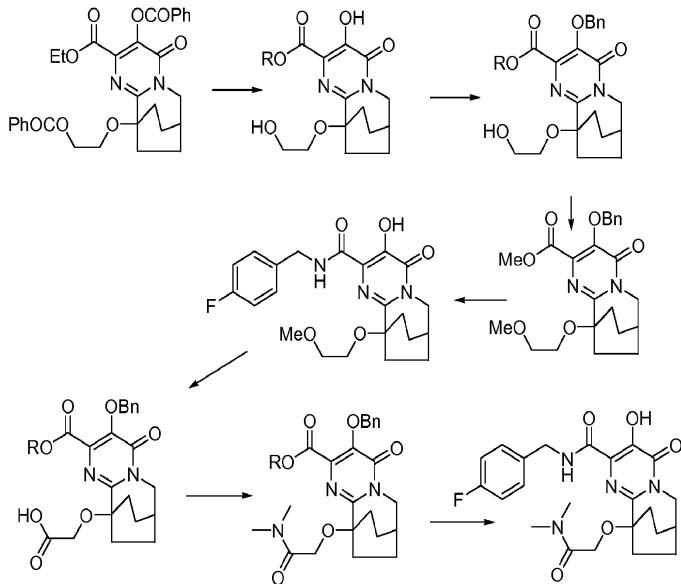
[0209] <반응식 XXXII>



[0210]

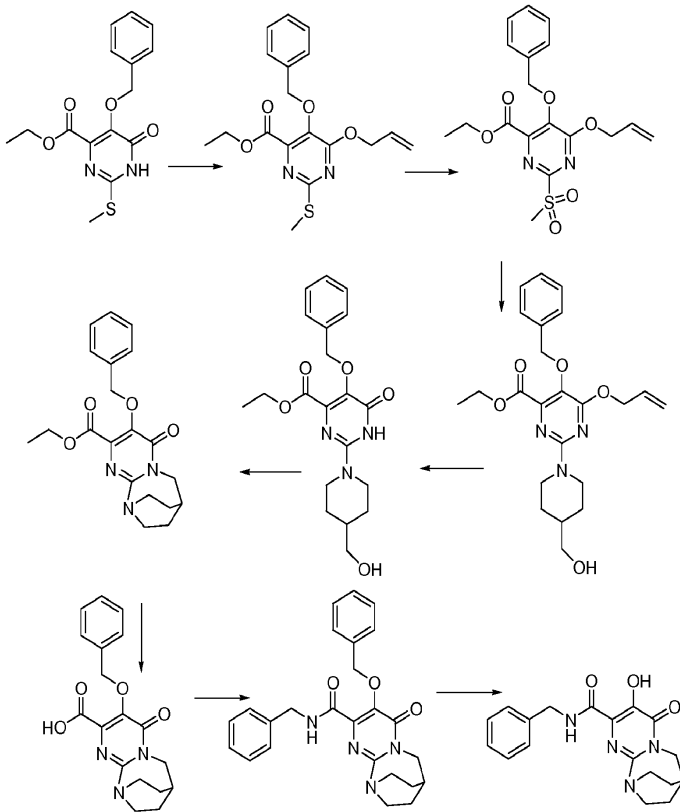
[0211]

<반응식 XXXIII>



[0212]

[0213] <반응식 XXXIV>



[0214]

[0215] 생물학적 방법

[0216] HIV-인테그라제 억제 활성. HIV-인테그라제에 대한 시험관내 활성을 평가하기 위해, 비오틴 표지된 기질 DNA 5 pmol을 스트렙타비딘 코팅된 PVT SPA 비드 (아머삼 파마시아 바이오테크 (Amersham Pharmacia Biotech)) 100 μ g에 결합시켰다. 재조합 인테그라제 (0.26 ng)를 37°C에서 90분 동안 비드와 함께 인큐베이션하였다. 결합되지 않은 효소를 복합체의 세척에 의해 제거하고, 이어서 억제제 및 P33 표지된 표적 DNA 0.1 fmol을 첨가하였다. EDTA를 첨가하여 10 mM의 최종 농도로 반응을 중지시켰다. 샘플을 탑카운트 (TopCount) NXT (팩커드 (Packard))에서 계수하고, 통합의 측정으로서 CPM을 사용하였다. 반응 조건은 문헌 [A. Engelman and R. Craigie, J. Virol. 69, 5908-5911 (1995)]에 기재된 것과 같았다. 기질 및 표적 DNA 서열은 문헌 [Nucleic Acid Research 22,1121-1122 (1994)]에 기재되어 있다. 결과를 하기 표 1에 나타냈다. A와 같은 활성은 10 nM 이하의 IC_{50} 을 갖는 화합물을 지칭하는 반면, B 및 C는 각각 10 nM 이하 및 100 nM 미만의 IC_{50} , 및 100 nM 초과 IC_{50} 을 갖는 화합물을 나타낸다.

표 1

화합물	시험관내 활성
실시예 6	B
실시예 7	B
실시예 8	A
실시예 9	C
실시예 11	B
실시예 12	A
실시예 13	A
실시예 14	B
실시예 15	A
실시예 16	A
실시예 17	A
실시예 18	A
실시예 19	C
실시예 20	A
실시예 21	A
실시예 22	B
실시예 23	A
실시예 24	A
실시예 25	A
실시예 26	A
실시예 27	B

[0217]

화합물	시험관내 활성
실시예 28	A
실시예 29	B
실시예 30	B
실시예 32	A
실시예 33	A
실시예 34	A
실시예 35	A
실시예 36	A
실시예 37	B
실시예 38	A
실시예 39	A
실시예 40	A
실시예 41	A
실시예 42	A
실시예 43	A
실시예 45	A
실시예 46	A
실시예 47	A
실시예 48	A
실시예 49	A
실시예 50	A
실시예 51	A
실시예 52	A
실시예 53	A
실시예 54	A
실시예 56	A
실시예 57	A
실시예 58	A
실시예 59	A
실시예 60	A

[0218]

화합물	시험관내 활성
실시예 61	A
실시예 62	A
실시예 63	A
실시예 64	A
실시예 65	A
실시예 66	A
실시예 67	A
실시예 68	A
실시예 69	A
실시예 70	A
실시예 71	A
실시예 72	A
실시예 73	A
실시예 74	A
실시예 75	A
실시예 76	A
실시예 77	A
실시예 78	A
실시예 79	A
실시예 80	A
실시예 81	A
실시예 82	A
실시예 83	A
실시예 84	A
실시예 85	A
실시예 86	A
실시예 87	A
실시예 88	A
실시예 89	A
실시예 90	A

[0219]

화합물	시험관내 활성
실시예 91	A
실시예 92	A
실시예 93	A
실시예 94	A
실시예 95	A
실시예 96	A
실시예 97	A
실시예 98	A
실시예 99	A
실시예 100	A
실시예 101	A
실시예 102	A
실시예 103	A
실시예 104	A
실시예 105	A
실시예 106	B
실시예 107	B
실시예 108	B
실시예 109	B
실시예 111	A
실시예 112	A
실시예 113	A
실시예 114	A
실시예 115	A
실시예 116	A
실시예 117	B
실시예 118	A
실시예 119	A
실시예 120	A
실시예 121	A

[0220]

화합물	시험관내 활성
실시예 122	A
실시예 123	B
실시예 124	A
실시예 125	A
실시예 126	A
실시예 127	B
실시예 128	A
실시예 129	A
실시예 130	A
실시예 131	B
실시예 132	A
실시예 133	A
실시예 134	A
실시예 135	A
실시예 136	A
실시예 137	A
실시예 139	A
실시예 140	A
실시예 141	A
실시예 142	A
실시예 143	A
실시예 144	A
실시예 145	A
실시예 146	A
실시예 147	A
실시예 148	A
실시예 149	A
실시예 150	C
실시예 153	A
실시예 154	A

[0221]

화합물	시험관내 활성
실시예 155	A
실시예 156	A
실시예 157	A
실시예 158	A
실시예 159	A
실시예 160	A
실시예 161	A
실시예 162	A
실시예 163	A
실시예 164	A
실시예 165	A
실시예 166	A
실시예 167	A
실시예 168	A
실시예 169	A
실시예 170	A
실시예 171	A
실시예 172	A
실시예 173	A
실시예 175	A
실시예 176	B
실시예 180	A
실시예 181	B
실시예 182	C
실시예 183	B
실시예 184	B
실시예 185	C
실시예 186	A
실시예 187	A
실시예 188	A

[0222]

화합물	시험관내 활성
실시예 189	A
실시예 190	B
실시예 191	A
실시예 192	A
실시예 193	A
실시예 194	A
실시예 195	B
실시예 196	A
실시예 199	A
실시예 200	A
실시예 201	A
실시예 202	A
실시예 203	A
실시예 204	A
실시예 205	A
실시예 206	A
실시예 207	A
실시예 208	A
실시예 209	A
실시예 210	A
실시예 211	A
실시예 212	A
실시예 213	A
실시예 214	A
실시예 215	A
실시예 216	A
실시예 217	A
실시예 218	A
실시예 219	B
실시예 220	B

[0223]

화합물	시험관내 활성
실시예 221	A
실시예 222	A
실시예 225	A
실시예 226	B
실시예 234	A
실시예 235	A
실시예 236	B
실시예 237	A
실시예 238	A
실시예 239	A
실시예 240	A
실시예 241	A
실시예 242	A
실시예 243	B
실시예 244	B
실시예 245	A
실시예 246	A
실시예 247	A
실시예 248	A
실시예 249	A
실시예 250	A
실시예 251	A
실시예 252	B
실시예 253	B
실시예 254	A
실시예 255	A
실시예 256	A
실시예 257	B
실시예 258	B
실시예 259	A

[0224]

화합물	시험관내 활성
실시예 260	A
실시예 261	A
실시예 262	A
실시예 263	A
실시예 264	A
실시예 265	A
실시예 266	A
실시예 267	A
실시예 268	A
실시예 269	A
실시예 270	A
실시예 271	A
실시예 272	A
실시예 273	A
실시예 274	A
실시예 275	A
실시예 276	A
실시예 277	B
실시예 278	A
실시예 279	A
실시예 280	A
실시예 281	A
실시예 282	A
실시예 283	A
실시예 284	A
실시예 285	A
실시예 286	A
실시예 287	A
실시예 288	A
실시예 289	A

[0225]

화합물	시험관내 활성
실시예 290	A
실시예 291	A
실시예 292	A
실시예 293	A
실시예 294	A
실시예 295	A
실시예 296	A
실시예 297	A
실시예 298	A
실시예 299	A
실시예 300	A
실시예 301	B
실시예 302	A
실시예 303	C
실시예 304	A
실시예 305	A
실시예 306	C
실시예 307	A
실시예 308	C
실시예 309	A
실시예 310	A
실시예 311	A
실시예 312	A
실시예 313	A
실시예 314	A
실시예 315	A
실시예 316	A
실시예 317	A
실시예 318	A
실시예 319	A

[0226]

화합물	시험관내 활성
실시예 320	A
실시예 321	A
실시예 322	A
실시예 323	A
실시예 324	A
실시예 325	A
실시예 326	A
실시예 327	A
실시예 328	B
실시예 329	A
실시예 330	A
실시예 331	A
실시예 332	B
실시예 333	A
실시예 334	A
실시예 335	A
실시예 336	C
실시예 337	C
실시예 338	C
실시예 339	B
실시예 340	C
실시예 341	C
실시예 342	B
실시예 343	B
실시예 344	B
실시예 345	B
실시예 346	C
실시예 347	C
실시예 348	C
실시예 349	A

[0227]

화합물	시험관내 활성
실시예 350	C
실시예 351	C
실시예 352	C
실시예 353	A
실시예 354	B
실시예 355	A
실시예 356	C
실시예 357	A
실시예 358	B
실시예 359	A
실시예 360	A
실시예 361	A
실시예 362	A
실시예 363	B
실시예 364	B
실시예 365	C
실시예 366	A
실시예 367	A
실시예 368	A
실시예 369	A
실시예 370	A
실시예 371	A
실시예 372	A
실시예 373	A
실시예 374	A
실시예 375	A
실시예 376	A
실시예 377	B
실시예 378	B
실시예 379	A

[0228]

화합물	시험관내 활성
실시예 380	A
실시예 381	A
실시예 382	B
실시예 383	A
실시예 384	A
실시예 385	B
실시예 386	A
실시예 387	A
실시예 388	A
실시예 389	B
실시예 390	B
실시예 391	A
실시예 392	C
실시예 393	A
실시예 395	A
실시예 396	C
실시예 397	A
실시예 398	A
실시예 399	A
실시예 400	A
실시예 401	A
실시예 402	A
실시예 403	A
실시예 404	A
실시예 405	A
실시예 406	A
실시예 407	A
실시예 408	A
실시예 409	A
실시예 410	A

[0229]

화합물	시험관내 활성
실시예 411	A
실시예 412	A
실시예 413	A
실시예 414	A
실시예 415	A
실시예 416	A
실시예 417	A
실시예 418	A

[0230]

[0231]

HIV 복제의 억제. NL4-3으로부터의 nef 유전자의 부분을 레닐라 (Renilla) 루시퍼라제 유전자로 대체하여 재조합 NL-RLuc 바이러스를 형성하였다. pNLRLuc 및 pVSVenv인 2개 플라스미드의 공동-형질감염에 의해 NL-RLuc 바이러스를 제조하였다. pNLRLuc는 PvuII 부위에서 pUC18로 클로닝된 NL-RLuc DNA를 함유하는 반면, pVSVenv는 LTR 프로모터에 연결된 VSV G 단백질에 대한 유전자를 함유한다. 사용 설명서에 따라 인비트로젠 (Invitrogen; 캘리포니아주 칼즈배드 소재)으로부터의 리포펙타민 플러스 (LipofectAMINE PLUS) 키트를 이용하여 형질 감염을

293T 세포에서 1:3 비율의 pNLRLuc 대 pVSVenv에서 수행하고, 의사형태 바이러스를 MT-2 세포에서 역가측정하였다.

[0232] 화합물의 연속 희석액의 존재하에 인큐베이션하여 화합물에 대한 바이러스의 감수성을 측정하였다. 중간 유효 방정식의 지수함수 형태를 사용하여 50% 유효 농도 (EC₅₀)를 계산하였으며, 여기서 (Fa) = 1/[1+(ED₅₀/약물 농도)ⁿ]이다 (문헌 [Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press,1990]). 화합물의 항바이러스 활성을 10% FBS, 15 mg/ml 인간 혈청 알부민/10% FBS 또는 40% 인간 혈청/5% FBS의 3개 혈청 조건 하에 평가하였으며, 2회 이상의 실험으로부터의 결과를 사용하여 EC₅₀ 값을 계산하였다. 결과를 하기 표 2에 나타냈다. A와 같은 활성은 10 nM 이하의 IC₅₀을 갖는 화합물을 지칭하는 반면, B 및 C는 각각 10 nM 이하 및 100 nM 미만의 IC₅₀, 및 100 nM 초과 IC₅₀을 갖는 화합물을 나타낸다.

표 2

실시예	항바이러스 활성
실시예 1	B
실시예 2	B
실시예 3	B
실시예 4	C
실시예 5	B
실시예 6	C
실시예 7	C
실시예 8	B
실시예 9	C
실시예 11	C
실시예 12	B
실시예 13	B
실시예 14	B
실시예 15	B
실시예 16	A
실시예 17	A
실시예 18	A
실시예 19	C
실시예 20	A
실시예 21	A
실시예 22	A
실시예 23	A
실시예 24	A
실시예 25	A
실시예 26	A
실시예 27	B
실시예 28	A
실시예 29	B
실시예 30	A

[0233]

실시예	항바이러스 활성
실시예 31	A
실시예 32	A
실시예 33	A
실시예 34	A
실시예 35	A
실시예 36	A
실시예 38	B
실시예 39	B
실시예 40	A
실시예 41	A
실시예 42	A
실시예 43	A
실시예 44	A
실시예 45	A
실시예 47	B
실시예 48	A
실시예 50	A
실시예 51	A
실시예 52	A
실시예 53	A
실시예 54	A
실시예 55	A
실시예 56	A
실시예 57	A
실시예 58	A
실시예 59	A
실시예 60	A
실시예 61	A
실시예 62	A
실시예 63	A

[0234]

실시예	항바이러스 활성
실시예 64	A
실시예 65	A
실시예 66	A
실시예 67	A
실시예 68	B
실시예 69	A
실시예 70	A
실시예 71	A
실시예 72	A
실시예 73	A
실시예 74	A
실시예 75	A
실시예 76	A
실시예 77	A
실시예 78	A
실시예 79	A
실시예 80	A
실시예 81	A
실시예 82	A
실시예 83	B
실시예 84	C
실시예 85	A
실시예 86	A
실시예 87	A
실시예 88	A
실시예 89	A
실시예 90	A
실시예 91	A
실시예 92	A
실시예 93	A

[0235]

실시예	항바이러스 활성
실시예 94	A
실시예 95	A
실시예 96	A
실시예 97	A
실시예 98	A
실시예 99	A
실시예 100	A
실시예 101	A
실시예 102	A
실시예 103	A
실시예 104	A
실시예 105	A
실시예 106	B
실시예 107	B
실시예 108	C
실시예 109	C
실시예 110	B
실시예 111	A
실시예 112	A
실시예 113	A
실시예 114	A
실시예 115	A
실시예 116	A
실시예 117	B
실시예 118	A
실시예 119	A
실시예 120	A
실시예 121	A
실시예 122	A
실시예 123	B

[0236]

실시예	항바이러스 활성
실시예 124	A
실시예 125	B
실시예 126	A
실시예 127	B
실시예 128	A
실시예 129	A
실시예 130	A
실시예 131	B
실시예 132	A
실시예 133	A
실시예 134	A
실시예 135	A
실시예 136	B
실시예 137	A
실시예 138	A
실시예 139	A
실시예 140	A
실시예 141	A
실시예 142	A
실시예 143	A
실시예 144	B
실시예 145	A
실시예 146	A
실시예 147	A
실시예 148	A
실시예 149	B
실시예 150	C
실시예 153	A
실시예 154	A
실시예 155	A

[0237]

실시예	항바이러스 활성
실시예 156	A
실시예 157	A
실시예 158	A
실시예 159	A
실시예 160	A
실시예 161	A
실시예 162	A
실시예 163	A
실시예 164	A
실시예 165	A
실시예 166	A
실시예 167	A
실시예 168	A
실시예 169	A
실시예 170	A
실시예 171	A
실시예 172	A
실시예 173	A
실시예 180	A
실시예 186	A
실시예 187	A
실시예 188	A
실시예 189	A
실시예 190	C
실시예 191	A
실시예 192	A
실시예 193	A
실시예 194	B
실시예 195	B
실시예 196	A

[0238]

실시예	항바이러스 활성
실시예 197	B
실시예 198	C
실시예 199	A
실시예 200	A
실시예 201	A
실시예 202	A
실시예 203	A
실시예 204	A
실시예 205	A
실시예 206	A
실시예 207	A
실시예 208	A
실시예 209	A
실시예 210	C
실시예 211	A
실시예 212	A
실시예 213	A
실시예 214	A
실시예 215	A
실시예 216	A
실시예 218	A
실시예 219	A
실시예 220	C
실시예 221	A
실시예 222	A
실시예 223	B
실시예 224	A
실시예 225	A
실시예 227	C
실시예 228	C

[0239]

실시예	항바이러스 활성
실시예 229	C
실시예 230	C
실시예 231	C
실시예 232	C
실시예 233	C
실시예 234	A
실시예 235	A
실시예 236	B
실시예 237	A
실시예 238	A
실시예 239	B
실시예 240	B
실시예 241	A
실시예 242	A
실시예 243	B
실시예 245	A
실시예 246	A
실시예 247	A
실시예 248	A
실시예 249	A
실시예 250	A
실시예 251	A
실시예 253	A
실시예 254	A
실시예 255	A
실시예 256	A
실시예 259	A
실시예 262	A
실시예 263	A
실시예 264	A

[0240]

실시예	항바이러스 활성
실시예 265	A
실시예 266	A
실시예 267	A
실시예 268	A
실시예 270	A
실시예 271	A
실시예 272	A
실시예 273	A
실시예 274	A
실시예 275	A
실시예 276	A
실시예 280	A
실시예 281	A
실시예 282	B
실시예 283	B
실시예 284	A
실시예 285	C
실시예 286	A
실시예 287	A
실시예 288	A
실시예 289	A
실시예 290	A
실시예 291	A
실시예 292	A
실시예 293	A
실시예 294	A
실시예 295	A
실시예 296	A
실시예 297	B
실시예 298	A

[0241]

실시예	항바이러스 활성
실시예 299	B
실시예 300	A
실시예 302	A
실시예 303	C
실시예 304	B
실시예 305	A
실시예 306	C
실시예 309	A
실시예 310	A
실시예 312	A
실시예 313	A
실시예 314	A
실시예 315	B
실시예 316	A
실시예 317	A
실시예 318	A
실시예 319	A
실시예 320	A
실시예 321	B
실시예 323	A
실시예 324	A
실시예 325	A
실시예 326	B
실시예 327	A
실시예 328	B
실시예 329	A
실시예 330	A
실시예 334	A
실시예 339	B
실시예 342	A

[0242]

화합물	시험관내 활성
실시예 343	A
실시예 344	A
실시예 345	B
실시예 349	A
실시예 353	A
실시예 354	B
실시예 355	A
실시예 357	A
실시예 358	A
실시예 359	A
실시예 360	A
실시예 362	A
실시예 371	A
실시예 372	A
실시예 373	A
실시예 374	A
실시예 375	A
실시예 380	A
실시예 382	B
실시예 383	A
실시예 384	A
실시예 386	A
실시예 387	A
실시예 388	A
실시예 391	A
실시예 392	C
실시예 393	B
실시예 395	A
실시예 396	C
실시예 397	A

[0243]

화합물	시험관내 활성
실시예 398	A
실시예 399	A
실시예 400	A
실시예 401	A
실시예 402	A
실시예 403	A
실시예 404	A
실시예 406	A
실시예 407	A
실시예 408	A
실시예 409	B
실시예 410	A
실시예 411	A
실시예 412	A
실시예 413	A
실시예 414	A
실시예 415	A
실시예 416	A
실시예 417	A
실시예 418	A

[0244]

[0245]

하기 표 3에 대표적인 화합물 세트의 활성을 나타냈다.

표 3

실시예	K _i μM	EC ₅₀ μM
실시예 6	0.012	0.141
실시예 19	0.126	0.302
실시예 33	0.001	0.002
실시예 38	0.009	0.037
실시예 41	0.001	<0.001
실시예 42	0.001	0.001
실시예 48	0.001	0.004
실시예 219	0.012	0.037
실시예 303	0.180	0.192
실시예 306	0.860	0.385
실시예 314	<0.001	<0.001
실시예 357	0.009	0.006
실시예 382	0.011	0.016
실시예 392	0.467	0.618
실시예 396	0.294	0.455

[0246]

[0247]

제약 조성물 및 사용 방법

[0248]

본 발명의 화합물은 HIV 인테그라제를 억제한다. 디케토산 화합물 부류에 속하는 HIV 인테그라제 억제제는 바이러스 통합을 방지하며, 세포에서 HIV-1 복제를 억제하였다 (문헌 [Hazuda et al. Science 2000, 287, 646] 참조). 최근에, HIV 인테그라제 억제제인 렐테그라비어가 AIDS 및 HIV 감염의 치료용으로 FDA에 의해 승인되었

다.

- [0249] 따라서, 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 HIV 감염을 치료하기 위한 방법이다.
- [0250] 본 발명의 또다른 측면은 AIDS 및 HIV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도이다.
- [0251] 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 출아 또는 성숙 억제제, 및 HIV 인테그라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된, AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료 유효량의 1종 이상의 다른 작용제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 HIV 감염을 치료하기 위한 방법이다.
- [0252] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제인 방법이다.
- [0253] 본 발명의 또다른 측면은 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제가 아바카비어, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포비어, 잘시타빈 및 지도부딘, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법이다.
- [0254] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제인 방법이다.
- [0255] 본 발명의 또다른 측면은 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제가 텔라비르딘, 에파비렌즈 및 네비라핀, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법이다.
- [0256] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 HIV 프로테아제 억제제인 방법이다.
- [0257] 본 발명의 또다른 측면은 HIV 프로테아제 억제제가 암프레나비어, 아타자나비어, 인디나비어, 로피나비어, 벨피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어 및 포삼프레나비어, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법이다.
- [0258] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 HIV 융합 억제제인 방법이다.
- [0259] 본 발명의 또다른 측면은 HIV 융합 억제제가 엔푸비르티드 또는 T-1249, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법이다.
- [0260] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 HIV 부착 억제제인 방법이다.
- [0261] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 CCR5 억제제인 방법이다.
- [0262] 본 발명의 또다른 측면은 CCR5 억제제가 Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 및 UK-427,857, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법이다.
- [0263] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 CXCR4 억제제인 방법이다.
- [0264] 본 발명의 또다른 측면은 CXCR4 억제제가 AMD-3100 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법이다.
- [0265] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 HIV 출아 또는 성숙 억제제인 방법이다.
- [0266] 본 발명의 또다른 측면은 출아 또는 성숙 억제제가 PA-457 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법이다.
- [0267] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 HIV 인테그라제 억제제인 방법이다.
- [0268] 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 출아 또는 성숙 억제제, 및 HIV 인테그라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된, AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 1종 이상의 다른 작용제 및 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이다.
- [0269] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제인 조성물이다.
- [0270] 본 발명의 또다른 측면은 뉴클레오시드 HIV 전사효소 억제제가 아바카비어, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포비어, 잘시타빈 및 지도부딘, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물이다.

- [0271] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제인 조성물이다.
- [0272] 본 발명의 또다른 측면은 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제가 텔라비르딘, 에파비렌즈 및 네비라핀, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물이다.
- [0273] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 HIV 프로테아제 억제제인 조성물이다.
- [0274] 본 발명의 또다른 측면은 HIV 프로테아제 억제제가 암프레나비어, 아타자나비어, 인디나비어, 로피나비어, 벨피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어 및 포삼프레나비어, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물이다.
- [0275] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 HIV 융합 억제제인 조성물이다.
- [0276] 본 발명의 또다른 측면은 HIV 융합 억제제가 엔푸비르티드 또는 T-1249, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조성물이다.
- [0277] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 HIV 부착 억제제인 조성물이다.
- [0278] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 CCR5 억제제인 조성물이다.
- [0279] 본 발명의 또다른 측면은 CCR5 억제제가 Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 및 UK-427,857, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물이다.
- [0280] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 CXCR4 억제제인 방법이다.
- [0281] 본 발명의 또다른 측면은 CXCR4 억제제가 AMD-3100 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법이다.
- [0282] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 HIV 출아 또는 성숙 억제제인 조성물이다.
- [0283] 본 발명의 또다른 측면은 출아 또는 성숙 억제제가 PA-457 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조성물이다.
- [0284] 본 발명의 또다른 측면은 작용제가 HIV 인테그라제 억제제인 조성물이다.
- [0285] "조합", "공동투여", "동시", 및 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 항-HIV 작용제의 투여에 관한 유사한 용어는 구성 요소가 AIDS 및 HIV 감염 분야에서의 실무자에 의해 이해되는 것과 같은 조합 항레트로바이러스 요법 또는 고효성 항레트로바이러스 요법 (HAART)의 일부라는 것을 의미한다.
- [0286] "치료 유효량"은 AIDS 및 HIV 감염 분야에서 실무자에게 이해되는 것과 같은 유의한 환자 이점을 제공하는데 필요한 작용제의 양을 의미한다. 일반적으로, 치료 목적은 바이러스 수치의 저하, 면역 기능의 회복 및 보존, 개선된 삶의 질, 및 HIV-관련된 이환률 및 사망률의 감소에 있다.
- [0287] "환자"는 HIV 바이러스에 감염되었으며, AIDS 및 HIV 감염 분야의 실무자에 의해 이해되는 것과 같은 치료에 적합한 사람을 의미한다.
- [0288] "치료", "치료법", "요법", "HIV 감염", "ARC", "AIDS" 및 관련된 용어는 AIDS 및 HIV 감염 분야의 실무자에 의해 이해되는 것과 같이 사용된다.
- [0289] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체로 이루어진 제약 조성물로서 주어지며, 통상적인 부형제를 함유할 수 있다. 치료 유효량은 유의한 환자 이점을 제공하는데 필요한 양이다. 제약상 허용되는 담체는 적합한 안전성 프로파일을 갖는 통상적으로 알려진 담체이다. 조성물은 캡슐, 정제, 로젠지 및 분말, 뿐만 아니라 액체 현탁액, 시럽, 엘릭시르 및 용액을 비롯한 모든 통상의 고체 및 액체 형태를 포함한다. 조성물은 통상의 제형 기법을 사용하며 제조되며, 통상적인 부형제 (예컨대, 결합제 및 습윤제) 및 비히클 (예컨대, 물 및 알코올)이 조성물을 위해 일반적으로 사용된다.
- [0290] 보통, 고체 조성물은 투여 단위로 제제화되며, 용량 당 약 1 내지 1000 mg의 활성 성분을 제공하는 조성물이 바람직하다. 몇몇 투여량 예는 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg 및 1000 mg이다. 일반적으로, 다른 항레트로바이러스제는 임상적으로 사용되는 부류의 작용제와 유사한 단위 범위로 존재할 것이다. 전형적으로, 이는 0.25 내지 1000 mg/단위이다.
- [0291] 보통, 액체 조성물은 투여 단위 범위 내에 있다. 일반적으로, 액체 조성물은 1 내지 100 mg/mL의 단위 투여 범위 내에 있을 것이다. 몇몇 투여량 예는 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL 및 100 mg/mL이다. 일반적

으로, 다른 항레트로바이러스제는 임상적으로 사용되는 부류의 작용제와 유사한 단위 범위로 존재할 것이다. 전형적으로, 이는 1 내지 100 mg/mL이다.

[0292] 본 발명은 모든 통상적인 투여 방식을 포함하며, 경구 및 비경구 방법이 바람직하다. 일반적으로, 투여 요법은 임상적으로 사용되는 다른 항레트로바이러스제와 유사할 것이다. 전형적으로, 1일 용량은 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 100 mg일 것이다. 일반적으로, 보다 많은 화합물이 경구적으로 요구되며, 보다 적은 화합물이 비경구적으로 요구된다. 그러나, 구체적인 투여 요법은 타당한 의학적 판단을 이용하여 의사에 의해 결정될 것이다.

[0293] 또한, 본 발명은 화합물이 조합 요법으로 주어지는 방법을 포함한다. 즉, 화합물은 AIDS 및 HIV 감염의 치료에 유용한 다른 작용제와 함께 사용되나, 별도로 사용될 수 있다. 몇몇 이들 작용제에는 HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 세포 융합 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, 출아 및 성숙 억제제, 면역조절제, 및 항감염제가 포함된다. 이러한 조합 방법에서, 화학식 I의 화합물은 다른 작용제와 함께 일반적으로 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 100 mg의 1일 용량으로 주어질 것이다. 일반적으로, 다른 작용제는 치료적으로 사용되는 양으로 주어질 것이다. 그러나, 구체적인 투여 요법은 타당한 의학적 판단을 이용하여 의사에 의해 결정될 것이다.

[0294] 하기 표 4에 본 발명에 적합한 AIDS 및 HIV 감염의 치료에 유용한 몇몇 작용제를 열거하였다.

표 4

항바이러스제

약물 명칭	제조업체	적응증
097 (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제)	헥스트 (Hoechst) / 바이엘 (Bayer)	HIV 감염, AIDS, ARC
엠프레나비어 141 W94 GW 141 (프로테아제 억제제)	글락소 웰컴 (Glaxo Wellcome)	HIV 감염, AIDS, ARC
아마카비어 (1592U89) GW 1592 (RT 억제제)	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC
아세만난 (Acemannan)	캐링턴 랩스 (Carrington Labs) (텍사스주 얼빙)	ARC
아실클로비어	버로즈 웰컴 (Burroughs Wellcome)	HIV 감염, AIDS, ARC (AZT 와 함께)
AD-439	타녹스 바이오시스템즈 (Tanox Biosystems)	HIV 감염, AIDS, ARC
AD-519	타녹스 바이오시스템즈	HIV 감염, AIDS, ARC
아데포비어 디피복실 AL-721	길리아드 사이언시즈 에티젠 (Gilead Sciences Ethigen) (캘리포니아주 로스앤젤레스)	HIV 감염, ARC, PGL HIV 양성, AIDS
알파 인터페론 HIV 와 레트로비어	글락소 웰컴	카포시 육종 (Kaposi's sarcoma)
안사마이신 LM 427	아드리아 레보라토리즈 (Adria Laboratories) (오하이오주 더블린) 얼바몬트 (Erbamont) (코네티컷주 스탬포드)	ARC
pH 불안정 알파 비정상 인터페론을 중화시키는 항체	어드밴스드 바이오테라피 콘셉츠 (Advanced Biotherapy Concepts) (메릴랜드주 로크빌)	AIDS, ARC

[0295]

약물 명칭	제조사	적응증
AR177	아로넥스 팜 (Aronex Pharm)	HIV 감염, AIDS, ARC
베타-플루오로-ddA	내셔널 캔서 인스티튜트 (Nat'l Cancer Institute)	AIDS-관련 질환
BMS-232623 (CGP-73547) (프로테아제 억제제)	브리스톨-마이어스 스쿼브 (Bristol-Myers Squibb) / 노바티스 (Novartis)	HIV 감염, AIDS, ARC
BMS-234475 (CGP-61755) (프로테아제 억제제)	브리스톨-마이어스 스쿼브/ 노바티스	HIV 감염, AIDS, ARC
CI-1012	워너-램버트 (Warner-Lambert)	HIV-1 감염
시도포비어	길리아드 사이언스	CMV 망막염, 포진, 유두종바이러스
커들란 술페이트	AJI 파마 (Pharma) USA	HIV 감염
거대세포바이러스 면역 글로빈	메드이뮴 (MedImmune)	CMV 망막염
시토헤	신텍스 (Syntex)	시력 위협성
간시클로비어		말초 CMV, CMV 망막염
델라비리딘 (RT 억제제)	파마시아-업존 (Pharmacia-Upjohn)	HIV 감염, AIDS, ARC
텍스트란 술페이트	우에노 파인 케미컬즈 인더스트리 리미티드 (Ueno Fine Chem. Ind. Ltd.) (일본 오사카)	AIDS, ARC, 무증상의 HIV 양성
ddC 디데옥시시티딘	호프만-라 로슈 (Hoffman-La Roche)	HIV 감염, AIDS, ARC
ddI 디데옥시이노신	브리스톨-마이어스 스쿼브	HIV 감염, AIDS, ARC; (AZT/d4T 와 함께)
DMP-450 (프로테아제 억제제)	AVID (뉴저지주 캠펜)	HIV 감염, AIDS, ARC

[0296]

약물 명칭	제조업체	적응증
에파비렌즈 (DMP 266) (-)-6-클로로-4-(S)- 시클로프로필에티닐- 4(S)-트리플루오로-메틸- 1,4-디히드로-2H-3,1- 벤족사진-2-온, 스토크린 (STOCRINE) (비-뉴클레오사이드 RT 억제제)	듀폰 머크 (DuPont Merck)	HIV 감염, AIDS, ARC
EL10	엘란 코포레이션, 피엘씨 (Elan Corp, PLC) (조지아주 게인스빌)	HIV 감염
팜시클로비어	스미스 클라인 (Smith Kline)	대상 포진, 단순 포진
FTC (역전사효소 억제제)	에모리 유니버시티 (Emory University)	HIV 감염, AIDS, ARC
GS 840 (역전사효소 억제제)	길리아드	HIV 감염, AIDS, ARC
HBY097 (비-뉴클레오시드 역전사효소억제제)	헥스트 마리온 로셀 (Hoechst Marion Roussel)	HIV 감염, AIDS, ARC
하이퍼리신	VIMRx 파마슈티컬스 (VIMRx Pharm.)	HIV 감염, AIDS, ARC
재조합 인간 인터페론 베타	트리톤 바이오사이언시즈 (Triton Biosciences) (캘리포니아주 알메다)	AIDS, 카포시 육종, ARC
인터페론 알파-n3	인터페론 사이언시즈 (Interferon Sciences)	ARC, AIDS
인디나비어	머크	HIV 감염, AIDS, ARC, 무증상 HIV 양성, (또한 AZT/ddI/ddC 와 함께)
ISIS 2922	ISIS 파마슈티칼스 (ISIS Pharmaceuticals)	CMV 망막염

[0297]

약물 명칭	제조업체	적응증
KNI-272	내셔널 캔서 인스티튜트	HIV-관련 질환
라미부딘, 3TC (역전사효소 억제제)	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC, (또한 AZT 와 함께)
로부카비어	브리스톨-마이어스 스쿼브	CMV 감염
넬피나비어 (프로테아제 억제제)	아구론 파마슈티컬스 (Agouron Pharmaceuticals)	HIV 감염, AIDS, ARC
네비라핀 (RT 억제제)	뵈링거 잉겔하임 (Boehringer Ingelheim)	HIV 감염, AIDS, ARC
노바페렌	노바페론 랩스, 인코포레이티드 (Novaferon Labs, Inc.) (오하이오주 아크론)	HIV 억제제
펜티드 T 옥타펜티드 시퀀스	페닌슐라 랩스 (Peninsula Labs) (캘리포니아주 벨몬트)	AIDS
트리나트륨 포스포노포르메이트	아스트라 파마슈티컬스 프로덕츠, 인코포레이티드 (Astra Pharm. Products, Inc.)	CMV 망막염, HIV 감염, 다른 CMV 감염
PNU-140690 (프로테아제 억제제)	파마시아 업존	HIV 감염, AIDS, ARC
프로부콜	바이렉스 (Vyrex)	HIV 감염, AIDS
RBC-CD4	셰필드 메디컬 테크놀로지 (Sheffield Med. Tech) (텍사스주 휴스턴)	HIV 감염, AIDS, ARC
리토나비어 (프로테아제 억제제)	에보트 (Abbott)	HIV 감염, AIDS, ARC
사퀴나비어 (프로테아제 억제제)	호프만-라로슈	HIV 감염, AIDS, ARC
스타부딘; d4T 디데이드로데옥시- 티미딘	브리스톨-마이어스 스쿼브	HIV 감염, AIDS, ARC
발라시클로비어	글락소 웰컴	생식기 HSV & CMV 감염

[0298]

약물 명칭	제조업체	적응증
비라졸 리바비린	비라텍/아이씨엔 (Viratek/ICN) (캘리포니아주 코스타 메사)	무증상 HIV-양성, LAS, ARC
VX-478	버텍스 (Vertex)	HIV 감염, AIDS, ARC
잘시타빈	호프만-라로슈	HIV 감염, AIDS, ARC, (AZT 와 함께)
지도부딘; AZT	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC, 카포시 육종, (다른 요법과 함께)
테노포비어 디소프록실, 푸마에리트 염 (비리애드 (VIREAD, 등록상표)) (역전사효소 억제제)	길리아드	HIV 감염, AIDS
콤비비어 (COMBIVIR, 등록상표) (역전사효소 억제제)	GSK	HIV 감염, AIDS
아바카비어 숙시네이트 (또는 지아젠 (ZIAGEN, 등록상표)) (역전사효소 억제제)	GSK	HIV 감염, AIDS
레야타즈 (REYATAZ, 등록상표) (아타자나비어)	브리스톨-마이어스 스쿼브	HIV 감염, AIDS
푸제온 (엔푸비르티드, T-20)	로슈/트리메리스 (Trimeris)	HIV 감염, AIDS, 바이러스 융합 억제제
트리지비어 (TRIZIVIR, 등록상표)		HIV 감염, AIDS
칼레트라 (KALETRA, 등록상표)	에보트	HIV 감염, AIDS, ARC

[0299]

면역조절제

약물 명칭	제조업체	적응증
AS-101	와이어스.아이어스트 (Wyeth-Ayerst)	AIDS
브로피리민	파마시아 업존	진행성 AIDS
아세만난	캐링턴 랩스, 인코포레이티드 (텍사스주 얼빙)	AIDS, ARC
CL246,738	아메리칸 시안아미드 레덜 랩스 (American Cyanamid Lederle Labs)	AIDS, 카포시 육종
EL10	엘란 코포레이션, PLC (조지아주 게인스빌)	HIV 감염
FP-21399	후끼 이뮤노팜 (Fuki ImmunoPharm)	CD4+ 세포로 HIV 융합 차단
감마 인터페론	제넨테크 (Genentech)	ARC, [TNF (중양 피사 인자)와 함께]
과립구 대식세포 콜로니 자극 인자	제네틱스 인스티튜트 산도즈 (Genetics Institute Sandoz)	AIDS
과립구 대식세포 콜로니 자극 인자	헥스트-로셀 이뮤넥스 (Hoechst-Roussel Immunex)	AIDS
과립구 대식세포 콜로니 자극 인자	셰링-플라우 (Schering-Plough)	AIDS, (AZT 와 함께)
HIV 코어 입자 면역자극제	로러 (Rorer)	혈청양성 HIV
IL-2 인터류킨-2	세투스 (Cetus)	AIDS, (AZT 와 함께)
IL-2 인터류킨-2	호프만-라로슈 이뮤넥스	AIDS, ARC, HIV, (AZT 와 함께)
IL-2 인터류킨-2 (알테스류킨)	키론 (Chiron)	AIDS, CD4 세포 수의 증가
이뮤 글로불린 인트라비너스 (Immune Globulin Intravenous) (인간)	커터 바이올로지컬 (Cutter Biological) (캘리포니아주 버클리)	소아 AIDS, (AZT 와 함께)

[0300]

약물 명칭	제조업체	적응증
IMREG-1	임레그 (Imreg) (루이지애나주 뉴 올리언스)	AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL
IMREG-2	임레그 (루이지애나주 뉴 올리언스)	AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL
이뮤티올 디에틸 디티오 카르바메이트	메리유 인스티튜트 (Merieux Institute)	AIDS, ARC
알파-2 인터페론	쉐링 플라우	카포시 육종 (AZT 와 함께), AIDS
메티오닌- 엔케팔린	TNI 파마슈티컬 (일리노이주 시카고)	AIDS, ARC
MTP-PE 뮤라밀-트리펩티드 과립구 콜로니 자극 인자	시바-가이거 코포레이션 (Ciba-Geigy Corp.) 암젠 (Amgen)	카포시 육종 AIDS, (AZT 와 함께)
레문	이뮤 리스폰스 코포레이션 (Immune Response Corp.)	면역요법
rCD4 재조합 가용성 인간 CD4	제넨테크	AIDS, ARC
rCD4-IgG 하이브리드		AIDS, ARC
재조합 가용성 인간 CD4	바이오젠 (Biogen)	AIDS, ARC
인터페론 알파 2a	호프만-라 로슈 (AZT 와 함께)	카포시 육종, AIDS, ARC
SK&F106528 가용성 T4	스미스 클라인	HIV 감염
티모펜틴	이뮤노바이올로지 리서치 인스티튜트 (Immunobiology Research Institute) (뉴저지주 애넌데일)	HIV 감염
종양 괴사 인자; TNF	제넨테크	ARC, (감마 인터페론과 함께)

[0301]

항감염제

약물 명칭	제조사	적용증
클린다마이신 (프리마퀸과 함께)	파마시아 업존	PCP
플루코나졸	화이자 (Pfizer)	크립토코쿠스 수막염, 칸디다증
파스틸 나이스타틴 파스틸	스퀴브 코포레이션	경구 칸디다증의 예방
오르니달 에플로니틴	메렐 다우 (Merrell Dow)	PCP
펜타미딘 이세티오네이트 (IM & IV)	림포메드 (LyphoMed) (일리노이주 로스몬트)	PCP 치료
트리메토프림		항박테리아제
트리메토프림 /숄파		항박테리아
피리트렉심	버로즈 웰컴	PCP 치료
흡입용 펜타미딘 이세티오네이트	피슨스 코포레이션 (Fisons Corporation)	PCP 예방
스피라마이신	롱-프랑 (Rhone-Poulenc) 설사	와포자충증
인트라코나졸- R51211	얀센-파마슈티컬스 (Janssen-Pharm.)	히스토플라스마증; 크립토코쿠스 수막염
트리메트렉세이트	위너-램버트	PCP
다우노루비신	넥스타 (NeXstar), 세쿠스 (Sequus)	카포시 육종
재조합 인간 에리트로포이에틴	오르토 파마슈티컬스 코포레이션 (Ortho Pharm. Corp.)	AZT 요법과 관련된 중증 빈혈
재조합 인간 성장 호르몬	세로노 (Serono)	AIDS-관련 소모증, 악액질
메게스트롤 아세테이트	브리스톨-마이어스 스퀴브	AIDS 와 관련된 거식증의 치료
테스토스테론	알자 (Alza), 스미스 클라인	AIDS-관련 소모증
토탈 엔테랄 뉴트리션 (Total Enteral Nutrition)	노리치 이튼 파마슈티컬스 (Norwich Eaton Pharmaceuticals)	AIDS 와 관련된 설사 및 흡수장애

[0302]

[0303]

특정 실시양태의 설명

[0304]

반응식에 사용된 약어는 일반적으로 당업계에서 사용되는 관례를 따른다. 본 명세서 및 실시예에 사용된 화학적 약어는 하기와 같이 정의된다: "NaHMDs" - 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드; "DMF" - N,N-디메틸포름아미드; "MeOH" - 메탄올; "NBS" - N-브로모숙신이미드; "Ar" - 아릴; "TFA" - 트리플루오로아세트산; "LAH" - 수소화리튬알루미늄; "BOC", "DMSO" - 디메틸설폭사이드; "h" - 시간; "rt" 실온 또는 체류 시간 (문맥에서 지시될 것임); "min" - 분; "EtOAc" - 에틸 아세테이트; "THF" - 테트라히드로푸란; "EDTA" - 에틸렌디아민테트라아세트산; "Et₂O" - 디에틸 에테르; "DMAP" - 4-디메틸아미노피리딘; "DCE" - 1,2-디클로로에탄; "ACN" - 아세토니트릴; "DME" - 1,2-디메톡시에탄; "HOBt" - 1-히드록시벤조트리아졸 수화물; "DIEA" - 디이소프로필에틸아민, "Nf" - CF₃(CF₂)₃SO₂-; 및 "TMOF" - 트리메틸오르토포르메이트.

[0305]

본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1 x" - 1회, "2 x" - 2회, "3 x" - 3회, "°C" - 섭씨 온도, "eq" - 당량, "g" - 그램, "mg" - 밀리그램, "L" - 리터, "mL" - 밀리리터, "μl" - 마이크로리터, "N" - 노르말, "M" - 몰, "mmol" - 밀리몰, "min" - 분, "h" - 시간, "rt" - 실온, "RT" - 체류 시간, "atm" - 분위기,

"psi" - 제곱 인치 당 파운드, "conc." - 진한, "sat" 또는 "sat'd" - 포화, "MW" - 분자량, "mp" - 융점, "ee" - 거울상이성질체 과량, "MS" 또는 "Mass Spec" - 질량 분광법, "ESI" - 전자분무 이온화 질량 분광법, "HR" - 고해상도, "HRMS" - 고해상도 질량 분광법, "LCMS" - 액체 크로마토그래피 질량 분광법, "HPLC" - 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC" - 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc" - 박층 크로마토그래피, "NMR" - 핵 자기 공명 분광법, "¹H" - 양성자, "δ" - 델타, "s" - 단일선, "d" - 이중선, "t" - 삼중선, "q" - 사중선, "m" - 다중선, "br" - 넓은, "Hz" - 헤르쯔, 그리고 "α", "β", "R", "S", "E" 및 "Z"는 당업자에게 친숙한 입체화학적 기호이다.

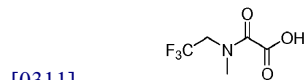
[0306] **중간체 1**



[0308] 3-(디메틸아미노)-3-옥소프로판산. DMF (10 mL) 중 3-tert-부톡시-3-옥소프로판산 (680 mg, 4.25 mmol) 및 THF 중 2 M 디메틸아민 (3.18 mL, 6.37 mmol)의 교반 용액에 디소프로필-에틸아민 (2.224 mL, 12.74 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (104 mg, 0.849 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (2421 mg, 6.37 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하고, 1 N HCl (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 조 생성물을 수득하였고, 이를 CH₂Cl₂ (5.00 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (4.91 mL, 63.7 mmol)으로 처리하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하여, 표제 화합물 (230 mg, 41% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0309] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.1 (1 H, br s), 3.4 (2 H, s), 2.9 (3 H, s), 2.8 (3 H, s). LCMS (M+H) = 132.33.

[0310] **중간체 2**



[0312] 2-(메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)-2-옥소아세트산. 메탄올 (15 mL) 및 물 (15.00 mL) 중 메틸 2-(메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)-2-옥소아세테이트 (1.2 g, 6.03 mmol)의 용액에 LiOH (0.506 g, 12.05 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 진한 HCl을 사용하여 용액을 산성화시키고, 농축시켰다. 고체를 CH₂Cl₂ (2 x 100 mL)로 세척하고, 여과하고, 여과액을 농축시켜, 표제 화합물 (600 mg, 53.8% 수율) (실온에서 회전 이성질체의 혼합물)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0313] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.32 (1 H, q, J=9.36 Hz), 4.23 (1 H, q, J=9.46 Hz), 3.07 (2 H, s), 2.97 (1 H, s).

[0314] **중간체 3**



[0316] tert-부틸 2-플루오로에틸카르바메이트. 0°C에서, THF (40 mL)/물 (40 mL) 중 2-플루오로에탄아민 히드로클로라이드 염 (2.5 g, 25.1 mmol)의 용액에 중탄산나트륨 (8.44 g, 100 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 5분 후, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (7.00 mL, 30.1 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 N₂ 하에 교반하고, 실온으로 가온하였다. 용액을 농축시키고, 물 (60 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (3 x 75 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 조 오일을 수득하였고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 [바이오티지 (Biotage) 플래쉬 크로마토그래피 시스템; 300g SiO₂; 0→70% 에틸 아세테이트:헥산 (2000 mL에 걸쳐)]로 정제하여, 표제 화합물을 투명한 오일 (4.1 g, 100% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.86 (1 H, brs), 4.47 (2 H, dt, *J* = 47.43, 4.77 Hz), 3.43 (2 H, dq, *J* = 27.92, 5.08 Hz), 1.45 (9 H, s).

[0317]

[0318] **중간체 4**



[0320] *tert*-부틸 2-플루오로에틸(메틸)카르바메이트. 0°C에서, THF (100 mL) 중 *tert*-부틸 2-플루오로에틸카르바메이트 (4.1 g, 25.1 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60 중량%) (1.507 g, 37.7 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 반응물을 N₂ 하에 15분 동안 교반한 후, 가스 발생이 중지되었다. 요오도메탄 (2.356 mL, 37.7 mmol)을 적가하고, 반응물을 N₂ 하에 교반하였다. 6시간 후, 반응물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, 농축시켰다. 수용액을 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 세척하였다. CH₂Cl₂ 추출물을 합하고, 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 표제 화합물 (4.0 g, 90% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0321] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.58 (1 H, brs), 4.47 (1 H, brs), 3.53 (1 H, brs), 3.47 (1 H, brs), 2.94 (3 H, s), 1.45 (9 H, s).

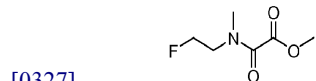
[0322] **중간체 5**



[0324] 2-플루오로-*N*-메틸에탄아민 히드로클로라이드. CH₂Cl₂ (10 mL) 중 *tert*-부틸 2-플루오로에틸(메틸)카르바메이트 (4.0 g, 22.57 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (10 mL, 130 mmol)을 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 1 N HCl (30 mL) 중에 용해시키고, Et₂O (2 x 30 mL)로 세척하고, 물을 제거하여, 표제 화합물 HCl 염을 백색 고체로서 수득하였다.

[0325] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.76 (2 H, dt, *J* = 46.69, 4.27 Hz), 3.36 (2 H, dt, *J* = 25.79, 3.97, 3.81 Hz), 2.84 (3 H, s).

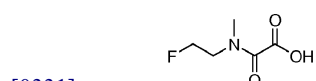
[0326] **중간체 6**



[0328] 메틸 2-((2-플루오로에틸)(메틸)아미노)-2-옥소아세테이트. CH₂Cl₂ (40.0 mL) 중 2-플루오로-*N*-메틸에탄아민 히드로클로라이드 염 (1 g, 8.81 mmol)의 용액에 디소프로필-에틸아민 (5.59 mL, 32.0 mmol)을 적가하고, 이어서 메틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (0.981 g, 8.01 mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)에 녹이고, 1 N HCl (2 x 15 mL)에 이어서 포화 수성 중탄산나트륨 (15 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 투명한 오일 (1.2 g, 92% 수율)로서 수득하였다.

[0329] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.46 – 4.73 (2 H, m) 3.82 – 3.93 (3 H, m) 3.60 – 3.77 (2 H, m) 3.01 – 3.20 (3 H, m). LCMS (M+H) : C₆H₁₁FNO₃에 대한 계산치: 164.07;실측치: 164.11.

[0330] **중간체 7**



[0332] 2-((2-플루오로에틸)(메틸)아미노)-2-옥소아세트산. 메탄올/물 (30 mL, 1:1) 중 에틸 2-((2-플루오로에틸)(메틸)아미노)-2-옥소아세테이트 (1.2 g, 7.36 mmol)의 용액에 LiOH (0.352 g, 14.71 mmol)를 첨가하였다. 용액

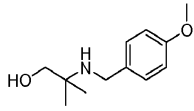
을 2시간 동안 교반하였다. 메탄올을 농축에 의해 제거하고, 진한 HCl (2 mL)을 첨가하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜, 표제 화합물을 희백색 결정성 분말 (0.615 g, 56% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.47 - 4.89 (2 H, m)

3.67 - 4.39 (2 H, m) 3.07 - 3.60 (3 H, m).

[0333]

[0334] **중간체 8**



[0335]

[0336] 2-(4-메톡시벤질아미노)-2-메틸프로판-1-올. 1,2-디클로로에탄 (150 mL) 및 아세트산 (4.3 mL, 77 mmol) 중 2-아미노-2-메틸-1-프로판올 (8.4 g, 94 mmol)의 용액에 4-메톡시 벤즈알데히드 (11.5 mL, 94 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (49.9 g, 235.5 mmol)를 20분에 걸쳐 일부 분씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃으로 켄칭하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 세척하고, 10 N NaOH를 첨가하여 염기성으로 만들었다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 농축시키고, Et₂O/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물을 백색 고체 (11.95 g, 61% 수율)로서 수득하였다.

[0336]

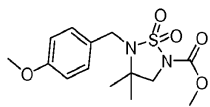
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.20 (2H, m), 6.86 - 6.80 (2H, m), 3.76 (3H, s),

3.58 (2H, s), 3.30 (2H, s), 1.11 (6H, s). LCMS (M+H): C₁₂H₂₀NO₂에 대한 계산치 :

210.14; 실측치: 210.20.

[0337]

[0338] **중간체 9**



[0339]

[0340] 메틸 5-(4-메톡시벤질)-4,4-디메틸-1,2,5-티아디아졸리딘-2-카르복실레이트 1,1-디옥사이드. THF (130 mL) 중 2-(4-메톡시벤질아미노)-2-메틸프로판-1-올 (12 g, 57.3 mmol)의 용액에 (메톡시카르보닐술포아일)트리에틸수산화암모늄 (버제스 (Burgess) 시약) (44 g, 172 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl에 이어서 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템; 0% → 70%에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 연한 황색 오일을 수득하였고, 이를 추가로 플래쉬 크로마토그래피 (25%에 이어서 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (17.56 g, 93% 수율)로서 수득하였다.

[0340]

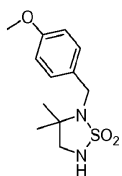
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:

7.32 - 7.31 (2H, m), 6.86 - 6.84 (2H, m), 4.19 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.64

(2H, s), 1.28 (6H, s).

[0341]

[0342] **중간체 10**



[0343]

[0344] 2-(4-메톡시벤질)-3,3-디메틸-1,2,5-티아디아졸리딘 1,1-디옥사이드. 메탄올/물 (300 mL, 2:1) 중 메틸 5-(4-메톡시벤질)-4,4-디메틸-1,2,5-티아디아졸리딘-2-카르복실레이트 1,1-디옥사이드 (17.56 g, 53.5 mmol)의 현탁액에 10 N NaOH (10.7 mL, 107 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 10 N HCl을 사

[0344]

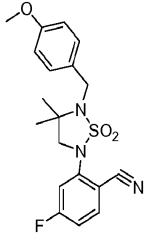
용하여 혼합물을 산성으로 만들고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고체 (12.91 g, 89% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.34 - 7.32 (2H, m), 6.86 - 6.84 (2H, m), 4.74 (1H, brs), 4.18 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.24 (2H, s), 1.21 (9H, s).

[0345]

[0346]

중간체 11



[0347]

[0348]

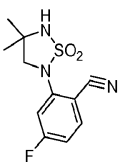
4-플루오로-2-(5-(4-메톡시벤질)-4,4-디메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)벤조니트릴. 2-브로모-4-플루오로벤조니트릴, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.238 g, 0.26 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)잔텐 (0.231 g, 0.4 mmol) 및 탄산칼륨 (5.72 g, 41.4 mmol)을 함께 교반하였다. 여기에 디옥산 (50 mL) 중 2-(4-메톡시벤질)-3,3-디메틸-1,2,5-티아디아졸리딘 1,1-디옥시드(8.00 g, 29.6 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 용매를 증발시키자 황색 오일이 남았고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템, 5% → 100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 크림색 고체를 수득하였으며, 이를 에틸 아세테이트/헥산 (1:4) 중에서 분쇄하여, 표제 화합물을 백색 분말 (4.6048 g, 42% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.71 - 7.65 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 - 7.08 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.28 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.78 (2H, s), 1.42 (6H, s).

[0349]

[0350]

중간체 12



[0351]

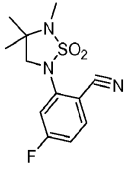
[0352]

2-(4,4-디메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-4-플루오로벤조니트릴. 디클로로메탄 (30 mL) 중 4-플루오로-2-(5-(4-메톡시벤질)-4,4-디메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)벤조니트릴 (4.6 g, 11.81 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2.73 mL, 35.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메탄올로 희석하고, 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 폐기하였다. 혼탁한 용액을 농축시키고, 생성된 고체를 메탄올 중에서 분쇄한 후, 여과하여, 표제 화합물을 백색 고체 (3.18 g, 100% 수율)로서 수득하였다.

LCMS (M+H): C₁₁H₁₃FN₃O₂S에 대한 계산치 : 270.07;실측치: 270.00. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (.2H, dd, J = 8.8, 5.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 9.5, 2.6 Hz), 7.10 - 7.04 (1H, m), 4.48 (1H, brs), 3.85 (2H, s), 1.55 (6H, s).

[0353]

[0354] **중간체 13**



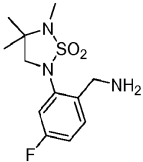
[0355]

[0356] 4-플루오로-2-(4,4,5-트리메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)벤조니트릴. DMF (40 mL) 중 2-(4,4-디메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-4-플루오로벤조니트릴 (3.18 g, 11.81 mmol)의 용액에 NaH (0.312 g, 12.99 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 요오도메탄 (1.477 mL, 23.62 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 2시간 동안, 이어서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 H₂O로 2회, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고체 (3.35 g, 100% 수율)로서 수득하였다.

LCMS (M+H): C₁₂H₁₅FN₃O₂S 에 대한 계산치: 284.08; 실측치: 284.14. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.70 - 7.61 (2H, m), 7.11 - 7.05 (1H, m), 3.80 (2H, s), 2.73 (3H, s), 1.42 (6H, s).

[0357]

[0358] **중간체 14**



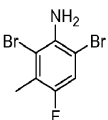
[0359]

[0360] 1-(4-플루오로-2-(4,4,5-트리메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)페닐)메탄아민. CH₂Cl₂ (30 mL), 에틸 아세테이트 (30.0 mL) 및 에탄올 (30.0 mL) 중 4-플루오로-2-(4,4,5-트리메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)벤조니트릴 (3.34 g, 11.8 mmol)의 용액에 1 N HCl (12 mL)에 이어서 10% 탄소상 팔라듐 (0.377 g, 3.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 하에 50 psi에서 22시간 동안 진탕시킨 후, 셀라이트 (CELITE, 등록상표) 상에서 여과하고, 농축시켰다. 고체를 H₂O 중에서 분쇄하고, 여과에 의해 제거하였다. 수용액을 에틸 아세테이트로 세척하고, 동결건조시켜, 표제 화합물을 백색 분말의 HCl 염 (3.44 g, 90% 수율)으로서 수득하였다.

LCMS (M+H): C₁₂H₁₉FN₃O₂S 에 대한 계산치: 288.11; 실측치: 288.19. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8.35 (2H, brs), 7.71 (1H, dd, J = 8.6, 6.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 9.9, 2.6 Hz), 7.43 (1H, td, J = 8.4, 2.6 Hz), 4.19 (2H, s), 3.75 (2H, s), 2.63 (3H, s), 1.35 (6H, s).

[0361]

[0362] **중간체 15**



[0363]

[0364] 2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸아닐린. 1:1 CH₂Cl₂/메탄올 (125 mL) 중 4-플루오로-3-메틸아닐린 (12.76 g, 102 mmol)의 교반 용액에 1:1 CH₂Cl₂/메탄올 (125 mL) 중 브롬 (13.14 mL, 255 mmol)의 용액을 실온에서 1.5시간에 걸쳐 적하 깔때기를 이용하여 적가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 생성된 잔류물을 1 N Na₂S₂O₃ (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (150 mL)와 함께 10분 동안 교반한 후, 1 N Na₂CO₃ (150 mL)을 사용하여 조심스럽게 염기성화시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 1 N Na₂S₂O₃ (100 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄/탄소), 여과하고, 농축

시켜, 2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸아닐린 (28.6 g, 101 mmol, 99% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.19 (1 H, d, J = 8.5

Hz), 4.42 (2 H, brs), 2.31 (3 H, d, J = 2.5 Hz). LCMS (M+H): C₇H₇FN에 대한 계산치:

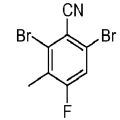
283.89; 실측치: 283.83.

[0365]

[0366]

중간체 16

[0367]



[0368]

2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸벤조니트릴. 2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸아닐린 (2.83 g, 10 mmol), 아세트산 (7 mL) 및 물 (4 mL)의 혼합물에 H₂SO₄ (1.492 mL, 28 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물이 균일 용액으로 될 때까지 이를 70°C에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 얼음-물 배스에서 냉각시키고, 1 N 아질산나트륨 (0.759 g, 11 mmol)으로 15분에 걸쳐 처리하여, 상응하는 디아조늄 염을 수득하였다.

[0369]

별도의 플라스크에서, KCN (3.26 g, 50 mmol)을 얼음 배스 온도에서 물 (25 mL) 중 황산구리 (II) (1.915 g, 12 mmol)의 용액에 15분에 걸쳐 소량씩 첨가하였다. 이어서, 얼음 배스를 제거한 후, 중탄산나트륨 (6.72 g, 80 mmol) 및 벤젠 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 55°C로 가온하였다. 상기 격렬하게 교반한 혼합물에 상기에서 합성한 디아조늄 염을 15분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 후, 포화 Na₂CO₃을 사용하여 혼합물을 조심스럽게 중화시키고, 이어서 실온으로 냉각시키고, Et₂O (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (25 mL)에 이어서 염수 (25 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 조 생성물을 수득하였고, 이를 용리액으로서 5% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸벤조니트릴 (1.1474 g, 3.92 mmol, 39% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

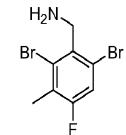
(500 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 2.38 (3 H, d, J = 2.4 Hz).

[0370]

[0371]

중간체 17

[0372]



[0373]

(2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸페닐)메탄아민. THF (7 mL) 중 2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸벤조니트릴 (1.145 g, 3.91 mmol)의 교반 용액에 2 M 보란-메틸술파이드 복합체 (8 mL, 16.00 mmol)를 실온에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 60°C로 가온하고, 추가로 1.6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 후, 메탄올 (10 mL) 및 4 M HCl/디옥산 (2 mL)을 조심스럽게 첨가하여 퀀칭하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 50°C로 45분 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 포화 Na₂CO₃ (20 mL)에 녹이고, CH₂Cl₂ (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂ 추출물을 물 (20 mL)에 이어서 염수 (20 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, (2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸페닐)메탄아민 (1.16 g, 3.91 mmol, 100% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H

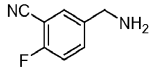
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.31 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 4.19 (2 H, s), 2.34 (3 H, d, J =

2.4 Hz), 1.59 (2 H, brs). LCMS (M+H): C₁₅H₂₁N₂O₃에 대한 계산치: 297.91; 실측치:

297.85.

[0374]

[0375] **중간체 18**



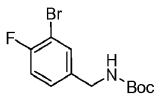
[0376]

[0377] 5-(아미노메틸)-2-플루오로벤조니트릴. 7 M NH₃/메탄올 (5 mL, 35.0 mmol) 중 5-(브로모메틸)-2-플루오로벤조니트릴 (300 mg, 1.402 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 생성된 잔류물을 Et₂O/포화 Na₂CO₃과 함께 교반하였다. 이어서, 수성층을 분리하고, 유기층을 건조시키고, (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물인 아민 5-(아미노메틸)-2-플루오로벤조니트릴 (오염됨)과 5,5'-아잔디일비스(메틸렌)비스(2-플루오로벤조니트릴)의 3:1 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 추가 정제없이 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 - 7.66 (2 H, m),
7.07 - 7.21 (1 H, m), 3.89 (2 H, s).

[0378]

[0379] **중간체 19**



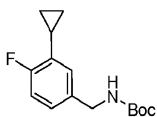
[0380]

[0381] tert-부틸 3-브로모-4-플루오로벤질카르바메이트. 0°C에서, THF (10 mL)/물 (10 mL) 중 (3-브로모-4-플루오로페닐)메탄아민, HCl (1 g, 4.16 mmol)의 용액에 중탄산나트륨 (1.397 g, 16.63 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 5분 후, di-tert-부틸 디카르보네이트 (1.062 mL, 4.57 mmol)를 서서히 첨가하고, 실온으로 점차 가온하면서 반응물을 교반하였다. 용액을 Et₂O (20 mL)로 희석하고, 1 N HCl (2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템; 40g SiO₂; 0→20% 에틸 아세테이트:헥산)으로 정제하여, 표제 화합물을 투명한 오일 (1.26 g, 100% 수율)로서 수득하였다.

¹H
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (1 H, dd, J=6.53, 2.01 Hz), 7.17 - 7.25 (1 H, m),
7.08 (1 H, t, J=8.28 Hz), 4.87 (1 H, brs), 4.27 (2 H, d, J=5.77 Hz), 1.48 (9 H, s).

[0382]

[0383] **중간체 20**



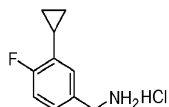
[0384]

[0385] tert-부틸 3-시클로프로필-4-플루오로벤질카르바메이트. N₂ 하에, tert-부틸 3-브로모-4-플루오로벤질카르바메이트 (0.300 g, 0.986 mmol)의 톨루엔 (4.70 mL)/물 (0.235 mL) 용액을 3염기성 인산칼륨 (0.733 g, 3.45 mmol), 시클로프로필보론산 (0.110 g, 1.282 mmol) 및 트리시클로헥세닐포스펜 (0.028 g, 0.099 mmol)으로 처리하고, 팔라듐(II) 아세테이트 (0.011 g, 0.049 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (15 mL)로 희석한 후, 에틸 아세테이트 (2 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고 (20 mL), 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템; 60 g SiO₂; 0→20% 에틸 아세테이트:헥산 (900 mL에 걸쳐))로 정제하여, 표제 화합물을 백색 결정성 고체 (0.230 g, 88% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.98 - 7.05 (1 H, m), 6.90 - 6.97 (1 H, m), 6.79 (1 H, dd, J=7.02, 1.53 Hz), 4.75 (1 H, brs), 4.21 (2 H, d, J=5.49 Hz), 2.02 - 2.09 (1 H, m), 1.45 (9 H, s), 0.93 - 1.01 (2 H, m), 0.66 - 0.75 (2 H, m).

[0386]

[0387] **중간체 21**



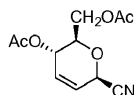
[0388]

[0389] (3-시클로프로필-4-플루오로페닐)메탄아민 히드로클로라이드 염. CH₂Cl₂ (5 mL) 중 tert-부틸 3-시클로프로필-4-플루오로벤질카르바메이트 (0.220 g, 0.829 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5 mL, 64.9 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액에 Et₂O 중 2 M HCl (5 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물을 백색 고체 (0.154 g, 92% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.21 - 7.33 (1 H, m), 7.03 - 7.16 (2 H, m), 4.06 (2 H, s), 2.06 - 2.18 (1 H, m), 0.99 - 1.09 (2 H, m), 0.74 - 0.86 (2 H, m). ¹³C NMR (500 MHz, MeOD) δ: 162.09 (1 C, d, J=245.84 Hz), 131.64 (1 C, d, J=14.64 Hz), 128.98 (1 C, d, J=3.08 Hz), 127.33 (1 C, d, J=8.48 Hz), 126.78 (1 C, d, J=4.62 Hz), 115.15 (1 C, d, J=23.12 Hz), 42.43 (1 C, s), 8.03 (1 C, d, J=5.39 Hz), 7.04 (1 C, s).

[0390]

[0391] **중간체 22**



[0392]

[0393] ((2R,3S,6R)-3-아세톡시-6-시아노-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트. 무수 CH₂Cl₂ (15 mL) 중 (2R,3S,4R)-2-(아세톡시메틸)-3,4-디히드로-2H-피란-3,4-디일-디아세테이트 (1.0 g, 3.67 mmol)에 TMSCN (0.744 g, 7.51 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 15분 동안 교반한 후, BF₃-에테레이트 (4방울)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 30분 동안 교반하였다. 용매 및 잉여 TMSCN을 진공하에 제거하고, (20:80) → (1:1)의 에틸 아세테이트:헥산을 사용하여 조 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템)로 정제함으로써 C6-에피머 부분입체이성질체의 분리를 완료하였다. 1차 용출 화합물 (400 mg, 46% 수율)은 NMR에 의해 ((2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-시아노-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트인 것으로 확인되었고, 한편 더 늦게 용출된 화합물 (260 mg, 30% 수율)은 NMR에 의해 ((2R,3S,6R)-3-아세톡시-6-시아노-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트인 것으로 확인되었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.07 (1 H, dt, J=10.1, 2.5 Hz), 5.95 (1 H, ddd, J=10.2, 2.0, 1.9 Hz), 5.28 - 5.35 (1 H, m, J=8.1, 2.4, 2.2, 2.2 Hz), 5.14 (1 H, q, J=2.5 Hz), 4.27 - 4.33 (1 H, m), 4.19 - 4.25 (1 H, m), 3.84 (1 H, ddd, J=8.4, 5.9, 2.9 Hz), 2.11 (3 H, s), 2.08 (3H, s).

[0394]

[0395] **중간체 23**



[0396]

[0397] ((2S,6R)-6-시아노테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트. ((2R,3S,6R)-3-아세톡시-6-시아노-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트 (5.5 g, 23 mmol), 디페닐실란 (8.47 g, 46 mmol) 및 염화아연 (7.52 g, 55.2 mmol)을 함유하는 무수 THF (200 mL) 용액을 N₂ 버블링 처리한 후, Pd(PPh₃)₄ (2.66 g, 2.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 4시간 동안 교반하였다 (TLC로 모니터링함). 반응 혼합물을 용매로서 CH₂Cl₂를 사용하여 짧은 실리카겔 컬럼을 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, (1:5) → (1:2)의 에틸 아세테이트:헥산을 사용하여 조 물질을 실리카겔 컬럼 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템)으로 정제함으로써, ((2S,6R)-6-시아노-5,6-디히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트와 ((2S,6R)-6-시아노-3,6-디히드로-2H-피

란-2-일)메틸 아세테이트의 혼합물 2.8 g (67% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.06 - 6.15 (0.5 H, m, $J=7.6, 5.3, 2.8, 2.8$ Hz), 5.93 - 6.02 (0.5 H, m, $J=10.4, 5.2, 2.6, 2.6$ Hz), 5.69 - 5.79 (1 H, m), 4.54 (0.5 H, dd, $J=9.9, 3.8$ Hz), 4.48 (0.5 H, m), 4.11 - 4.23 (2 H, m), 3.89 (1 H, m), 2.59 - 2.69 (1 H, m), 2.33 - 2.42 (1 H, m), 2.16 - 2.22 (1 H, m), 2.14 (3 H, s), 2.12 (3H, s).

[0398]

[0399]

에틸 아세테이트 (200 mL) 중 ((2S,6R)-6-시아노-5,6-디히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트와 ((2S,6R)-6-시아노-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트 (2.6 g, 14.4 mmol)의 혼합물에 Pd/C (5%) (0.200 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 6시간 동안 수소 분위기하에 (풍선) 교반하였다. 이어서, Pd/C를 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공하에 증발시켜, 표적 화합물 2.20 g (84% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.28 (1 H, dd, $J=11.7, 2.7$ Hz), 4.03 - 4.14 (2 H, m), 3.59 - 3.67 (1 H, m), 2.11 (3 H, s), 1.94 - 2.04 (2 H, m), 1.80 - 1.91 (1 H, m), 1.54 - 1.65 (2 H, m), 1.33 - 1.45 (1 H, m).

[0400]

[0401]

중간체 24



[0402]

[0403]

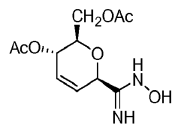
(2R,6S)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-카르보니트릴. 메탄올 (300 mL) 중 ((2S,6R)-6-시아노테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트 (3.90 g, 21.29 mmol)에 Et_3N (30 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 재용해시키고, 용매를 진공하에 제거하였다 (2 x 20 mL). 이어서, 조 물질을 에틸 아세테이트 (100%) → 에틸 아세테이트:메탄올 (8:2) 구배 혼합물로 용출시키는 실리카겔 컬럼 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템) 상에서 정제하여, 표적 화합물 2.20 g (73% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.31 (1 H, dd, $J=11.6, 2.5$ Hz), 3.58 - 3.63 (2 H, m), 3.51 - 3.57 (1 H, m), 2.06 (1 H, s), 1.94 - 2.03 (2 H, m), 1.79 - 1.90 (1 H, m), 1.53 - 1.65 (2 H, m), 1.36 - 1.47 (1 H, m).

[0404]

[0405]

중간체 25



[0406]

[0407]

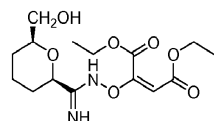
((2R,3S,6R)-3-아세트옥시-6-(N-히드록시카르바미도일)-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트. EtOH (11.0 mL) 및 H_2O (11.0 mL) 중 (2R,6S)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-카르보니트릴 (1.90 g, 13.46 mmol)에 히드록실아민 (1.24 mL, 20.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류 휘발성 불순물을 EtOH (2 x 20 mL)를 사용하여 공비 증류에 의해 제거함으로써, 표적 화합물 2.10 g (90% 수율)을 수득하였다.

LCMS ($^+$ ESI, $\text{M}+\text{H}^+$) m/z 175.

[0408]

[0409]

중간체 26

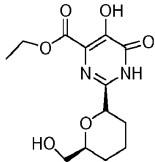


[0410]

[0411] 디에틸 2-((2R, 6S)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-카르복시이미드아미도옥시)말레에이트. EtOH (15 mL) 중 ((2R, 3S, 6R)-3-아세톡시-6-(N-히드록시카르밤이도일)-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트 (2.33 g, 13.4 mmol)에 디에틸아세틸렌디카르복실레이트 (3.20 mL, 20.1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 표제 화합물 2.40 g (52% 수율)을 호박색 오일로서 수득하였다.

[0412] LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 345.

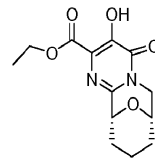
[0413] **중간체 27**



[0414] 에틸 5-히드록시-2-((2S, 6S)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. 트리메틸벤젠 (25 mL) 중 디에틸 2-((2R, 6S)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-카르복시이미드아미도옥시) 말레에이트 (2.20 g, 6.39 mmol)를 180°C에서 18시간 동안 밀봉된 튜브 내에서 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 물질을 C18 컬럼 및 이동상으로 트리플루오로아세트산을 사용하여 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물 1.90 g (99% 수율)을 수득하였다.

[0415] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.52 (1 H, br s), 10.5-11.0 (1 H, br s), 4.46 - 4.57 (3 H, m), 3.70 - 3.82 (3 H, m), 3.56 - 3.64 (1 H, m), 2.24 - 2.33 (1 H, m), 1.96 - 2.07 (1 H, m), 1.58 - 1.76 (4H, m), 1.46 - 1.64 (3 H, J=7.4 Hz).

[0416] **중간체 28**

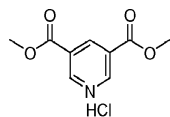


[0417] 에틸 (7S, 11R)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,11-에폭시피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실레이트. 0°C에서, 무수 THF (60 mL) 중 에틸 5-히드록시-2-((2S, 6S)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (1.90 g, 6.37 mmol)에 메탄술포닐 클로라이드 (1.49 mL, 19.1 mmol) 및 디-이소프로필-에틸아민 (3.56 mL, 20.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 3시간 동안 교반하였다. THF를 진공하에 제거하고, 조 물질을 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 용해시키고, 1 N NaHCO₃ (50 mL)으로 세척하였다. 이어서, 수용액을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 세척하고, 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켜, 갈색 오일을 수득하였다. 조 오일을 EtOH:THF (20 mL:20 mL) 중에 용해시키고, 여기에 K₂CO₃ (0.881 g, 6.37 mmol) 및 H₂O (1.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 17시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 물질을 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 용해시키고, H₂O (50 mL) 및 1 N 수성 HCl (50 mL)로 세척하였다. 산성 수성상을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 C18 컬럼 및 이동상으로 트리플루오로아세트산을 사용하여 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물 1.16 g (65% 수율)을 수득하였다.

[0418] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.75 (1 H, s), 4.94 (1 H, d, J=2.3 Hz), 4.49 - 4.58 (3 H, m), 4.01 - 4.13 (2 H, m), 2.05 - 2.17 (2 H, m), 1.96 (1 H, dd, J=13.6, 2.0 Hz), 1.76 (2 H, m), 1.39 - 1.49 (4 H, m).
 [0419] LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 281. HRMS (ESI⁺): C₁₃H₁₆N₂O₅[M+H⁺]에 대한 계산치 :281.1137; 실측치: 281.1147.

[0420]

[0421] **중간체 29**

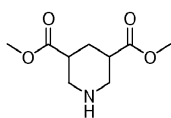


[0422]

[0423] *디메틸 피리딘-3,5-디카르복실레이트 히드로클로라이드*. 메탄올 (400 mL) 중 피리딘-3,5-디카르복실산 (19.9 g, 119.1 mmol)에 2,2-디메톡시프로판 (160 mL, 1.3 mol) 및 진한 HCl (15 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 Ar 분위기하에 환류시켰다. 용매를 증발시킨 후, 에테르 (100 mL)를 조 물질에 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류 온도로 가열하였다. 혼합물을 환류 온도에서 2시간 동안 유지시킨 후, 23°C로 냉각시키고, 침전물을 여과하였다. 침전물을 건조시켜, 문헌 [J.Org. Chem. Vol. 16, No 10, 1996]에 기재된 바와 같이 표제 화합물 27.5 g (86% 수율)을 수득하였다.

[0424] LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z : 196.

[0425] **중간체 30**

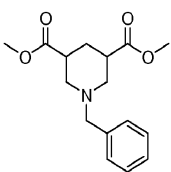


[0426]

[0427] *디메틸 피페리딘-3,5-디카르복실레이트*. 아세트산 (150 mL) 중 디메틸 피페리딘-3,5-디카르복실레이트 (15.0 g, 76.87 mmol)에 산화백금 (0.250 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 36시간 동안 45 psi의 H₂ 하에 교반하였다. PtO₂를 셀라이트 (등록상표) 상에서 여과에 의해 제거하고, 아세트산 (20 mL)으로 세척하고, 용매 진공하에 제거하였다. 이어서, NaHCO₃의 용액 (1 M, 100 mL)을 첨가하고, 유기 물질을 CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 표제 화합물 13.7 g (88.6% 수율)을 수득하였다.

[0428] LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z : 202.

[0429] **중간체 31**



[0430]

[0431] *디메틸 1-벤질피페리딘-3,5-디카르복실레이트*. 아세트니트릴 (100 mL) 중 디메틸 피페리딘-3,5-디카르복실레이트 (7.5 g, 37.3 mmol)에 K₂CO₃ (20.6 g, 149.1) 및 벤질브로마이드 (4.43 mL, 37.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 4시간 동안 교반하였다. K₂CO₃을 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. NaHCO₃의 용액 (1 M, 150 mL)을 첨가하고, 유기 물질을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산 (10:90) → (35:65)의 구배로 용출시키는 실리카겔 컬럼 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템) 상에서 정제하여, 표제 화합물 1.6 g을 시스 부분입체 이성질체로서 수득하였다 (상응하는 트랜스 부분입체이성질체 이후에 용출됨). (문헌 [Synthetic Communications 1997, 27 (1), 69-71.]에 보고된 NMR에 기초함).

¹H NMR (400 MHz,

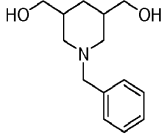
CDCl₃) δ ppm 7.26 - 7.36 (5 H, m), 3.68 (6 H, s), 3.59 (2 H, s), 3.15 (2 H, m), 2.66 (2

H, t, J=12.0 Hz), 2.36 (1 H, d, J=13.1 Hz), 2.05 (2 H, t, J=11.4 Hz), 1.56 (1 H, q,

J=12.9 Hz). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z : 292.

[0432]

[0433] **중간체 32**



[0434]

[0435]

(1-벤질피페리딘-3,5-디일)디메탄올. 0℃에서, 무수 THF (30 mL) 중 디메틸 1-벤질피페리딘-3,5-디카르복실레이트 (1.5 g, 5.15 mmol)에 THF 중 수소화리튬알루미늄의 용액 (2 M, 3.87 mL, 7.73 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 23℃로 가온하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 메탄올 (0.5 mL) 및 (0.25 mL)의 용액에 이어서 NaOH의 15% 용액 (0.250 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 유기 물질을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켜, 표제 화합물 0.91 g (75% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.26 - 7.35

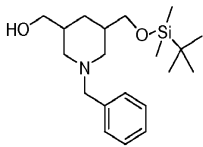
(5H, m), 3.59 (2H, s), 3.44 - 3.55 (4H, m), 3.06 (2H, dt, *J*=10.6, 1.8 Hz), 1.88 - 1.98

(2H, m), 1.79 - 1.86 (1H, m), 1.68 (3H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z*: 236.

[0436]

[0437]

중간체 33



[0438]

[0439]

1-벤질-5-((*tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)피페리딘-3-일)메탄올. 무수 THF (20 mL) 중 1-벤질피페리딘-3,5-디일)디메탄올 (0.5 g, 2.125 mmol)에 NaH (광유 중 60%) (90 mg, 2.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 45분 동안 교반한 후, *t*-부틸디메틸클로로실란 (0.352 g, 2.37 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 23℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르 (75 mL)에 붓고, 10% 수성 K₂CO₃ (30 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트:헥산 (9:1) → 에틸 아세테이트 100%의 구배로 용출시키는 실리카겔 컬럼 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템) 상에서 정제하여, 표제 화합물 0.340 g (43% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25 - 7.36 (5H, m), 3.59 (2H, s),

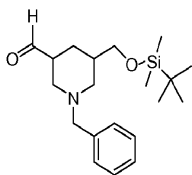
3.45 - 3.55 (4H, m), 2.99 - 3.09 (2H, m), 1.93-1.55 (5H, m), 1.24 - 1.34 (1H, m),

0.87(9H, s), 0.62 - 0.74 (1H, m), 0.02 (6H, s). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z*: 350.

[0440]

[0441]

중간체 34



[0442]

[0443]

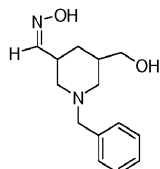
1-벤질-5-((*tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)피페리딘-3-카르보알데히드. -78℃에서, 디클로로메탄 (100 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (1.40 mL, 16.02 mmol)의 용액에 무수 DMSO (1.78 mL, 25.03 mmol)를 적가하였다. -78℃에서 10분 후, CH₂Cl₂ (100 mL) 중 1-벤질-5-((*tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)피페리딘-3-일)메탄올 (3.50 g, 19.01 mmol)의 용액을 서서히 첨가하고, 반응물을 -78℃에서 교반하였다. 1시간 후, 트리에틸아민 (6.98 mL, 50.1 mmol)을 첨가하고, -78℃에서 10분 동안 교반을 계속한 후, 반응물을 23℃로 가온하였다. 1 N HCl을 사용하여 생성된 용액을 중화시키고 (pH 약 6), 상을 분리하였다. 수용액을 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 세척하고, 합한 유기 분획을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물 3.39 g (76% 수율)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ ppm 9.61 (1 H, s), 7.59 - 7.67 (2 H, m), 7.42 - 7.49 (3 H, m), 4.22 - 4.30 (1 H, m), 4.10 - 4.18 (1 H, m), 3.70 - 3.81 (1 H, m), 3.52 (1 H, dt, *J*=10.4, 5.2 Hz), 3.35 (1 H, dd, *J*=11.9, 1.8 Hz), 3.14 (1H, m), 2.76 (1 H, tt, *J*=12.1, 3.9 Hz), 2.52 - 2.58 (1 H, m), 2.39 - 2.48 (1 H, m), 2.17 - 2.28 (1 H, m), 1.43 (1 H, t, *J*=7.3 Hz), 1.18 - 1.27 (1 H, m), 0.83 (9 H, m), 0.01 (6 H, m).

[0444]

중간체 35



[0446]

[0447] *(Z)*-1-벤질-5-(히드록시메틸)피페리딘-3-카르보알데히드 옥심. EtOH (50 mL) 중 1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)피페리딘-3-카르보알데히드 (3.39 g, 9.75 mmol)의 혼합물에 NH₂OH-HCl의 수용액 (3.75 M, 3.12 mL, 11.7 mmol)에 이어서 NaOAc의 수용액 (1.5 M, 5.2 mL, 7.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, H₂O (30 mL)를 첨가하고, EtOH를 부분적으로 진공하에 제거하였다 (약 40 mL). 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 합한 수성 분획을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켜, 표제 화합물 3.31 g (94% 수율)을 수득하였다.

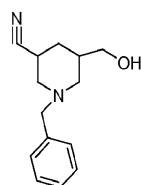
[0447]

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25 - 7.35 (6 H, m), 3.58 (2 H, d, *J*=4.5 Hz), 3.43 - 3.54 (2 H, m), 3.03 (2 H, d, *J*=4.5 Hz), 2.57 - 2.68 (1 H, m), 1.90 - 2.01 (2 H, m), 1.80 - 1.89 (1 H, m), 1.65 - 1.77 (2 H, m), 0.93 - 1.01 (1 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z : 249.

[0448]

중간체 36



[0450]

[0451] 1-벤질-5-(히드록시메틸)피페리딘-3-카르보니트릴. 23°C에서, CH₂Cl₂ (15 mL) 중 1-벤질-5-(히드록시메틸)피페리딘-3-카르보알데히드 옥심 (3.3 g, 13.30 mmol)에 2-클로로-1-메틸피리딘 요오다이드 (3.73 g, 14.62 mmol)을 한 번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 23°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, Et₃N을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다 (색깔이 밝은 황색에서 밝은 갈색으로 변화함). HCl (5%)을 사용하여 용액을 대략 pH 6으로 중화시키고, 유기 물질을 CH₂Cl₂ (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켜, 표제 화합물 3.06 g (95% 수율)을 수득하였다.

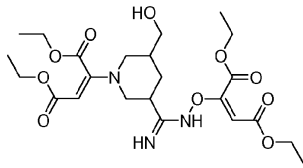
[0451]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28 - 7.37 (5

H, m), 3.51 - 3.60 (4 H, m), 3.11 (1 H, ddd, *J*=11.0, 1.9, 1.8 Hz), 2.98 (1 H, d, *J*=7.6 Hz), 2.73 - 2.82 (1 H, m), 2.12 - 2.22 (2 H, m), 1.80 - 1.92 (2 H, m), 1.45 (1 H, br s), 1.27 - 1.38 (1 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z : 231.

[0452]

[0453] 중간체 37



[0454]

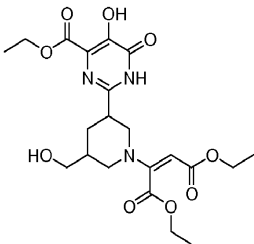
[0455] 디에틸 2-(1-((E)-1,4-디옥소부트-2-엔-2-일)-5-(히드록시메틸)피페리딘-3-카르복스이미드아미도옥시)말레에이트. EtOH (45.0 mL) 중 1-벤질-5-(히드록시메틸)피페리딘-3-카르보닐트릴 (2.93 g, 11.14 mmol)의 용액에 디에틸 아세틸렌디카르복실레이트 (2.67 mL, 16.71 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 용리액으로서 60:40 비율의 에틸 아세테이트 및 헥산에 이어서 에틸 아세테이트:메탄올 (8:2)을 사용하여 실리카겔 컬럼 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템)을 이용하여 정제함으로써, 표제 화합물 1.21 g (21% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.77 (1 H, d, J=15.4 Hz), 5.26 (1 H, s), 4.98 (1 H, s), 4.82 (1 H, d, J=7.3 Hz), 4.31 - 4.44 (4 H, m), 4.08 - 4.21 (4 H, m), 3.42 - 3.66 (2 H, m), 2.92 - 3.03 (1 H, m), 2.62 - 2.73 (1 H, m), 2.44 - 2.55 (1 H, m), 2.04 - 2.14 (2 H, m), 1.86 - 1.96 (2 H, m), 1.23 - 1.41 (12 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z : 514.

[0456]

[0457] 중간체 38

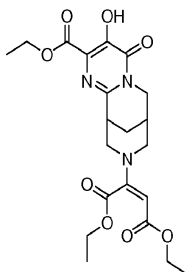


[0458]

[0459] 디에틸 2-(3-(4-(에톡시카르보닐)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)-5-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)말레에이트. 디에틸 2-(1-((E)-1,4-디옥소부트-2-엔-2-일)-5-(히드록시메틸)피페리딘-3-카르복스이미드아미도옥시)말레에이트 (1.20 g, 2.34 mmol)에 자일렌 (15 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 160°C에서 6시간 동안 밀봉된 튜브 내에서 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 표제 화합물 1.05 g (99% 수율)을 수득하였다.

[0460] LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z : 468.

[0461] 중간체 39



[0462]

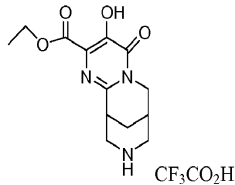
[0463] 디에틸-2-(2-(2-(에톡시카르보닐)-3-히드록시-4-옥소-7,8,10,11-테트라히드로-4H-7,11-메타노피리미도[1,2-a][1,5]디아조신-9(6H)-일)-2-부텐디오에이트. 0°C에서, THF 중 디에틸 2-(3-(4-(에톡시카르보닐)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)-5-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)말레에이트 (1.05 g, 2.32 mmol)에 트리에틸아민 (0.975 mL, 6.99 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.541 mL, 6.99 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, H₂O (50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. EtOH (40 mL) 중에 용해된 조

물질에 K_2CO_3 (0.643 g, 4.66 mmol) 및 H_2O (1.7 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 36시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 물질을 에틸 아세테이트:메탄올:AcOH (95:4:1) → (40:40:10)의 구배를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템)로 정제함으로써, 표제 화합물 1.05 g (33% 수율)을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.83-4.26 (7 H, m), 2.68-3.40 (6 H, m), 2.02 (1H, m), 1.79-1.89 (2 H, m), 1.07 - 1.31 (10 H, m). LCMS ($^+$ ESI, $M+H^+$) m/z : 450.

[0464]

중간체 40



[0466]

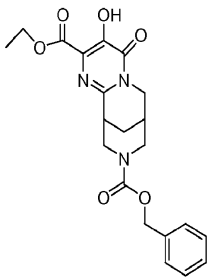
에틸 3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,11-메타노피리미도[1,2-a][1,5]디아조신-2-카르복실레이트. 23°C에서, 아세트니트릴 (15 mL) 중 디에틸-2-(2-(에톡시카르보닐)-3-히드록시-4-옥소-7,8,10,11-테트라히드로-4H-7,11-메타노피리미도[1,2-a][1,5]디아조신-9(6H)-일)-2-부텐디오에이트 (0.300 g, 0.673 mmol)에 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, CH_3CN 및 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하고, 조 물질을 톨루엔 중에 재용해시키고, 다시 건조시켜 (2 x 30 mL), 표제 트리플루오로아세트산 염 234 mg (90% 수율)을 수득하였다.

[0467]

LCMS ($^+$ ESI, $M+H^+$) m/z : 280.

[0468]

중간체 41



[0470]

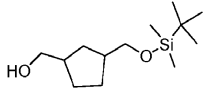
9-벤질 2-에틸 3-히드록시-4-옥소-7,8,10,11-테트라히드로-4H-7,11-메타노피리미도[1,2-a][1,5]디아조신-2,9(6H)-디카르복실레이트. CH_2Cl_2 (5 mL) 중 에틸 3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,11-메타노피리미도[1,2-a][1,5]디아조신-2-카르복실레이트 (0.26 g, 0.661 mmol)에 디이소프로필에틸아민 (0.576 mL, 3.31 mmol) 및 벤질클로로포르메이트 (0.102 mL, 0.727 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, HCl (1 N, 15 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 유기 물질을 CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) 및 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 농축시켰다. 유기 물질을 에틸 아세테이트 100% → 에틸 아세테이트:메탄올 (1:9)의 구배로 용출시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템)로 정제하여, 표제 화합물 0.036 g (13% 수율)을 수득하였다.

[0471]

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.36 (5 H, s), 4.95-5.10 (2 H, m) 3.95 - 4.40 (2H, br m), 2.75 - 3.30 (5 H, br m), 1.75-2.50 (4 H, m), 0.95- 1.45 (4 H, m). LCMS ($^+$ ESI, $M+H^+$) m/z : 414.

[0472]

[0473] **중간체 42**



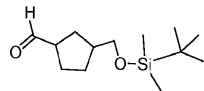
[0474]

[0475] 3-((*Tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)시클로펜틸)메탄올. 무수 THF (400 mL) 중 NaH (오일 중 60 %) (3.53 g, 88.3 mmol)의 용액에 무수 THF (100 mL) 중 시클로펜탄-1,3-디일디메탄올 (10.0 g, 76.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 무수 THF (30 mL) 중 *t*-부틸디메틸클로로실란 (13.89 g, 92.2 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 23°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르 (150 mL)에 붓고, 10% 수성 K₂CO₃ (30 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트:헥산 (1:9) → 에틸 아세테이트 (4:6)로 용출시키는 실리카겔 컬럼 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템) 상에서 정제하여, 표제 화합물 12.3 g (66% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.49 - 3.58 (4 H, m), 2.09 - 2.19 (2 H, m), 1.94 (1 H, dt, *J*=12.6, 7.5 Hz), 1.69 - 1.79 (2 H, m), 1.56 (1 H, br s), 1.32 - 1.44 (2 H, m), 0.91 (9 H, m), 0.06 (6 H, m).

[0476]

[0477] **중간체 43**



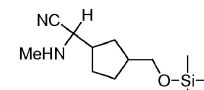
[0478]

[0479] 3-((*Tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)시클로펜탄카르보알데히드. -78°C에서, 디클로로메탄 (200 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (3.44 mL, 39.3 mmol)의 용액에 무수 DMSO (4.36 mL, 61.4 mmol)를 적가하였다. -78°C에서 10분 후, CH₂Cl₂ (180 mL) 중 3-((*tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)시클로펜틸)메탄올 (6.0 g, 24.56 mmol)의 용액을 서서히 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 교반하였다. 1시간 후, 트리에틸아민 (17.11 mL, 122.8 mmol)을 첨가하고, -78°C에서 10분 동안 교반을 계속한 후, 혼합물을 23°C로 가온하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 희석하고 (pH 약 6), 상을 분리하였다. 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물 5.81 g (97% 수율)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.62 (1 H, d, *J*=2.5 Hz), 3.54 (2 H, ddd, *J*=12.0, 10.0, 6.3 Hz), 2.73 - 2.82 (1 H, m), 2.14 - 2.24 (1 H, m), 1.89 - 2.00 (2 H, m), 1.74 - 1.85 (2 H, m), 1.57 (1 H, dt, *J*=13.1, 8.6 Hz), 1.33 - 1.44 (1 H, m), 0.91 (9 H, s), 0.06 (6 H, s).

[0480]

[0481] **중간체 44**



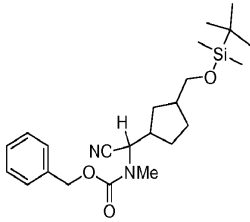
[0482]

[0483] 2-3-((*Tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)시클로펜틸)-2-(메틸아미노)아세트나이트릴. 0 °C에서, H₂O (8 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중 3-((*tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-시클로펜탄카르보알데히드 (5.8 g, 23.94 mmol)에 메틸아민 (0.0755 g, 23.94 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 0°C에서 H₂O (3 mL) 중 KCN (1.56 g, 23.94 mmol)에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 23°C에서 18시간 동안 교반하였다. 유기 물질을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.27 - 4.38 (2 H, m), 3.49 - 3.60 (1 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.00 - 2.35 (4 H, m), 1.65 - 1.96 (2 H, m), 1.42 - 1.54 (2 H, m), 1.22 (1 H, ddd, *J*=13.4, 9.3, 3.8 Hz), 0.89 (9 H, s), 0.05 (6 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 283.

[0484]

[0485] 중간체 45

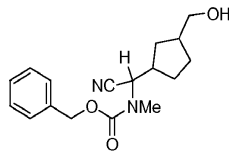


[0486]

[0487] **벤질 3-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)시클로펜틸(시아노)메틸(메틸)-카르바메이트.** 0 °C에서, THF (33 mL), H₂O (15 mL) 중 2-(3-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)시클로펜틸)-2-(메틸아미노)아세트나이트릴 (6.0 g, 21.24 mmol)에 Na₂CO₃ (4.50 g, 42.48 mmol)을 첨가한 후, 벤질 클로로포르메이트 (3.89 mL, 27.6 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안, 이어서 23°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, H₂O (150 mL)를 첨가하고, 유기 물질을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트:헥산 (1:4) → (1:1)의 구배로 용출시키는 실리카겔 컬럼 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템) 상에서 정제하여, 표제 화합물 3.90 g (44% 수율)을 수득하였다.

[0488]

[0489] 중간체 46

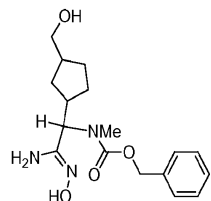


[0490]

[0491] **벤질 시아노(3-(히드록시메틸)시클로펜틸)메틸(메틸)카르바메이트.** 0°C 로 냉각시킨 무수 THF (40 mL) 중 벤질 (3-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)시클로펜틸(시아노)메틸(메틸)-카르바메이트 (2.0 g, 4.80 mmol)에 테트라부틸-암모늄플루오라이드 (THF 중 1 M, 17.28 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 5시간 동안 교반하였다. H₂O (20 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기 물질을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트:헥산 (3:7) → 에틸 아세테이트 100%의 구배로 용출시키는 실리카겔 컬럼 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템) 상에서 정제하여, 표제 화합물 0.550 g (38% 수율)을 수득하였다.

[0492]

[0493] 중간체 47



[0494]

[0495] **벤질 2-아미노-2-(히드록시이미노)-1-(3-(히드록시메틸)시클로펜틸)에틸(메틸)카르바메이트.** 에탄올 (20 mL) 중 벤질 시아노(3-(히드록시메틸)시클로펜틸)메틸(메틸)카르바메이트 (0.540 g, 1.79 mmol)의 용액에 히드록실아민의 50% 수용액 (0.07 mL, 2.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 교반하였다.

용매를 진공하에 제거하여, 표제 화합물 0.610 g (76% 수율)을 수득하였다.

¹H

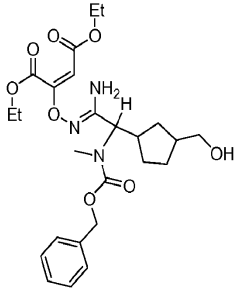
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33 - 7.43 (5 H, m), 7.14 - 7.23 (2 H, m), 5.18 (2 H, br s), 4.87-4.93 (1 H, m), 4.24 (1 H, m), 3.49 - 3.60 (2 H, m), 2.83 - 2.94 (3 H, br s), 2.60 - 2.71 (1 H, m), 2.11 - 2.49 (2 H, m), 1.60 - 2.11 (3 H, m), 1.25 - 1.55 (2 H, m).

(⁺ESI, M+H⁺) 2 퍼크 m/z 336.

[0496]

[0497]

중간체 48



[0498]

[0499]

디에틸 2-(1-아미노-2-((벤질옥시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(3-(히드록시메틸)시클로펜틸)에틸리텐아미노옥시)말레에이트. EtOH (40 mL) 중 벤질 2-아미노-2-(히드록시이미노)-1-(3-(히드록시메틸)시클로펜틸)에틸(메틸)카르바메이트 (0.800 g, 1.78 mmol)에 디에틸아세틸렌디카르복실레이트 (0.428 mL, 2.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 물질을 에틸 아세테이트:헥산 (1:5) → (1:1)의 구배로 용출시키는 실리카겔 컬럼 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템) 상에서 정제하여, 표제 화합물 0.570 g (52% 수율)을 수득하였다.

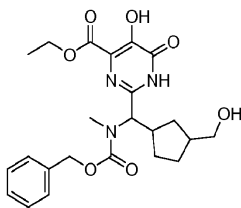
¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 7.33 - 7.42 (5 H, m), 5.17 - 5.25 (3 H, m), 4.12 - 4.40 (4 H, m), 3.55 (2 H, m), 2.83 - 2.94 (4 H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 2.17 - 2.09 (2 H, m), 1.82 - 2.00 (3 H, m), 1.21 - 1.342 (7 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 506.

[0500]

[0501]

중간체 49



[0502]

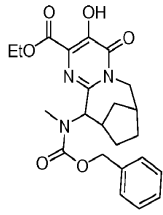
[0503]

에틸 2-(((벤질옥시카르보닐)(메틸)아미노)(3-(히드록시메틸)시클로펜틸)메틸)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로 피리미딘-4-카르복실레이트. 디에틸 2-(1-아미노-2-((벤질옥시카르보닐)(메틸)아미노)-2-(3-(히드록시메틸)시클로펜틸)에틸리텐아미노옥시)말레에이트 (0.710 g, 1.40 mmol)에 자일렌 (30 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120°C에서 36시간 동안 교반하였다. 자일렌을 진공하에 제거하여, 표제 화합물 0.53 g (82% 수율)을 수득하였다.

[0504]

LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 460.

[0505] 중간체 50



[0506]

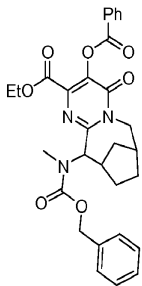
[0507] 에틸 11-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실레이트. 0℃에서, THF (30 mL) 중 에틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)(3-(히드록시메틸)시클로펜틸)메틸)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (0.235 g, 0.511 mmol)에 트리에틸아민 (0.214 mL, 1.53 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.119 mL, 1.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, H₂O (50 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다.

[0508] LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 694.

[0509] DMF (40 mL) 중에 용해된 조 에틸 2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)(3-((메틸술포닐옥시)메틸)시클로펜틸)메틸)-1-(메틸술포닐)-5-(메틸술포닐옥시)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (0.252 g, 0.363 mmol)에 Cs₂CO₃ (0.590 g, 1.816 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. HCl (1 N, 40 ml)을 첨가하고, 유기 물질을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

[0510] LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 442.

[0511] 중간체 51



[0512]

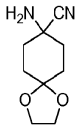
[0513] 에틸 3-(벤조일옥시)-11-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실레이트. 피리딘 (5 mL) 중 에틸 11-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실레이트에 벤조산 무수물 (0.136 g, 0.600 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 23℃에서 2일 동안 교반하였다. 이어서, 피리딘을 진공하에 제거하였다. H₂O (25 mL)를 첨가하고, 유기 물질을 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 루나 (LUNA) C18 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 0.033 g (12% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 8.20 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.67 (1 H, t, J=6.9 Hz), 7.52 (2 H, t, J=7.7 Hz), 7.28 - 7.41 (4H, m), 5.15 - 5.27 (2 H, m), 4.22 - 4.33 (2 H, m), 3.47 (1H, m), 3.15 (3 H, m), 2.65 (2 H, s), 2.11 (1 H, m), 2.03 (1 H, d, J=4.8 Hz), 1.60-1.89 (3 H, m), 1.25-1.55 (3 H, m), 1.16 (3 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 546. HRMS (ESI⁺):

[0514] C₃₀H₃₁N₃O₇ [M+H⁺]에 대한 계산치 : 546.2240실측치: 546.2240.

[0515] **중간체 52**

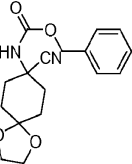


[0516]

[0517] 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르보니트릴. NH₄OH (250 mL) 및 메탄올 (250 mL)의 교반 용액에 1,4-시클로헥산디온 모노에틸렌 케탈 (29.25 g, 186.64 mmol), NH₄Cl (19.97 g, 373 mmol) 및 NaCN (18.28 g, 373 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (250 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 분획을 물 (500 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 무색 액체 (29 g, 85% 수율)로서 수득하였다.

[0518]

[0519] **중간체 53**

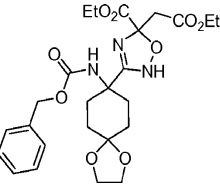


[0520]

[0521] 벤질 8-시아노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일카르바메이트. 0°C에서, 벤질 클로로포르메이트 (24.18 mL, 169.4 mmol)를 Na₂CO₃ · H₂O (22.9 g, 185 mmol) 및 8-아미노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르보니트릴 (28 g, 154 mmol)을 함유하는 CH₂Cl₂ (150 mL) 및 물 (300 mL)의 이상계 (biphasic system)에 적가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂ (250 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (200 mL), 물 (200 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 갈색 오일을 수득하였다. 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (5% → 40% 에틸 아세테이트-헥산 구배 사용) 처리하여, 표제 화합물을 백색 고체 (45 g, 92% 수율)로서 수득하였다.

[0522]

[0523] **중간체 54**



[0524]

[0525] 에틸 3-(8-벤질옥시카르보닐아미노)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-5-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-5-카르복실레이트. EtOH (750 mL) 중 벤질 8-시아노-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일카르바메이트 (37.4 g, 118.33 mmol), 히드록실아민 (7.98 mL, 130 mmol, 물 중 50 중량%)의 혼합물을 70°C에서 48시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 아세틸렌디카르복실레이트 (22.73 mL, 142 mmol)로 처리하였다. 실온에서 48시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 황색 잔류물을 에틸 아세테이트 (500 mL)에 녹이고, 물 (2 x 100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (5% → 50% 에틸 아세테이트)

트-헥산 구배 사용) 처리하여, 표제 화합물 황색 오일 (50 g, 82% 수율)로서 수득하였다.

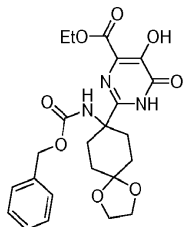
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 7.33-7.37 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.84 (d, 1H, J = 23.8 Hz), 4.33 (q, 1H, J = 7.02 Hz), 4.27 (q, 1H, J = 7.22 Hz), 4.09-4.20 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.90-3.92 (m, 2H), 2.16-2.23 (m, 4H), 2.03 (s, 1H), 1.62-1.74 (m, 4H), 1.24-1.37 (m, 6H). LCMS (M+H) = 336.14.

[0526]

[0527]

중간체 55



[0528]

[0529]

에틸 2-(8-(벤질옥시카르보닐아미노)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. 자일렌 (300 mL) 중 에틸 3-(8-(벤질옥시카르보닐아미노)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-5-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-5-카르복실레이트 (6.2 g, 11.9 mmol)의 용액을 예열된 오일 베스에 넣고, 140°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 0.2 M 수성 NaOH (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 수성 분획을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 추출하였다. 이어서, 진한 HCl 을 사용하여 수성층을 산성화시키고, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. CH₂Cl₂ 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (4.1 g, 70% 수율)로서 수득하였다.

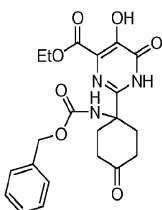
¹H NMR (500 MHz,

DMSO-D₆) δ: 12.55 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 6H), 4.99 (s, 2H), 4.29 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.85 (brs, 4H), 2.03-2.08 (m, 4H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, J = 7.5 Hz). LCMS (M+H) = 474.48.

[0530]

[0531]

중간체 56



[0532]

[0533]

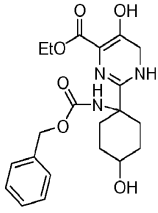
에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-옥소시클로헥실)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. THF (200 mL) 중 에틸 2-(8-(벤질옥시카르보닐아미노)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (1.8 g, 3.8 mmol)의 용액에 2 N HCl (12 ml, 24 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. CH₂Cl₂ 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (1.5 g, 92% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:

12.11 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.44 (q, 2H, J = 7.02 Hz), 2.49-2.57 (m, 8H), 1.42 (q, 3H, J = 7.05 Hz). LCMS (M+H) = 430.38.

[0534]

[0535] 중간체 57



[0536]

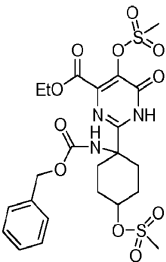
[0537] 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-히드록시시클로헥실)-5-히드록시-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. 실온에서, 메탄올 (35 mL) 중 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-옥소시클로헥실)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (1.5 g, 3.5 mmol)의 용액에 NaBH₄ (138 mg, 3.66 mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 메탄올을 감압하에 제거하고, 혼합물을 CH₂Cl₂ (200 mL)로 희석하고, 1 N HCl (100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (1.3 g, 86% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-D₆) δ: 12.46 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 5H), 7.11 (brs, 1H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.29 (q, 2H, J = 7.22 Hz), 3.43-3.46 (m, 1H), 2.31-2.33 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 2H), 1.28 (t, 3H, J = 7.22 Hz). LCMS (M+H) = 432.37.

[0538]

[0539] 중간체 58

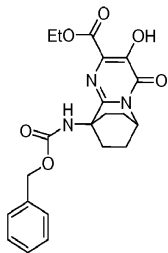


[0540]

[0541] 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-(메틸술포닐옥시)시클로헥실)-5-(메틸술포닐옥시)-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. 5°C에서, THF (25 mL) 중 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-히드록시시클로헥실)-5-히드록시-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (1.75 g, 4.05 mmol)의 교반 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.94 mmol, 12.17 mmol) 및 트리에틸아민 (1.7 mL, 12.75 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 백색 침전물을 여과하고, THF로 세척하였다. 여과액 및 세척액을 농축시켜, 호박색 오일을 수득하였다. 메탄올 중 상기 오일의 용액 (20 mL)을 실온에서 3시간 동안 K₂CO₃ (560 mg, 4.05 mmol)으로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 중에 용해시키고, 1 N HCl (100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물 2.3 g을 호박색 오일로서 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0542] LCMS (M+H) = 588.41.

[0543] **중간체 59**



[0544]

[0545]

6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복실산,

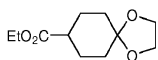
6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-9-[[[(페닐메톡시)카르보닐]아미노]-, 에틸 에스테르. DMF (25 mL) 중 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-(메틸술폰닐옥시)시클로헥실)-5-(메틸술폰닐옥시)-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (2.35 g, 4 mmol) 및 탄산세슘 (1.3 g, 4 mmol)의 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)에 녹이고, 0.2 M 수성 NaOH (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 수성 분획을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이어서, 진한 HCl을 사용하여 수성층을 산성화시키고, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. CH₂Cl₂ 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 갈색 고체 (800 mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.81

(s, 1H), 7.30-7.40 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.46 (q, 2H, J = 7.17 Hz), 3.05-3.10 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.43 (t, 3H, J = 7.17). LCMS (M+H) = 414.07.

[0546]

[0547] **중간체 60**



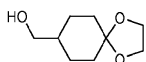
[0548]

[0549]

에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트. 에틸 4-옥소시클로헥산카르복실레이트 (500 g, 2.94 mol), 에탄-1,2-디올 (656 mL, 11.76 mol) 및 p-톨루엔 술폰산 (10.06 g, 0.053 mol)의 혼합물을 질소 분위기하에 3 일 동안 실온에서 교반하였다. 디에틸 에테르 (1 L)에 부은 후, 혼합물을 물 (500 mL)로 세척하고, NaHCO₃ 용액 (300 mL)에 이어서 염수 (500 mL)로 회석하였다. 이어서, 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물 (590 g, 94% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. 문헌 [J.Org. Chem. 1997, 62, 5284-5292]를 참조한다.

[0550]

중간체 61



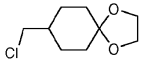
[0551]

[0552]

1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일메탄올. 기계적 교반기, 적가 깔대기, 온도계 및 질소-유입 튜브가 장착된 12-L 4-구 플라스크를 질소로 플라싱한 후, 1.0 M LAH (2754 mL, 2754 mmol)로 채웠다. 혼합물을 냉각시키고 (0 내지 4°C 내부 온도, 2-프로판올/드라이아이스 배스), 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 용액 (590 g, 2754 mmol)을 적가 깔대기를 통해 3.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하면서 3시간 동안 교반한 후, 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고 (0 °C, 배스), 에틸 에테르 (3 L)로 회석하였다. 이어서, 물 (100 mL, 1시간에 걸쳐)에 이어서 15% 수성 NaOH (100 mL, 40분에 걸쳐) 및 물 (300 mL, 30분에 걸쳐)을 첨가하여 반응 혼합물을 조심스럽게 켄칭하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 황산나트륨을 첨가하고, 10분 동안 교반을 계속하였다. 백색 침전물을 여과하고, 케이크를 에테르로 세척하고, 여과액을 농축시켜, 표제 화합물 (440 g, 92% 수율)을 밝은 황색 액체로서 수득하였다. 문헌 [J.Org. Chem. 1997, 62, 5284-5292]를 참조한다.

[0553]

중간체 62

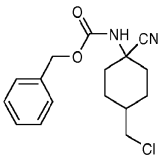


[0554]

[0555] 8-(클로로메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸. SOCl₂ (37.1 mL, 509 mmol, 1.3 당량)를 CHCl₃ (400 mL) 중 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일메탄올 (67.3 g, 391 mmol) 및 피리딘 (94.8 mL, 1175 mmol, 3 당량)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다 (주의: 반응이 발열성임). 생성된 황색 혼합물을 1.5시간 동안 환류 온도에서 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (500 ml) 및 에테르 (500 ml) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에테르 (200 ml)로 재추출하였다. 합한 에테르 층을 1 N HCl (2 x 100 ml), 물 (200 ml)에 이어서 염수 (200 ml)로 세척한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 진한 호박색 오일 (65.7 g, 88% 수율)로 수득하였다.

[0556]

[0557] **중간체 63**

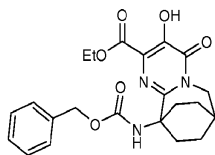


[0558]

[0559] 벤질 4-(클로로메틸)-1-시아노시클로헥실카르바메이트. 실온에서, THF (200 mL) 중 8-(클로로메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸 (78 g, 409 mmol)의 교반 용액에 1 N 수성 HCl (500 mL, 500 mmol)을 첨가하였다. 24시간 후, 30% NH₄OH (106 mL, 818 mmol)에 이어서 NaCN (22.05 g, 450 mmol)을 첨가하고, 추가로 72시간 동안 실온에서 교반을 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (5 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂ 추출물을 0 °C에서 물 (200 mL) 중 Na₂CO₃ (50.7 g, 409 mmol)에 이어서 벤질클로로포르메이트 (58.4 mL, 409 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다 (16시간). 이어서, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (200 mL)으로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 황색 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물에 20% 에틸 아세테이트/헥산 (150 mL)을 첨가하고, 침전된 생성물을 헥산 (500 mL) 중에서 분쇄하고, 여과하였다. 필터 케이크를 헥산으로 세척하여, 벤질 4-(클로로메틸)-1-시아노시클로헥실카르바메이트 (77 g, 251 mmol, 61% 수율)를 연한 황색 고체로서 수득하였다.

[0560]

[0561] **중간체 64**



[0562]

[0563] 에틸 10-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. THF (120 mL) 중 벤질 4-(클로로메틸)-1-시아노시클로헥실카르바메이트 (10 g, 32.6 mmol) 및 50% 수성 히드록실아민 (19.97 mL, 326 mmol)의 용액을 환류 온도에서 5시간 동안 가열하였다. 이어서, 이를 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 (2 x 50 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기층을 그의 원래 부피의 절반으로 농축시켰다. 이어서, 물 (2 mL) 및 디에틸 부트-2-인디오에이트 (5.22 mL, 32.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

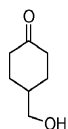
Et₂O (150 mL)로 희석하고, 물 (2 x 50 mL)에 이어서 염수 (75 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 황색 오일 (17.2 g)을 수득하였다. 자일렌 (250 mL) 중 오일의 용액을 반응이 완료될 때까지 (5 내지 12시간) 125°C (내부 온도)에서 가열하였다. 이어서, 이를 냉각시키고, 농축시키고, 생성된 황색 잔류물을 90°C에서 3시간 동안 DMF (300 mL) 중 K₂CO₃ (9.21 g, 66.7 mmol)과 함께 교반하였다. 냉각시킨 후, 이를 Et₂O (300 mL)로 희석하고, 물 (100 mL) 및 0.1 N NaOH (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 폐기하고, 진한 HCl을 사용하여 수성층을 조심스럽게 산성화시키고, Et₂O (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 에테르 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 에틸 아세테이트를 사용하여 침전시키거나 결정화시켜, 표제 화합물을 맑은 황색 고체 (3.4 g, 24% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ: 10.81 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 6H), 5.29 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.41 (q, 2H, J = 7.27 Hz), 4.13 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 2.43-2.47 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.40 (t, 3H, J = 7.17). LCMS (M+H) = 428.26.

[0564]

중간체 65



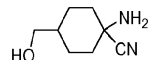
[0566]

4-(*히드록시메틸*)시클로헥사논. 상업적으로 입수가 가능한 에틸 4-옥소시클로헥산카르복실레이트로부터 문헌 [Journal of Organic Chemistry 1997, 62, 5284-5292]에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0567]

[0568]

중간체 66



[0569]

1-아미노-4-(*히드록시메틸*)시클로헥산카르보니트릴. NH₄OH (125 mL) 및 메탄올 (50 mL)의 교반 용액에 4-(*히드록시메틸*)시클로헥사논 (10 g, 78 mmol), NH₄Cl (8.35 g, 156 mmol) 및 NaCN (7.65 g, 156 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (250 mL x 2) 및 4:1 클로로포름:2-프로판올로 추출하고, 합한 유기 분획을 물 (500 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 무색 액체 (8 g, 67% 수율)로서 수득하였다.

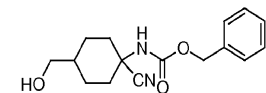
[0570]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.51 (d, 2H, J = 4.58 Hz), 2.07-2.09 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 4H), 1.68 (s, 2H), 1.47-1.53 (m, 3H), 1.41 (brs, 1H), 1.30-1.36 (m, 2H). LCMS (M+H) = 155.18.

[0571]

[0572]

중간체 67



[0573]

1-시아노-4-(*히드록시메틸*)시클로헥실카르바메이트. 0°C에서, 벤질 클로로포르메이트 (8.15 mL, 57.1 mmol)를, 1-아미노-4-(*히드록시메틸*)시클로헥산카르보니트릴 (7 g, 45.4 mmol) 및 Na₂CO₃ · H₂O (5.63 g, 45.4 mmol)를 함유하는 물 (110 mL) 및 CH₂Cl₂ (55 mL)의 이상 혼합물에 적가한 후, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (200 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (100 mL), 물 (100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 갈색 오일을 수득하였다. 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (5% → 40% 에틸 아세테이트/헥산 구배 사용) 처리하여, 표제

[0574]

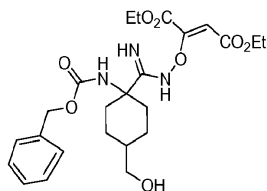
화합물을 밝은 황색 점성 오일 (8 g, 61% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.36 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 5.08 (brs, 1H), 3.50 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 2.52-2.56 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 1H), 1.36-1.48 (m, 4H). LCMS (M+H) = 289.19.

[0575]

[0576]

중간체 68



[0577]

[0578]

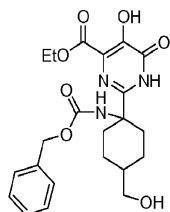
디에틸 (2Z)-2-((((1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)(이미노)메틸)아미노옥시)-2-부텐디오에이트. EtOH (150 mL) 중 1-시아노-4-(히드록시메틸)시클로헥실카르바메이트 (6.5 g, 22.54 mmol), 50% 수성 히드록실아민 (1.66 mL, 27.05 mmol)의 혼합물을 70°C에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 아세틸렌디카르복실레이트 (4.33 mL, 27.1 mmol)로 처리하였다. 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 황색 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 mL)에 녹이고, 물 (2 x 100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (5% → 50% 에틸 아세테이트-헥산 구배 사용) 처리하여, 표제 화합물을 황색 오일 (8 g, 72% 수율)의 이성질체 혼합물로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.30-7.36 (m, 6H), 5.59 (s, 0.5 H), 5.75 (s, 0.5 H), 5.13 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 4H), 3.46-3.51 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 1.45-1.57 (m, 5H), 1.23-1.26 (m, 6H). LCMS (M+H) = 492.36.

[0579]

[0580]

중간체 69



[0581]

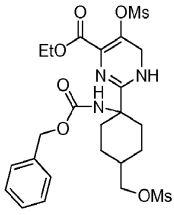
[0582]

에틸 2-(1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. 자일렌 (400 mL) 중 디에틸 (2Z)-2-((((1-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)(이미노)메틸)아미노옥시)-2-부텐디오에이트 (7 g, 14.24 mmol)의 용액을 예열된 오일 배스에 넣고, 140°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 0.2 M 수성 NaOH (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 수성층을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 세척하였다. 진한 HCl을 사용하여 수성층을 산성화시키고, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. CH₂Cl₂ 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (3.1 g, 49% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ: 12.00 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.24-7.36 (m, 6H), 5.45 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.39-4.45 (m, 2H), 3.50 (d, 2H, J = 6.41 Hz), 2.51-2.62 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 5H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 3H). LCMS (M+H) = 446.27.

[0583]

[0584] **중간체 70**

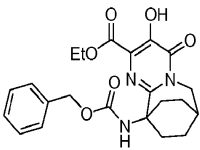


[0585]

[0586] 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-((메틸술폰닐옥시)메틸)시클로헥실)-5-(메틸술폰닐옥시)-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. 0°C로 냉각시킨 THF (40 mL) 중 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (1.85 g, 4.15 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.96 mmol, 12.45 mmol) 및 트리에틸아민 (1.79 mL, 12.87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, THF로 세척하였다. 여과액 및 세척액을 농축시켜, 호박색 오일을 수득하였다. 메탄올 (10 mL) 중 상기 오일의 용액을 실온에서 3시간 동안 K₂CO₃ (574 mg, 4.15 mmol)으로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 중에 용해시키고, 1 N HCl (100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물 2.3 g을 황색 오일로서 수득하였다.

[0587] LCMS (M+H) = 602.45.

[0588] **중간체 64**



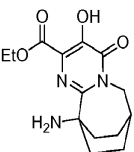
[0589]

[0590] 에틸 10-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. DMF (40 mL) 중 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-((메틸술폰닐옥시)메틸)시클로헥실)-5-(메틸술폰닐옥시)-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (2.25 g, 3.74 mmol) 및 탄산세슘 (1.22 g, 3.74 mmol)의 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)에 녹이고, 0.2 M 수성 NaOH (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 수성 상을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 세척하였다. 이어서, 진한 HCl을 사용하여 수성층을 산성화시키고, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. CH₂Cl₂ 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 갈색 고체 (400 mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.81 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 6H), 5.29 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.41 (q, 2H, J = 7.27 Hz), 4.13 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 2.43-2.47 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.40 (t, 3H, J = 7.17). LCMS (M+H) = 428.26.

[0591]

[0592] **중간체 71**



[0593]

[0594] 에틸 10-아미노-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. 에탄올 (75 mL) 중 에틸 10-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 (2 g, 4.68 mmol)의 혼합물에 1 N HCl (5.15 mL, 5.15 mmol)에 이어서 Pd/C (0.498 g, 0.468 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 atm의 수소하에 18시간 동안 교반하였다.

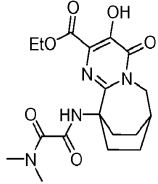
이어서, 혼합물을 셀라이트 (등록상표) 패드를 통해 여과하고, 패드를 디클로로메탄으로 세척하였다. 이어서, 여과액을 농축시켜, 표제 화합물 (1.4 g, 91% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.5 (1 H, brs), 4.3 (2 H, q, *J*=7.02 Hz), 4.0 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.4 (1 H, brs), 2.0 - 2.1 (4 H, m), 1.8 - 1.9 (2 H, m), 1.7 - 1.8 (2 H, m), 1.3 (3 H, t, *J*=7.02 Hz). LCMS (M+H) = 294.32.

[0595]

[0596]

중간체 72



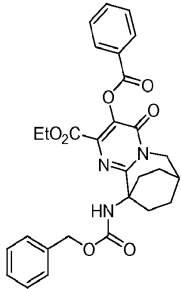
[0597]

[0598]

에틸 10-(((디메틸아미노)(옥소)아세틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. DMF (6 mL) 중 에틸 10-아미노-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 (250 mg, 0.895 mmol) 및 2-(디메틸아미노)-2-옥소아세트산 (157 mg, 1.343 mmol)의 교반 용액에 디이소프로필-에틸아민 (0.498 mL, 2.86 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (21.87 mg, 0.179 mmol) 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (511 mg, 1.343 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 1 N HCl (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

[0599]

중간체 73



[0600]

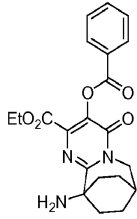
[0601]

에틸 10-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. 피리딘 (150 mL) 중 에틸 10-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 (13.9 g, 32.5 mmol)의 용액에 벤조산 무수물 (11.03 g, 48.8 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 1 N HCl (100 mL), 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산 중에서 분쇄하고, 건조시켜, 표제 화합물 (16 g, 30.1 mmol, 93% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.16 (2 H, dd, *J*=8.28, 1.25 Hz), 7.59 - 7.64 (1 H, m), 7.48 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 7.26 - 7.38 (5 H, m), 5.27 (1 H, s), 5.08 (2 H, s), 4.24 (2 H, q, *J*=7.03 Hz), 4.13 (2 H, d, *J*=3.76 Hz), 2.84 - 2.99 (2 H, m), 2.45 (1 H, brs), 1.85 - 2.05 (4 H, m), 1.67 - 1.77 (2 H, m), 1.11 (3 H, t, *J*=7.15 Hz). LCMS (M+H) = 532.24.

[0602]

[0603] 중간체 74



[0604]

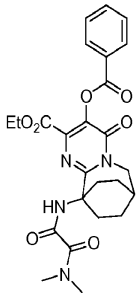
[0605] 에틸 10-아미노-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 히드로클로라이드. 에틸 아세테이트 (300 mL) 및 메탄올 (150 mL) 중 에틸 10-((벤질옥시)카르보닐)아미노-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 (16 g, 30.1 mmol)의 혼합물에 1 N HCl (31.6 mL, 31.6 mmol)에 이어서 Pd/C (3.20 g, 3.01 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 풍선 수소 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트 (등록상표) 패드를 통해 여과하고, 패드를 에틸 아세테이트로 철저히 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 고진공하에 밤새 건조시켜, 표제 화합물 (12.75 g, 98% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 8.11 - 8.16 (2 H, m), 7.62 (1 H, t, *J*=7.40 Hz), 7.48 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 4.19 (2 H, q, *J*=7.11 Hz), 4.13 (2 H, d, *J*=3.51 Hz), 2.71 - 2.83 (2 H, m), 2.53 (1 H, brs), 2.32 - 2.46 (2 H, m), 2.01 - 2.13 (2 H, m), 1.74 - 1.85 (2 H, m), 1.03 (3 H, t, *J*=7.03 Hz). LCMS (M+H) = 398.10.

[0606]

[0607] 중간체 75



[0608]

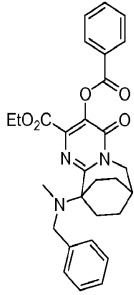
[0609] 에틸 10-((디메틸아미노)(옥소)아세틸)아미노-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. DMF (50 mL) 중 에틸 10-아미노-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (2.4 g, 5.53 mmol)의 교반 용액에 2-(디메틸아미노)-2-옥소아세트산 (1.295 g, 11.06 mmol), 디이소프로필-에틸아민 (5.80 mL, 33.2 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 용액을 1 N HCl (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산 중에서 분쇄하여, 표제 화합물 (2.5 g, 5.04 mmol, 91% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ: 9.33 (1 H, brs), 8.18 (2 H, d, *J*=7.02 Hz), 7.64 (1 H, t, *J*=7.48 Hz), 7.50 (2 H, t, *J*=7.93 Hz), 4.29 (2 H, q, *J*=7.02 Hz), 4.17 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.34 (3 H, s), 3.03 (3 H, s), 2.88 - 3.00 (2 H, m), 2.50 (1 H, brs), 1.93 - 2.10 (4 H, m), 1.73 - 1.82 (2 H, m), 1.18 (3 H, t, *J*=7.17 Hz). LCMS (M+H) = 497.79.

[0610]

[0611] 중간체 76



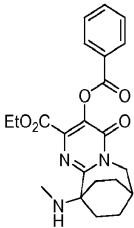
[0612]

[0613] 에틸 10-(벤질(메틸)아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. 1,2-디클로로에탄 (500 mL) 중 에틸 10-아미노-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (12.75 g, 29.4 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (4.10 mL, 29.4 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 벤즈알데히드 (5.94 mL, 58.8 mmol), AcOH (1.682 mL, 29.4 mmol) 및 NaCNBH₃ (5.54 g, 88 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 포름알데히드 (4.38 mL, 58.8 mmol)를 반응물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃으로 킨칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜, 표제 화합물 (11.6 g, 23.13 mmol, 79% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (2 H, d, J=7.32 Hz), 7.63 (1 H, t, J=7.32 Hz), 7.50 (2 H, t, J=7.78 Hz), 7.39 (2 H, d, J=7.63 Hz), 7.31 (2 H, t, J=7.48 Hz), 7.20 - 7.23 (1 H, m), 4.28 - 4.34 (2 H, m), 4.09 (4 H, brs), 2.53 (3 H, s), 2.47 (1 H, brs), 2.32 - 2.42 (2 H, m), 2.02 - 2.10 (2 H, m), 1.89 - 1.99 (2 H, m), 1.66 - 1.74 (2 H, m), 1.22 (3 H, t, J=7.17 Hz). LCMS (M+H) = 502.37.

[0614]

[0615] 중간체 77



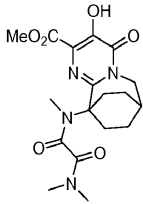
[0616]

[0617] 에틸 10-(메틸아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 히드로클로라이드. 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 에탄올 (100 mL) 중 에틸 10-아미노-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (6 g, 11.96 mmol)의 혼합물에 1 N HCl (12.56 mL, 12.56 mmol)에 이어서 Pd/C (1.273 g, 1.196 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 atm의 수소하에 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고 (여과지), 고체를 에틸 아세테이트로 철저하게 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 고진공하에 밤새 건조시켜, 표제 화합물 (4.8 g, 90% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (2 H, d, J=7.28 Hz), 7.62 - 7.67 (1 H, m), 7.47 - 7.52 (2 H, m), 4.26 (2 H, q, J=7.03 Hz), 4.11 (2 H, d, J=3.76 Hz), 2.76 (3 H, s), 2.56 (1 H, brs), 2.16 - 2.25 (2 H, m), 2.00 - 2.13 (4 H, m), 1.68 - 1.82 (3 H, m), 1.12 (3 H, t, J=7.03 Hz). LCMS (M+H) = 412.78.

[0618]

[0619] **중간체 78**



[0620]

[0621] 메틸 10-(((디메틸아미노)(옥소)아세틸)(메틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. 0 °C에서, 디클로로메탄 (100 mL) 중 에틸 10-(메틸아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 염 (4.7 g, 10.49 mmol)의 용액에 디소프로필-에틸아민 (5.50 mL, 31.5 mmol)에 이어서 메틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (0.967 mL, 10.49 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1 N HCl (50 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 고진공하에 2시간 동안 건조시켰다. 조 물질을 메탄올 (52.5 mL, 105 mmol) 중 2 M Me₂NH로 처리하고, 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 0.2 N NaOH (2 x 75 mL)로 세척하였다. 진한 HCl을 사용하여 NaOH 층을 산성화시키고, 디클로로메탄으로 추출한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물 (3.5 g, 85% 수율)을 수득하였다.

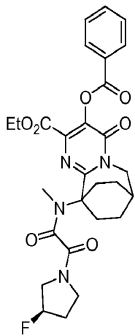
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.09 (1 H, s), 3.93 (3 H, s), 3.16 (3 H, s),

3.11 (3 H, s), 3.02 (3 H, s), 2.52 (1 H, brs), 2.05 - 2.15 (2 H, m), 1.81 - 2.00 (2 H, m),

1.50 - 1.80 (6 H, m). LCMS (M+H) = 393.15.

[0622]

[0623] **중간체 79**



[0624]

[0625] 에틸 10-(((3R)-3-플루오로-1-피롤리딘)(옥소)아세틸)(메틸)아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. DMF (4 mL) 중 에틸 10-(메틸아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (120 mg, 0.268 mmol)의 교반 용액에 (R)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소아세트산 (130 mg, 0.804 mmol), 디소프로필-에틸아민 (0.281 mL, 1.607 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (306 mg, 0.804 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (9.82 mg, 0.080 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl에 이어서 포화 NaHCO₃으로 세척하고, 건조시키고, (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 30→100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 사용하여 바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템 상에서 정제함으로써, 표제 화합물 (80 mg, 0.144 mmol, 54% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

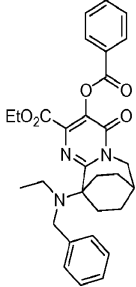
¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 8.12 - 8.23 (2 H, m), 7.64 (1 H, t, J=7.48 Hz), 7.44 - 7.56 (2 H, m), 5.11 - 5.42 (1 H, m), 4.08 - 4.27 (2 H, m), 3.28 - 4.01 (9 H, m), 3.18 (3 H, d, J=3.05 Hz), 2.50 (1 H, brs), 1.72 - 2.37 (6 H, m), 0.99 - 1.11 (3 H, m). LCMS (M+H) = 555.76.

[0626]

[0627]

중간체 80



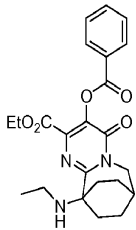
[0628]

[0629]

에틸 10-(벤질(에틸)아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 에틸 10-아미노-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 히드록로라이드 (200 mg, 0.461 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (0.064 mL, 0.461 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 벤즈알데히드 (0.186 mL, 1.844 mmol), AcOH (0.053 mL, 0.922 mmol) 및 NaCNBH₃ (87 mg, 1.383 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 아세트알데히드 (0.182 mL, 3.23 mmol)를 반응물에 첨가하고, 이를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

[0630]

중간체 81



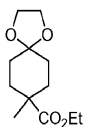
[0631]

[0632]

에틸 10-(에틸아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트. 메탄올 (5 mL) 중 에틸 10-(벤질(에틸)아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 (120 mg, 0.233 mmol)의 혼합물에 1 N HCl (0.256 mL, 0.256 mmol)에 이어서 Pd/C (24.77 mg, 0.023 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 atm 수소하에 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 디클로로메탄으로 철저히 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 고진공하에 밤새 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

[0633]

중간체 82



[0634]

[0635]

에틸 8-메틸-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트. N₂ 하에 -30°C에서 (드라이 아이스/아세톤), 헥산 중 nBuLi (94 mL, 150 mmol)를 THF (50 mL) 중 디이소프로필아민 (22.80 mL, 160 mmol)의 용액에 첨가하여 (5분), 리튬 디에틸아미드를 제조하였다. 20분 후, THF (25 mL) 중 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (21.43 g, 100 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 20분 후, THF (25 mL) 중 요오도메탄 (28.4 g, 200

mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 용액을 -30℃에서 20분 동안 교반한 후, N₂ 하에 밤새 실온으로 서서히 가온하였다. 반응물을 물 (200 mL)로 켄칭하였다. 용액을 농축시켜 THF를 제거하였다. 수용액을 CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하고, 유기층 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켜, 에틸 8-메틸-1,4-디옥사스피로 [4.5]테칸-8-카복실레이트 (22 g, 96 mmol, 96% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

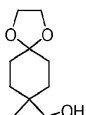
LCMS: m/z 229 (M+H). ¹H NMR (500

MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 4.13 (2 H, q, *J*=7.22 Hz), 3.92 (4 H, s), 2.06 - 2.16 (2 H, m), 1.57 - 1.66 (4 H, m), 1.51 (2 H, dd, *J*=12.97, 4.12 Hz), 1.24 (3 H, t, *J*=7.17 Hz), 1.17 (3 H, s).

[0636]

[0637]

중간체 83



[0638]

[0639]

(8-메틸-1,4-디옥사스피로[4.5]테칸-8-일)메탄올. 수율: 100% (투명한 오일).

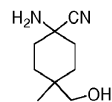
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 3.87 - 3.97 (4 H, m), 3.38 (2 H, s), 1.66 (1 H, d, *J*=3.66 Hz), 1.59 - 1.65 (3 H, m), 1.53 - 1.59 (2 H, m), 1.52 (1 H, d, *J*=4.58 Hz), 1.45 (1 H, brs), 1.40 (2 H, t, *J*=5.80 Hz), 1.37 (1 H, s), 0.96 (3 H, s).

LCMS: m/z 187 (M+H).

[0640]

[0641]

중간체 84



[0642]

[0643]

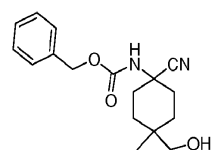
1-아미노-4-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산카르보니트릴. 수율: 73.3% (조 오일).

[0644]

LCMS: m/z 169.21 (M+H).

[0645]

중간체 85



[0646]

[0647]

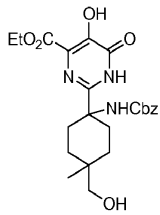
벤질 1-시아노-4-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실카르바메이트. 수율: 21% (황색 오일; 컬럼-정제함).

LCMS: m/z 303.98 (M+H), HPLC: 체류 시간 =

1.90 분 (영역 비율 =100%). ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.26 - 7.59 (5 H, m) 5.13 (2 H, brs) 4.99 (1 H, d, *J*=3.05 Hz) 3.32 - 3.47 (2 H, m) 2.11 - 2.50 (2 H, m) 1.85 - 2.11 (1 H, m) 1.28 - 1.85 (8 H, m) 0.91 - 1.06 (3 H, m).

[0648]

[0649] 중간체 86



[0650]

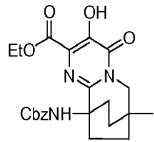
[0651] 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. 수율: 42% (조 유리질 고체).

HPLC: 체류 시간 = 1.78 분 (영역 비율 = 100%). LCMS: m/z

460.21(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.97 (s, 3 H) 1.27 - 1.40 (m, 4 H) 1.42 (t, J=6.56 Hz, 3 H) 1.67 (d, J=9.16 Hz, 2 H) 1.97 - 2.03 (m, 2 H) 2.04 (s, 1 H) 2.06 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 2.20 (br. s., 4 H) 3.35 (s, 1 H) 3.48 (s, 1 H) 4.41 - 4.47 (m, 2 H) 5.07 (br. s., 2 H) 7.33 (br. s., 6 H) 10.78 (br. s., 1 H).

[0652]

[0653] 중간체 87



[0654]

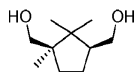
[0655] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실산, 4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-7-메틸-4-옥소-10-[[페닐메톡시]카르보닐]아미노-, 에틸 에스테르. 수율: 18% (조 오일). 다음 반응에 그대로 사용하였다.

HPLC: 체류 시간 =

2.43 분 (영역 비율 = 15%). LCMS: m/z 441.94 (M+H).

[0656]

[0657] 중간체 88



[0658]

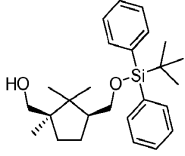
[0659] ((1R,3S)-1,2,2-트리메틸시클로펜탄-1,3-디일)디메탄올. THF (400 mL) 중 (1R,3S)-1,2,2-트리메틸시클로펜탄-1,3-디카르복실산 (26.25 g, 131 mmol)의 용액을 얼음 배스 (10°C)에서 냉각시키고, 여기에 1 M LiAlH₄/THF (328 mL, 328 mmol)을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 얼음 배스를 제거하고, 백색 슬러리를 실온에서 5시간 동안, 그리고 환류 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 Et₂O (500 mL)로 희석하고, 얼음 배스에서 냉각시키고, 물 (12.2 mL), 15% NaOH (12.2 mL) 및 물 (36.7 mL)로 조심스럽게 켄칭하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 백색 슬러리를 셀라이트 (등록상표) 패드를 통해 여과한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, ((1R,3S)-1,2,2-트리메틸시클로펜탄-1,3-디일)디메탄올 (21.665 g, 126 mmol, 96% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.73 (1 H, dd, J = 10.2,

5.3 Hz), 3.58 (1 H, d, J = 10.7 Hz), 3.51 (1 H, dd, J = 10.1, 8.5 Hz), 3.46 (1 H, d, J = 10.7 Hz), 2.04 - 2.12 (1 H, m), 1.89 - 1.99 (1 H, m), 1.55 - 1.64 (1 H, m), 1.31 - 1.41 (2 H, m), 1.22 (2 H, brs), 1.02 (3 H, s), 1.01 (3 H, s), 0.78 (3 H, s).

[0660]

[0661] 중간체 89



[0662]

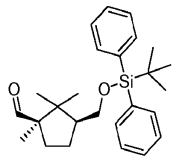
[0663] ((1R,3S)-3-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜틸)메탄올. 0°C에서 (얼음 베스), DMF (400 mL) 중 ((1R,3S)-1,2,2-트리메틸시클로펜탄-1,3-디일)디메탄올 (18.19 g, 106 mmol) 및 이미다졸 (8.63 g, 127 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸클로로디페닐실란 (28.8 mL, 111 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하면서 밤새 (16시간) 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 Et₂O (1000 mL)로 희석하고, 물 (5 x 100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 무색 액체를 수득하였다. 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (용리액으로서 9:1 및 4:1 헥산/에틸 아세테이트 사용) 처리하여, ((1R,3S)-3-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜틸)메탄올 (40.5 g, 99 mmol, 93% 수율)을 무색 점성 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.64 -

7.69 (4 H, m), 7.35 - 7.44 (6 H, m), 3.70 (1 H, dd, *J* = 10.1, 6.4 Hz), 3.54 (2 H, dt, *J* = 10.4, 6.7 Hz), 3.44 (1 H, dd, *J* = 10.7, 5.5 Hz), 2.09 - 2.18 (1 H, m), 1.82 - 1.92 (1 H, m), 1.49 - 1.58 (1 H, m), 1.24 - 1.36 (3 H, m), 1.04 (9 H, s), 0.98 (3 H, s), 0.97 (3 H, s), 0.75 (3 H, s). LCMS (M+H): C₂₆H₃₉O₂Si에 대한 계산치: 411.27;실측치: 411.31.

[0664]

[0665] 중간체 90



[0666]

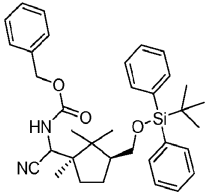
[0667] ((1R,3S)-3-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜탄카르브알데히드. CH₂Cl₂ (400 mL) 중 4-메틸모르폴린 (17.33 g, 148 mmol)의 용액을 Mg₂SO₄ 상에서 15분 동안 건조시키고, ((1R,3S)-3-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜틸)메탄올 (40.5 g, 99 mmol)을 함유하는 둥근 바닥 플라스크로 여과하였다. 생성된 투명 용액에 4Å 분말 분자 체 (20 g), 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 (TPAP) (0.693 g, 1.972 mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 약 100 mL로 농축시키고, 헥산/Et₂O (9:1, 500 mL)로 희석하고, 실리카겔 플러그를 통해 여과하였다. 플러그를 헥산/Et₂O (9:1) 500 mL로 세척하였다. 여과액을 농축시켜, ((1R,3S)-3-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜탄카르브알데히드 (32.61 g, 80 mmol, 81% 수율)를 점성 연한 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.63

(1 H, s), 7.66 (4 H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz), 7.35 - 7.45 (6 H, m), 3.66 - 3.71 (1 H, dd, *J* = 10.2, 6.9 Hz), 3.56 (1 H, dd, *J* = 10.4, 7.0 Hz), 2.29 (1 H, ddd, *J* = 13.7, 11.4, 6.0 Hz), 2.09 - 2.18 (1 H, m), 1.87 - 1.96 (1 H, m), 1.28 - 1.44 (2 H, m), 1.06 (3 H, s), 1.02 - 1.05 (12 H, s), 0.81 (3 H, s). LCMS (M+Na): C₂₆H₃₆NaO₂Si에 대한 계산치: 431.25; 실측치: 431.52.

[0668]

[0669] **중간체 91**



[0670]

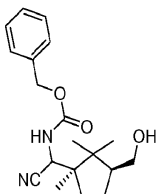
[0671] **벤질 ((1R,3S)-3-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-1,2,2-트리메틸-시클로펜틸)(시아노) 에틸카르바메이트**. 실온에서, (1R,3S)-3-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜탄카르브알데히드 (8.2 g, 20.07 mmol) 및 요오드화아연(II) (0.641 g, 2.007 mmol)의 교반 혼합물에 트리메틸실릴 시아나이드 (2.94 mL, 22.07 mmol)를 첨가하였다. 주의: TMSCN의 첨가 후 5분 이내에 반응물을 만져보면 따뜻하다. 15분 후, 7 N 암모니아/메탄올 (40 mL, 1848 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 (17시간) 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 톨루엔에 녹이고, 농축시켜, 미량의 메탄올/NH₃을 제거하였다. 생성된 백색 슬러리를 CH₂Cl₂ (50 mL) 및 1 N 수성 Na₂CO₃ (25 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 벤질클로로포르메이트 (3.15 mL, 22.07 mmol)로 처리하였다. 3시간 후, 유기층을 분리하고, 수성층을 CH₂Cl₂ (25 mL)로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂ 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 무색 오일을 수득하였다. 10, 15 및 20% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 처리함으로써, 벤질 ((1R,3S)-3-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-1,2,2-트리메틸-시클로펜틸)(시아노) 에틸카르바메이트 (9.4 g, 16.53 mmol, 82% 수율)를 백색 포말로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:

7.61 - 7.67 (4 H, m), 7.31 - 7.46 (11 H, m), 5.09 - 5.19 (2 H, m), 4.97 (1 H, d, J = 10.1 Hz), 4.78 (1 H, d, J = 10.1 Hz), 3.62 - 3.69 (1 H, m), 3.52 (1 H, dd, J = 10.1, 7.0 Hz), 2.13 (1 H, tt, J = 9.7, 6.7 Hz), 1.83 - 1.93 (1 H, m), 1.65 - 1.74 (1 H, m), 1.58 - 1.64 (1 H, m), 1.28 - 1.38 (1 H, m), 1.14 (3 H, s), 1.01 - 1.05 (9 H, m), 0.95 (3 H, s), 0.81 (3 H, s). LCMS (M+Na): C₃₅H₄₄NaN₂O₅Si 에 대한 계산치 : 591.30 ;실측치: 591.63.

[0672]

[0673] **중간체 92**



[0674]

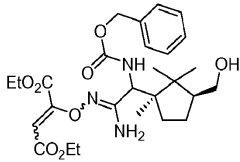
[0675] **벤질 시아노((1R,3S)-3-(히드록시메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜틸)메틸카르바메이트**. 실온에서, THF (50 mL) 중 벤질 ((1R,3S)-3-((tert-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜틸)(시아노)메틸카르바메이트 (9.4 g, 16.53 mmol)의 무색 교반 용액에 1 N 테트라부틸 암모늄 플루오라이드/THF (19.83 mL, 19.83 mmol)를 첨가하였다. 생성된 황색 혼합물을 24시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL)에 녹이고, 1 N 수성 HCl (30 mL), 물 (50 mL)에 이어서 염수 (2 x 25 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 무색 오일을 수득하였다. 3:7 및 3:2 에틸 아세테이트/헥산 (생성물은 3:2 에틸 아세테이트/헥산에서 나옴)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 처리함으로써, 벤질 시아노 ((1R,3S)-3-(히드록시메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜틸)메틸카르바메이트 (5.22 g, 15.80 mmol, 96% 수율)를 백색 포말로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.31 - 7.41 (5 H, m), 5.09 - 5.20 (2 H, m), 5.01 (1 H, d, *J* = 10.1 Hz), 4.82 (1 H, d, *J* = 10.1 Hz), 3.66 - 3.75 (1 H, m), 3.48 - 3.56 (1 H, m), 2.06 - 2.15 (1 H, m), 1.93 - 2.04 (1 H, m), 1.72 - 1.81 (1 H, m), 1.64 - 1.71 (1 H, m), 1.37 - 1.48 (1 H, m), 1.18 - 1.22 (1 H, m), 1.17 (3 H, s), 1.00 (3 H, s), 0.84 (3 H, s). LCMS (M+H): C₁₉H₂₇N₂O₃에 대한 계산치 : 331.20;실측치: 331.14.

[0676]

[0677]

중간체 93



[0678]

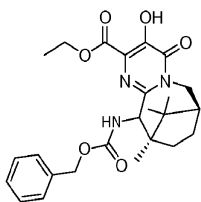
[0679]

디에틸 2-(1-아미노-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-((1R,3S)-3-(히드록시메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜틸)에틸리덴아미노옥시)부트-2-엔디오에이트. EtOH (50 mL) 중 벤질 시아노((1R,3S)-3-(히드록시메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜틸)메틸카르바메이트 (5.22 g, 15.80 mmol) 및 50% 수성 히드록실아민 (1.484 mL, 24.22 mmol)의 투명한 균일 용액을 50°C에서 40시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 농축시키고, 생성된 잔류물을 EtOH (50 mL) 중에 재용해시키고, 디에틸 아세틸렌디카르복실레이트 (3.03 mL, 18.96 mmol)로 처리하였다. 40°C에서 4시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 황색 잔류물을 20, 40, 60 및 75% 에틸 아세테이트/헥산 (생성물은 75% 에틸 아세테이트/헥산에서 나옴)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 디에틸 2-(1-아미노-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-((1R,3S)-3-(히드록시메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜틸)에틸리덴아미노옥시)부트-2-엔디오에이트 (6.051 g, 11.34 mmol, 72% 수율)를 백색 포말로서 수득하였다.

[0680]

[0681]

중간체 94



[0682]

[0683]

에틸 (7S,10R)-11-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-10,12,12-트리메틸-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실레이트. 자일렌 (250 mL) 중 디에틸 2-(1-아미노-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-((1R,3S)-3-(히드록시메틸)-1,2,2-트리메틸시클로펜틸)에틸리덴아미노옥시)부트-2-엔디오에이트 (6.05 g, 11.34 mmol)의 용액을 125 내지 130°C에서 8시간 동안 가열하였다. 암색 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. 상기 조 생성물을 DMF (40 mL) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (3 g, 21.71 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.779 mL, 10 mmol)와 함께 실온에서 2시간 동안, 그리고 90°C에서 28시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl로 중화시켰다. 유기층을 분리하고, 물 (2 x 50 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 갈색 페이스트를 수득하였다. 메탄올/물 (0.1% 트리플루오로아세트산, 30% 메탄올/물로 출발하는 구배 용리)을 사용하여 C18 컬럼 상에서 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물 (1.4595 g, 3.11 mmol, 27% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0684] 중간체 95



[0685]

[0686] 바이시클로[4.1.0]헵탄-2-온. 표제 화합물을 문헌 [O.O. Grygorenko et al., Tetrahedron: Asymmetry, 2006, 17, 252]에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 무수 등근 바닥 플라스크에서, 60% (광유 중) NaH (4.49 g, 112 mmol)를 헥산 중에서 3회 분쇄하고, 고진공하에 두어 추가로 건조시켰다. 질소하에, 오븐-건조된 3구 플라스크 내의 DMSO (100 mL)에 진한 NaH를 소량씩 첨가하였다. 온도를 15 내지 25°C 사이로 유지하였다. 가스 발생이 진정되는대로, 온도를 15 내지 25°C 사이로 유지하면서 트리메틸술폭소늄 요오다이드 (24.73 g, 112 mmol)를 분말 적하 깔때기를 통해 소량씩 첨가하였다. 현탁액을 2시간 동안 교반하였고, 그 시간 동안 이는 우유빛 용액이 되었다. 이어서, DMSO (25 mL) 중 시클로헥스-2-에논 (10 g, 104 mmol)을 서서히 적가하였다. 용액이 적색으로 되었고, 실온에서 0.5시간 동안, 그리고 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 얼음 물 100 mL에 부었다. 물을 Et₂O (4 x 100 mL)로 추출하였다. 에테르 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에 농축시켰다. 생성된 적색 오일을 증류에 의해 정제하였다. 65 및 70°C에서 증류한 분획을 수집하였다. 수율: 72% (액체).

HPLC: 체류 시간 = 1.05 분 (영역 비율 =:70%), 1H NMR (500

MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.07 (ddd, *J*=9.84, 8.16, 5.19 Hz, 1 H) 1.19 (q, *J*=5.39 Hz, 1 H) 1.54 - 1.63 (m, 1 H) 1.63 - 1.77 (m, 3 H) 1.84 - 1.92 (m, 1 H) 1.92 - 1.99 (m, 1 H) 2.03 (ddd, *J*=18.31, 11.60, 6.71 Hz, 1 H) 2.27 (dt, *J*=18.31, 4.58 Hz, 1 H).

[0687]

[0688] 중간체 96



[0689]

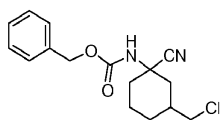
[0690] 3-(클로로메틸)시클로헥사논. 표제 화합물을 문헌 [N. Di Bello et al., Synthesis, 1978, 227]에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 아세트니트릴 (300 mL) 중 바이시클로[4.1.0]헵탄-2-온 (13.8 g, 125 mmol)의 용액에 Et₂O 중에서 분쇄한 피리딘 히드로클로라이드 (43.3 g, 375 mmol)를 첨가하고, 고진공하에 건조시켰다. 용액을 N₂ 하에 82°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 농축시키고, 염수 (200 mL)에 붓고, Et₂O (4 x 100 mL)로 추출하였다. 에테르 추출물을 합하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류 오일을 바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템 (헥산 중 15% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여, 표제 화합물 (13.4 g, 91 mmol, 73.1% 수율)을 오일로서 수득하였다.

LCMS: 147.09 (M+H), 149.10 (M+3, 30%

상대 강도). 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.51 - 1.60 (m, 1 H) 1.62 - 1.74 (m, 1 H) 1.95 - 2.02 (m, 1 H) 2.06 - 2.13 (m, *J*=13.47, 9.80, 3.62, 3.62 Hz, 1 H) 2.13 - 2.20 (m, 1 H) 2.20 - 2.31 (m, 2 H) 2.35 - 2.43 (m, 1 H) 2.45 - 2.51 (m, 1 H) 3.45 - 3.55 (m, 2 H). 13C NMR (126 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 24.63, 28.75, 40.85, 41.15, 45.39, 210.25.

[0691]

[0692] 중간체 97



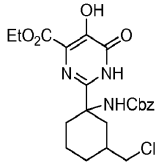
[0693]

[0694] 벤질 3-(클로로메틸)-1-시아노시클로헥실카르바메이트. 수율: 46% (오일).

[0695]

HPLC: 체류 시간 = 2.77 분 LCMS: m/z 307 (M+H).

[0696] **중간체 98**

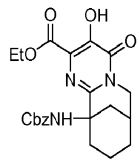


[0697]

[0698] 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(클로로메틸)시클로헥실)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트.

[0699] LCMS: m/z 464 (M+H) 로 관측됨.

[0700] **중간체 99**

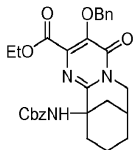


[0701]

[0702] 7,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실산, 6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-11-[(페닐메톡시)카르보닐]아미노]-, 에틸 에스테르.

[0703] LCMS: m/z 428 (M+H) 로 관측됨.

[0704] **중간체 100**

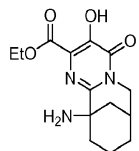


[0705]

[0706] 7,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실산, 6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4-옥소-3-(페닐메톡시)-11-[(페닐메톡시)카르보닐]아미노]-, 에틸 에스테르. 수율: 1%.

[0707] HPLC: 체류 시간 = 3.03 분 (영역 비율 = 75%). LCMS: m/z 518.16 (M+H). 1HNMR: 구조와 일치. 불순물 존재.

[0708] **중간체 101**

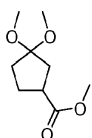


[0709]

[0710] 에틸 1-아미노-5-히드록시-6-옥소-3,7-디아자트리시클로[7.3.1.0^{2,7}]트리데카-2,4-디엔-4-카르복실레이트.

[0711] LCMS: m/z 294.46 (M+H).

[0712] **중간체 102**



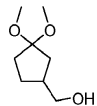
[0713]

[0714] 메틸 3,3-디메톡시시클로펜탄카르복실레이트. (문헌 [Tetrahedron, (1977), 33, 1113]). MeOH (120 mL) 중 3-옥소시클로펜탄카르복실산 (10.013 g, 78 mmol) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (60.5 mL, 547 mmol)의 용액을 아세틸 클로라이드 (7.78 mL, 109 mmol)로 처리하고, 질소 분위기하에 5일 동안 교반하였다. 반응 용액을 펜탄 (250 mL) 중 무수 탄산나트륨 (32 g)의 교반 현탁액에 붓고, 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 (2x), 감압하에 농축시켜, 표적 화합물 (15.4 g, 82 mmol, 105% 수율)을 연한 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.67 (3 H, s), 3.20 (3 H, s), 3.18 (3 H, s), 2.82 - 2.93 (1 H, m), 2.01 - 2.15 (2 H, m), 1.77 - 2.01 (4 H, m).

[0715]

[0716] **중간체 103**



[0717]

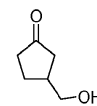
[0718] (3,3-디메톡시시클로펜틸)메탄올. THF (100 mL) 중 메틸 3,3-디메톡시시클로펜탄카르복실레이트, 메틸 3,3-디메톡시시클로펜탄카르복실레이트 (14.68 g, 78 mmol)의 용액을 냉각시키고 (0°C 얼음 배스), THF (74.1 mL, 74.1 mmol) 중 1.0 N 수소화리튬알루미늄염으로 적가 처리하였다. 첨가가 완료되는 대로, 반응물을 실온으로 가온하고, 6시간 동안 교반하였다. Na₂SO₄·10H₂O (17 g)를 서서히 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 현탁액을 1시간 동안 교반하고, 무수 Na₂SO₄로 처리하고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜, 표적 화합물 (12.01 g, 75.0 mmol, 96% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0718]

[0719]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.54 (2 H, s), 3.20 (3 H, s), 3.19 (3 H, s), 2.21 - 2.32 (1 H, m), 1.99 (1 H, dd, J=13.28, 9.00 Hz), 1.85 - 1.91 (1 H, m), 1.78 - 1.85 (2 H, m), 1.73 - 1.78 (1 H, m), 1.56 (1 H, dd, J=13.12, 7.32 Hz), 1.40 - 1.48 (1 H, m).

[0720] **중간체 104**



[0721]

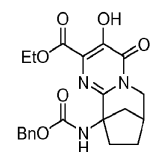
[0722] 3-(히드록시메틸)시클로펜타논. Et₂O (80 mL) 중 (3,3-디메톡시시클로펜틸)메탄올, (3,3-디메톡시시클로펜틸)메탄올 (12.01 g, 75.0 mmol)의 용액을 p-톨루엔 술폰산 일수화물 (0.4 g, 2.103 mmol)로 처리하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)에 붓고, 층을 분리하였다. 수성층을 염화나트륨으로 포화시킨 후, CH₂Cl₂ (5 x 50 mL) 및 EtOAc (4 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 농축시켜, 표적 화합물 (8.01 g, 70.2 mmol, 94% 수율)을 갈색빛-황색 오일로서 수득하였다.

[0722]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 2.01 (dd, J=18.01, 8.85 Hz, 1 H) 2.08 - 2.24 (m, 2 H) 2.27 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.50 (m, 1 H) 3.63 - 3.68 (m, 2 H).

[0723]

[0724] **중간체 105**



[0725]

[0726] 7,10-메타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실산, 4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[페닐메톡시]카르보닐]아미노]-, 에틸 에스테르. THF (50 mL) 및 EtOH (50 mL) 중 에틸 2-(1-(벤질옥시카르보닐아미노

[0726]

노)-3-((메틸술폰닐옥시)메틸)시클로펜틸)-1-(메틸술폰닐)-5-(메틸술폰닐옥시)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (6.10 g, 9.16 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (2.56 g, 18.52 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이어서 5시간 동안 가온하였다 (45°C 오일 배스). 용매를 회전 증발기에 의해 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (100 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리한 후, 염기성 수성층을 추가로 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 6.0 N HCl을 사용하여 염기성 수성층을 산성으로 만들고, 에틸 아세테이트 (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 농축시켜, 표적 화합물을 및 반응하지 않은 비스-메실레이트 중간체 (1:1 혼합물, 1.887 g)를 호박색 오일/유리질 포말로서 수득하였다.

LC/MS

(M+H) = 414.24.

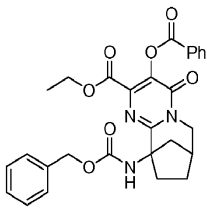
[0727]

이를 후속 단계에서 추가 정제 또는 특성화없이 사용하였다.

[0728]

중간체 106

[0729]



[0730]

7,10-메타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실산, 3-(벤조일옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-4-옥소-10-[[[(페닐메톡시)카르보닐]아미노]-, 에틸 에스테르. 피리딘 (50 mL) 중 7,10-메타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실산, 4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[(페닐메톡시)카르보닐]아미노]-, 에틸 에스테르 (1.887 g, 4.56 mmol)의 용액을 벤조산 무수물 (1.53 g, 6.76 mmol)로 처리하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (75 mL)로 희석하고, 1.0 N HCl (75 mL), 포화 NaHCO₃ 용액 (75 mL)에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 농축시킨 후, 잔류물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일을 수득하였다. 이를 Et₂O로부터 1회 건조시킨 후, 생성된 고체를 Et₂O 중에서 분쇄하였다. 여과한 후, 표적 화합물 (0.466 g, 0.900 mmol, 19.7% 수율)을 백색 고체로서 단리하였다.

[0731]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (2

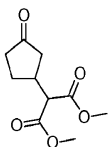
H, d, J=7.02 Hz), 7.64 (1 H, t, J=7.48 Hz), 7.50 (2 H, t, J=7.78 Hz), 7.28 - 7.43 (5 H, m), 6.63 (1 H, br s), 5.12 (2 H, s), 4.26 (2 H, q, J=7.32 Hz), 3.84 - 4.01 (2 H, m), 2.93 - 3.05 (1 H, m), 2.76 - 2.85 (1 H, m), 2.54 - 2.68 (1 H, m), 2.23 - 2.37 (1 H, m), 1.98 - 2.10 (2 H, m), 1.65 - 1.77 (1 H, m), 1.11 (3 H, t, J=7.02 Hz). LC/MS (M+H) =

518.28. HPLC 순도 >98%.

[0732]

중간체 107

[0733]



[0734]

디메틸 2-(3-옥소시클로펜틸)말로에이트. 문헌 [Tetrahedron Letters 2005, 46, 6875-6878]을 참조한다. 무수 톨루엔 (1000 mL) 중 시클로펜트-2-에논 (99.82 g, 1216 mmol) 및 디메틸 말로에이트 (560 mL, 4887 mmol)의 용액에 2,3,4,6,7,8-헥사히드로-1H-피리미도[1,2-a]피리미딘 (5.10 g, 36.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 질소하에 16시간 동안 교반한 후, 감압하에 약 1/2 부피로 농축시켰다. 조 생성물을 짧은 경로의 실리카겔 (3.5 x 4 cm) (에틸 아세테이트로 용출)을 통해 여과하였다. 여과액을 진공 펌프 회전 증발하에 (70 내지 75°C 수조) 2시간 동안 농축시켜, 표적 화합물 (247.7 g, 1098 mmol, 90% 수율)을 수득하였다.

[0735]

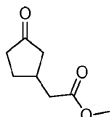
¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 3.76 (3 H, s), 3.74 (3 H, s), 3.37 (1 H, d, *J*=9.46 Hz), 2.80 - 2.91 (1 H, m), 2.49 (1 H, dd, *J*=18.31, 7.63 Hz), 2.29 - 2.37 (1 H, m), 2.15 - 2.28 (2 H, m), 2.00 (1 H, ddd, *J*=18.46, 10.99, 1.37 Hz), 1.58 - 1.71 (1 H, m).

[0736]

중간체 108

[0737]



[0738]

메틸 2-(3-옥소시클로펜틸)아세테이트. 1000 mL 플라스크를 디메틸 2-(3-옥소시클로펜틸)말로에이트 (329.1 g, 1536 mmol) 및 도데칸디오산 (283 g, 1229 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 질소 분위기하에 20시간 동안 가열 (210°C, 오일 배스)한 후, 증류시켜 (약 1 torr, 180°C 오일 배스), 표제 화합물 (170.4 g, 1091 mmol, 71.0% 수율)을 연한 황색 오일로서 수득하였다.

[0739]

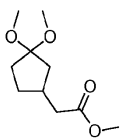
¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 3.68 (3 H, s), 2.55 - 2.66 (1 H, m), 2.40 - 2.51 (3 H, m), 2.27 - 2.35 (1 H, m), 2.13 - 2.26 (2 H, m), 1.87 (1 H, ddd, *J*=18.23, 10.30, 1.37 Hz), 1.53 - 1.63 (1 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 218.36, 172.58, 51.78, 44.70, 39.53, 38.40, 33.52, 29.31.

[0740]

중간체 109

[0741]



[0742]

메틸 2-(3,3-디메톡시시클로펜틸)아세테이트. 문헌 [Tetrahedron, 57 (2001), 5183]을 참조한다. 트리메틸 오르토포르메이트 (316 mL, 2856 mmol) 중 몬모릴로나이트 K10 (188 g, 571 mmol)의 혼합물을 질소하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 메틸 2-(3-옥소시클로펜틸)아세테이트 (89.2 g, 571 mmol)를 펜탄 (500 mL) 중 현탁액으로서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반한 후, 펜탄으로 세정하면서 셀라이트 (등록상표) 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜, 표제 화합물 (104.9 g, 519 mmol, 91% 수율)을 호박색 오일로서 수득하였다.

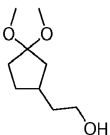
[0743]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.67 (3 H, s) 3.20 (6 H, s) 2.35 - 2.46 (3 H, m) 2.11 (1 H, dd, *J*=13.18, 7.40 Hz) 1.86 - 1.96 (2 H, m) 1.74 - 1.83 (1 H, m) 1.44 (1 H, dd, *J*=13.05, 8.53 Hz) 1.34 (1 H, dd, *J*=12.55, 8.78 Hz). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.73, 110.91, 50.93, 48.80, 48.61, 40.27, 39.66, 33.51, 33.25, 29.37.

[0744]

중간체 110

[0745]



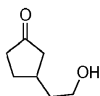
[0746]

2-(3,3-디메톡시시클로펜틸)에탄올. 문헌 [J. Org. Chem., 1986, 51 (21), 4000-4005]을 참조한다. 5000 mL 목이 넓은 둥근 바닥 플라스크를 THF (1100 mL) 중 메틸 2-(3,3-디메톡시시클로펜틸)아세테이트 (238 g, 1177 mmol)의 용액으로 채웠다. 용액에 LiBH₄ (THF 중 2.0 M) (706 mL, 1412 mmol)를 대략 1분에 걸쳐 첨가한 후, 메탄올 (57.1 mL, 1412 mmol)을 적가하였다. 주의: 격렬한 발열성. 반응물을 ¹H 및 ¹³C NMR로 모니터링하면서 16시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 용액 (600 mL)을 첨가하여 반응물을 냉정한 후, Et₂O (약 500 mL)로

[0747]

회석하고, 층을 분리하였다. 수성층을 CH₂Cl₂ (300 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 농축시켰다. 생성된 오일을 CH₂Cl₂ (200 mL)로 회석하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켜, 2-(3,3-디메톡시시클로펜틸)에탄올 (203.3 g, 1167 mmol, 99% 수율)을 수득하였다.

[0748] **중간체 111**



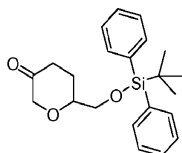
[0749]

3-(2-히드록시에틸)시클로펜타논. Et₂O (1000 mL) 중 2-(3,3-디메톡시시클로펜틸)에탄올 (203.3 g, 1167 mmol)의 용액을 p-톨루엔 술폰산 (6.66 g, 35.0 mmol)으로 처리하고, 16시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (4 x 100 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 감압하에 농축시켜, 표제 화합물 (142.33 g, 1110 mmol, 95% 수율)을 진한 갈색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.64 - 3.76 (2 H, m), 2.41 (1 H, dd, J=17.85, 7.17 Hz), 2.24 - 2.35 (2 H, m), 2.13 - 2.23 (2 H, m), 1.82 (1 H, dd, J=18.01, 10.38 Hz), 1.64 - 1.77 (2 H, m), 1.49 - 1.60 (1 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 219.75, 61.30, 45.21, 38.54, 38.41, 34.01, 29.67.

[0751]

[0752] **중간체 112**

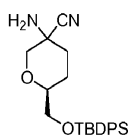


[0753]

6-((*tert*-부틸디페닐실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-3(4H)-온. 문헌 [Bioorganic Med. Chem. 2006, 14, 3953-3966]에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0754]

[0755] **중간체 113**



[0756]

시스-3-아미노-6-((*tert*-부틸디페닐실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-3-카르보니트릴 및 트랜스-3-아미노-6-((*tert*-부틸디페닐실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-3-카르보니트릴. NH₄OH (188 mL) 및 메탄올 (75 mL)의 교반 용액에 6-((*tert*-부틸디페닐실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-3(4H)-온 (35 g, 95 mmol), NH₄Cl (10.16 g, 190 mmol)에 이어서 NaCN (9.31 g, 190 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (250 mL x 2)로 추출하고, 물 (500 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10% → 50% 에틸 아세테이트/ 헥산)로 정제하여, C3-에피머 부분입체이성질체의 시스 (14.9 g, 40% 수율) 및 트랜스 (15.1 g, 40% 수율) 1:1 혼합물을 수득하였다.

[0757]

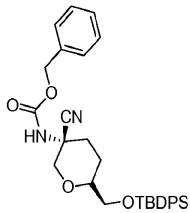
트랜스-이성질체

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.62 - 7.71 (4 H, m), 7.32 - 7.47 (6 H, m), 4.03 (1 H, dd, *J*=11.14, 2.90 Hz), 3.77 (1 H, dd, *J*=10.53, 5.34 Hz), 3.62 (1 H, dd, *J*=10.53, 5.65 Hz), 3.36 - 3.43 (1 H, m), 3.20 (1 H, d, *J*=11.29 Hz), 2.18 - 2.25 (1 H, m), 1.82 - 1.87 (1 H, m), 1.72 - 1.78 (1 H, m), 1.71 (2 H, s), 1.62-1.67 (1 H, m), 1.06 (9 H, s). LCMS (M+H) = 395.33. 시스-이성질체: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.61 - 7.69 (4 H, m), 7.33 - 7.48 (6 H, m), 3.86 (1 H, dd, *J*=11.44, 1.98 Hz), 3.72 (1 H, dd, *J*=10.68, 5.19 Hz), 3.68 (1 H, d, *J*=11.60 Hz), 3.61 (1 H, dd, *J*=10.68, 5.19 Hz), 3.44 - 3.51 (1 H, m), 2.05 - 2.08 (1 H, m), 1.73 (2 H, brs), 1.61 - 1.71 (3 H, m), 1.05 (9 H, s). LCMS (M+H) = 395.33.

[0758]

[0759]

중간체 114



[0760]

[0761]

벤질 시스-6-((*tert*-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-3-시아노테트라히드로-2H-피란-3-일카르바메이트. 0°C에서, 벤질 클로로포르메이트 (5.42 mL, 38 mmol)를, 시스-3-아미노-6-((*tert*-부틸디페닐실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-3-카르보니트릴 (15 g, 38.0 mmol) 및 Na₂CO₃ · H₂O (4.71 g, 38.0 mmol)를 함유하는 물 (110 mL) 및 CH₂Cl₂ (55 mL)의 이상 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂ (200 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ (100 mL), 물 (100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 갈색 오일을 수득하였다. 5% → 40% 에틸 아세테이트-헥산 구배를 사용하여 실리카겔 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 처리함으로써, 표제 화합물을 밝은 황색 액체 (18.4 g, 92% 수율)로서 수득하였다.

[0760]

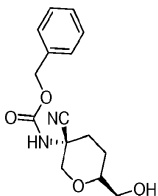
[0761]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 - 7.72 (4 H, m), 7.30 - 7.48 (12 H, m), 5.14 (2 H, s), 4.93 (1 H, s), 3.77 (1 H, dd, *J*=10.53, 5.34 Hz), 3.62 (1 H, dd, *J*=10.53, 5.65 Hz), 3.37 - 3.46 (1 H, m), 3.21 (1 H, d, *J*=10.99 Hz), 2.45 (1 H, dd, *J*=12.51, 2.75 Hz), 1.79 - 1.92 (2 H, m), 1.63 - 1.74 (1 H, m), 1.05 (9 H, s). LCMS (M+H) = 527.1.

[0762]

[0763]

중간체 115



[0764]

[0765]

벤질 시스-3-시아노-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3-일카르바메이트. 0°C에서, THF (200 mL) 중 벤질 시스-6-((*tert*-부틸디페닐실릴옥시)메틸)-3-시아노테트라히드로-2H-피란-3-일카르바메이트 (11.6 g, 21.94 mmol)의 용액에 1 M 테트라부틸 암모늄 플루오라이드/THF (43.9 mL, 43.9 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 제거하고, 조 생성물을, 30% → 100% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 바이오티지 플래쉬 크로마토그래피로 정제함으로써, 표제 화합물 (3.0 g, 47% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

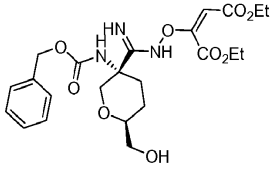
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.32-

7.38 (m, 6H), 5.13 (s, 1H), 4.99 (brs, 1H), 4.65-4.72 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 2H),
3.45-3.49 (m, 1H), 3.26 (d, 1H, J = 11.29 Hz), 2.44-2.47 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H),
1.69- 1.77 (m, 2H). LCMS (M+H) = 291.4.

[0766]

[0767]

중간체 116



[0768]

[0769]

에틸 3-(시스-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3-일)-5-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-5-카르복실레이트. EtOH (60 mL) 중 벤질 시스-3-시아노-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3-일카르바메이트 (2.0 g, 6.89 mmol)의 용액에 50% 히드록실아민 (1.267 mL, 20.67 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시킨 다음, EtOH (100 mL) 중에 용해시키고, 디에틸 아세틸렌디카르복실레이트 (1.654 mL, 10.34 mmol)로 처리하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하고, H₂O (2 x 100 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 세척한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 조물질을, 바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템 (10% → 50% 에틸 아세테이트)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 황색 오일 (2.7 g, 79% 수율)을 수득하였고, 이는 두 부분입체이성질체의 약 2:1 혼합물이었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.31-7.37 (m, 6H), 6.04 (s, 0.5 H),

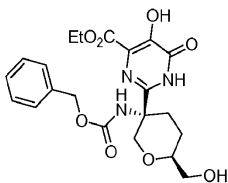
5.76 (s, 1H), 5.16 (s, 0.5 H), 5.07 (s, 2H), 4.80 (d, 1H, J = 10.98 Hz), 4.09-4.16 (m, 4H), 3.57-3.68 (m, 5H), 2.27-2.30 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 6H).

LCMS (M+H) = 494.27.

[0770]

[0771]

중간체 117



[0772]

[0773]

에틸 2-(시스-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3-일)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. 자일렌 (100 mL) 중 에틸 3-(시스-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3-일)-5-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-5-카르복실레이트 (2.5 g, 5.07 mmol)의 용액을 예열된 오일 배스에 넣고, 140°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 0.2 M 수성 NaOH (3 x 75 mL)로 추출하고, 합한 수성상을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 세척하였다. 이어서, 진한 HCl을 사용하여 수성층을 산성화시키고, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. CH₂Cl₂ 용액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (1.6 g, 71% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz,

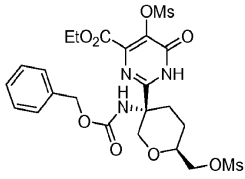
CDCl₃) δ: 10.76 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 6H), 5.79 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.70 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.41 (q, 2H, J = 7.02 Hz), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.72 (d, 1H, J = 9.46 Hz),

3.58-3.64 (m, 2H), 2.28-2.31 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.54-1.70 (m, 3H), 1.38 (t,

3H, J = 7.17 Hz). LCMS (M+H) = 448.28.

[0774]

[0775] **중간체 118**



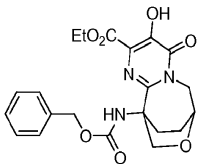
[0776]

[0777] **에틸 2-(3-(벤질옥시카르보닐아미노)-6-((메틸술폰닐옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-3-일)-5-(메틸술폰닐옥시)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트.** 0°C에서, THF (50 mL) 중 에틸 2-(시스-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3-일)-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (1.7 g, 3.80 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.623 mL, 8.05 mmol) 및 트리에틸아민 (2.65 mL, 19.00 mmol)을 첨가하고 (얼음 배스 내에서), 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x100 mL)로 추출하고, 1 N HCl (50 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물 1.9 g (83% 수율)을 밝은 황색 고체로서, 부 생성물로서의 트리스-메실레이트와 함께 (LC-MS에 의함) 수득하였다.

LC-MS. LCMS

[0778] (M+H) = 604.25.

[0779] **중간체 119**



[0780]

[0781] **에틸 10-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-(에폭시메타노)피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트.** DMF (6 mL) 중 에틸 2-(3-(벤질옥시카르보닐아미노)-6-((메틸술폰닐옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-3-일)-5-(메틸술폰닐옥시)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (360 mg, 0.596 mmol) 및 Cs₂CO₃ (194 mg, 0.596 mmol)의 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)에 녹이고, 0.2 M 수성 NaOH (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 수성상을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 세척하였다. 이어서, 진한 HCl을 사용하여 수성층을 산성화시키고, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. CH₂Cl₂ 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (140 mg, 55% 수율)로서 수득하였다.

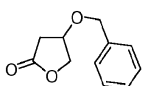
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.62 (s,

1H), 7.31-7.36 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.40 (q, 2H, J = 7.02 Hz), 4.10-4.16 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 1H), 2.35-2.40 (m, 1H), 1.82-1.97 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.37 (t, 3H, J = 7.02 Hz). LCMS (M+H)

= 430.46.

[0782]

[0783] **중간체 120**



[0784]

[0785] **4-(벤질옥시)디히드로푸란-2(3H)-온.** 0°C에서, CH₂Cl₂ (500 mL) 및 시클로헥산 (500 mL) 중 4-히드록시디히드로푸란-2(3H)-온 (25 g, 245 mmol) 및 벤질 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트 (68.6 mL, 367 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로메탄술폰산 (2.175 mL, 24.49 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안, 그리고 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 헥산 (0.75 L)으로 희석하고, 여과하고, 여과액을 포화 수성 NaHCO₃ (150 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 생성된 황색 오

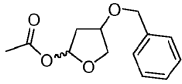
일을, 5→40% 에틸 아세테이트/헥산 (매 리터마다 5% 증분)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 4-(벤질옥시)디히드로푸란-2(3H)-온 (35.52 g, 185 mmol, 75% 수율)을 투명한 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.34 - 7.39 (2 H, m), 7.29 - 7.34 (3 H, m), 4.53 (1 H, d, J_{AB} = 11.9 Hz), 4.52 (1 H, d, J_{AB} = 11.90 Hz), 4.34 - 4.41 (3 H, m), 2.64 - 2.68 (2 H, m).

[0786]

[0787]

중간체 121



[0788]

[0789]

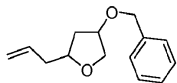
4-(벤질옥시)테트라히드로푸란-2-일 아세테이트. CH₂Cl₂ (100 mL) 중 4-(벤질옥시)디히드로푸란-2(3H)-온 (3.15 g, 16.39 mmol)의 교반 용액에 1 M DIBAL-H/톨루엔 (2.56 g, 18.03 mmol)을 -78℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 2시간 후, 피리딘 (3.98 mL, 49.2 mmol), 고체 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (2.202 g, 18.03 mmol) 및 Ac₂O (6.19 mL, 65.6 mmol)를 첨가하고, 용액을 -78℃에서 6시간 동안 교반하고, 실온으로 밤새 (15시간) 서서히 가온하였다. 생성된 오렌지색 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (50 mL)과 함께 30분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 1 N 수성 NaHSO₄ (3 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 수성층을 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL)로 추출하고, 합한 CH₂Cl₂ 층을 1 N 수성 NaHSO₄ (50 mL), 포화 NaHCO₃ (50 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 황색 오일을 수득하였다. 15→30% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 처리함으로써, 4-(벤질옥시)테트라히드로푸란-2-일 아세테이트 (3.5769 g, 15.14 mmol, 92% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.26 - 7.39 (5 H, m), 6.41 (0.3 H, dd, J = 5.7, 2.0 Hz), 6.24 - 6.30 (0.7 H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz), 4.46 - 4.58 (2 H, m), 4.32 - 4.37 (0.3 H, m), 4.22 - 4.28 (0.7 H, m), 4.00 - 4.10 (2 H, m), 2.15 - 2.38 (2 H, m), 2.07 (3 H, s). LCMS (M-C2H3O):C₁₃H₁₆O₄에 대한 계산치: 177.09;실측치: 177.0.

[0790]

[0791]

중간체 122



[0792]

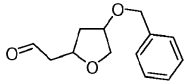
[0793]

2-알릴-4-(벤질옥시)테트라히드로푸란. -78℃에서, CH₂Cl₂ (200 mL) 중 4-(벤질옥시)테트라히드로푸란-2-일 아세테이트 (3.57 g, 15.11 mmol) 및 알릴트리메틸실란 (9.65 mL, 60.4 mmol)의 교반 용액에 CH₂Cl₂ (20 mL) 중 브롬화주석(IV) (7.95 g, 18.13 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 1시간 후, 얼음 배스를 제거하고, 실온에서 3시간 동안 교반을 계속하였다. 회전증발기를 이용하여 CH₂Cl₂를 제거하고, 잔류물을 1:1 Et₂O/헥산 (200 mL)에 녹이고, 포화 Na₂CO₃ (2 x 50 mL), 물 (2 x 50 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 2-알릴-4-(벤질옥시)테트라히드로푸란 (3.15 g, 14.43 mmol, 95% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.27 - 7.39 (5 H, m), 5.76 - 5.90 (1 H, m), 5.03 - 5.15 (2 H, m), 4.49 (1.6 H, d, J = 2.3 Hz), 4.43 (0.4 H, d, J = 2.3 Hz), 4.17 - 4.23 (1 H, m), 4.01 (0.45 H, d, J = 1.8 Hz), 3.98 (0.55 H, d, J = 1.8 Hz), 3.85 - 3.94 (1 H, m), 3.73 (1 H, dd, J = 9.8, 5.3 Hz), 2.43 - 2.53 (1 H, m), 2.30 - 2.40 (1 H, m), 2.19 - 2.28 (1 H, m), 1.69 - 1.77 (1 H, m). LCMS (M+H):C₁₄H₁₉O₂에 대한 계산치: 219.14;실측치: 219.05.

[0794]

[0795] **중간체 123**



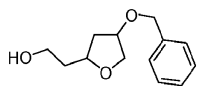
[0796]

[0797] 2-(4-(벤질옥시)테트라히드로푸란-2-일)아세트알데히드. 실온에서, THF (100 mL) 및 물 (100 mL) 중 2-알릴-4-(벤질옥시)테트라히드로푸란 (3.1 g, 14.20 mmol)의 교반 용액에 사산화오스튬 (2 mL, 0.327 mmol)을 첨가하였다. 몇 분 후, 퍼요오드산나트륨 (7.59 g, 35.5 mmol)을 15분에 걸쳐 소량씩 첨가하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 에테르 (200 mL)로 희석하고, 여과하고, 여과액을 물 (2 x 50 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 회색 오일을 수득하였다. 15 → 30% 에틸 아세테이트/헥산 (5% 증분)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 처리함으로써, 2-(4-(벤질옥시)테트라히드로푸란-2-일)아세트알데히드 (2.4624 g, 11.18 mmol, 79% 수율)를 부분입체이성질체의 약 4:1 혼합물로 이루어진 무색 액체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.81 (0.8 H, s), 9.77 (0.2 H, s), 7.23 - 7.37 (5 H, m), 4.48 (1.6 H, s), 4.41 (0.4 H, s), 4.29 - 4.31 (1 H, m), 4.23 - 4.20 (0.8 H, m), 4.12 - 4.09 (0.2 H, m), 4.04 - 4.06 (0.8 H, m), 3.90 - 3.94 (0.2 H, m), 3.73 (0.8 H, dd, *J* = 9.9, 4.7 Hz), 3.64 (0.2 H, dd, *J* = 9.9, 4.7 Hz), 2.82 - 2.94 (1 H, m), 2.60 - 2.73 (1 H, m), 2.25 - 2.39 (1 H, m), 1.77 (0.8 H, m), 1.59 - 1.69 (0.2 H, m). LCMS (M+H):C₁₃H₁₇O₃ 에 대한 계산치: 221.12;실측치: 221.05.

[0798]

[0799] **중간체 124**



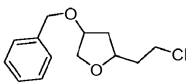
[0800]

[0801] 2-(4-(벤질옥시)테트라히드로푸란-2-일)에탄올. 실온에서, 메탄올 (50 mL) 중 2-(4-(벤질옥시)테트라히드로푸란-2-일)아세트알데히드 (2.46 g, 11.17 mmol)의 교반 용액에 NaBH₄ (0.423 g, 11.17 mmol)를 소량씩 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 포화 Na₂CO₃ (25 mL)에 녹이고, CH₂Cl₂ (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂ 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 2-(4-(벤질옥시)테트라히드로푸란-2-일)에탄올 (2.3847 g, 10.73 mmol, 96% 수율)을 부분입체이성질체의 약 4:1 혼합물로 이루어진 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.23 - 7.38 (5 H, m), 4.49 (1.6 H, s), 4.42 (0.4 H, d, *J* = 1.5 Hz), 4.17 - 4.29 (1 H, m), 3.99 - 4.11 (2 H, m), 3.74 - 3.82 (2 H, m), 3.70 (0.8 H, dd, *J* = 9.8, 4.9 Hz), 3.61 (0.2 H, dd, *J* = 9.9, 5.0 Hz), 2.52 (0.8 H, t, *J* = 5.6 Hz), 2.48 (0.2 H, t, *J* = 5.6 Hz), 2.30 (0.8 H, dt, *J* = 13.6, 7.2 Hz), 2.16 - 2.25 (0.2 H, m), 1.61 - 1.99 (3 H, m). LCMS (M+H):C₁₃H₁₉O₃ 에 대한 계산치: 223.13;실측치: 223.07.

[0802]

[0803] **중간체 125**



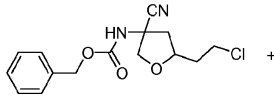
[0804]

[0805] 4-(벤질옥시)-2-(2-클로로에틸)테트라히드로푸란. CH₂Cl₂ (30 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (1.005 mL, 11.48 mmol)의 빙냉 교반 용액에 DMF (0.914 mL, 11.80 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 얼음 배스를 제거하고, 백색 슬러리를 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 얼음 배스에서 0°C로 냉각시키고, CH₂Cl₂ (30 mL) 중 2-(4-(벤질옥시)테트라히드로푸란-2-일)에탄올 (2.3847 g, 10.73 mmol)의 용액을 캐닐러를 통해 신속하게 첨가하였다. 생성된 투명한 황색 용액을 실온에서 2시간 동안, 그리고 환류 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 생성된 황색 잔류물을 Et₂O (100 mL)에 녹이고, 물 (3 x 50 mL)에 이

어서 염수 (25 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켜, 무색 액체를 수득하였다. 9:1 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 처리함으로써, 4-(벤질옥시)-2-(2-클로로에틸)테트라히드로푸란 (2.47 g, 10.26 mmol, 96% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.27 - 7.37 (5 H, m), 4.48 (1.6 H, s), 4.41 (0.4 H, s), 4.17 - 4.23 (1 H, m), 3.96 - 4.11 (2 H, m), 3.72 (0.8 H, dd, *J* = 10.1, 4.9 Hz), 3.59 - 3.70 (2.2 H, m), 2.30 (0.8 H, dt, *J* = 13.4, 7.0 Hz), 2.09 - 2.25 (1.2 H, m), 1.89 - 2.01 (1 H, m), 1.69 - 1.74 (0.8 H, m), 1.57 - 1.64 (0.2 H, m). LCMS (M+H): C₁₃H₁₈ClO₃ 에 대한 계산치: 241.1; 실측치: 241.05.

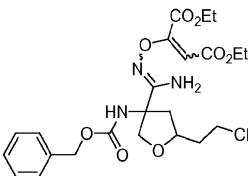
중간체 126



벤질 5-(2-클로로에틸)-3-시아노테트라히드로푸란-3-일카르바메이트. 에틸 아세테이트 (50 mL) 중 4-(벤질옥시)-2-(2-클로로에틸)테트라히드로푸란 (2.47 g, 10.26 mmol)의 용액을 통해 N₂를 5분 동안 버블링시켜 탈산소화시켰다. 10% Pd/C (0.145 g, 1.363 mmol)를 플라스크 (비워낸 후, 1 atm H₂ 하에 4시간 동안 둠)에 첨가하였다. 반응물을 여과하고, 농축시켜, 무색 오일 (1.74 g)을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. CH₂Cl₂ (50 mL) 중 4-메틸모르폴린 N-옥사이드 (1.803 g, 15.39 mmol)의 용액, 중간체 5-(2-클로로에틸)테트라히드로푸란-3-올 및 4Å 분말 분자 체 (4 g)를 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 (0.036 g, 0.103 mmol)를 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 농축시킨 다음, Et₂O (100 mL)로 희석하고, 셀라이트 (등록상표) 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 농축시켜, 5-(2-클로로에틸)디히드로푸란-3(2H)-온을 점성 무색 오일로서 수득하였다. 실온에서, 메탄올 20 mL 중 5-(2-클로로에틸)디히드로푸란-3(2H)-온, 수성 암모니아 (5 mL) 및 1 N HCl (10 mL)의 교반 혼합물에 NaCN (0.43 g, 8.77 mmol)을 첨가하였다. 황색 용액을 42시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 포화 Na₂CO₃ (20 mL)을 사용하여 용액을 염기성으로 만들고, CH₂Cl₂ (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂ 추출물에 포화 Na₂CO₃ (10 mL)을 첨가하고, 얼음 배스를 이용하여 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 벤질 클로로포르메이트 (1.465 mL, 10.26 mmol)로 처리하였다. 1시간 후, 얼음 배스를 제거하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 10, 20, 30 및 40% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 표제 화합물인 벤질 5-(2-클로로에틸)-3-시아노테트라히드로푸란-3-일카르바메이트 (0.863 g, 2.80 mmol, 27% 수율)를 점성 연한 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.12 - 7.42 (5 H, m), 5.16 (2 H, s), 4.40 (0.2 H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.25 - 4.33 (0.8 H, m), 4.10 - 4.19 (1 H, m), 3.95 (0.2 H, d, *J* = 9.8 Hz), 3.56 - 3.68 (1.8 H, m), 2.86 (1 H, dd, *J* = 13.4, 7.0 Hz), 2.53 - 2.62 (1 H, m), 2.27 (1 H, dd, *J* = 13.4, 8.9 Hz), 1.94 - 2.17 (2 H, m). LCMS (M+H): C₁₅H₁₈ClN₂O₃ 에 대한 계산치: 309.10; 실측치: 309.10.

중간체 127



디에틸 2-(아미노(3-(벤질옥시카르보닐아미노)-5-(2-클로로에틸)테트라히드로푸란-3-일)메틸렌아미노옥시)부트-2-엔디오에이트. THF (25 mL) 중 벤질 5-(2-클로로에틸)-3-시아노테트라히드로푸란-3-일카르바메이트 (0.86 g, 2.79 mmol) 및 50% 수성 히드록실아민 (0.853 mL, 13.93 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다.

혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOH (20 mL) 중에 재용해시키고, 실온에서 디에틸 아세틸렌디카르복실레이트 (0.490 mL, 3.06 mmol)로 처리하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 연한 황색 잔류물을 Et₂O (75 mL)에 녹이고, 1% 수성 NH₄OH (20 mL), 물 (20 mL)에 이어서 염수 (20 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 1:3, 2:3 및 1:1 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 디에틸 2-(아미노(3-(벤질옥시카르보닐아미노)-5-(2-클로로에틸)테트라히드로푸란-3-일)메틸렌아미노옥시)부트-2-엔디오에이트 (1.1707 g, 2.287 mmol, 82% 수율)를 연한 황색 페이스트로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.30

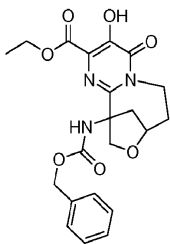
- 7.39 (5 H, m), 5.75 - 5.88 (2 H, m), 5.26 - 5.62 (2 H, m), 5.05 - 5.12 (2 H, m), 4.21 - 4.37 (3 H, m), 4.12 - 4.20 (3 H, m), 4.02 - 4.10 (1 H, m), 3.57 - 3.67 (2 H, m), 2.60 - 2.85 (1 H, m), 1.87 - 2.20 (3 H, m), 1.29 - 1.38 (3 H, m), 1.22 - 1.28 (3 H, m).

LCMS (M+H):C₂₃H₃₁ClN₃O₈ 에 대한 계산치 : 512.18;실측치: 512.25.

[0814]

[0815]

중간체 128



[0816]

[0817]

에틸 11-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-7,8,10,11-테트라히드로-4H,6H-8,11-메타노피리미도 [2,1-d][1,5]옥사조신-2-카르복실레이트. 자일렌 (50 mL) 중 디에틸 2-(아미노(3-(벤질옥시카르보닐아미노)-5-(2-클로로에틸)테트라히드로푸란-3-일)메틸렌아미노옥시)부트-2-엔디오에이트 (1.15 g, 2.246 mmol)의 용액을 135 내지 140°C에서 (오일 배스 온도) 4시간 동안 가열한 후, 냉각시키고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 DMF (20 mL) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (0.621 g, 4.49 mmol)과 함께 80 내지 85°C에서 교반하였다. 9시간 후, 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, 1 M 수성 HCl (20 mL)을 사용하여 잔류물을 산성화시키고, CH₂Cl₂ (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (25 mL)에 이어서 염수 (25 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 진한 갈색 페이스트를 수득하였고, 이를 에틸 아세테이트 중에서 분쇄하여, 부산물인 에틸 3-히드록시-4,6-디옥소-9,10-디히드로-4H,8H-10,12a-메타노피리미도[1',2':3,4]이미다조[5,1-c][1,4]옥사제핀-2(12H)-카르복실레이트 (0.1922 g, 0.598 mmol, 27% 수율)를 회색 분말로서 수득하였다. 모액을 정제용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (0.071 g, 0.165 mmol, 7% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0818]

에틸 3-히드록시-4,6-디옥소-9,10-디히드로-4H,8H-10,12a-메타노피리미도[1',2':3,4]이미다조[5,1-c][1,4]옥사제핀-2(12H)-카르복실레이트:

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.20 (1 H, brs), 4.85 (1 H, m), 4.49 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 4.28 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 4.14 (1 H, dd, J = 13.4, 7.6 Hz), 4.08 (1 H, dd, J = 8.9, 1.0 Hz), 3.42 (1 H, ddd, J = 13.4, 11.3, 6.1 Hz), 2.69 (1 H, ddd, J = 1.3, 6.3, 1.4 Hz), 2.00 - 2.07 (1 H, m), 1.89 (1 H, dd, J = 11.3, 1.0 Hz), 1.71 (1 H, ddd, J = 13.2, 11.5, 7.9 Hz), 1.44 (3 H, t, J = 7.3 Hz). LCMS (M+H):C₁₄H₁₆N₃O₆ 에 대한 계산치: 322.10; 실측치: 322.08.

[0819]

[0820]

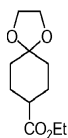
에틸 11-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-7,8,10,11-테트라히드로-4H,6H-8,11-메타노피리미도 [2,1-d][1,5]옥사조신-2-카르복실레이트:

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.48 (1 H, brs), 7.29 - 7.42 (5 H, m), 6.70 (1 H, brs), 5.45 (1 H, dd, *J* = 15.3, 3.4 Hz), 5.14 (2 H, d, *J*_{AB} = 12.4 Hz), 4.78 (1 H, t, *J* = 6.7 Hz), 4.57 (2 H, d, *J*_{AB} = 10.4 Hz), 4.37 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.72 (1 H, t, *J* = 13.6 Hz), 3.02 (1 H, dd, *J* = 11.7, 8.4 Hz), 2.14 - 2.23 (1 H, m), 1.87 (1 H, d, *J* = 12.5 Hz), 1.58 - 1.67 (1 H, m), 1.35 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz). LCMS (M+H): C₂₁H₂₄N₃O₇에 대한 계산치 : 430.16; 실측치: 430.12.

[0821]

[0822] **중간체 129**

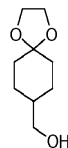


[0823]

[0824] **에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트**. 상기 화합물을 에틸 시클로헥사논-4-카르복실레이트로부터 문헌 [Pearson et al. (J. Org. Chem., 1997, 62, 5284)]의 절차에 따라 제조하였다. 벤젠 (125 mL) 중 에틸렌 글리콜 (131 mL, 2350 mmol), 에틸 4-옥소시클로헥산카르복실레이트 (100 g, 588 mmol) 및 p-톨루엔 술폰산 일수화물 (2.012 g, 10.58 mmol)의 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 밤새 교반하였다. 용액을 Et₂O (1 L)에 붓고, 혼합물을 물 (3 x 300 mL), 포화 NaHCO₃ (100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물 (125.5 g, 586 mmol, 100% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0825] LCMS m/z 215.13 (M+H).

[0826] **중간체 130**



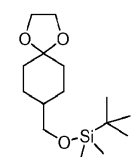
[0827]

[0828] **1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일메탄올**. 문헌 [Pearson et al., J. Org. Chem., 1997, 62, 5284]의 절차에 따랐다. 얼음-배스에서 0 °C로 냉각시킨 수소화리튬알루미늄의 1 M 교반 용액 (148 mL, 148 mmol)에 THF (30 mL) 중 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (31.8 g, 148 mmol)의 용액을 50분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 얼음-배스를 제거하고, 혼합물을 N₂ 하에 밤새 교반하였다. 이어서, 이를 냉각시키고, 격렬하게 교반하면서 물 (20 mL)을 서서히 첨가한 후 [주의: 열 및 거품의 발생과 함께 매우 격렬하게 반응함], 15% NaOH (20 mL)를 첨가하였다. 불용물을 THF로 세척하면서 셀라이트 (등록상표)를 통한 여과에 의해 제거하였다. 합한 여과액 및 세척액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물인 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일메탄올 (26.3 g, 153 mmol, 103% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

LCMS: m/z 173 (M+H) (0.67분에서); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11-1.25 (2H, m), 1.39-1.52 (3H, m), 1.70 (4H, d, *J* = 9.5 Hz), 2.75 (1H, s), 3.39 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.86-3.89 (4H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 26.7, 34.2, 39.1, 64.3, 67.5, 109.2.

[0829]

[0830] **중간체 131**



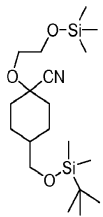
[0831]

[0832] (1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일메톡시)(tert-부틸)디메틸실란. DMF (50 mL) 중 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일메탄올 (8.60 g, 49.9 mmol) 및 이미다졸 (8.50 g, 125 mmol)의 용액에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (9.03 g, 59.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 중에 재용해시키고, 물에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축시켜, 표제 화합물 (14.5 g, 50.6 mmol, 101% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

LCMS: m/z 287 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm
 0.01 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.14-1.26 (2H, m), 1.45-1.54 (3H, m), 1.67-1.82 (4H, m),
 3.40 (2H, d, J=6.7 Hz), 3.91 (4H, s); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm -5.25, 18.5,
 26.1, 26.9, 34.3, 39.2, 64.3, 68.0, 109.3.

[0833]

[0834] **중간체 132**



[0835]

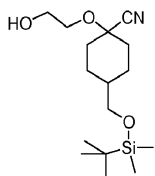
[0836] 4-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-(2-(트리메틸실릴옥시)에톡시) 시클로헥산카르보니트릴. 참고문헌: [G. Olah et al., Synthesis, 498 (1983)]. 10°C에서 N₂의 분위기하에, 요오드화아연 (0.034 g, 0.107 mmol)을 (1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일메톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (14.5 g, 50.6 mmol) 및 트리메틸실릴 시아나이드 (6.79 mL, 50.6 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 추가 분취량의 ZnI₂ 및 트리메틸실릴시아나이드로 처리하고, NMR (CDCl₃) 및 HPLC 분석에서 표제 생성물로의 유의한 전환이 나타날 때까지 밤새 가열하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂ (25 mL)로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고, 농축시켜, 밝은 적색 오일 15.7 g을 수득하였고, 이를 SiO₂ 컬럼 크로마토그래피 (530 g, SiO₂, 3-5-10-20-40% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂)로 정제하여, 표제 화합물 (11.0 g, 28.5 mmol, 56% 수율)을 호박색 오일로서 수득하였다.

SiO₂-

TLC: Rf=0.62 (5% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂), 폴리브레이트 착색제; LCMS: m/z 386 (M+H, 부) 및 359 (M-CN, 주); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.03, 0.03 (6H, 2s), 0.11, 0.11 (9H, 2s), 0.88 (9H, s), 1.21-1.32 (2H, m), 1.46-1.56 (3H, m), 1.87 (2H, dd, J=14.2, 2.3 Hz), 2.26 (2H, d, J=11.9 Hz), 3.43 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.69 (2H, t, J=4.9 Hz), 3.75 (2H, t, J=5.0 Hz), ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm -5.31, -0.23,
 18.4, 26.0, 26.1, 35.1, 39.3, 61.9, 66.8, 67.5, 76.5, 119.8.

[0837]

[0838] **중간체 133**



[0839]

[0840] 4-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-(2-히드록시에톡시)시클로헥산카르보니트릴. 메탄올 (25 mL) 중 4-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-(2-(트리메틸실릴옥시)에톡시) 시클로헥산카르보니트릴 (9.70 g, 25.1 mmol)의 용액에 피리딘 히드로클로라이드 (2.91 g, 25.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃ (30 mL)을 조심스럽게 첨가하여 반응물을 즉시 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (25 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 혼탁한 밝은 갈색 오일 5.82 g을 수득하였고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 300 g, 20% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂)로 정제하여,

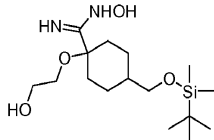
표제 화합물인 4-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-(2-히드록시에톡시)시클로헥산카르보니트릴 (3.45 g, 11.0 mmol, 44% 수율)을 호박색 오일로서 수득하였다.

TLC: Rf 0.15 (5% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂), 0.51 (20% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂);
 몰리브데이트 착색제; LC/MS: m/z 314 (M+H), 287 (M-CN), 331 (M+H₂O); ¹H NMR
 (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.03 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.23 (1H, t, J=7.0 Hz), 1.25-1.33
 (2H, m), 1.42-1.56 (3H, m), 1.88 (2H, d, J=11.9 Hz), 2.27 (2H, d, J=12.8 Hz), 3.43
 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.71-3.81 (4H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm -5.32,
 18.4, 26.0, 26.1, 35.2, 39.3, 61.8, 66.6, 67.4, 76.6, 119.6.

[0841]

[0842]

중간체 134



[0843]

[0844]

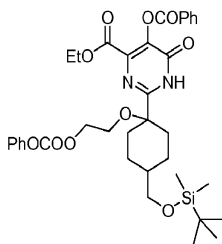
4-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-N-히드록시-1-(2-히드록시에톡시)시클로헥산 카르복시이미드아미드. 에탄
 올 (17 mL) 중 4-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-(2-히드록시에톡시)시클로헥산 카르보니트릴 (3.44 g,
 10.97 mmol) 및 50% 수성 히드록실아민 (0.725 g, 10.97 mmol)의 혼합물을 80°C에서 (오일 배스 온도) 6시간
 동안 가열하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시키고, 잔류 고체를 에탄올 중에서 분쇄하여, 표제 화합물인
 4-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-N-히드록시-1-(2-히드록시에톡시)시클로헥산카르복시이미드아미드 (3.30 g,
 9.52 mmol, 87% 수율)를 황갈색 결정성 분말로서 수득하였다.

HPLC: 체류 시간 = 1.96 분 (영역 비율 = 91%);
 LCMS: m/z 347 (M+H), 369 (M+Na); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.02 (6H,
 s), 0.87 (9H, s), 1.23 (1H, t, J=7.0 Hz), 1.25-1.34 (2H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.57-
 1.63 (1H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 3.41-3.46 (4H, m), 3.69-3.72
 (2H, m), 4.78 (2H, s), 7.95 (1H, brs); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm -5.22,
 18.5, 25.0, 26.1, 32.0, 38.6, 62.1, 64.1, 66.9, 77.9, 154.7.

[0845]

[0846]

중간체 135



[0847]

[0848]

에틸 5-(벤조일옥시)-2-(1-(2-(벤조일퍼옥시)에톡시)-4-((tert-부틸디메틸실릴옥시) 메틸)시클로헥실)-6-옥소-
 1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. 에탄올 (40 mL) 중 4-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-N-히드록시-
 1-(2-히드록시에톡시)시클로헥산카르복시이미드아미드 (3.80 g, 10.97 mmol)의 차가운 용액에 디에틸 부트-2-인
 디오에이트 (2.05 g, 12.05 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 6시간 동안 교반한 후, 냉동고에서
 밤새 유지하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시키므로써, 디에틸 2-(4-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-
 (2-히드록시에톡시)시클로헥산카르복시 이미드아미도옥시)푸마레이트 (6.03 g, 11.67 mmol, 106% 수율)를 조
 오일로서 수득하였다.

HPLC:
 체류 시간 = 3.81 분 (영역 비율 = 78%); LCMS: m/z 517 (M+H).

[0849]

[0850]

자일렌 (220 mL) 중 상기 조 오일 (6.00 g, 11.61 mmol)의 용액을 150°C에서 N₂ 하에 4.5시간 동안 가열하였다.
 혼합물을 진공하에 농축시켜, 조 피리미딘 7.0 g을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다. 조 오일 (7.0 g)을 피리
 딘 (50 mL) 중에 용해시키고, 벤조산 무수물 (5.52 g, 11 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 실온에서 밤새 교

반하였다. 대부분의 피리딘을 진공하에 제거하고, 잔류 오일을 에틸 아세테이트 (30 mL) 중에 용해시키고, 1 N HCl, 포화 수성 NaHCO₃에 이어서 염수로 순차적으로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축 건조시켜, 조 오일 8.4 g을 수득하였고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 215 g, 5→10% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂)로 정제하여, 표제 화합물인 에틸 5-(벤조일옥시)-2-(1-(2-(벤조일옥시)에톡시)-4-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)시클로헥실)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (3.7 g, 5.45 mmol, 47% 수율)를 호박색 오일로서 수득하였다.

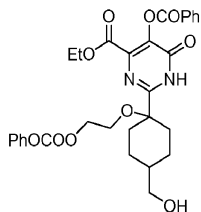
HPLC: 체류 시간 =

4.48 분 (영역 비율 = 95%); TLC: RF 0.55 (10% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂); LCMS: m/z 679 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.03 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50 (2H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 1.71-1.84 (4H, m), 2.24 (2H, m), 3.49 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.66 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.46 (2H, q, J=4.5 Hz), 7.41 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.48 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.62 (1H, t, J=7.5 Hz), 8.03 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.17 (2H, d, J=7.0 Hz), 11.20 (1H, br). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm -5.22, 14.0, 18.4, 24.3, 26.1, 31.9, 37.5, 61.6, 62.2, 64.0, 66.4, 78.9, 128.4, 128.6, 128.7, 129.8, 129.9, 130.7, 133.2, 134.1, 138.4, 142.8, 158.8, 160.0, 162.9, 163.5, 166.7.

[0851]

[0852]

중간체 136



[0853]

[0854]

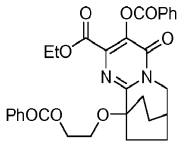
에틸 5-(벤조일옥시)-2-(1-(2-(벤조일퍼옥시)에톡시)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. 문헌 [Journal of Organic Chemistry 45:4797 (1980)]을 참조한다. EtOH (30 mL) 중 에틸 5-(벤조일옥시)-2-(1-(2-(벤조일퍼옥시)에톡시)-4-((tert-부틸디메틸실릴옥시) 메틸)시클로헥실)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (4.28 g, 6.30 mmol)의 용액에 EtOH 중 묽은 HCl 용액 (5 mL; 6 N-HCl 0.3 mL 및 95% EtOH 9.7 mL로부터 제조)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)에 녹이고, 물, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 헥산으로 희석하고, 농축 건조시켜, 황갈색 포말 3.26 g을 수득하였고, 이를 헥산 중에서 분쇄하여, 표제 화합물인 에틸 5-(벤조일옥시)-2-(1-(2-(벤조일옥시)에톡시)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (3.21 g, 5.69 mmol, 90% 수율)를 황갈색 포말로서 수득하였다.

HPLC: 체류 시간=2.66 분 (영역

비율 = 86%); TLC: RF 0.5 (50% 에틸 아세테이트 /CH₂Cl₂); LCMS: m/z 565 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.58-1.68 (2H, m), 1.69-1.74 (1H, m), 1.74-1.86 (4H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 3.58 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.48 (2H, t, J=5 Hz), 7.45 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.50 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.64 (1H, t, J=7.5 Hz), 8.08 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.18 (2H, d, J=7.9 Hz), 10.29 (1H, br); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 14.0, 24.0, 31.7, 37.2, 61.7, 62.3, 64.0, 65.9, 78.6, 128.3, 128.7, 128.7, 129.6, 129.9, 130.7, 133.4, 134.2, 138.6, 142.6, 157.8, 159.9, 162.9, 163.5, 166.8.

[0855]

[0856] **중간체 137**



[0857]

[0858] 5-벤조일옥시-1-(2-벤조일옥시-에톡시)-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리테카-2,4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르. N₂ 하에, THF (10 mL) 중 에틸 5-(벤조일옥시)-2-(1-(2-(벤조일퍼옥시)에톡시)-4-(히드록시메틸)시클로헥실)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (1.13 g, 2.001 mmol)의 차가운 (얼음-배스) 교반 용액에 트리에틸아민 (0.279 mL, 2.00 mmol)에 이어서 메탄 술포닐클로라이드 (0.156 mL, 2.001 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 트리에틸아민 (50 mg, 0.5 mmol) 및 메탄 술포닐클로라이드 (40 μ L, 0.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 에틸 5-(벤조일옥시)-2-(1-(2-(벤조일옥시)에톡시)-4-(메틸술포닐옥시) 메틸)시클로헥실)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (1.27 g, 1.976 mmol, 99%)를 황갈색 포말로서 수득하였다.

HPLC:

[0859] 체류 시간 = 3.00 분 (영역 비율 = 71%); LCMS: m/z 643 (M+H).

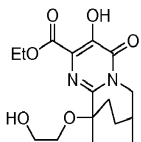
[0860] DMF (10 mL) 중 상기 화합물 (1.27 g, 1.98 mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.644 g, 1.98 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 오일 배스 내에서 N₂ 하에 60°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)에 녹이고, 1 M-수성 K₂CO₃, 물에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 밝은 갈색 결정성 분말 930 mg을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (60 g SiO₂, 5→10% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂)로 정제하여, 표제 화합물 (382 mg, 0.699 mmol, 35% 수율)을 회백색 결정성 고체로서 수득하였다.

HPLC: 체류 시간 = 3.24 분 (영역 비율 = 94%);

TLC: RF 0.6 (10% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂); LCMS: m/z 547 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.66-1.79 (2H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.46 (1H, brs), 4.00 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.09 (2H, d, J=3.7 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.62 (2H, t, J=5.3 Hz), 7.43 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.49 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.63 (1H, t, J=7.5 Hz), 8.06 (2H, dd, J=8.4, 1.1 Hz), 8.19 (2H, dd, J=8.4, 1.1 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 14.0, 23.3, 27.7, 30.9, 54.2, 62.1, 62.2, 64.8, 78.0, 128.4, 128.6, 128.7, 129.8, 130.5, 130.7, 133.0, 134.0, 136.6, 140.7, 159.9, 161.2, 162.9, 163.8, 166.7.

[0861]

[0862] **중간체 138**



[0863]

[0864] 5-히드록시-1-(2-히드록시-에톡시)-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리테카-2,4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르. 실온에서, THF (6 mL) 및 EtOH (3.00 mL) 중 5-벤조일옥시-1-(2-벤조일옥시-에톡시)-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리테카-2,4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르 (330 mg, 0.604 mmol)의 차가운 (얼음-냉각) 교반 용액에 EtOH (3 mL)로 희석된 EtOH 중 21% 나트륨 에탄올레이트 (0.676 mL, 1.81 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 물 (10 mL x 2)로 추출하였다. 1 N-HCl (3 mL)을 사용하여 수성 추출물을 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL

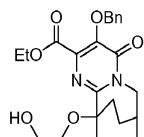
x 5)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 표제 화합물 (130 mg, 0.38 mmol; 64% 수율)을 오일로서 수득하였다.

HPLC: 체류 시간 = 1.33 분 (영역 비율 = 95%); LCMS: m/z 339 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.65 (2H, dt, J=12.3, 6.2 Hz), 1.85-1.97 (2H, m), 1.99-2.17 (4H, m), 2.46 (1H, brs), 3.60 (2H, t, J=4 Hz), 3.75 (2H, d, J=4.1 Hz), 4.06-4.15 (2H, m), 4.45 (2H, q, J=7.0 Hz), 10.48 (1H, brs); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 14.0, 23.2, 27.6, 30.5, 53.9, 62.0, 63.2, 65.3, 76.7, 124.1, 148.2, 154.3, 159.7, 169.1.

[0865]

[0866]

중간체 139



[0867]

[0868]

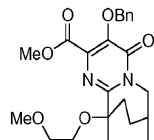
5-벤질옥시-1-(2-히드록시-에톡시)-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리데카-2,4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르. DMF (1 mL) 중 5-히드록시-1-(2-히드록시-에톡시)-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리데카-2,4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르 (203 mg, 0.600 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (249 mg, 1.80 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (103 mg, 0.600 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 밤새 교반하였다. 추가의 (브로모메틸)벤젠 (206 mg, 1.2 mmol, 2 당량) 및 K₂CO₃ (166 mg, 1.2 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 대부분의 DMF를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 호박색 오일을 수득하였고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (18g SiO₂, 45% 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂)로 정제하여, 표제 화합물 (141 mg, 0.329 mmol, 55% 수율)을 호박색 오일로서 수득하였다.

HPLC: 체류 시간 = 2.18 분 (영역 비율 = 92%); LCMS: m/z 429 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.63 (2H, ddd, J=14.3, 7.5, 7.2 Hz), 1.83-1.94 (2H, m), 2.06 (4H, t, J=7.6 Hz), 2.42 (1H, brs), 3.59 (2H, t, J=4 Hz), 3.70 (2H, d, J=4 Hz), 4.05 (2H, d, J=4.0 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.22 (2H, s), 7.27 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.32 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.46 (2H, d, J=6.7 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 14.1, 23.2, 27.6, 30.5, 53.6, 62.1, 62.2, 65.3, 74.5, 76.7, 128.3, 128.5, 128.6, 136.8, 140.0, 142.4, 159.2, 161.3, 163.9.

[0869]

[0870]

중간체 140



[0871]

[0872]

5-벤질옥시-1-(2-메톡시-에톡시)-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리데카-2,4-디엔-4-카르복실산 메틸 에스테르. DMF (1 mL) 중 5-벤질옥시-1-(2-히드록시-에톡시)-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리데카-2,4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르 (105 mg, 0.245 mmol)의 용액에 60% NaH (15 mg, 0.37 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 N₂ 하에 교반하였다. H₂ 가스 발생이 중지된 후, MeI (0.031 mL, 0.490 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)에 녹이고, 물에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 조 오일 85 mg을 수득하였고, 이를 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피 (YMC AQ, 18-22-26-30-34% CH₃CN/H₂O (0.1% 트리플루오로아세트산 함유))로 정제하여, 표제 화합물 8 mg (0.019 mmol, 8% 수율)을 호박색 필름으로서 수득하였다.

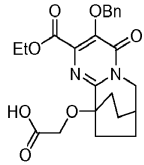
HPLC: 체류

시간 = 2.30 분 (영역 비율 = 91%); LC/MS: m/z 429 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.66-1.70 (2H, m), 1.87-2.02 (2H, m), 2.12 (4H, t, J=7.5 Hz), 2.46 (1H, brs), 3.39 (3H, s), 3.62 (2H, t, J=4.7 Hz), 3.73 (2H, d, J=4.7 Hz), 3.84 (3H, s), 4.07 (2H, d, J=3.7 Hz), 5.26 (2H, s), 7.31 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.36 (2H, t, J= 7.3 Hz), 7.48 (2H, d, J= 7.6 Hz).

[0873]

[0874]

중간체 141



[0875]

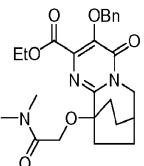
[0876]

5-벤질옥시-1-카르복시메톡시-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리테카-2,4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르. DMF (3 mL) 중 5-벤질옥시-1-(2-메톡시-에톡시)-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리테카-2,4-디엔-4-카르복실산 메틸 에스테르 (180 mg, 0.42 mmol)의 용액에 피리디늄 디크로메이트 (237 mg, 0.630 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 14일 동안 격렬하게 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물의 혼합물 중에서 30분 동안 교반하였다. 불용물을 여과하고 (셀라이트 (등록상표)), 유기 여과액을 포화 수성 NaHCO₃으로 추출하였다. 1 N HCl을 사용하여 수용액을 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 표제 화합물 (27 mg, 0.061 mmol, 15% 수율)을 밝은 황색 필름으로서 수득하였다..

[0877]

[0878]

중간체 142



[0879]

[0880]

5-벤질옥시-1-디메틸카르바모일메톡시-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리테카-2,4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르. DMF (1 mL) 중 5-벤질옥시-1-카르복시메톡시-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리테카-2,4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르 (25 mg, 0.057 mmol)의 용액에 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (43 mg, 0.11 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (14 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 N₂ 하에 교반하였다. 여기에 디메틸아민의 2 M THF 용액 (0.057 mL, 0.11 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)에 녹이고, 1 N HCl에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 표제 화합물 (36 mg, 0.057 mmol, 100% 수율)을 조 호박색 필름으로서 수득하였다.

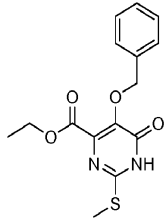
HPLC: 체류 시간 = 2.15 분 ; LCMS: m/z 470

(M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.65-1.76 (2H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.11-2.26 (4H, m), 2.46 (1H, brs), 2.90 (3H, s), 2.95 (3H, s), 4.10 (2H, t, J= 7.0 Hz), 4.23-4.33 (4H, m), 5.24 (2H, s), 7.27-7.38 (3H, m), 7.46 (2H, d, J= 7.0 Hz).

[0881]

[0882]

중간체 143



[0883]

[0884]

2-메틸술폴닐-1,6-디히드로-6-옥소-5-(페닐메톡시)-4-피리미딘카르복실산, 에틸 에스테르. 22℃에서, 무수 THF (200 ml) 중 디에틸 옥살레이트 (21.06 g, 0.144 mol) 및 에틸 벤질옥시아세테이트 (28.0 g, 0.144 mol)의 용액을 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액 6.34 g, 0.158 mol)으로 처리하였다. 에탄올 (0.05 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 22℃에서 18시간 동안 교반하였다. THF를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에탄올 (200 ml) 중 나트륨 에톡사이드 (0.072 mol, 나트륨 1.65 g으로부터 제조)의 용액 중에 용해시켰다. 이어서, 분말 2-메틸-2-티오유도우레아 황산염 (20.1 g, 0.072 mol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 가열하였다. 아세트산 (5 ml)을 첨가하고, 에탄올을 감압하에 제거하였다. 잔류 페이스트를 물 및 디클로로메탄 사이에 분배하고, 수성상을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 포화 중탄산나트륨에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (톨루엔 중 에틸 아세테이트 0→20%의 구배로 용출) 처리 후, 에틸 아세테이트-헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 8.34 g (18% 수율) (mp 109 내지 110 ℃)을 수득하였다.

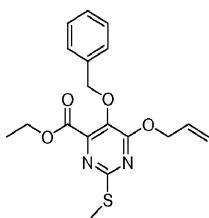
¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ: 1.35

(3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃), 2.62 (3H, s, SCH₃), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz, CH₂), 5.28 (2H, s, OCH₂), 7.35 - 7.52 (5H, m, 방향족), 12.2 (1H, broad s, NH). 분석: C₁₅H₁₆N₂O₄S

[0885]

[0886]

중간체 144



[0887]

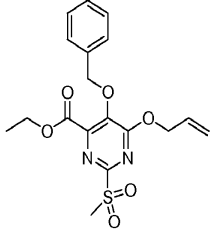
[0888]

에틸 6-(알릴옥시)-5-(벤질옥시)-2-(메틸티오)피리미딘-4-카르복실레이트. DMF (70 mL) 중 2-메틸술폴닐-1,6-디히드로-6-옥소-5-(페닐메톡시)-4-피리미딘카르복실산, 에틸 에스테르 (4.28 g, 13.36 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (4.35 g, 13.36 mmol)에 이어서 3-브로모프로판-1-엔 (1.156 mL, 13.36 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 헥산 사이에 분배하였다. 유기상을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하였다. 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템, 0% → 40% 에틸 아세테이트/헥산, 16 CV)로 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일 (1.8144 g, 38% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 - 7.37 (2H, m), 7.36 - 7.28 (3H, m), 6.10 - 5.97 (1H, m), 5.40 (2H, dq, J = 17.2, 1.5 Hz), 5.29 (2H, dq, J = 10.5, 1.2 Hz), 5.03 (2H, s), 4.93 (2H, dt, J = 5.6, 1.4 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.50 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz). LCMS (M+H) :C₁₈H₂₁N₂O₄S에 대한 계산치 : 361.12;실측치: 361.21.

[0889]

[0890] **중간체 145**



[0891]

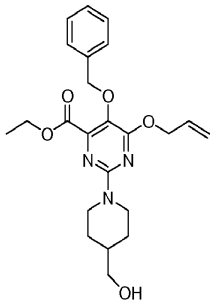
[0892] **에틸 6-(알릴옥시)-5-(벤질옥시)-2-(메틸술폴닐)피리미딘-4-카르복실레이트.** CH₂Cl₂ (100 mL) 중 에틸 6-(알릴옥시)-5-(벤질옥시)-2-(메틸티오)피리미딘-4-카르복실레이트 (1.813 g, 5.03 mmol)의 용액에 3-클로로퍼벤조산 (MCPBA) (2.59 g, 11.57 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 중아황산나트륨에 이어서 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 무색 오일 (1.9127 g, 97% 수율)로서 수득하였다.

[0892]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.40 - 7.31 (5H, m), 6.13 - 6.00 (1H, m), 5.51 - 5.54 (1H, m), 5.39 - 5.34 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.08 - 5.05 (2H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.30 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz). LCMS (M+H) : C₁₈H₂₁N₂O₆S에 대한 계산치 : 393.11;실측치: 393.19.

[0893]

[0894] **중간체 146**



[0895]

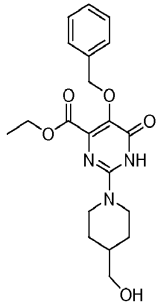
[0896] **에틸 6-(알릴옥시)-5-(벤질옥시)-2-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-카르복실레이트.** THF (40 mL) 중 에틸 6-(알릴옥시)-5-(벤질옥시)-2-(메틸술폴닐)피리미딘-4-카르복실레이트 (1.911 g, 4.87 mmol)의 용액을 분자 체와 함께 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 피페리딘-4-일메탄올 (1.683 g, 14.61 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 여과한 후 농축시켜, 황색 오일을 수득하였고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템; 0% → 100%, 10 CV)로 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일 (1.2043 g, 58% 수율)로서 수득하였다.

[0896]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.27 (3H, m), 6.10 - 5.97 (1H, m), 5.42 - 5.34 (1H, m), 5.28 - 5.22 (1H, m), 4.91 (2H, s), 4.87 - 4.84 (2H, m), 4.72 - 4.63 (2H, m), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.50 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.80 (2H, td, J = 12.8, 1.8 Hz), 1.79 - 1.64 (3H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.23 - 1.10 (2H, m).

[0897]

[0898] 중간체 147



[0899]

[0900]

에틸 5-(벤질옥시)-2-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. n-프로판올 (10 mL) 중 에틸 6-(알릴옥시)-5-(벤질옥시)-2-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-카르복실레이트 (1.206 g, 2.82 mmol)의 용액에 N₂를 살포하였다. 염화로듐(III) (0.030 g, 0.141 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 CH₂Cl₂ 사이에 분배하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 황색 고체를 수득하였고, 이를 Et₂O 중에서 분쇄하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물을 백색 고체 (0.8252 g, 76% 수율)로서 수득하였다.

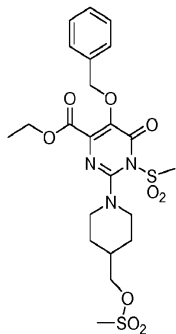
¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ: 7.43 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.37 - 7.29 (3H, m), 5.05 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 13.1 Hz), 4.31 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.44 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.94 - 2.88 (2H, m), 1.74 (2H, d, J = 13.1 Hz), 1.73 - 1.66 (1H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.28 - 1.22 (2H, m). LCMS (M+H):C₂₀H₂₆N₃O₅ 에 대한 계산치 : 388.18;실측치: 388.23.

[0901]

[0902]

중간체 148



[0903]

[0904]

에틸 5-(벤질옥시)-1-(메틸술폰닐)-2-(4-((메틸술폰닐옥시)메틸)피페리딘-1-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트. THF (20 mL) 중 에틸 5-(벤질옥시)-2-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 (0.814 g, 2.1 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.327 mL, 4.20 mmol)에 이어서 Et₃N (0.732 mL, 5.25 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다 (반응 시간에 걸쳐 백색 고체가 침전됨). 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 호박색 오일 (1.1320 g, 99% 수율)로서 수득하였다.

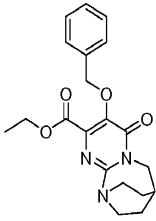
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 (2H, d, J = 7.32 Hz),

7.39 - 7.32 (3H, m), 4.98 (2H, s), 4.67 - 4.64 (2H, m), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.09 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.46 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.91 (2H, td, J = 12.9, 2.4 Hz), 2.08 - 2.00 (1H, m), 1.86 - 1.84 (2H, m), 1.35 - 1.28 (5H, m). LCMS (M+H):C₂₂H₃₀N₃O₉S₂

에 대한 계산치 : 544.14;실측치: 544.30.

[0905]

[0906] **중간체 149**



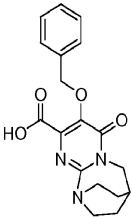
[0907]

[0908] 에틸 3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복실레이트. 에탄올 (10 mL) 중 에틸 5-(벤질옥시)-1-(메틸술포닐)-2-(4-((메틸술포닐옥시)메틸)피페리딘-1-일)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복실레이트 및 K₂CO₃ (0.051 g, 0.368 mmol)의 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 물을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템; 0% → 10% 메탄올/CH₂Cl₂, 25 CV; 10% 메탄올/CH₂Cl₂, 5 CV)로 정제하여, 표제 화합물을 백색 유리 (0.0248 g, 37% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 (2H, dd, *J* = 7.3 Hz), 7.30 - 7.22 (3H, m), 5.27 (2H, s), 4.22 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.01 - 3.94 (2H, m), 3.77 - 3.70 (2H, m), 3.67 (2H, brs), 3.02 (1H, brs), 2.29 - 2.24 (2H, m), 1.93 - 1.88 (2H, m), 1.22 (3H, t, *J* = 7.0 Hz). LCMS (M+H): C₂₀H₂₄N₃O₄에 대한 계산치: 370.17; 실측치: 370.30.

[0909]

[0910] **중간체 150**



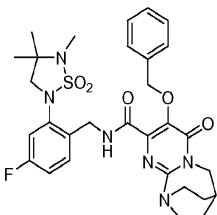
[0911]

[0912] 3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복실산. 에탄올 (12 mL) 및 물 (3.00 mL) 중 에틸 3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복실레이트 (0.5491 g, 1.486 mmol) 및 LiOH · H₂O (0.071 g, 2.97 mmol)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 진한 HCl을 사용하여 혼합물을 산성화시키고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척한 다음, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고체 (0.4521 g, 89% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 7.53 - 7.49 (2H, m), 7.42 - 7.36 (3H, m), 5.27 (2H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.11 - 4.00 (4H, m), 3.96 (2H, d, *J* = 14.0 Hz), 3.17 - 3.13 (1H, m), 2.45 - 2.39 (2H, m), 2.10 - 2.03 (2H, m). LCMS (M+H): C₁₈H₂₀N₃O₄에 대한 계산치: 342.14; 실측치: 342.20.

[0913]

[0914] **중간체 151**



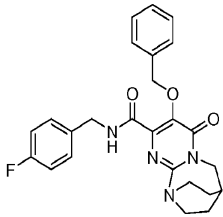
[0915]

[0916] 3-(벤질옥시)-N-(4-플루오로-2-(4,4,5-트리메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)벤질)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복스아미드. DMF (2 mL) 중 3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복실산 (0.03 g, 0.088 mmol), 1-(4-플루오로-2-(4,4,5-트리메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)페닐)메탄아민 히드로클로라이드 염 (0.043 g, 0.132 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (0.100 g, 0.264 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (1.074 mg, 8.79 μmol) 및 디이소프로필 에틸아민 (0.077 mL, 0.439 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 0.5 N HCl, 물에 이어서 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 조 황색 오일로서 수득하였다.

LCMS

[0917] (M+H): C₃₀H₃₆FN₆O₅S에 대한 계산치: 611.24;실측치: 611.33.

[0918] **중간체 152**



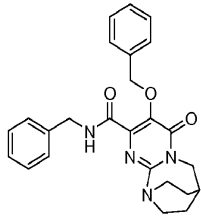
[0919]

[0920] 3-(벤질옥시)-N-(4-플루오로벤질)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복스아미드. 3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복실산 및 4-플루오로벤질아민으로부터 제조하여, 표제 화합물을 황색 잔류물로서 수득하였다.

LCMS

[0921] (M+H): C₂₅H₂₆FN₄O₃에 대한 계산치: 449.19;실측치: 449.25.

[0922] **중간체 153**



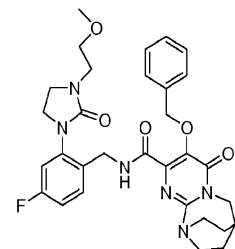
[0923]

[0924] N-벤질-3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복스아미드. 3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복실산 및 벤질아민으로부터 제조하여, 표제 화합물을 황색 잔류물로서 수득하였다.

LCMS (M+H):

[0925] C₂₅H₂₇N₄O₃에 대한 계산치: 431.20;실측치: 431.30.

[0926] **중간체 154**



[0927]

[0928] 3-(벤질옥시)-N-(4-플루오로-2-(3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1-이미다졸리딘)벤질)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로

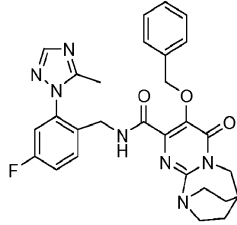
-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복사미드. 3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복실산 및 1-(2-아미노메틸)-5-플루오로페닐)-3-(2-메톡시에틸)이미다졸리딘-2-온으로부터 제조하여, 표제 화합물을 황색 잔류물로서 수득하였다.

LCMS (M+H):C₃₁H₃₆FN₆O₅에 대한 계산치: 591.27;

실측치: 591.34.

[0929]

[0930] **중간체 155**



[0931]

3-(벤질옥시)-N-(4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복사미드. 3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복실산 및 (4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐)메탄아민으로부터 제조하여 표제 화합물을 백색 유리로서 수득하였다.

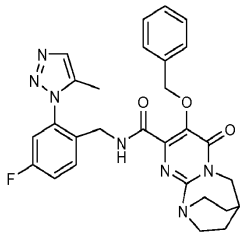
[0932]

LCMS (M+H)

C₂₈H₂₉FN₇O₃에 대한 계산치: 530.23; 실측치: 530.24.

[0933]

[0934] **중간체 156**



[0935]

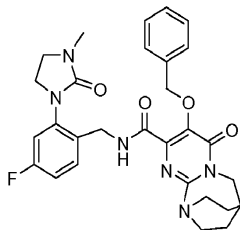
3-(벤질옥시)-N-(4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복사미드. 3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복실산 및 (4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아조-1-일)페닐)메탄아민으로부터 제조하여, 표제 화합물을 황색 잔류물 (5.5 mg, 15% 수율)로서 수득하였다.

[0936]

LCMS (M+H):C₂₈H₂₉FN₇O₃에 대한 계산치: 530.23; 실측치: 530.17.

[0937]

[0938] **중간체 157**



[0939]

3-(벤질옥시)-N-(4-플루오로-2-(3-메틸-2-옥소-1-이미다졸리디닐)벤질)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복사미드. 3-(벤질옥시)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복실산 및 1-(2-(아미노메틸)-5-플루오로페닐)-3-메틸이미다졸리딘-2-온으로부터 제조하여, 표제 화합물을 황색 잔류물 (4.7 mg, 13% 수율)로서 수득하였다.

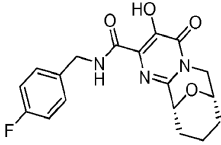
[0940]

LCMS (M+H):C₂₉H₃₂FN₆O₄에 대한 계산치: 547.24; 실측치: 547.20.

[0941]

[0942] 실시예 1 내지 5를 반응식 III에 따라 합성할 수 있었다.

[0943] 실시예 1



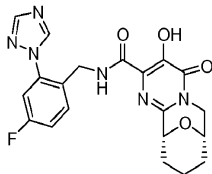
[0944]

[0945] 7, 11-에폭시-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-, (7S,11R)-. EtOH (10 mL) 중 에틸 (7S,11R)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,11-에폭시피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실레이트 (0.050 mg, 0.18 mmol)에 4-플루오로벤질아민 (0.081 g, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 환류 온도에서 4시간 동안 튜브 내에서 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성물을 정제용 HPLC (C18 컬럼)로 정제하여, 표제 화합물 0.029 g (45% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.05 (1 H, s), 7.86 (1 H, m), 7.31 - 7.38 (2 H, m), 7.04 - 7.16 (2 H, m), 4.77 (1 H, d, J=2.3 Hz), 4.53-4.65 (3 H, m), 4.01 - 4.10 (2 H, m), 2.03 - 2.14 (2 H, m), 1.85 (1 H, dd, J=13.6, 1.8 Hz), 1.76 (2 H, d, J=2.0 Hz), 1.31 - 1.43 (1 H, m). LCMS (+ESI, M+H⁺) m/z 360. HRMS (ESI⁺):C₁₃H₁₆N₂O₅ [M+H⁺]에 대한 계산치 :360.1360;실측치: 360.1351.

[0946]

[0947] 실시예 2



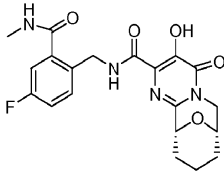
[0948]

[0949] 7, 11-에폭시-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[[4-(2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐)페닐]메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-, (7S,11R)-. EtOH (5 mL) 중 에틸 (7S,11R)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,11-에폭시피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실레이트 (0.050 mg, 0.18 mmol)에 (4-플루오로-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐)메탄아민 히드록로라이드 (0.081 mg, 0.36 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.063 mL, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 3시간 동안 160℃에서 가열하였다. LC-MS에서 표적 화합물로 약 50% 전환된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 160℃에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. EtOH를 진공하에 제거하고, C18 컬럼 및 이동상으로 트리플루오로아세트산을 사용하여 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하였다. 정제로부터 용매를 제거하고, CH₃CN (5 mL) 및 H₂O (1 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 동결시키고, 밤새 (16시간) 동결건조시켜, 표제 화합물 21 mg (28% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.95 (1H, br s), 8.56 (1 H, s), 8.47 (1 H, t, J=6.2 Hz), 8.28 (1 H, s), 7.62 - 7.74 (1 H, m), 7.21 - 7.29 (1 H, m), 7.12 - 7.19 (1 H, m), 4.80 (1H, d, J=2.3 Hz), 4.47 - 4.56 (3 H, m), 3.98 - 4.10 (2 H, m), 2.06 - 2.18 (2 H, m), 1.86 (1 H, dd, J=13.6, 1.8 Hz), 1.75 (2 H, d, J=1.5 Hz), 1.29 - 1.41 (1 H, m). LCMS (+ESI, M+H⁺) m/z 427. HRMS (ESI⁺):C₂₀H₁₉FN₆O₄ [M+H⁺]에 대한 계산치 :427.1530;실측치:427.1530.

[0950]

[0951] 실시예 3



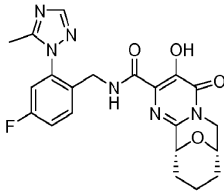
[0952]

[0953] 7, 11-에폭시-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[[4-플루오로-2-[(메틸아미노)카르보닐]페닐]메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-3-히드록시-4-옥소-, (7S, 11R)-.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.55 (1 H, s), 7.38-7.45 (1 H, m), 7.24 - 7.31 (2 H, m), 4.72 (1H, d, J=2.3 Hz), 4.47 - 4.54 (3 H, m), 3.83 - 3.98 (2 H, m), 2.78 (2 H, d, J= 4.6 Hz), 1.89-1.99 (2 H, m), 1.73 (2 H,m), 1.49-1.54 (1 H, m), 1.34-1.17 (1 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 417. HRMS (ESI⁺):C₂₀H₂₁FN₄O₃ [M+H⁺] 에 대한 계산치 : 417.1574;실측치: 417.1575.

[0954]

[0955] 실시예 4



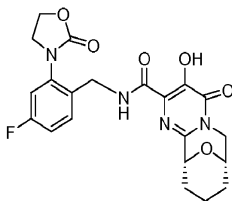
[0956]

[0957] 7, 11-에폭시-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[[4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-3-히드록시-4-옥소-, (7S, 11R)-.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12.04 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 7.50 - 7.60 (2 H, m), 7.45 (1 H, td, J=8.5, 2.4 Hz), 4.70 (1 H, s), 4.47 (1 H, s), 4.11 - 4.22 (2 H, m), 3.81 - 3.92 (2 H, m), 2.33 (3 H, s), 1.85 - 1.96 (2 H, m), 1.68 - 1.80 (2 H, m), 1.54 (1 H, br d), 1.27 - 1.39 (1 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 441. HRMS (ESI⁺):C₂₈H₂₇FN₄O₆ [M+H⁺] 에 대한 계산치 : 441.1687;실측치: 441.1688.

[0958]

[0959] 실시예 5



[0960]

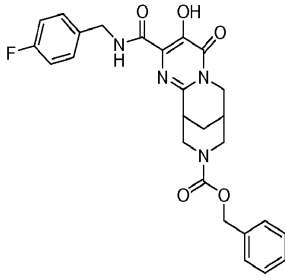
[0961] 7, 11-에폭시-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[[4-플루오로-2-(2-옥소-3-옥사줄리디닐)페닐]메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-3-히드록시-4-옥소-, (7S, 11R)-.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.07 (1 H, s), 8.41 (1 H, s), 7.55 (1 H, dd, J=8.5, 6.2 Hz), 7.09 (1 H, td, J=8.1, 2.4 Hz), 7.01 (1 H, dd, J=9.1, 2.5 Hz), 4.80 (1 H, s), 4.56 - 4.63 (3 H, m), 4.01 - 4.11 (4 H, m), 2.01 - 2.13 (2 H, m), 1.90 (1 H, m), 1.59 - 1.75 (3 H, m), 1.25 - 1.37 (2 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 445. HRMS (ESI⁺):C₂₁H₂₁FN₄O₆ [M+H⁺] 에 대한 계산치 : 445.1523;실측치: 445.1530.

[0962]

[0963] 실시예 6 및 7을 반응식 IV에 따라 합성할 수 있었다.

[0964] 실시예 6



[0965]

[0966] 7,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a][1,5]디아조신-9(6H)-카르복실산, 2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,10,11-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-, 페닐메틸 에스테르. 에탄올 (2.0 mL) 중 9-벤질 2-에틸 3-히드록시-4-옥소-7,8,10,11-테트라히드로-4H-7,11-메타노피리미도[1,2-a][1,5]디아조신-2,9(6H)-디카르복실레이트 (0.035 g, 0.085 mmol)에 4-플루오로벤질아민 (0.030 mL, 0.254 mmol) 및 트리에틸아민 (0.035 mL, 0.254 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 65시간 동안 교반하였다. HCl (1 M, 20 mL)을 첨가하고, 유기 물질을 에틸 아세테이트 (3x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 분획을 건조시킨 후 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (C18 컬럼)로 정제하여, 표제 화합물 40 mg (76% 수율)을 수득하였다.

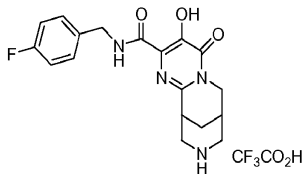
¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ ppm 11.95 (1 H, br s), 7.83 (1 H, br s), 7.27-7.38 (5 H, m), 7.02-7.12 (4 H, m), 5.96 - 5.10 (2 H, m), 4.61 - 4.70 (1 H, m), 4.49 (2 H, d, J=6.3 Hz), 4.33 (1 H, s), 4.17 (1 H, d, J=15.4 Hz), 3.88 - 3.98 (1 H, m), 3.11 (2 H, s), 2.48 (1 H, s), 1.62 (3 H, br s). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 493. HRMS (ESI⁺): C₂₆H₂₅FN₄O₅ [M+H⁺]

에 대한 계산치 : 493.1887; 실측치: 493.1870.

[0967]

[0968] 실시예 7



[0969]

[0970] 7,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a][1,5]디아조신-2-카르복사미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. 아세트산 (5 mL) 중에 용해된 7,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a][1,5]디아조신-9(6H)-카르복실산, 2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,10,11-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-, 페닐메틸 에스테르 (0.029 g, 0.059 mmol)에 Pd/C (10%, 0.025 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 40 psi의 수소하에 16시간 동안 진탕시켰다. Pd/C를 셀라이트 (등록상표) 상에서 여과에 의해 제거하였다. 아세트산을 진공하에 제거하고, 남아있는 미량의 아세트산을 톨루엔 (2 x 25 mL)과 함께 공비시켜 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (C18 컬럼)로 정제하여, 표제 화합물 0.0055 g (28% 수율)을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다.

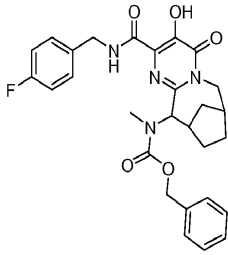
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.17 (1H,

br s), 7.40 (2 H, dd, J=8.6, 5.6 Hz), 7.06 (2 H, t, J=8.8 Hz), 4.53 (2 H, s), 4.33 - 4.44 (1 H, m), 4.05 (1 H, dd, J=15.4, 6.3 Hz), 3.54 - 3.66 (2 H, m), 3.41 - 3.52 (3 H, m), 2.81 (1 H, br s), 2.19 - 2.30 (2 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 359. HRMS (ESI⁺): C₁₈H₁₉FN₄O₃ [M+H⁺]에 대한 계산치 : 359.1519; 실측치: 359.1520.

[0971]

[0972] 실시예 8 및 9를 반응식 V에 따라 합성할 수 있었다.

[0973] 실시예 8



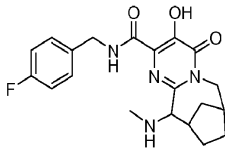
[0974]

[0975] 카바산, [2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11-일]메틸-, 페닐메틸 에스테르. EtOH:DMF (3 mL:1 mL) 중 에틸 3-(벤조일옥시)-11-((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실레이트 (0.026 g, 0.048 mmol)에 p-플루오로벤질아민 (0.018 g, 0.143 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 1 N HCl (50 mL)을 첨가하고, 유기 물질을 에틸 아세테이트 (3x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 조 화합물을 정제용 HPLC (C18 컬럼)로 정제하여, 표적 화합물 0.012 g (60% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50 - 7.65 (2 H, m), 7.16 - 7.37 (5 H, m), 6.98 - 7.09 (2 H, m), 5.40 - 5.00 (2 H, m), 4.31-4.62 (2 H, m), 2.92-2.98 (3 H, m), 2.62 - 2.69 (3 H, m), - 1.92 - 2.45 (2 H, m), 1.55 - 1.86 (3 H, m), 1.21-1.48 (3 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 521.

[0976]

[0977] 실시예 9



[0978]

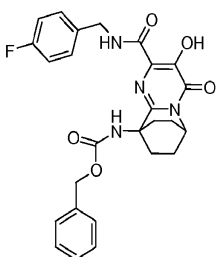
[0979] 7,10-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복사미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-11-(메틸아미노)-4-옥소-. 에틸 아세테이트 (2 mL) 중 카바산, [2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11-일]메틸-, 페닐메틸 에스테르 (0.068 g, 0.131 mmol)에 Pd/C (10%, 0.010 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 23°C에서 3시간 동안 H₂ 하에 교반하였다. 이어서, Pd/C를 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공하에 증발시켜, 뜨거운 에탄올 (2 mL) 중에서 결정화시킨 후, 표적 화합물 0.004 g (8% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.36 (2 H, m), 7.05 (2 H, t, J=8.2 Hz), 4.51 - 4.62 (2 H, m), 2.25 - 2.93 (6 H, m), 1.60 - 2.06 (5 H, m), 1.10 - 1.45 (3 H, m). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 387.

[0980]

[0981] 실시예 10 내지 17을 반응식 VIII에 따라 합성할 수 있었다.

[0982] 실시예 10



[0983]

[0984] 벤질 (2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-7,8-디히드로-4H-6,9-에타노피리도[1,2-a]피리미딘-

9(6H)-일)카르바메이트. EtOH (10 mL) 중 6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복실산, 6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-9-[[페닐메톡시]카르보닐]아미노-, 에틸 에스테르 (500 mg, 1.21 mmol) 및 4-플루오로 벤질아민 (0.41 mL, 3.63 mmol)의 혼합물을 90°C에서 20시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 용리액으로서 메탄올/H₂O (0.1% 트리플루오로아세트산 함유)를 사용하여 C-18 컬럼 상에서 정제함으로써, 표제 화합물 (295 mg, 45% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

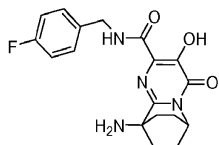
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆)

δ: 10.25 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 7H), 7.15-7.21 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (s, 1H), 2.84-2.91 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 2H). LCMS (M+H) = 493.24.

[0985]

[0986]

실시예 11



[0987]

[0988]

6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복사이드, 9-아미노-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-. EtOH (5 mL) 중 벤질 (2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-7,8-디히드로-4H-6,9-에타노피리도[1,2-a]피리미딘-9(6H)-일)카르바메이트 (135 mg, 0.27 mmol)의 혼합물에 10% Pd/C (50 mg)를 첨가하고, 혼합물을 1 atm의 수소하에 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트 (등록상표) 패드를 통해 여과하고, 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이어서, 여과액을 농축시켜, 표제 화합물 (80 mg, 82% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

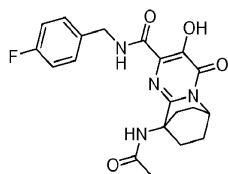
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 10.15 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.32 (dd, 2H, J = 8.54, 5.19 Hz), 7.04 (t, 2H), J = 8.7 Hz), 5.33 (s, 1H), 4.58 (d, 2H, J = 6.41 Hz), 1.95-2.00 (m, 4H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.54-1.58 (m, 2H). LCMS (M+H) = 359.18.

[0989]

[0990]

실시예 12



[0991]

[0992]

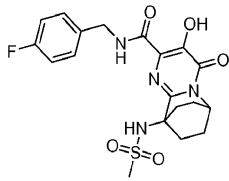
6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복사이드, 9-(아세틸아미노)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-. CH₂Cl₂ (2 mL) 중 6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복사이드, 9-아미노-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소- (20 mg, 0.056 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (0.1 mL)에 이어서 아세틸 클로라이드 (0.1 mL)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜, 잔류물을 수득하였고, 이를 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 2 M 디메틸아민/메탄올 (0.5 mL)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (10 mg, 45% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.30 (s, 1H), 7.61

(brs, 1H), 7.34 (dd, 2H, J = 8.7 및 5.34 Hz), 7.07 (t, 2H, J = 8.69 Hz), 6.79 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 3.08-3.14 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 2H). LCMS (M+H) = 401.22. HPLC 순도 : > 95%.

[0993]

[0994] 실시예 13



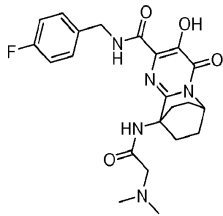
[0995]

[0996] 6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-9-[(메틸술폰닐)아미노]-4-옥소-. 백색 고체.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H, J = 8.7 및 5.34 Hz), 7.03 (t, 2H), J = 8.54 Hz), 5.78 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.41 Hz), 3.07 (s, 3H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.0-2.05 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 4H). LCMS (M+H) = 436.97. HPLC 순도 : > 95%.

[0997]

[0998] 실시예 14



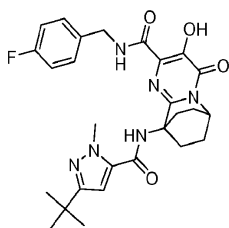
[0999]

[1000] 6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복스아미드, 9-[[[(디메틸아미노)아세틸]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-. 회백색 고체 (19% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H, J = 8.55 및 5.49 Hz), 7.0 (t, 2H, J = 8.69 Hz), 5.30 (s, 1H), 4.58 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 3.80 (s, 1H), 2.93-3.10 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.96-2.01 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.52-1.57 (m, 2H). LCMS (M+H) = 444.29. HPLC 순도 : > 95%.

[1001]

[1002] 실시예 15



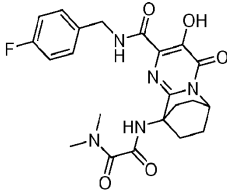
[1003]

[1004] 6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복스아미드, 9-[[[3-(1,1-디메틸에틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-. 회백색 고체 (14% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.35 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.03 (t, 2H, J = 7.93 Hz), 6.23 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.11-3.16 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 2H), 1.22 (s, 9H). LCMS (M+H) = 523.42. HPLC 순도 : > 95%.

[1005]

[1006] 실시예 16



[1007]

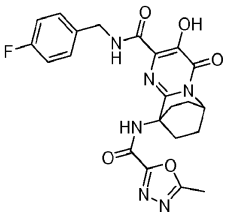
[1008] 에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8-디히드로-3-히드록시-4-옥소-6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9(6H)-일]-N,N-디메틸-. CH₂Cl₂ (3 mL) 중 N,N-디메틸옥삼산 (26 mg, 0.22 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (0.05 mL)의 교반 용액에 이소프로필 클로로포르메이트 (0.22 mL, 0.22 mmol, 톨루엔 중 1 M)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, CH₂Cl₂ (1 mL) 중 6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복스아미드, 9-아미노-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소- (20 mg, 0.056 mmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 실온에서 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜, 조 물질을 수득하였고, 이를 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 2 M 디메틸아민/메탄올 (0.5 mL)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (9 mg, 35% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.31 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H, J = 8.39 및 5.34 Hz), 7.05 (t, 2H, J = 8.55 Hz), 5.34 (s, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.98-3.04 (m, 2H), 2.01-2.06 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 2H). LCMS (M+H) = 458.15.

HPLC 순도 : > 95%.

[1009]

[1010] 실시예 17



[1011]

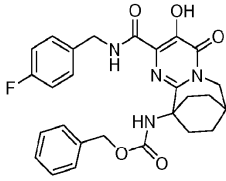
[1012] 6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-9-[[[(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)카르보닐]아미노]-4-옥소-. 실온에서, CH₂Cl₂ (3 mL) 중 6,9-에타노-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-카르복스아미드, 9-아미노-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소- (20 mg, 0.056 mmol) 및 트리에틸아민 (0.1 mL)의 교반 용액에 CH₂Cl₂ (2 mL) 중 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-카르보닐 클로라이드 (0.56 mmol)의 신선하게 제조한 용액을 첨가하였다. 실온에서 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜, 조 물질을 수득하였고, 이를 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 2 M 디메틸아민/메탄올 (0.5 mL)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반한 후, 냉각시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (6 mg, 23% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.34 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.41 (dd, 2H, J = 8.54 및 5.19 Hz), 7.11 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 5.36 (s, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.04-2.08 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H). LCMS (M+H) = 469.10. HPLC 순도 : > 95%.

[1013]

[1014] 실시예 18 내지 56을 반응식 IX 내지 XI에 따라 합성할 수 있었다.

[1015] 실시예 18



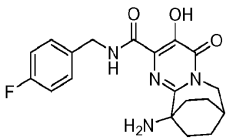
[1016]

[1017] 벤질 (2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)카르바메이트. 에탄올 (78 mL) 중 에틸 10-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 (5.00 g, 11.70 mmol), (4-플루오로페닐)메탄아민 (2.67 mL, 23.39 mmol) 및 Et₃N (3.26 mL, 23.39 mmol)의 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 농축시켰다. 생성된 연한 황색 포말을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 1 N HCl로 세척하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 뜨거운 에틸 아세테이트에 녹이고, 용액이 약간 혼탁해질 때까지 헥산을 첨가하였다. 냉각시킨 후, 표제 화합물을 여과에 의해 백색 고체 (4.8203 g, 81% 수율)로서 수집하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ: 10.25 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 8H), 7.15-7.21 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.40 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 4.15 (s, 2H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H). LCMS (M+H) = 507.42.

[1018]

[1019] 실시예 19



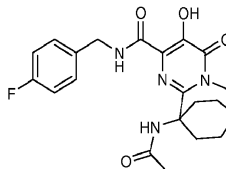
[1020]

[1021] 10-아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 메탄올 (3 mL) 중 벤질 (2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)카르바메이트 (300 mg, 0.59 mmol)의 혼합물에 10% Pd/C (315 mg)를 첨가하고, 혼합물을 풍선 수소 분위기하에 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트 (등록상표) 패드를 통해 여과하고, 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축시켜, 표제 화합물 (160 mg, 72% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 9.50 (brs, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 2H), 4.54 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.01 (s, 2H), 2.42-2.48 (m, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H). LCMS (M+H) = 373.28.

[1022]

[1023] 실시예 20



[1024]

[1025] 10-(아세틸아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. CH₂Cl₂ (2 mL) 중 10-아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 (25 mg, 0.067 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (0.05 mL)에 이어서 아세틸 클로라이드 (0.05 mL)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이를 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 2 M 디메틸아민/메탄올 (0.5

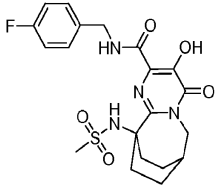
mL)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (3 mg, 11% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.00 (s, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.04-7.09 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.57 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.14 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.44-2.47 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 2H). LCMS (M+H) = 415.29. HPLC 순도 : > 95%.

[1026]

[1027]

실시예 21



[1028]

[1029]

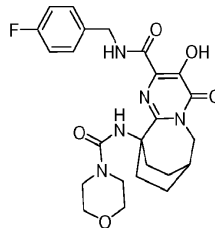
N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((메틸술폰닐)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (11 mg, 36% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.99 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.34 (dd, 2H, J = 8.54 & 5.19 Hz), 6.98-7.04 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.53 (d, 2H, J = 6.41 Hz), 4.15 (d, 2H, J = 3.97 Hz), 3.04 (s, 3H), 2.51 (d, 1H, J = 3.05 Hz), 2.07-2.24 (m, 4H), 1.87-1.98 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H). LCMS (M+H) = 451.2. HPLC 순도 : > 95%.

[1030]

[1031]

실시예 22



[1032]

[1033]

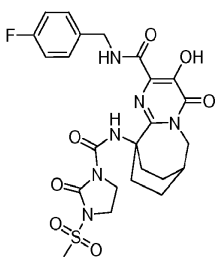
N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((4-모르폴리닐카르보닐)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (10 mg, 31% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.00 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H, J = 8.39 Hz & 5.34 Hz), 7.08 (t, 2H, J = 8.55 Hz), 4.58 (d, 2H, J = 5.80 Hz), 4.18 (d, 2H, J = 3.97 Hz), 3.46-3.48 (m, 4H), 3.11-3.16 (m, 4H), 2.46-2.57 (m, 3H), 1.89-2.05 (m, 4H), 1.62-1.71 (m, 2H). LCMS (M+H) = 486.23. HPLC 순도 : > 95%.

[1034]

[1035]

실시예 23



[1036]

[1037]

N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((3-(메틸술폰닐)-2-옥소-1-이미다졸리디닐)카르보닐)아미노)-4-옥소-

4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (9 mg, 24% 수율).

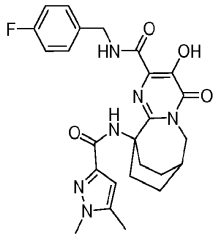
¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.30 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.38 (dd, 2H, J = 8.39 및 5.34 Hz), 7.00 (t, 2H, J = 8.70 Hz), 4.66 (d, 2H, J = 6.71 Hz), 4.18 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 3.88-3.97 (m, 4H), 2.97-3.05 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.48 (brs, 1H), 1.97-2.06 (m, 2H), 1.70- 1.78 (m, 4H). LCMS (M+H) = 563.19. HPLC 순도 : > 95%.

[1038]

실시예 24

[1039]



[1040]

10-((1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)카르보닐)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (12 mg, 36% 수율).

[1041]

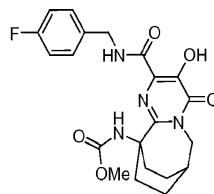
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:

11.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.20 (dd, 2H, J = 8.39 및 5.34 Hz), 7.00 (t, 2H, J = 8.70 Hz), 6.46 (s, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 6.71 Hz), 4.19 (d, 2H, J = 3.97 Hz), 3.41 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.50 (brs, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 2H). (M+H) = 495.2. HPLC 순도 : > 95%.

[1042]

실시예 25

[1043]



[1044]

메틸 (2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-10(4H)-일)카르바메이트. 백색 고체 (4 mg, 14% 수율).

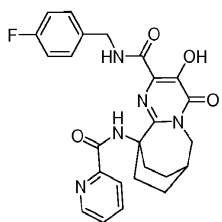
[1045]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.99 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.56 (d, 2H, J = 5.80 Hz), 4.15 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 3.39 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.03-2.10 (m, 4H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H). LCMS (M+H) = 451.2. HPLC 순도 : > 95%.

[1046]

실시예 26

[1047]



[1048]

N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((2-피리디닐카르보닐)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7, 10-에타

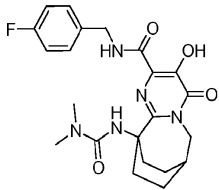
[1049]

노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (6 mg, 19% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.99 (s, 1H), 10.13(s, 1H), 8.08-8.17 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 4.58 Hz), 7.34 (dd, 2H, J = 8.39 & 5.34 Hz), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.04 (t, 2H, J = 8.70 Hz), 4.67 (d, 2H, J = 6.10 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 3.04-3.14 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H). LCMS (M+H) = 478.24. HPLC 순도 : > 95%.

[1050]

[1051] 실시예 27



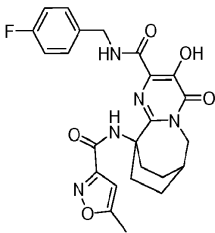
[1052]

[1053] 10-((디메틸카르바모일)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (7 mg, 24% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.89 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.08 (t, 2H, J = 8.55 Hz), 5.54 (s, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 5.80 Hz), 4.16 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 2.64 (s, 6H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 1.88-2.00 (m, 4H), 1.61-1.69 (m, 2H). LCMS (M+H) = 444.21. HPLC 순도 : > 95%.

[1054]

[1055] 실시예 28



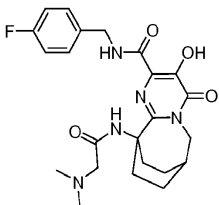
[1056]

[1057] N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((5-메틸-3-이소자졸릴)카르보닐)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (12 mg, 37% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.01 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.97-8.05 (m, 1H), 7.40 (dd, 2H, J = 8.55 & 5.49 Hz), 7.03 (t, 2H, J = 8.55 Hz), 6.38 (s, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 6.10 Hz), 4.17 (d, 2H, J = 3.97 Hz), 2.91-3.01 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.00-2.11 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H). LCMS (M+H) = 482.24. HPLC 순도 : > 95%.

[1058]

[1059] 실시예 29



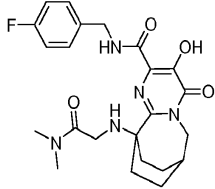
[1060]

[1061] 10-((N,N-디메틸글리실)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (10 mg, 33% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.1 (1 H, brs), 9.0 (1 H, brs), 8.8 (1 H, s), 7.4 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 7.0 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.6 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.1 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.6 (2 H, s), 2.7 (6 H, s), 2.4 - 2.5 (3 H, m), 2.0 - 2.1 (2 H, m), 1.9 - 2.0 (2 H, m), 1.6 - 1.7 (2 H, m). LCMS (M+H) = 458.20.
HPLC 순도 : > 95%.

[1062]

[1063] **실시예 30**



[1064]

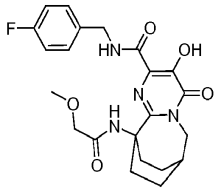
[1065] 10-((2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드. 회백색 고체 (10 mg, 33% 수율).

[1065]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.6 (1 H, brs), 8.8 (1 H, s), 7.4 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.19 Hz), 7.0 - 7.0 (2 H, m), 4.5 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.1 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 4.0 (2 H, s), 3.0 (3 H, s), 2.8 (3 H, s), 2.5 - 2.6 (3 H, m), 2.2 - 2.2 (2 H, m), 2.0 - 2.1 (2 H, m), 1.7 - 1.8 (2 H, m). LCMS (M+H) = 458.17.
HPLC 순도 : > 95%.

[1066]

[1067] **실시예 31**



[1068]

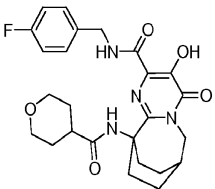
[1069] N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((메톡시아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드. 회백색 고체 (7 mg, 24% 수율).

[1069]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.0 (1 H, s), 8.4 (1 H, s), 7.7 (1 H, brs), 7.3 (2 H, dd, *J*=8.39, 5.34 Hz), 7.1 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.6 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.2 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.8 (2 H, s), 3.1 (3 H, s), 2.9 - 3.0 (2 H, m), 2.5 (1 H, s), 2.0 - 2.1 (2 H, m), 1.8 - 1.9 (2 H, m), 1.6 - 1.7 (2 H, m). LCMS (M+H) = 445.4. HPLC 순도 : > 95%.

[1070]

[1071] **실시예 32**



[1072]

[1073] N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드. 회백색 고체 (5 mg, 15% 수율).

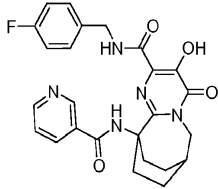
[1073]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:

12.1 (1 H, brs), 7.3 - 7.4 (4 H, m), 7.1 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.6 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.2 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.8 - 3.9 (2 H, m), 3.3 (2 H, td, *J*=11.44, 2.44 Hz), 2.7 - 2.8 (4 H, m), 2.5 (1 H, brs), 2.2 - 2.3 (1 H, m, *J*=11.37, 11.37, 4.12, 3.97 Hz), 1.9 - 2.0 (2 H, m), 1.8 - 1.9 (2 H, m), 1.5 - 1.6 (4 H, m). LCMS (M+H) = 485.38. HPLC 순도 : > 95%.

[1074]

[1075] **실시예 33**



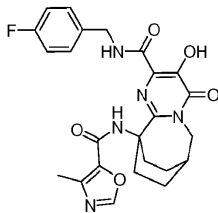
[1076]

[1077] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((3-피리디닐카르보닐)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (8 mg, 20% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.2 (1 H, s), 8.7 (1 H, d, *J*=5.19 Hz), 8.5 (1 H, d, *J*=7.93 Hz), 8.0 (1 H, s), 7.6 (1 H, dd, *J*=7.93, 5.49 Hz), 7.4 (1 H, brs), 7.1 (2 H, dd, *J*=8.24, 5.49 Hz), 6.9 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.5 (2 H, d, *J*=5.80 Hz), 4.2 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.7 - 2.8 (2 H, m), 2.5 (1 H, brs), 2.1 - 2.2 (2 H, m), 2.0 - 2.1 (2 H, m), 1.7 - 1.8 (2 H, m). LCMS (M+H) = 478.35. HPLC 순도 : > 95%.

[1078]

[1079] **실시예 34**



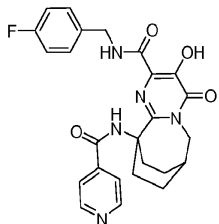
[1080]

[1081] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)카르보닐)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (7 mg, 22% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.0 (1 H, brs), 8.2 (1 H, s), 7.5 (1 H, brs), 7.3 (2 H, dd, *J*=8.39, 5.34 Hz), 7.1 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 6.9 (1 H, s), 4.6 (2 H, d, *J*=5.80 Hz), 4.2 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 2.9 - 3.0 (2 H, m), 2.5 (1 H, brs), 2.4 (3 H, s), 2.0 - 2.1 (2 H, m), 1.9 - 2.0 (2 H, m), 1.7 - 1.8 (2 H, m). LCMS (M+H) = 482.33. HPLC 순도 : > 95%.

[1082]

[1083] **실시예 35**



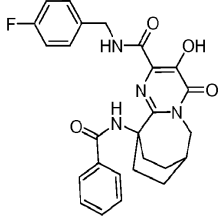
[1084]

[1085] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((4-피리디닐카르보닐)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (8 mg, 20% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.6 (2 H, d, *J*=5.80 Hz), 8.0 (1 H, s), 7.7 (2 H, d, *J*=5.49 Hz), 7.2 - 7.2 (3 H, m), 7.1 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.5 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.2 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 2.9 - 2.9 (2 H, m), 2.6 (1 H, brs), 2.0 - 2.1 (4 H, m), 1.7 - 1.8 (2 H, m). LCMS (M+H) = 478.35. HPLC 순도 : > 95%.

[1086]

[1087] **실시예 36**



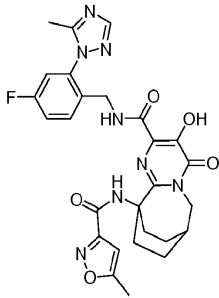
[1088]

[1089] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((페닐카르보닐)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (11 mg, 35% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.9 (1 H, brs), 7.7 (2 H, d, *J*=8.24 Hz), 7.5 (1 H, t, *J*=7.93 Hz), 7.4 (1 H, s), 7.3 - 7.3 (1 H, m), 7.2 - 7.3 (2 H, m), 7.1 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 7.0 (2 H, t, *J*=8.39 Hz), 4.4 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.2 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.8 - 2.9 (2 H, m), 2.5 (1 H, brs), 2.0 - 2.1 (4 H, m), 1.7 - 1.8 (2 H, m). LCMS (M+H) = 477.37. HPLC 순도 : > 95%.

[1090]

[1091] **실시예 37**



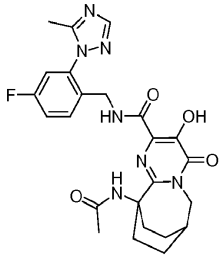
[1092]

[1093] *N*-(4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)-3-히드록시-10-((5-메틸-3-이소자졸릴)카르보닐)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (18 mg, 29% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.74 (1 H, brs), 8.94 (1 H, s), 8.00 (1 H, brs), 7.95 (1 H, s), 7.67 (1 H, dd, *J*=8.24, 5.80 Hz), 7.26 - 7.33 (1 H, m), 7.02 (1 H, dd, *J*=8.09, 2.29 Hz), 6.39 (1 H, s), 4.39 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.16 (2 H, d, *J*=3.36 Hz), 2.91 - 3.00 (2 H, m), 2.51 (1 H, brs), 2.45 (6 H, s), 2.00 - 2.09 (2 H, m), 1.89 - 1.98 (2 H, m), 1.69 - 1.79 (2 H, m). LCMS (M+H) = 563.72. HPLC 순도 : > 95%.

[1094]

[1095] 실시예 38



[1096]

[1097] 10-(아세틸아미노)-N-(4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (6 mg, 11% 수율).

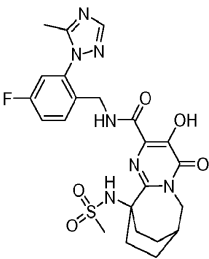
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:

11.86 (1 H, brs), 8.10 (1 H, brs), 8.08 (1 H, s), 7.71 (1 H, dd, *J*=8.70, 6.26 Hz), 7.57 (1 H, s), 7.28 - 7.35 (1 H, m), 7.00 - 7.08 (1 H, m), 4.30 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.15 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.83 - 2.92 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 1.99 (3 H, s), 1.93 - 2.03 (3 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 1.57 - 1.70 (2 H, m). LCMS (M+H) = 496.66. HPLC

순도 : > 95%.

[1098]

[1099] 실시예 39



[1100]

[1101] N-(4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)-3-히드록시-10-((메틸술포닐)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 황갈색 고체 (12 mg, 21% 수율).

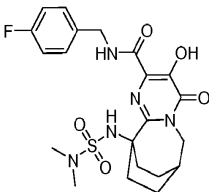
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.70 (1 H, brs), 8.69 - 8.76 (1 H, m), 8.36 (1 H, s), 7.80 (1 H, dd, *J*=8.55, 5.80 Hz), 7.30 - 7.37 (1 H, m), 7.01 (1 H, dd, *J*=7.63, 2.14 Hz), 5.30 (1 H, brs), 4.32 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.13 (2 H, d, *J*=3.36 Hz), 3.03 (3 H, s), 2.54 (3 H, s), 2.49 (1 H, brs), 2.09 - 2.25 (4 H, m), 1.88 - 1.98 (2 H, m), 1.63 - 1.75 (2 H, m). LCMS (M+H)

= 532.63. HPLC 순도 : > 95%.

[1102]

[1103] 실시예 40



[1104]

[1105] 10-((디메틸술포모일)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. CH₂Cl₂ (2 mL) 중 10-아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 (25 mg, 0.067 mmol)의 용액에

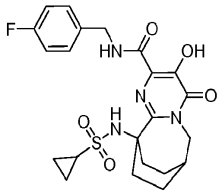
Et₃N (0.047 mL, 0.336 mmol)에 이어서 디메틸술폰과모일 클로라이드 (0.036 mL, 0.336 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이를 메탄올 (2 mL) 중 에 용해시키고, 나트륨 에톡사이드 (0.2 ml, 에탄올 중 21 중량%)로 처리하고, 70℃에서 밤새 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (3.5 mg, 11% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.34 (dd, 2H, J = 8.39 & 5.34 Hz), 7.01 (t, 2H, J = 8.55 Hz), 4.53 (d, 2H, J = 6.41 Hz), 4.15 (d, 2H, J = 3.97 Hz), 2.77 (s, 6H), 2.50 (s, 1H), 2.12 (t, 4H, J = 7.63 Hz), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 2H). LCMS (M+H) = 480.21. HPLC 순도 : > 95%.

[1106]

[1107]

실시예 41



[1108]

[1109]

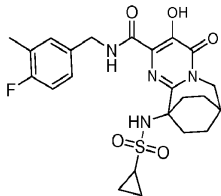
10-((시클로프로필술폰닐)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체. (7.5 mg, 25% 수율).

¹H NMR (500 MHz CDCl₃) δ: 11.9 (1 H, brs), 8.9 - 8.9 (1 H, m), 8.8 - 9.0 (1 H, m), 7.3 (2 H, dd, J=8.55, 5.49 Hz), 7.0 (2 H, t, J=8.70 Hz), 4.8 (1 H, brs), 4.5 (2 H, d, J=6.41 Hz), 4.1 (2 H, d, J=3.97 Hz), 2.5 - 2.5 (2 H, m), 2.2 (4 H, t, J=7.78 Hz), 1.9 - 2.0 (2 H, m), 1.6 - 1.7 (2 H, m), 1.1 - 1.2 (2 H, m), 1.0 - 1.0 (2 H, m). LCMS (M+H) = 477.31. HPLC 순도 : > 95%.

[1110]

[1111]

실시예 42



[1112]

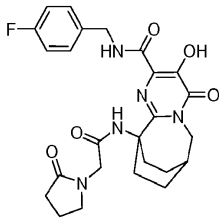
[1113]

10-((시클로프로필술폰닐)아미노)-N-(4-플루오로-3-메틸벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (15 mg, 25% 수율).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.94 (1 H, brs), 8.86 (1 H, brs), 7.20 (1 H, d, J=7.28 Hz), 7.12 - 7.18 (1 H, m), 4.83 (1 H, brs), 4.51 (2 H, d, J=6.27 Hz), 4.17 (2 H, d, J=4.02 Hz), 2.46 - 2.56 (2 H, m), 2.27 (3 H, d, J=1.76 Hz), 2.25 - 2.26 (1 H, m), 2.16 - 2.20 (3 H, m), 1.91 - 1.98 (2 H, m), 1.65 - 1.75 (2 H, m), 1.13 - 1.18 (2 H, m), 0.98 - 1.07 (2 H, m). LCMS (M+H) = 491.02. HPLC 순도 : > 95%.

[1114]

[1115] 실시예 43



[1116]

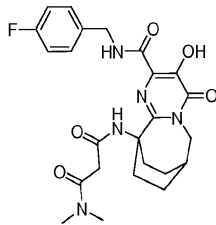
[1117] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-(((2-옥소-1-피롤리디닐)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 결정성 고체 (23 mg, 39% 수율).

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 12.8 (1 H, s), 9.6 (1 H, brs), 8.5 (1 H, s), 7.4 (2 H, dd, *J*=8.24, 5.49 Hz), 7.0 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 4.6 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.1 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.9 (2 H, s), 3.5 (2 H, t, *J*=7.17 Hz), 2.9 - 3.1 (2 H, m), 2.4 (1 H, brs), 2.2 (2 H, t, *J*=7.93 Hz), 2.0 - 2.1 (2 H, m), 1.9 - 2.0 (2 H, m), 1.6 - 1.7 (4 H, m). LCMS (M+H) = 498.24. HPLC 순도 : >95%.

[1118]

[1119] 실시예 44



[1120]

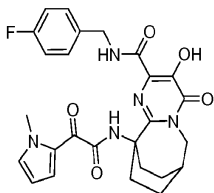
[1121] *N'*-(2-(((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸프로판디아미드. 백색 고체 (11 mg, 34% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.3 (1 H, s), 10.3 (1 H, s), 9.6

(1 H, brs), 7.3 - 7.4 (2 H, m), 7.0 - 7.0 (2 H, m), 4.6 (2 H, d, *J*=6.71 Hz), 4.2 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.3 (2 H, s), 3.1 - 3.1 (2 H, m), 3.1 (3 H, s), 2.8 (3 H, s), 2.5 (1 H, brs), 2.0 - 2.0 (2 H, m), 1.7 - 1.8 (4 H, m). LCMS (M+H) = 486.45. HPLC 순도 : >95%.

[1122]

[1123] 실시예 45



[1124]

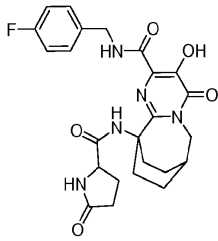
[1125] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((1-메틸-1H-피롤-2-일)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (19 mg, 31% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 11.91 (1 H, brs), 9.15 (1 H, s), 8.05 (1 H, brs), 7.91 (1 H, dd, *J*=4.39, 1.63 Hz), 7.31 - 7.37 (2 H, m), 6.93 - 7.00 (3 H, m), 6.19 (1 H, dd, *J*=4.39, 2.38 Hz), 4.60 (2 H, d, *J*=6.27 Hz), 4.16 (2 H, d, *J*=3.76 Hz), 3.77 (3 H, s), 2.79 - 2.90 (2 H, m), 2.44 - 2.53 (1 H, m), 1.86 - 2.07 (4 H, m), 1.68 - 1.79 (2 H, m). LCMS (M+H) = 508.10. HPLC 순도 : >95%.

[1126]

[1127] 실시예 46



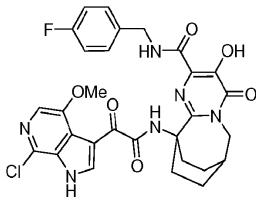
[1128]

[1129] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((5-옥소프롤릴)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (23 mg, 39% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.71 (1 H, brs), 8.50 (1 H, s), 7.63 (1 H, brs), 7.44 - 7.49 (2 H, m), 7.01 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 5.93 (1 H, s), 4.75 (1 H, dd, *J*=14.19, 6.87 Hz), 4.60 (1 H, dd, *J*=14.19, 6.26 Hz), 4.24 (1 H, dd), 4.04 - 4.13 (2 H, m), 2.95 - 3.09 (2 H, m), 2.53 - 2.64 (1 H, m), 2.47 (1 H, brs), 2.34 - 2.40 (2 H, m), 2.19 - 2.28 (1 H, m), 1.95 - 2.07 (2 H, m), 1.69 - 1.76 (2 H, m), 1.59 - 1.67 (2 H, m).
LCMS (M+H) = 484.49. HPLC 순도 : > 95%.

[1130]

[1131] 실시예 47



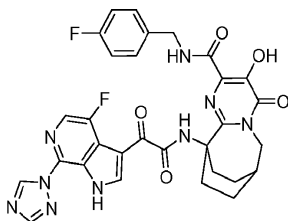
[1132]

[1133] 10-(((7-클로로-4-메톡시-1H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)(옥소)아세틸)아미노)-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (23 mg, 29% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.87 (1 H, brs), 9.24 - 9.34 (2 H, m), 8.97 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 8.09 (1 H, brs), 7.84 (1 H, s), 7.39 (2 H, dd, *J*=8.09, 5.65 Hz), 6.91 (2 H, t, *J*=8.39 Hz), 4.62 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.19 (2 H, d, *J*=3.36 Hz), 3.95 (3 H, s), 2.79 - 2.91 (2 H, m), 2.53 (1 H, brs), 1.95 - 2.10 (4 H, m), 1.73 - 1.80 (2 H, m). LCMS (M+H) = 609.60. HPLC 순도 : > 95%.

[1134]

[1135] 실시예 48



[1136]

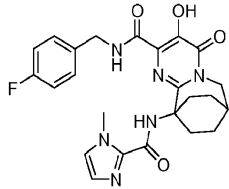
[1137] *N*-(4-플루오로벤질)-10-(((4-플루오로-7-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1H-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)(옥소)아세틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 황색 고체 (15 mg, 18% 수율).

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.02 (1 H, brs), 11.16 (1 H, brs), 9.64 (1 H, s), 9.31 (1 H, s), 8.78 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 8.09 (1 H, brs), 7.94 (1 H, s), 7.44 - 7.53 (2 H, m), 6.95 - 7.02 (2 H, m), 4.66 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.19 (2 H, d, *J*=3.36 Hz), 2.89 - 3.00 (2 H, m), 2.54 (1 H, brs), 2.02 - 2.13 (2 H, m), 1.89 - 1.99 (2 H, m), 1.72 - 1.83 (2 H, m). LCMS (M+H) = 630.75. HPLC 순도 : > 95%.

[1138]

[1139] **실시예 49**



[1140]

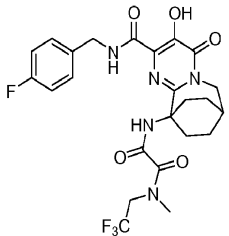
[1141] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)카르보닐)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (10.5 mg, 18% 수율).

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 11.95 (1 H, brs), 9.66 (1 H, s), 8.44 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 7.32 - 7.35 (2 H, m), 7.00 - 7.03 (2 H, m), 6.87 (1 H, s), 6.56 (1 H, d, *J*=1.22 Hz), 4.61 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.18 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 3.99 (3 H, s), 2.89 - 2.97 (2 H, m), 2.50 (1 H, brs), 1.92 - 2.08 (4 H, m), 1.70 - 1.79 (2 H, m). (M+H) = 480.97. HPLC 순도 : > 95%.

[1142]

[1143] **실시예 50**



[1144]

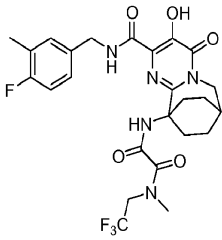
[1145] *N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)에탄디아미드. 결정성 백색 고체 (22 mg, 33% 수율).

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ: 12.02 (0.4 H, s), 11.98 (0.6 H, s), 8.95 (0.6 H, s), 8.55 (0.4 H, s), 8.27 (0.4 H, brs), 8.17 (0.6 H, brs), 7.33 - 7.40 (2 H, m), 6.99 - 7.06 (2 H, m), 4.67 (1.3 H, q, *J*=8.85 Hz), 4.58 (1.3 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.54 (0.7 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.16 (2 H, t, *J*=3.51 Hz), 3.89 - 3.95 (0.7 H, m), 3.44 (1.2 H, s), 3.02 (1.8 H, s), 2.59 - 2.70 (2 H, m), 2.50 (1 H, brs), 1.90 - 2.06 (4 H, m), 1.66 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H) = 540.01. HPLC 순도 : > 95%.

[1146]

[1147] 실시예 51



[1148]

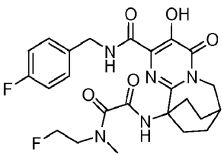
[1149] *N'*-(2-((4-플루오로-3-메틸벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)에탄디아미드. 결정성 희백색 고체 (26 mg, 40% 수율).

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.06 (0.4 H, s), 12.02 (0.6 H, s), 8.97 (0.6 H, s), 8.51 (0.4 H, s), 8.26 (0.4 H, brs), 8.17 (0.6 H, m), 7.14 - 7.23 (2 H, m), 6.92 - 6.99 (1 H, m), 4.65 - 4.70 (1.3 H, m), 4.70 (1.3 H, s), 4.54 (1.3 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.50 (0.7 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.16 (2 H, t, *J*=3.66 Hz), 3.91 (0.7 H, q, *J*=8.85 Hz), 3.43 (1.2 H, s), 3.03 (1.8 H, s), 2.57 - 2.71 (2 H, m), 2.50 (1 H, brs), 2.26 (3 H, s), 1.91 - 2.07 (4 H, m), 1.67 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 554.02. HPLC 순도 : > 95%.

[1150]

[1151] 실시예 52



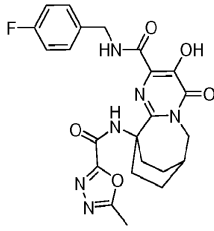
[1152]

[1153] *N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N*-(2-플루오로에틸)-*N*-메틸에탄디아미드. DMF (1.2 mL) 중 10-아미노-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 (0.05 g, 0.122 mmol), 2-((2-플루오로에틸)(메틸)아미노)-2-옥소아세트산 (0.036 g, 0.245 mmol), 디이소프로필 에틸아민 (0.128 mL, 0.734 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (0.093 g, 0.245 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (2.99 mg, 0.024 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이상 혼합물로부터 고체가 침전되었고, 이를 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물을 백색 침상체 (0.0394 g, 60% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.92 - 12.05 (1 H, m), 8.16 - 8.68 (2 H, m), 7.28 - 7.42 (2 H, m), 6.91 - 7.10 (2 H, m), 4.37 - 4.75 (4 H, m), 4.16 (2 H, t, *J*=4.58 Hz), 3.94 - 4.08 (1 H, m), 3.50 - 3.65 (1 H, m), 2.91 - 3.43 (3 H, m), 2.53 - 2.66 (2 H, m), 2.45 - 2.52 (1 H, m), 1.88 - 2.11 (4 H, m), 1.61 - 1.78 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺: C₂₄H₂₈F₂N₅O₅ 에 대한 계산치: 504.20;실측치: 504.02.

[1154]

[1155] 실시예 53



[1156]

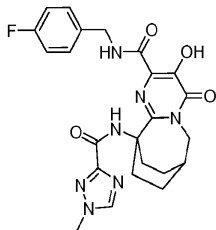
[1157] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)카르보닐)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. CH₂Cl₂ (2 mL, 촉매 DMF 함유) 중 칼륨 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복실레이트 (112 mg, 0.671 mmol)의 현탁액에 옥살릴 클로라이드 (0.369 mL, 0.738 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하였다. 이어서, 조 산 클로라이드를 CH₂Cl₂ (1.000 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (2 mL) 중 10-아미노-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드 (25 mg, 0.067 mmol) 및 트리ethyl아민 (0.103 mL, 0.738 mmol)의 예비-교반 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 실온에서 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이를 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 2 M 디메틸아민/메탄올 (0.5 mL)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (8 mg, 25% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.09

(s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.47 (dd, 2H, J = 8.55 & 5.49 Hz), 7.00-7.06 (m, 2H), 4.63 (d, 2H, J = 6.41 Hz), 4.18 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 2.94-3.03 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H). LCMS (M+H) = 483.27. HPLC 순도 : > 95%.

[1158]

[1159] 실시예 54



[1160]

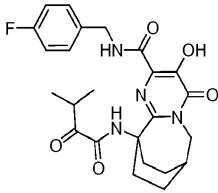
[1161] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)카르보닐)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (12 mg, 36% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.05 (1 H, brs), 9.74 (1 H, s), 8.28 (1 H, brs), 7.42 (2 H, dd, J=8.24, 5.19 Hz), 7.04 - 7.18 (2 H, m), 4.76 (2 H, d, J=5.80 Hz), 4.21 (2 H, d, J=3.66 Hz), 3.97 (3 H, s), 3.11 - 3.26 (2 H, m), 2.55 (1 H, brs), 2.04 - 2.18 (2 H, m), 1.81 - 1.96 (2 H, m), 1.72 - 1.87 (2 H, m). LCMS (M+H) = 482.1. HPLC 순도 : > 95%.

[1162]

[1163] 실시예 55



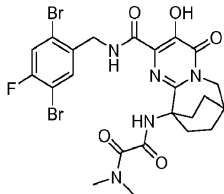
[1164]

[1165] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((3-메틸-2-옥소부타노일)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복사미드. 점성의 필름 (2.7 mg, 11% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.18 (1 H, brs), 9.24 (1 H, s), 7.84 (1 H, brs), 7.43 - 7.56 (2 H, m), 7.06 - 7.14 (2 H, m), 4.64 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.27 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 3.64 (1 H, dt, *J*=13.96, 6.90 Hz), 2.88 - 2.98 (2 H, m), 2.54 (1 H, brs), 2.02 - 2.1 (2 H, m), 1.84 - 1.92 (2 H, m), 1.71 - 1.80 (2 H, m), 1.12 (6 H, d, *J*=7.02 Hz). LCMS (M+H) = 471.00. HPLC 순도 : > 95%.

[1166]

[1167] 실시예 56



[1168]

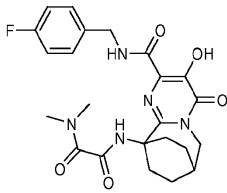
[1169] *N'*-(2-((2,5-디브로모-4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. EtOH (3 mL) 중 에틸 10-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복실레이트 (0.08 g, 0.187 mmol), (2,5-디브로모-4-플루오로페닐)메탄아민 히드로클로라이드 (0.080 g, 0.250 mmol) 및 Et₃N (0.139 mL, 1 mmol)의 혼합물을 90°C에서 22시간 동안 가열하였다. 이어서, 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (2 x 5 mL), 물 (10 mL)에 이어서 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 밝은 보라색 포말을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. 상기 조 물질의 CH₂Cl₂ (5 mL) 용액에 HBr/AcOH (1.5 mL, 45% w/v)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 밝은 갈색 고체를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. 10 mL 플라스크를 상기 중간체 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (0.190 g, 0.5 mmol)로 채웠다. 여기에 디소프로필-에틸아민 (0.3 mL, 1.718 mmol), *N,N*-디메틸옥삼산 (0.117 g, 1 mmol) 및 DMF (3 mL)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 후, 2 M Me₂NH/메탄올 (2 mL)을 첨가하고, 이를 실온에서 밤새 (15시간) 교반하였다. 용액을 Et₂O (50 mL)로 희석하고, 1 N HCl (10 mL), 물 (2 x 5 mL)에 이어서 염수 (5 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 정제용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (0.0136 g, 0.020 mmol, 11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.84 (1H, s), 8.69 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 7.98 (1H, s), 7.56 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 4.63 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 4.17 (2H, d, *J* = 3.7 Hz), 3.28 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.55-2.49 (3H, m), 2.16-2.10 (2H, m), 2.00-1.93 (2H, m), 1.76-1.69 (2H, m). LCMS (M+H): C₂₃H₂₅Br₂FN₅O₅에 대한 계산치: 628.02, 실측치: 629.88.

[1170]

[1171] 실시예 57 내지 105를 반응식 XII에 따라 합성할 수 있었다.

[1172] 실시예 57



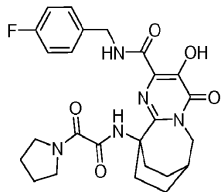
[1173]

[1174] *N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸아세트아미드. 0°C에서, CH₂Cl₂ (2 mL) 중 10-아미노-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 (50 mg, 0.134 mmol)의 교반 용액에 Et₃N (0.094 mL, 0.671 mmol)에 이어서 메틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (0.1 mL, 0.671 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이를 EtOH (2 mL) 중에 용해시키고, 2 M 디메틸아민/메탄올 (0.7 mL)로 처리하고, 밀봉된 튜브 내에서 2시간 동안 85°C에서 가열하고, 냉각시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (9 mg, 13% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.00 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H, J = 8.55 and 5.49 Hz), 7.00-7.04 (m, 2H), 4.54 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 4.16 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 3.28 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 3H), 2.06-2.10 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.70- 1.74 (m, 2H). LCMS (M+H) = 472.37. HPLC 순도 : > 95%.

[1175]

[1176] 실시예 58



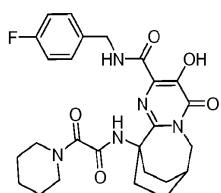
[1177]

[1178] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((옥소(1-피롤리딘)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (14 mg, 32% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.00 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.22 (t, 1H, J = 6.10 Hz), 7.38 (dd, 2H, J = 8.55 & 6.19 Hz), 7.00-7.04 (m, 2H), 4.58 (d, 2H, J = 2.75 Hz), 4.16 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 3.91 (t, 2H, J = 6.87 Hz), 3.43 (t, 2H, J = 7.02 Hz), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.49 (brs, 1H), 1.91-2.03 (m, 6H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H). LCMS (M+H) = 498.31. HPLC 순도 : > 95%.

[1179]

[1180] 실시예 59



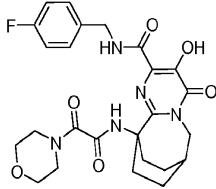
[1181]

[1182] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((옥소(1-피페리딘)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (11 mg, 25% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H, J = 8.24 & 5.49 Hz), 7.00 (t, 2H, J = 8.55 Hz), 4.53 (d, 2H, J = 6.41 Hz), 4.16 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 3.69 (t, 2H, J = 7.12 Hz), 3.47 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 2.39-2.53 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.53-1.74 (m, 8H). LCMS (M+H) = 512.32. HPLC 순도 : > 95%.

[1183]

[1184] **실시예 60**



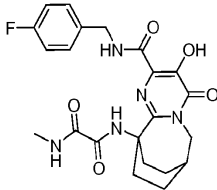
[1185]

[1186] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((4-모르폴리닐(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (8 mg, 24% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.01 (s, 1H), 8.48 (t, 1H, J = 5.80 Hz), 8.34 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 4.55 (d, 2H, J = 6.41 Hz), 4.17 (d, 2H, J = 3.97 Hz), 3.98-4.01 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 4H), 3.51-3.56 (m, 2H), 2.48-2.60 (m, 3H), 2.02-2.10 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H). LCMS (M+H) = 514.30. HPLC 순도 : > 95%.

[1187]

[1188] **실시예 61**



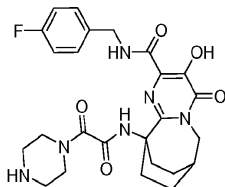
[1189]

[1190] *N*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N'*-메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (14 mg, 32% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.01 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.43 (dd, 2H, J = 8.39 & 5.34 Hz), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.05 (t, 2H, J = 8.70 Hz), 4.61 (d, 2H, J = 6.41 Hz), 4.15 (d, 2H, J = 3.66 Hz), 2.88 (d, 3H, J = 5.19 Hz), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H). LCMS (M+H) = 458.23. HPLC 순도 : > 95%.

[1191]

[1192] **실시예 62**



[1193]

[1194] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((옥소(1-피페라지닐)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (40 mg, 19% 수율).

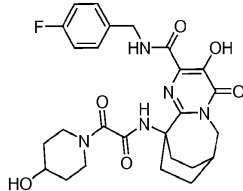
[1194]

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ: 9.55 (1 H, brs), 8.93 (1 H, s), 7.48 (2 H, dd, *J*=8.24, 5.49 Hz), 7.06 (2 H, t, *J*=8.85 Hz), 4.65(2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.23 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 3.83 - 3.94 (4 H, m), 3.21 - 3.34 (4 H, m), 2.55 (1 H, brs), 2.32 - 2.45 (2 H, m), 2.25 - 2.36 (2 H, m), 1.94 - 2.06 (2 H, m), 1.72 - 1.89(2 H, m). LCMS (M+H) = 513.44. HPLC 순도 : > 95%.

[1195]

[1196]

실시예 63



[1197]

[1198]

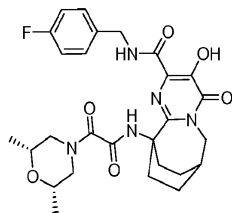
N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-히드록시-1-피페리딘일)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사하이드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 밝은 갈색 고체 (3 mg, 10% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.74 (1 H, brs), 7.92 (1 H, s), 7.34 - 7.43 (2 H, m), 7.01 - 7.09 (2 H, m), 4.54 (2 H, d, *J*=5.80 Hz), 4.13 - 4.24 (4 H, m), 4.01 - 4.08 (1 H, m), 3.85 - 3.94 (1 H, m), 3.62 - 3.69 (1 H, m), 3.33 - 3.38 (1 H, m), 2.45 - 2.53 (3 H, m), 1.92 - 2.06 (2 H, m), 1.84 - 1.92 (2 H, m), 1.73 - 1.86 (2 H, m). LCMS (M+H) = 528.40. HPLC 순도 : > 95%.

[1199]

[1200]

실시예 64



[1201]

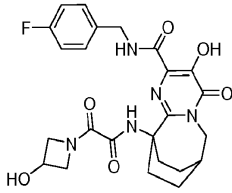
[1202]

10-(((2*R*, 6*S*)-2, 6-디메틸-4-모르폴리닐)(옥소)아세틸)아미노)-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사하이드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 점성의 필름 (2.2 mg, 3% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.25 (1 H, brs), 8.52 (1 H, brs), 8.48 (1 H, s), 7.46 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.19 Hz), 7.12 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 4.78 (1 H, d, *J*=13.43 Hz), 4.63 (2 H, dd, *J*=5.95, 3.20 Hz), 4.28(2 H, brs), 4.17 (1 H, s), 3.58 - 3.65 (1 H, m), 3.46 - 3.53 (1 H, m), 2.87 (1 H, dd, *J*=13.43, 10.68 Hz), 2.54 - 2.66 (2 H, m), 2.59 (1 H, brs), 2.43 (2 H, dd, *J*=13.12, 10.68 Hz), 2.08 - 2.19 (2 H, m), 1.89 - 2.05 (2 H, m), 1.72 - 1.88 (2 H, m), 1.27 (3 H, d, *J*=6.10 Hz), 1.22 (3 H, d, *J*=6.41 Hz). LCMS (M+H) = 542.44. HPLC 순도 : > 95%.

[1203]

[1204] 실시예 65



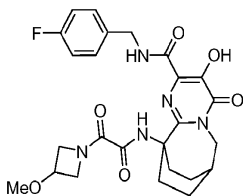
[1205]

[1206] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((3-히드록시-1-아세틸인돌)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (3.5 mg, 7% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.12 (1 H, brs), 9.64 (1 H, s), 8.14 (1 H, brs), 7.48 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 7.03 - 7.19 (2 H, m), 4.84 (1 H, ddd, *J*=11.83, 6.49, 1.83 Hz), 4.64 - 4.72 (1 H, m), 4.56 - 4.67 (2 H, m), 4.47 (1 H, ddd, *J*=11.75, 4.12, 1.83 Hz), 4.33 (1 H, ddd, *J*=11.67, 6.79, 1.68 Hz), 4.14 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.90 (1 H, ddd, *J*=11.83, 4.20, 1.68 Hz), 2.82 - 2.98 (2 H, m), 2.58 (1 H, brs), 2.03 - 2.18 (2 H, m), 1.84 - 1.98 (2 H, m), 1.64 - 1.84 (2 H, m). LCMS (M+H) = 500.39. HPLC 순도 : >95%.

[1207]

[1208] 실시예 66



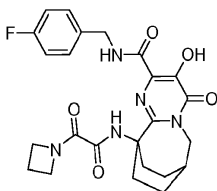
[1209]

[1210] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((3-메톡시-1-아세틸인돌)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (12 mg, 25% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.12 (1 H, brs), 9.64 (1 H, s), 8.12 (1 H, brs), 7.46 (2 H, dd, *J*=8.39, 5.34 Hz), 7.14 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 4.83 (1 H, dd, *J*=11.75, 6.26 Hz), 4.53 - 4.66 (2 H, m), 4.58 (1 H, dd, *J*=11.75, 2.29 Hz), 4.14 - 4.26 (2 H, m), 4.19 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.92 - 4.08 (1 H, m), 2.82 - 2.96 (2 H, m), 2.54 (1 H, brs), 1.98 - 2.17 (2 H, m), 1.84 - 1.98 (2 H, m), 1.76 - 1.88 (2 H, m). LCMS (M+H) = 514.23. HPLC 순도 : >95%.

[1211]

[1212] 실시예 67



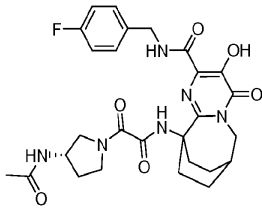
[1213]

[1214] 10-(((1-아세틸인돌)(옥소)아세틸)아미노)-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (20 mg, 45% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.06 (1 H, brs), 9.67 (1 H, s), 8.12 (1 H, brs), 7.37 - 7.46 (2 H, m), 7.06 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.58 - 4.71 (4 H, m), 4.11 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 4.20 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 2.78 - 2.94 (2 H, m), 2.55 (1 H, brs), 2.33 - 2.47 (2 H, m), 1.89 - 2.02 (2 H, m), 1.76 - 1.94 (2 H, m), 1.71 - 1.88 (2 H, m). LCM S (M+H) = 484.17. HPLC 순도 : >95%.

[1215]

[1216] 실시예 68



[1217]

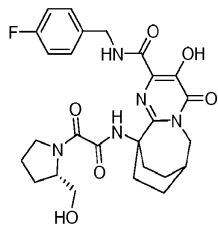
[1218] 10-((((3S)-3-(아세틸아미노)-1-피롤리디닐)(옥소)아세틸)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (12 mg, 25% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.03 (1 H, brs), 9.46 (0.5 H, s), 9.35 (0.5 H, s), 8.13 (1 H, brs), 7.37 - 7.42 (2 H, m), 7.00 - 7.06 (2 H, m), 5.73 (1 H, brs), 4.45 - 4.64 (3 H, m), 4.00 - 4.24 (4 H, m), 3.85 (0.5 H, dd, *J*=13.43, 6.10 Hz), 3.71 (0.5 H, dd, *J*=13.43, 6.10 Hz), 3.49 - 3.58 (1 H, m), 2.70 - 2.81 (2 H, m), 2.49 (1 H, brs), 2.11 - 2.26 (2 H, m), 2.04 (1.6 H, s), 2.02 (1.4 H, s), 1.80 - 2.00 (4 H, m), 1.64 - 1.75 (2 H, m). LCMS (M+H) = 555.56. HPLC 순도 : >95%.

[1219]

[1220] 실시예 69



[1221]

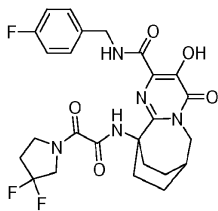
[1222] N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((((2S)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 희백색 고체 (회전이성질체의 혼합물) (1.6 mg, 4% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.47 (0.5 H, s), 9.25

(0.5 H, s), 8.04 - 8.17 (1 H, m), 7.32 - 7.42 (2 H, m), 6.97 - 7.08 (2 H, m), 4.41 - 4.69 (3 H, m), 4.09 - 4.24 (4 H, m), 3.77 - 4.08 (3 H, m), 3.43 - 3.70 (2 H, m), 2.68 - 2.87 (2 H, m), 2.50 (1 H, brs), 1.81 - 2.11 (4 H, m), 1.67 - 1.78 (2 H, m). LCMS (M+H) = 528.49. HPLC 순도 : >95%.

[1223]

[1224] 실시예 70



[1225]

[1226] 10-((((3,3-디플루오로-1-피롤리디닐)(옥소)아세틸)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (11 mg, 24% 수율).

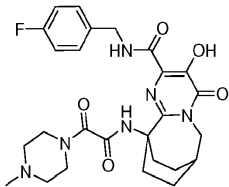
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:

11.99 (1 H, brs), 9.64 (0.6 H, s), 9.54 (0.4 H, s), 7.98 - 8.10 (1 H, m), 7.36 - 7.42 (2 H, m), 6.99 - 7.07 (2 H, m), 4.59 (2 H, t, *J*=5.34 Hz), 4.23 - 4.34 (2 H, m), 4.16 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.76 & 3.68 (2 H, t, *J*=7.48 Hz), 2.73 - 2.87 (2 H, m), 2.49 (1 H, brs), 2.27 - 2.46 (2 H, m), 1.96 - 2.05 (2 H, m), 1.82 - 1.91 (2 H, m), 1.65 - 1.77 (2 H, m).
LCMS (M+H) = 534.35. HPLC 순도 : > 95%.

[1227]

[1228]

실시예 71



[1229]

[1230]

N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-메틸-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (17 mg, 30% 수율).

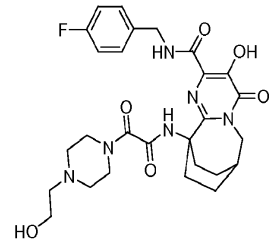
¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.03 (1 H, brs), 8.64 (1 H, s), 8.19 (1 H, t, *J*=5.95 Hz), 7.35 (2 H, dd, *J*=8.70, 5.34 Hz), 7.00 - 7.05 (2 H, m), 5.08 - 5.25 (1 H, m), 4.19 - 4.71 (4 H, m), 3.91 - 4.13 (1 H, m), 3.50 - 3.74 (3 H, m), 3.31 (1 H, brs), 2.88 - 3.01 (2 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.55 - 2.69 (2 H, m), 2.51 (1 H, brs), 2.17 (1 H, brs), 1.66 - 2.05 (4 H, m). LCMS (M+H) = 527.53. HPLC 순도 : > 95%.

[1231]

[1232]

실시예 72



[1233]

[1234]

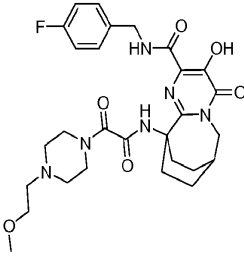
N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (6 mg, 10% 수율).

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.02 (1 H, brs), 8.67 (1 H, s), 8.17 (1 H, t, *J*=5.80 Hz), 7.33 - 7.37 (2 H, m), 7.01 - 7.05 (2 H, m), 4.52 - 4.62 (2 H, m), 4.11 - 4.24 (2 H, m), 4.00 - 4.06 (3 H, m), 3.15 - 3.20 (4 H, m), 2.56 - 2.66 (4 H, m), 2.47 - 2.54 (2 H, m), 1.92 - 2.04 (5 H, m), 1.68 - 1.77 (3 H, m). LCMS (M+H) = 557.55. HPLC 순도 : > 95%.

[1235]

[1236] 실시예 73



[1237]

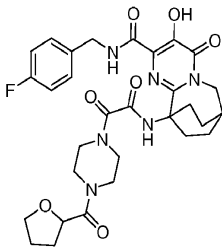
[1238] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-(2-메톡시에틸)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (14 mg, 23% 수율).

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.01 (1 H, brs), 8.60 (1 H, s), 8.22 (1 H, brs), 7.32 - 7.38 (2 H, m), 7.02 (2 H, t, *J*=8.24 Hz), 4.49 - 4.66 (3 H, m), 4.07 - 4.30 (4 H, m), 3.73 - 3.79 (4 H, m), 3.36 (3 H, s), 3.22 - 3.27 (3 H, m), 2.48 - 2.65 (3 H, m), 1.92 - 2.03 (3 H, m), 1.67 - 1.78 (2 H, m). LCMS (M+H) = 571.58. HPLC 순도 : > 95%.

[1239]

[1240] 실시예 74



[1241]

[1242] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-(((4-(테트라히드로-2-푸라닐카르보닐)oxo)acetyl)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (6.4 mg, 15% 수율).

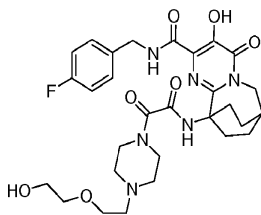
¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.88 (1 H, brs), 8.23 - 8.52 (2 H, m), 7.35 (2 H, dd, *J* = 8.39, 5.34 Hz), 7.02 (2 H, t, *J* = 8.55 Hz), 4.42 - 4.66 (3 H, m), 4.05 - 4.24 (3 H, m), 3.61 - 4.00 (5 H, m), 3.33 - 3.60 (3 H, m), 2.74 - 3.32 (3 H, m), 2.42 - 2.65 (3 H, m), 2.41 - 2.65 (3 H, m), 1.80 - 2.18 (6 H, m), 1.62 - 1.80 (2 H, m). LCMS (M+H):

C₃₀H₃₆FN₆O₇에 대한 계산치: 611.26; 실측치: 611.73.

[1243]

[1244] 실시예 75

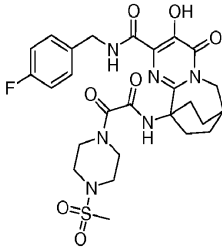


[1245]

[1246] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (11.1 mg, 28% 수율).

[1247] LCMS (M+H): C₂₉H₃₈FN₆O₇ 에 대한 계산치: 601.27;실측치: 601.71.

[1248] 실시예 76



[1249]

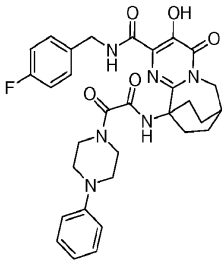
[1250] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-(메틸술폰닐)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (2.0 mg, 6% 수율).

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.99 (1 H, brs), 8.45 (1 H, s), 8.37 (1 H, t, *J* = 5.65 Hz), 7.36 (2 H, dd, *J* = 8.55, 5.19 Hz), 6.94 - 7.09 (2 H, m), 4.56 (2 H, d, *J* = 6.10 Hz), 4.16 (2 H, d, *J* = 3.97 Hz), 4.05 - 4.13 (2 H, m), 3.55 - 3.74 (2 H, m), 3.24 - 3.34 (2 H, m), 3.12 - 3.24 (2 H, m), 2.79 (3 H, s), 2.54 - 2.65 (2 H, m), 2.51 (1 H, brs), 1.88 - 2.21 (4 H, m), 1.67 - 1.78 (2 H, m). LCMS (M+H): C₂₆H₃₂FN₆O₇S 에 대한 계산치: 591.20; 실측치: 591.33.

[1251]

[1252] 실시예 77



[1253]

[1254] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((옥소(4-페닐-1-피페라지닐)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (9.8 mg, 30% 수율).

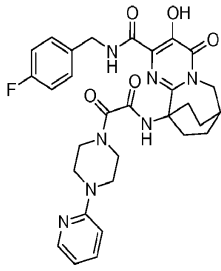
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.00 (1 H, s), 8.52 (1 H, t, *J* = 5.65 Hz), 8.36 (1 H, s), 7.38 (2 H, dd, *J* = 8.55, 5.49 Hz), 7.29 (2 H, t, *J* = 7.93 Hz), 7.02 (2 H, t, *J* = 8.70 Hz), 6.84 - 6.97 (3 H, m), 4.56 (2 H, d, *J* = 6.10 Hz), 4.17 (2 H, d, *J* = 3.66 Hz), 4.10 - 4.15 (2 H, m), 3.65 - 3.72 (2 H, m), 3.19 (4 H, dt, *J* = 14.27, 5.07 Hz), 2.58 (2 H, ddd, *J* = 14.34, 9.31, 5.34 Hz), 2.51 (1 H, brs), 2.02 - 2.13 (2 H, m), 1.87 - 2.02 (2 H, m), 1.66 - 1.77 (2 H, m).

[1255]

LCMS (M+H): C₃₁H₃₄FN₆O₅ 에 대한 계산치 : 589.25;실측치: 589.77.

[1256] 실시예 78



[1257]

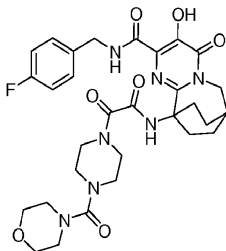
[1258] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((옥소(4-(2-피리디닐)-1-피페라지닐)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (8.1 mg, 18% 수율).

[1259]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.93 (1 H, brs), 8.66 (1 H, s), 8.32 (1 H, t, *J* = 5.95 Hz), 8.11 - 8.26 (1 H, m), 7.86 - 8.08 (1 H, m), 7.36 (2 H, dd, *J* = 8.55, 5.49 Hz), 7.02 (2 H, t, *J* = 8.70 Hz), 6.89 - 6.99 (2 H, m), 4.57 (2 H, d, *J* = 6.10 Hz), 4.21 - 4.33 (2 H, m), 4.16 (2 H, d, *J* = 3.66 Hz), 3.58 - 3.95 (6 H, m), 2.58 - 2.78 (2 H, m), 2.51 (1 H, brs), 1.88 - 2.15 (4 H, m), 1.60 - 1.78 (2 H, m). LCMS (M+H): C₃₀H₃₃FN₇O₅에 대한 계산치: 590.25;실측치: 590.74.

[1260]

실시예 79



[1261]

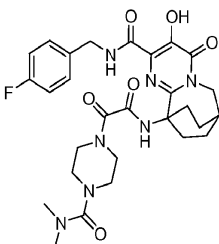
[1262] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 연한 핑크색 포말 (7.3 mg, 21% 수율).

[1263]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.01 (1 H, brs), 8.45 (1 H, t, *J* = 5.34 Hz), 8.35 (1 H, s), 7.36 (2 H, dd, *J* = 8.39, 5.34 Hz), 7.02 (2 H, t, *J* = 8.55 Hz), 4.55 (2 H, d, *J* = 6.10 Hz), 4.16 (2 H, d, *J* = 3.66 Hz), 3.91 - 4.01 (2 H, m), 3.60 - 3.81 (4 H, m), 3.42 - 3.59 (2 H, m), 3.20 - 3.39 (8 H, m), 2.41 - 2.63 (3 H, m), 2.01 - 2.11 (2 H, m), 1.92 - 2.01 (2 H, m), 1.64 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H): C₃₀H₃₇FN₇O₇에 대한 계산치: 626.27;실측치: 626.80.

[1264]

실시예 80



[1265]

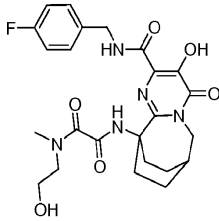
[1266] 10-(((4-(디메틸카르바모일)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (14.4 mg, 44% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.00 (1 H, s), 8.50 (1 H, t, *J* = 5.95 Hz), 8.30 (1 H, s), 7.36 (2 H, dd, *J* = 8.55, 5.19 Hz), 6.95 - 7.09 (2 H, m), 4.55 (2 H, d, *J* = 6.10 Hz), 4.16 (2 H, d, *J* = 3.97 Hz), 3.97 (2 H, dd, *J* = 5.95, 4.12 Hz), 3.47 - 3.58 (2 H, m), 3.25 (4 H, ddd, *J* = 18.77, 5.04, 4.88 Hz), 2.85 (6 H, s), 2.45 - 2.63 (3 H, m), 2.00 - 2.12 (2 H, m), 1.86 - 2.01 (2 H, m), 1.63 - 1.80 (2 H, m). LCMS (M+H): C₂₈H₃₅N₇O₆에 대한 계산치: 584.26; 실측치: 584.25.

[1267]

[1268] 실시예 81



[1269]

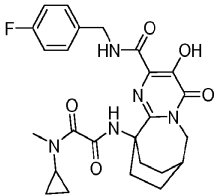
[1270] N'-((2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸에탄디아미드. 점성의 필름 (2.5 mg, 6% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ: 13.00 (1 H, brs), 8.54 (1 H, s), 8.40 (1 H, brs), 7.32 - 7.38 (2 H, m), 6.99 - 7.05 (2 H, m), 4.53 - 4.60 (2 H, m), 4.17 (2 H, d, *J* = 3.66 Hz), 3.74 - 3.85 (2 H, m), 3.35 (1.5 H, s), 2.94 (1.5 H, s), 2.54 - 2.66 (4 H, m), 2.50 (1 H, brs), 1.94 - 2.10 (4 H, m), 1.68 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H) = 502.44. HPLC 순도 : > 95%.

[1271]

[1272] 실시예 82



[1273]

[1274] N-시클로프로필-N'-((2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N-메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (1.3 mg, 3% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.15 (1 H, brs),

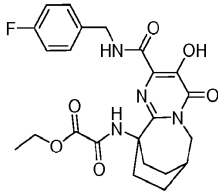
9.71 (1 H, brs), 7.67 (1 H, brs), 7.37 - 7.40 (2 H, m), 7.04 - 7.07 (2 H, m), 4.60 (2 H, d, *J* = 6.41 Hz), 4.17 (2 H, d, *J* = 3.66 Hz), 2.82 - 2.90 (2 H, m), 2.52 (1 H, brs), 1.99 - 2.09 (2 H, m), 1.82 - 1.89 (2 H, m), 1.73 - 1.80 (2 H, m). LCMS (M+H) = 498.43.

HPLC 순도 : > 95%.

[1275]

[1276] 상기 반응으로부터 실시예 83 및 84 또한 단리하였다.

[1277] 실시예 83



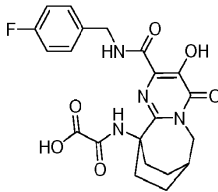
[1278]

[1279] 에틸 ((2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)아미노)(옥소)아세트레이트. 백색 고체 (12 mg, 29% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.00 (1 H, brs), 9.50 (1 H, s), 7.70 (1 H, t, *J*=5.34 Hz), 7.36 - 7.41 (2 H, m), 7.02 - 7.08 (2 H, m), 4.60 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.27 (3 H, q, *J*=7.02 Hz), 4.17 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.87 - 2.96 (2 H, m), 2.50 (1 H, brs), 1.99 - 2.08 (2 H, m), 1.77 - 1.85 (2 H, m), 1.67 - 1.77 (2 H, m), 1.36 (3 H, t, *J*=7.17 Hz). LCMS (M+H) = 473.43. HPLC 순도 : > 95%.

[1280]

[1281] 실시예 84



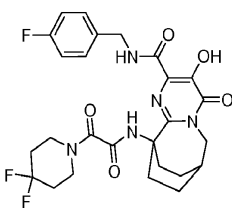
[1282]

[1283] ((2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)아미노)(옥소)아세트산. 회백색 고체 (2.6 mg, 7% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.05 (1 H, brs), 8.92 (1 H, brs), 7.33 - 7.38 (2 H, m), 6.98 - 7.05 (3 H, m), 4.53 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.17 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 2.98 - 3.03 (1 H, m), 2.88 (3 H, s), 2.51 (1 H, brs), 2.30 - 2.38 (2 H, m), 2.20 - 2.27 (2 H, m), 2.02 - 2.10 (1 H, m), 1.90 - 1.98 (2 H, m), 1.71 - 1.76 (4 H, m). LCMS (M+H) = 445.39. HPLC 순도 : > 95%.

[1284]

[1285] 실시예 85



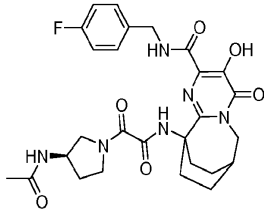
[1286]

[1287] 10-(((4,4-디플루오로-1-피페리디닐)(옥소)아세틸)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (4 mg, 8% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.01 (1 H, brs), 8.43 (1 H, brs), 8.33 (1 H, s), 7.36 (2 H, dd, *J*=7.78, 5.65 Hz), 7.02 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.55 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.16 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 4.03 (2 H, t, *J*=5.49 Hz), 3.64 (2 H, t, *J*=5.80 Hz), 2.47 - 2.61 (3 H, m), 2.01 - 2.11 (4 H, m), 1.91 - 2.01 (4 H, m), 1.68 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H) = 548.49. HPLC 순도 : > 95%.

[1288]

[1289] 실시예 86



[1290]

[1291] 10-(((3R)-3-(아세틸아미노)-1-피롤리딘)(옥소)아세틸)아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (17 mg, 0.031 mmol, 28% 수율).

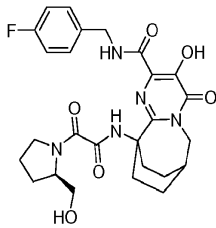
¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.03 (1 H, brs), 9.46 (0.4 H, s), 9.35 (0.6 H, s), 8.13 (1 H, brs), 7.37 - 7.42 (2 H, m), 7.00 - 7.06 (2 H, m), 5.73 (1 H, brs), 4.45 - 4.64 (3 H, m), 4.00 - 4.24 (4 H, m), 3.85 (0.6 H, dd, *J*=13.43, 6.10 Hz), 3.71 (0.4 H, dd, *J*=13.43, 6.18 Hz), 3.49 - 3.58 (1 H, m), 2.70 - 2.81 (2 H, m), 2.49 (1 H, brs), 2.11 - 2.26 (2 H, m), 2.04 & 2.02 (3 H, s), 1.80 - 2.00 (4 H, m), 1.64 - 1.75 (2 H, m).

LCMS (M+H) = 555.56. HPLC 순도 : > 95%.

[1292]

[1293] 실시예 87



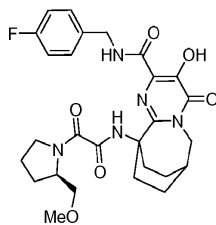
[1294]

[1295] N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((2R)-2-(히드록시메틸)-1-피롤리딘)(옥소)아세틸)아미노-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (18 mg, 31% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.47 (0.5 H, s), 9.25 (0.5 H, s), 8.04 - 8.17 (1 H, m), 7.32 - 7.42 (2 H, m), 6.97 - 7.08 (2 H, m), 4.41 - 4.69 (3 H, m), 4.09 - 4.24 (4 H, m), 3.77 - 4.08 (3 H, m), 3.43 - 3.70 (2 H, m), 2.68 - 2.87 (2 H, m), 2.50 (1 H, brs), 1.81 - 2.11 (4 H, m), 1.67 - 1.78 (2 H, m). LCMS (M+H) = 528.49. HPLC 순도 : > 95%.

[1296]

[1297] 실시예 88



[1298]

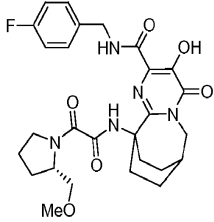
[1299] N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((2R)-2-(메톡시메틸)-1-피롤리딘)(옥소)아세틸)아미노-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (20 mg, 34% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.03 (1 H, brs), 9.35 (0.6 H, s), 8.93 (0.4 H, s), 8.23 - 8.37 (1 H, m), 7.34 - 7.42 (2 H, m), 7.02 (2 H, q, *J*=8.44 Hz), 4.91 - 4.98 (1.3 H, m), 4.07-4.26 (1.7 H, m), 4.58 (2 H, dd, *J*=10.07, 6.41 Hz), 3.97 (2 H, s), 3.89 - 3.94 (1 H, m), 3.35 - 3.53 (3 H, m), 3.32 (3 H, s), 2.62 - 2.80 (3 H, m), 2.49 (1 H, brs), 1.85 - 2.03 (5 H, m), 1.66 - 1.77 (2 H, m). LCMS (M+H) = 542.69. HPLC 순도 : > 95%.

[1300]

[1301]

실시예 89



[1302]

[1303]

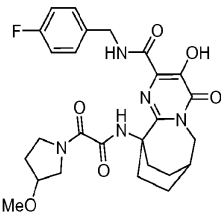
N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((((2*S*)-2-(메톡시메틸)-1-피롤리딘일)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사하이드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (21 mg, 36% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.03 (1 H, brs), 9.35 (0.6 H, s), 8.93 (0.4 H, s), 8.23 - 8.37 (1 H, m), 7.34 - 7.42 (2 H, m), 7.02 (2 H, q, *J*=8.44 Hz), 4.91 - 4.98 (1.3 H, m), 4.07-4.26 (1.7 H, m), 4.58 (2 H, dd, *J*=10.07, 6.41 Hz), 3.97 (2 H, s), 3.89 - 3.94 (1 H, m), 3.35 - 3.53 (3 H, m), 3.32 (3 H, s), 2.62 - 2.80 (3 H, m), 2.49 (1 H, brs), 1.85 - 2.03 (5 H, m), 1.66 - 1.77 (2 H, m). LCMS (M+H) = 542.69. HPLC 순도 : > 95%.

[1304]

[1305]

실시예 90



[1306]

[1307]

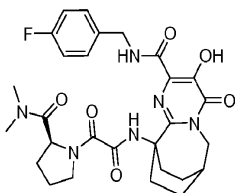
N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((3-메톡시-1-피롤리딘일)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사하이드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 황갈색 고체 (12 mg, 21% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.01 (1 H, brs), 9.37 (1 H, s), 8.18 (1 H, brs), 7.35 - 7.42 (2 H, m), 6.98 - 7.06 (2 H, m), 4.52 - 4.64 (2 H, m), 4.09 - 4.25 (3 H, m), 3.83 - 4.04 (2 H, m), 3.40 - 3.70 (2 H, m), 3.34 (3 H, d, *J*=6.10 Hz), 2.66 - 2.82 (3 H, m), 2.49 (1 H, brs), 1.79 - 2.21 (5 H, m), 1.66 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H) = 528.66. HPLC 순도 : > 95%.

[1308]

[1309]

실시예 91



[1310]

[1311]

10-((((2*S*)-2-(디메틸카르바모일)-1-피롤리딘일)(옥소)아세틸)아미노)-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-

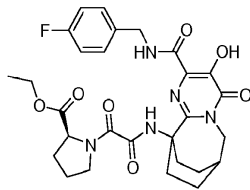
4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 갈색 고체 (14 mg, 23% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.24 (1 H, brs), 9.14 (0.4 H, s), 8.78 (0.6 H, s), 8.36 (0.4 H, br.s), 8.24 (0.6 H, brs), 7.30 - 7.41 (2 H, m), 6.96 - 7.04 (2 H, m), 4.62 - 4.70 (2 H, m), 4.45 - 4.53 (1 H, m), 4.05 - 4.28 (3 H, m), 3.97 (1 H, s), 3.67 - 3.75 (1 H, m), 3.48 - 3.58 (1 H, m), 3.11 (1.4 H, s), 3.06 (1.6 H, s), 2.93 (3 H, s), 2.53 - 2.70 (2 H, m), 2.47 (1 H, brs), 2.27 - 2.37 (1 H, m), 2.04 - 2.19 (1 H, m), 1.80 - 2.04 (5 H, m), 1.62 - 1.78 (2 H, m). LCMS (M+H) = 569.76. HPLC 순도 : > 95%.

[1312]

[1313]

실시예 92



[1314]

[1315]

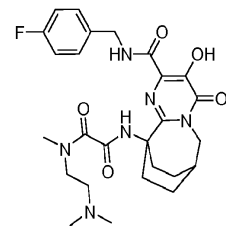
에틸 1-((2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6, 7, 8, 9-테트라히드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-10(4H)-일)아미노)(옥소)아세트)-L-프롤리네이트. 회백색 고체 (이성질체의 혼합물) (12 mg, 19% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.88 (1 H, brs), 9.49 (0.6 H, s), 9.29 (0.4 H, s), 8.06 - 8.21 (1 H, m), 7.34 - 7.44 (2 H, m), 6.98 - 7.08 (2 H, m), 5.15 (1 H, dd, J=8.85, 3.66 Hz) & 4.57 (1 H, d, J=5.80 Hz), 4.61 - 4.69 (1 H, m), 4.54 (1 H, d, J=5.49 Hz) & 4.39 - 4.50 (1 H, m), 4.12 - 4.22 (4 H, m), 3.65 - 3.74 (1 H, m), 3.46 - 3.57 (1 H, m), 2.64 - 2.79 (2 H, m), 2.26 - 2.36 (2 H, m), 2.17 (1 H, brs), 1.83 - 2.02 (6 H, m), 1.65 - 1.75 (2 H, m), 1.25 (3 H, t, J=7.17 Hz). LCMS (M+H) = 570.76. HPLC 순도 : > 95%.

[1316]

[1317]

실시예 93



[1318]

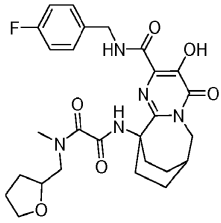
[1319]

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N'-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6, 7, 8, 9-테트라히드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-10(4H)-일)-N-메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (20 mg, 48% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.10 (1 H, brs), 9.14 (0.7 H, brs), 8.95 (0.3 H, s), 8.23 (0.3 H, brs), 8.07 (0.7 H, s), 7.37 (0.5 H, dd, J=8.55, 5.49 Hz), 7.29 (1.5 H, dd, J=8.39, 5.34 Hz), 6.98 - 7.05 (2 H, m), 4.56 (2 H, d, J=6.41 Hz), 4.17 (1.5 H, d, J=3.66 Hz), 4.15 (0.5 H, d, J=3.97 Hz), 4.04 - 4.09 (0.5 H, m), 3.55 - 3.62 (1.5 H, m), 3.33 - 3.38 (0.5 H, m), 3.22 - 3.28 (1.5 H, m), 3.11 (2.3 H, s), 2.96 (0.7 H, s), 2.76 (6 H, s), 2.46 - 2.64 (3 H, m), 2.09 - 2.18 (1.5 H, m), 1.91 - 2.01 (2.5 H, m), 1.65 - 1.77 (2 H, m). LCMS (M+H) = 529.68. HPLC 순도 : > 95%.

[1320]

[1321] 실시예 94



[1322]

[1323] *N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4H)-일)-*N*-메틸-*N*-(테트라히드로-2-푸라닐메틸)에탄디아미드. 백색 고체 (3.5 mg, 9% 수율).

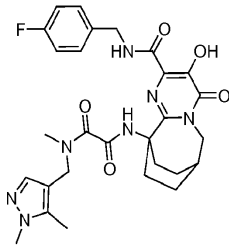
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.05 (1 H, brs), 8.55 - 8.69 (1 H, m), 8.25 (0.7 H, s), 8.02 (0.3 H, s), 7.31 - 7.39 (2 H, m), 6.96 - 7.05 (2 H, m), 4.55 (2 H, dd, *J*=6.10, 2.75 Hz), 4.01 - 4.29 (3 H, m), 3.70 - 3.89 (3 H, m), 3.33 (1.1 H, s), 2.98 (1.9 H, s), 2.42 - 2.60 (3 H, m), 1.83 - 2.27 (8 H, m), 1.62 - 1.78 (2 H, m), 1.41 - 1.56 (1 H, m). LCMS (M+H) = 542.68.

HPLC 순도 : > 95%.

[1324]

[1325] 실시예 95



[1326]

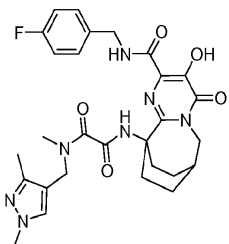
[1327] *N*-((1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-*N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4H)-일)-*N*-메틸에탄디아미드. 밝은 핑크색 고체 (2.6 mg, 7% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.20 (1 H, brs), 8.55 (0.5 H,

brs), 8.45 (1 H, brs), 8.22 (0.5 H, s), 7.62 (0.4 H, s), 7.53 (0.6 H, s), 7.32 - 7.39 (2 H, m), 6.95 - 7.02 (2 H, m), 4.76 (1.5 H, s), 4.57 (2.5 H, dd, *J*=10.22, 6.26 Hz), 4.18 (2 H, d, *J*=3.05 Hz), 3.88 (1.4 H, s), 3.86 (1.6 H, s), 3.19 (1.6 H, s), 2.79 (1.4 H, s), 2.47 - 2.61 (3 H, m), 2.28 (1.3 H, s), 2.23 (1.7 H, s), 2.03 - 2.12 (2 H, m), 1.91 - 2.01 (2 H, m), 1.64 - 1.77 (2 H, m). LCMS (M+H) = 566.63. HPLC 순도 : > 95%.

[1328]

[1329] 실시예 96



[1330]

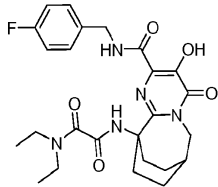
[1331] *N*-((1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-*N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4H)-일)-*N*-메틸에탄디아미드. 점성의 필름 (2.5 mg, 4% 수

을).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.55 (1 H, brs), 8.49 - 8.56 (1 H, m), 8.28 (0.4 H, s), 8.26 (0.6 H, s), 7.48 (0.6 H, s), 7.32 - 7.39 (2 H, m), 7.19 (0.4 H, s), 6.92 - 7.02 (2 H, m), 4.62 (1 H, s), 4.52 - 4.58 (2 H, m), 4.27 (1 H, s), 4.17 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.90 (1.6 H, s), 3.87 (1.4 H, s), 3.20 (1.4 H, s), 2.82 (1.6 H, s), 2.49 - 2.59 (3 H, m), 2.30 (1.6 H, s), 2.28 (1.4 H, s), 2.04 - 2.15 (2 H, m), 1.92 - 2.02 (2 H, m), 1.67 - 1.77 (2 H, m). LCMS (M+H) = 566.65. HPLC 순도 : > 95%.

[1332]

[1333] 실시예 97



[1334]

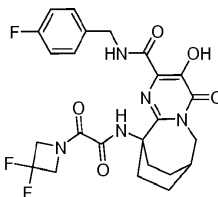
[1335] *N,N*-디에틸-*N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)에탄디아미드. DMF (3 mL) 중 10-아미노-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드 (50 mg, 0.122 mmol)의 교반 용액에 2-(디에틸아미노)-2-옥소아세트산 (35.5 mg, 0.245 mmol), 디이소프로필-에틸아민 (0.128 mL, 0.734 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (93 mg, 0.245 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (2.99 mg, 0.024 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 후처리 후, 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (30 mg, 49% 수율)로서 수득하였다.

[1335]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.0 (1 H, brs), 8.7 (1 H, brs), 8.2 (1 H, s), 7.4 (2 H, dd, *J*=8.09, 5.65 Hz), 7.0 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.6 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.2 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.6 (2 H, q, *J*=6.82 Hz), 3.3 (2 H, q, *J*=7.02 Hz), 2.5 - 2.6 (3 H, m), 2.0 - 2.1 (2 H, m), 1.9 - 2.0 (2 H, m), 1.7 - 1.7 (2 H, m), 1.2 (3 H, t, *J*=7.02 Hz), 1.1 (3 H, t, *J*=7.02 Hz). LCMS (M+H) = 500.45. HPLC 순도 : > 95%.

[1336]

[1337] 실시예 98



[1338]

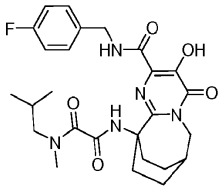
[1339] 10-(((3,3-디플루오로-1-아제티딘)(옥소)아세틸)아미노)-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (25 mg, 39% 수율).

[1339]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.0 (1 H, brs), 9.7 (1 H, s), 7.9 (1 H, brs), 7.4 (2 H, dd, *J*=8.09, 5.65 Hz), 7.0 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.9 (2 H, t, *J*=11.75 Hz), 4.6 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.4 (2 H, t, *J*=11.60 Hz), 4.2 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.8 - 2.9 (2 H, m), 2.5 (1 H, brs), 2.0 - 2.1 (2 H, m), 1.8 - 1.9 (2 H, m), 1.7 - 1.8 (2 H, m). LCMS (M+H) = 520.34. HPLC 순도 : > 95%.

[1340]

[1341] 실시예 99



[1342]

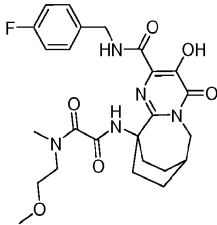
[1343] *N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N*-메틸-*N*-(2-메틸프로필)에탄디아미드. 백색 고체 (26 mg, 41% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.0 (1 H, brs), 8.7 (1 H, brs), 8.1 (0.5 H, s), 8.0 (0.5 H, s), 7.4 (2 H, dd, *J*=7.78, 5.65 Hz), 7.0 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.5 (2 H, t, *J*=5.49 Hz), 4.2 (2 H, brs), 3.5 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 3.2 (1.5 H, s), 2.9 (1.5 H, s), 3.1 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 2.4 - 2.6 (3 H, m), 2.1 - 2.1 (2 H, m), 1.9 - 2.0 (3 H, m), 1.7 - 1.8 (2 H, m), 0.9 (6 H, t, *J*=6.56 Hz). LCMS (M+H) = 514.48. HPLC 순도 : > 95%.

[1344]

[1345] 실시예 100



[1346]

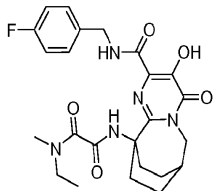
[1347] *N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (20 mg, 32% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 11.95 (1 H, brs), 8.63 (1 H, brs), 8.16 (0.4 H, s), 8.17 (0.6 H, s), 7.34 - 7.48 (2 H, m), 7.04 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.63 (2 H, t, *J*=5.95 Hz), 4.26 (2 H, t, *J*=3.51 Hz), 3.85 (1 H, t, *J*=5.04 Hz), 3.67 (1 H, t, *J*=5.19 Hz), 3.51 - 3.59 (2 H, m), 3.30 (3 H, s), 3.35 (1.2H, s), 3.03 (1.8 H, s), 2.56 - 2.64 (3 H, m), 2.03 - 2.11 (2 H, m), 1.94 - 2.06 (2 H, m), 1.73 - 1.87 (2 H, m). LCMS (M+H) = 516.26. HPLC 순도 : > 95%.

[1348]

[1349] 실시예 101



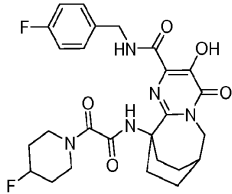
[1350]

[1351] *N*-에틸-*N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N*-메틸에탄디아미드. 백색 고체 (25 mg, 42% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.97 (1 H, brs), 8.57 & 8.62 (1 H, brs), 8.28 (0.4 H, s), 8.05 (0.6 H, s), 7.32 - 7.37 (2 H, m), 6.96 - 7.01 (2 H, m), 4.53 (2 H, d, *J*=6.27 Hz), 4.14 (2 H, d, *J*=4.02 Hz), 3.62 (1.4 H, q, *J*=7.19 Hz), 3.32 (1.6 H, q, *J*=7.19 Hz), 3.23 (1.4 H, s), 2.85 (1.6 H, s), 2.43 - 2.58 (3 H, m), 2.0 - 2.13 (2 H, m), 1.88 - 1.99 (2 H, m), 1.63 - 1.71 (2 H, m), 1.22 (1.3 H, t, *J*=7.15 Hz), 1.11 (1.7 H, t, *J*=7.15 Hz). LCMS (M+H) = 486.16. HPLC 순도 : > 95%.

[1352]

[1353] 실시예 102



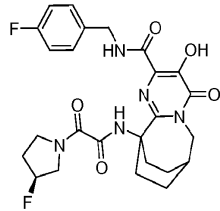
[1354]

[1355] *N*-(4-플루오로벤질)-10-(((4S)-3-(4-플루오로-1-피페리디닐)(옥소)아세틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (22 mg, 34% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.98 (1 H, brs), 8.58 (1 H, brs), 8.06 (1 H, s), 7.32 - 7.36 (2 H, m), 6.96 - 7.01 (2 H, m), 4.79 - 4.96 (1 H, m), 4.52 (2 H, dd, *J*=6.27, 3.01 Hz), 4.17 - 4.25 (1 H, m), 4.04 - 4.15 (2 H, m), 3.68 - 3.85 (2 H, m), 3.31 - 3.39 (1 H, m), 2.43 - 2.57 (3 H, m), 2.11 - 2.21 (1 H, m), 1.83 - 2.02 (6 H, m), 1.66 - 1.81 (3 H, m). LCMS (M+H) = 530.15. HPLC 순도 : > 95%.

[1356]

[1357] 실시예 103



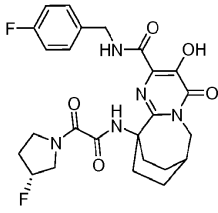
[1358]

[1359] *N*-(4-플루오로벤질)-10-(((3S)-3-(4-플루오로-1-피페리디닐)(옥소)아세틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (15 mg, 24% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.93 (1 H, brs), 9.49 (1 H, br.s.), 8.11 (1 H, brs), 7.35 - 7.41 (2 H, m), 6.98 - 7.03 (2 H, m), 5.28 - 5.36 (1 H, m), 4.51 - 4.64 (2 H, m), 4.30 - 4.46 (1 H, m), 4.07 - 4.20 (2 H, m), 3.66 - 4.02 (2 H, m), 3.45 - 3.61 (1 H, m), 2.70 - 2.85 (2 H, m), 2.47 (1 H, brs), 2.19 - 2.41 (1 H, m), 1.80 - 2.04 (5 H, m), 1.67 - 1.76 (3 H, m). LCMS (M+H) = 516.10. HPLC 순도 : > 95%.

[1360]

[1361] 실시예 104



[1362]

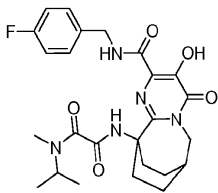
[1363] *N*-(4-플루오로벤질)-10-((((3*R*)-3-플루오로-1-피롤리디닐)(옥소)아세트)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (16 mg, 25% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:

11.93 (1 H, brs), 9.49 (1 H, br.s.), 8.11 (1 H, brs), 7.35 - 7.41 (2 H, m), 6.98 - 7.03 (2 H, m), 5.28 - 5.36 (1 H, m), 4.51 - 4.64 (2 H, m), 4.30 - 4.46 (1 H, m), 4.07 - 4.20 (2 H, m), 3.66 - 4.02 (2 H, m), 3.45 - 3.61 (1 H, m), 2.70 - 2.85 (2 H, m), 2.47 (1 H, brs), 2.19 - 2.41 (1 H, m), 1.80 - 2.04 (5 H, m), 1.67 - 1.76 (3 H, m). LCMS (M+H) = 516.10. HPLC 순도 : > 95%.

[1364]

[1365] 실시예 105



[1366]

[1367] *N'*-(2-(((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N*-메틸-*N*-(1-메틸)에틸)에탄디아미드. 백색 고체 (25 mg, 39% 수율).

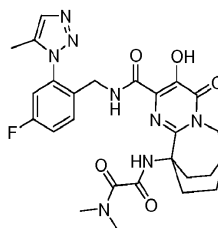
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.97 (1 H, brs),

8.95 (0.6 H, brs), 8.76 (0.4 H, brs), 7.95 (0.6 H, brs), 7.42 (0.4 H, s), 7.32 - 7.39 (2H, m), 6.96 - 7.03 (2 H, m), 4.56 - 4.6 (0.6 H, m), 4.36-4.42 (0.4 H, m), 4.54 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.16 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.05 (1.4 H, s), 2.71 (1.6 H, s), 2.45 - 2.53 (3 H, m), 2.07 - 2.24 (2 H, m), 1.90 - 1.99 (2 H, m), 1.65 - 1.75 (2 H, m), 1.21 (3 H, d, *J*=6.71 Hz), 1.12 (3 H, d, *J*=6.71 Hz). LCMS (M+H) = 500.24. HPLC 순도 : > 95%.

[1368]

[1369] 실시예 106 내지 128을 반응식 XIII에 따라 합성할 수 있었다.

[1370] 실시예 106



[1371]

[1372] *N'*-(2-(((4-플루오로-2-(5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸)에탄디아미드. 에탄올 (2 mL) 중 에틸 10-(((디메틸아미노)(옥소)아세트)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-

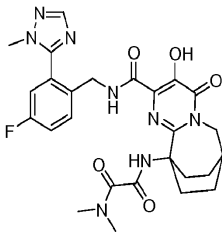
a]아제핀-2-카르복실레이트 (30 mg, 0.076 mmol), (4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄아민, 비스-히드록로라이드 염 (42.7 mg, 0.153 mmol) 및 트리에틸아민 (0.1 ml, 0.717 mmol)의 혼합물을 90 °C에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 정제용 역상 HPLC 상에서 정제하여, 표제 화합물 (10 mg, 21% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.90 - 2.01 (m, 2 H) 2.14 - 2.24 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 2.50 (br. s., 1 H) 2.89 (s, 3 H) 3.19 (s, 3 H) 4.15 (d, *J*=3.97 Hz, 2 H) 4.23 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H) 6.99 (dd, *J*=8.24, 2.44 Hz, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 8.86 (t, *J*=6.10 Hz, 1 H) 11.73 (br. s., 1 H). LCMS (M+H) = 553.22. HPLC 순도 : > 95%.

[1373]

[1374]

실시예 107



[1375]

[1376]

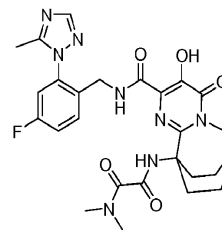
N'-(2-((4-플루오로-2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (10 mg, 12% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.90 (1 H, brs), 8.89 (1 H, brs), 8.05 (1 H, s), 8.03 (1 H, s), 7.62 (1 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 7.19 - 7.24 (1 H, m), 7.02 - 7.08 (1 H, m), 4.45 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.15 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 3.85 (3 H, s), 3.24 (3 H, s), 2.88 (3 H, s), 2.46 - 2.61 (3 H, m), 2.03 - 2.13 (2 H, m), 1.91 - 2.01 (2 H, m), 1.65 - 1.75 (2 H, m). LCMS (M+H) = 553.25. HPLC 순도 : > 95%.

[1377]

[1378]

실시예 108



[1379]

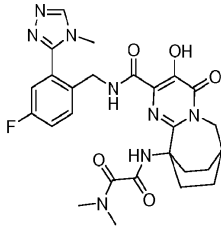
[1380]

N'-(2-((4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 백색 고체 (3 mg, 6% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.77 (1 H, brs), 9.01 (1 H, s), 8.21 (1 H, s), 7.82 (1 H, dd, *J*=8.85, 5.80 Hz), 7.76 (1 H, s), 7.28 - 7.35 (1 H, m), 6.99 (1 H, dd, *J*=7.93, 2.75 Hz), 4.28 (2 H, d, *J*=5.80 Hz), 4.14 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 3.12 (3 H, s), 2.90 (3 H, s), 2.53 (3 H, s), 2.51 (1 H, brs), 2.30 - 2.39 (2 H, m), 2.19 - 2.29 (2 H, m), 1.90 - 2.01 (2 H, m), 1.65 - 1.74 (2 H, m). LCMS (M+H) = 553.24. HPLC 순도 : > 95%.

[1381]

[1382] 실시예 109



[1383]

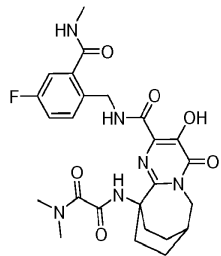
[1384] *N'*-(2-((4-플루오로-2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 백색 고체 (6 mg, 11% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 11.67 (1 H, brs), 9.15 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.61 (1 H, dd, *J*=8.70, 5.34 Hz), 7.20 - 7.24 (1 H, m), 7.02 - 7.09 (1 H, m), 4.45 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.15 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.65 (3 H, s), 3.15 (3 H, s), 2.86 (3 H, s), 2.39 - 2.53 (3 H, m), 2.17 - 2.28 (2 H, m), 1.90 - 1.99 (2 H, m), 1.65 - 1.75 (2 H, m). LCMS (M+H) = 553.2. HPLC 순도 : > 95%.

[1385]

[1386] 실시예 110



[1387]

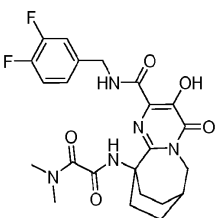
[1388] *N'*-(2-((4-플루오로-2-(메틸카르바모일)벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 갈색 고체 (10 mg, 26% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 11.89 (1 H, brs), 8.84 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 7.83 (1 H, brs), 7.44 (1 H, dd, *J*=8.70, 5.34 Hz), 7.28 (1 H, dd, *J*=8.70, 2.59 Hz), 7.12 (1 H, td, *J*=8.32, 2.59 Hz), 4.64 (2 H, d, *J*=5.80 Hz), 4.21 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.32 (3 H, s), 3.07 (3 H, d, *J*=4.58 Hz), 2.99 (3 H, s), 2.53 - 2.67 (2 H, m), 2.08 - 2.15 (3 H, m), 1.92 - 2.06 (2 H, m), 1.67 - 1.81 (2 H, m). LCMS (M+H) = 529.43. HPLC 순도 : > 95%.

[1389]

[1390] 실시예 111



[1391]

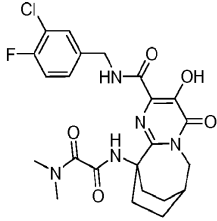
[1392] *N'*-(2-((3,4-디플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 점성의 필름 (2.5 mg, 6% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.93 (1 H, brs), 8.73 (1 H, brs), 8.12 (1 H, s), 7.27 - 7.38 (1 H, m), 7.06 - 7.18 (2 H, m), 4.55 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.22 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.31 (3 H, s), 2.92 (3 H, s), 2.51 - 2.63 (3 H, m), 2.06 - 2.16 (2 H, m), 1.92 - 2.06 (2 H, m), 1.72 - 1.88 (2 H, m). LCMS (M+H) = 490.37. HPLC 순도 : >95%.

[1393]

[1394]

실시예 112



[1395]

[1396]

N'-(2-((3-클로로-4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (7 mg, 17% 수율).

[1397]

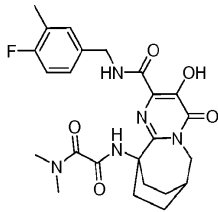
[1398]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.78 (1 H, brs), 8.73 (1 H, brs), 7.93 (1 H, s), 7.45 (1 H, dd, *J*=7.02, 2.14 Hz), 7.26 - 7.36 (1 H, m), 7.14 (1 H, t, *J*=8.70 Hz), 4.58 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.22 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.34 (3 H, s), 2.91 (3 H, s), 2.44 - 2.58 (3 H, m), 2.13 - 2.27 (2 H, m), 1.89 - 2.06 (2 H, m), 1.72 - 1.87 (2 H, m). LCMS (M+H) = 506.27. HPLC 순도 : >95%.

[1397]

[1398]

실시예 113



[1399]

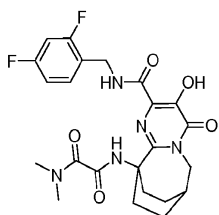
[1400]

N'-(2-((4-플루오로-3-메틸벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 백색 고체 (13 mg, 33% 수율).

[1401]

[1402]

실시예 114



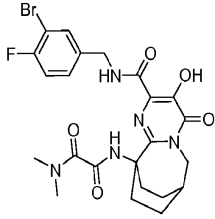
[1403]

[1404] *N'*-(2-((2,4-디플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (6 mg, 19% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.89 (1 H, brs), 8.56 (1 H, brs), 8.11 (1 H, s), 7.34 (1 H, td, *J*=8.47, 6.56 Hz), 6.78 - 6.89 (2 H, m), 4.56 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.22 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 3.35 (3 H, s), 2.89 (3 H, s), 2.45 - 2.62 (3 H, m), 2.11 - 2.28 (2 H, m), 1.89 - 2.04 (2 H, m), 1.72 - 1.84 (2 H, m). LCMS (M+H) = 490.1. HPLC 순도 : >95%.

[1405]

[1406] **실시예 115**



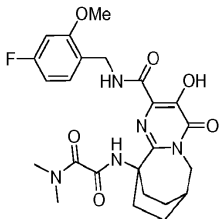
[1407]

[1408] *N'*-(2-((3-브로모-4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (5.5 mg, 16% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.23 (1 H, brs), 8.67 (1 H, brs), 7.89 (1 H, s), 7.56 (1 H, dd, *J*=6.41, 2.14 Hz), 7.23 - 7.32 (1 H, m), 7.11 (1 H, t, *J*=8.39 Hz), 4.56 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.28 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.31 (3 H, s), 2.92 (3 H, s), 2.34 - 2.51 (3 H, m), 2.11 - 2.23 (2 H, m), 1.89 - 2.05 (2 H, m), 1.67 - 1.82 (2 H, m). LCMS (M+H) = 552.1. HPLC 순도 : >95%.

[1409]

[1410] **실시예 116**



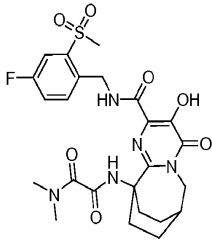
[1411]

[1412] *N'*-(2-((4-플루오로-2-메톡시벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 황색 고체 (2.7 mg, 11% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.22 (1 H, brs), 8.62 (1 H, s), 8.28 (1 H, brs), 7.23 - 7.35 (1 H, m), 6.56 - 6.68 (2 H, m), 4.62 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.28 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.78 (3 H, s), 3.33 (3 H, s), 2.94 (3 H, s), 2.56 - 2.72 (2 H, m), 2.54 (1 H, brs), 1.89 - 2.05 (4 H, m), 1.57 - 1.83 (2 H, m). LCMS (M+H) = 502.2. HPLC 순도 : >95%.

[1413]

[1414] 실시예 117



[1415]

[1416] *N'*-(2-((4-플루오로-2-(메틸술폰닐)벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (9 mg, 24% 수율).

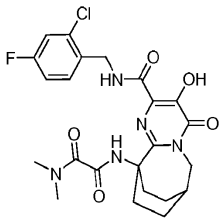
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 11.89 (1 H, brs), 8.89 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 7.94 (1 H, s), 7.78 (1 H, dd, *J*=8.24, 2.75 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.70, 5.04 Hz), 7.28 - 7.35 (1 H, m), 4.89 (2 H, d, *J*=6.71 Hz), 4.25 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.37 (3 H, s), 3.21 (3 H, s), 3.07 (3 H, s), 2.55 - 2.67 (3 H, m), 2.12 - 2.26 (2 H, m), 1.89 - 2.05 (2 H, m), 1.72 - 1.88 (2 H, m).

LCMS (M+H) = 550.15. HPLC 순도 : > 95%.

[1417]

[1418] 실시예 118



[1419]

[1420] *N'*-(2-((2-클로로-4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (4 mg, 16% 수율).

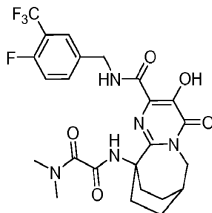
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 11.93 (1 H, brs), 8.54 (1 H, brs), 8.31 (1 H, s), 7.48 (1 H, dd, *J*=8.55, 6.10 Hz), 7.12 - 7.19 (1 H, m), 6.89 - 7.08 (1 H, m), 4.73 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.25 (2 H, d, *J*=3.36 Hz), 3.33 (3 H, s), 2.92 (3 H, s), 2.45 - 2.63 (2 H, m), 2.55 (1 H, brs), 2.05 - 2.15 (2 H, m), 1.93 - 2.08 (2 H, m), 1.74 - 1.85 (2 H, m). LCMS (M+H) = 506.38.

HPLC 순도 : > 95%.

[1421]

[1422] 실시예 119



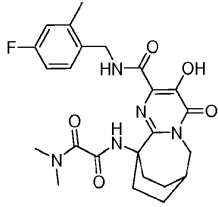
[1423]

[1424] *N'*-(2-((4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (5.5 mg, 20% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.88 (1 H, brs), 8.89 (1 H, brs), 7.83 (1 H, s), 7.63 - 7.78 (1 H, m), 7.56 - 7.68 (1 H, m), 7.12 - 7.23 (1 H, m), 4.67 (2 H, d, *J*=6.71 Hz), 4.28 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.33 (3 H, s), 2.94 (3 H, s), 2.44 - 2.56 (3 H, m), 2.11 - 2.19 (2 H, m), 1.90 - 2.08 (2 H, m), 1.67 - 1.78 (2 H, m). LCMS (M+H) = 540.36. HPLC 순도 : > 95%.

[1425]

[1426] **실시예 120**



[1427]

[1428] *N'*-(2-((4-플루오로-2-메틸벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 백색 고체 (7 mg, 23% 수율).

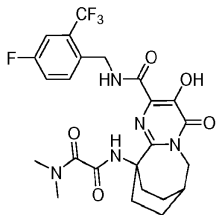
[1428]

[1429]

[1430]

[1431]

[1430] **실시예 121**



[1431]

[1432] *N'*-(2-((4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 백색 고체 (9 mg, 26% 수율).

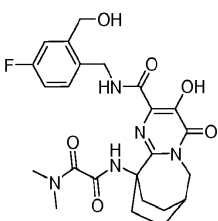
[1432]

[1433]

[1434]

[1433]

[1434] **실시예 122**



[1435]

[1436] *N'*-(2-((4-플루오로-2-(히드록시메틸)벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 밝은 황색 고체 (2 mg, 6% 수율).

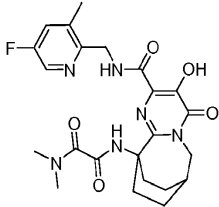
[1436]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: ppm 12.36 (1 H, brs), 8.73 (1 H, brs), 8.70 (1 H, s), 7.43 (1 H, dd, *J*=8.39, 5.65 Hz), 7.03 - 7.06 (1 H, m), 6.99 (1 H, td, *J*=8.39, 2.75 Hz), 4.77 (2 H, s), 4.66 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.13 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 3.32 (3 H, s), 3.00 (3 H, s), 2.80 - 2.88 (2 H, m), 2.46 (1 H, brs), 1.94 - 2.02 (2 H, m), 1.77 - 1.85 (2 H, m), 1.64 - 1.71 (2 H, m). LCMS (M+H) = 502.11. HPLC 순도 : >95%.

[1437]

[1438]

실시예 123



[1439]

[1440]

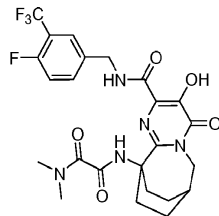
N'-(2-(((3,5-디플루오로-2-페리디닐)메틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노페리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 황색 필름 (1.2 mg, 4% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.14 (1 H, brs), 8.74 (1 H, s), 8.41 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 8.37 (1 H, s), 7.21 - 7.24 (1 H, m), 4.76 (2 H, d, *J*=5.49 Hz), 4.17 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.30 (3 H, s), 2.96 (3 H, s), 2.60 - 2.67 (2 H, m), 2.50 (1 H, brs), 2.02 - 2.08 (2 H, m), 1.93 - 2.00 (2 H, m), 1.66 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H) = 491.39. HPLC 순도 : >95%.

[1441]

[1442]

실시예 124



[1443]

[1444]

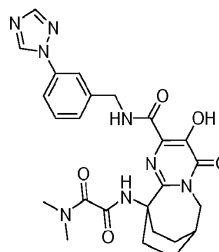
N'-(2-(((3-(디플루오로메틸)-4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노페리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (4 mg, 12% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.89 (1 H, brs), 8.83 (1 H, brs), 7.90 (1 H, s), 7.58 - 7.62 (1 H, m), 7.50 - 7.55 (1 H, m), 7.09 (1 H, t, *J*=9.31 Hz), 4.58 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.16 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 3.26 (3 H, s), 2.92 (3 H, s), 2.44 - 2.53 (3 H, m), 2.09 - 2.17 (2 H, m), 1.91 - 2.00 (2 H, m), 1.67 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H) = 522.44. HPLC 순도 : >95%.

[1445]

[1446]

실시예 125



[1447]

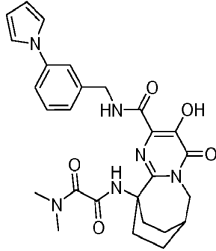
[1448] *N'*-(3-히드록시-4-옥소-2-((3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 점성의 필름 (1.5 mg, 5% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ: 12.81 (1 H, brs), 8.97 (1 H, s), 8.92 (1 H, brs), 8.19 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 7.67 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 7.45 - 7.54 (2 H, m), 4.68 (2 H, d, *J*=6.71 Hz), 4.17 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.21 (3 H, s), 2.85 (3 H, s), 2.52 (1 H, brs), 2.41 - 2.47 (2 H, m), 2.15 - 2.22 (2 H, m), 1.91 - 2.01 (2 H, m), 1.64 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H) = 521.59. HPLC 순도 : > 95%.

[1449]

[1450] **실시예 126**



[1451]

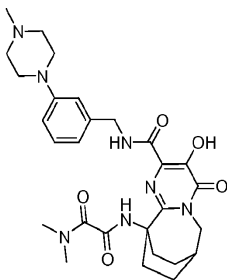
[1452] *N'*-(3-히드록시-4-옥소-2-((3-(1H-피롤-1-일)벤질)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 밝은 황색 고체 (16 mg, 51% 수율).

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 11.99 (1 H, brs), 8.77 (1 H, brs), 8.02 (1 H, s), 7.42 (1 H, s), 7.38 (1 H, t, *J*=7.63 Hz), 7.27 - 7.32 (2 H, m), 7.10 (2 H, s), 6.32 (2 H, brs), 4.63 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.16 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.23 (3 H, s), 2.81 (3 H, s), 2.45 - 2.54 (3 H, m), 2.08 - 2.16 (2 H, m), 1.91 - 2.00 (2 H, m), 1.67 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H) = 519.61. HPLC 순도 : > 95%.

[1453]

[1454] **실시예 127**



[1455]

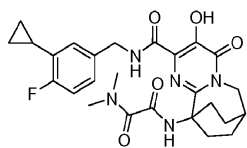
[1456] *N'*-(3-히드록시-2-((3-(4-메틸-1-피페라지닐)벤질)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 밝은 황색 고체 (19 mg, 47% 수율).

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 12.08 (1 H, brs), 8.87 (1 H, brs), 7.70 (1 H, s), 7.22 - 7.27 (1 H, m), 6.99 (1 H, d, *J*=7.32 Hz), 6.93 (1 H, s), 6.81 (1 H, d, *J*=7.93 Hz), 4.55 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.16 (2 H, d, *J*=3.36 Hz), 3.62 - 3.71 (4 H, m), 3.24 - 3.33 (2 H, m), 3.22 (3 H, s), 2.96 - 3.04 (2 H, m), 2.86 (6 H, s), 2.50 (1 H, brs), 2.39 - 2.47 (2 H, m), 2.13 - 2.20 (2 H, m), 1.92 - 1.99 (2 H, m), 1.67 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H) = 552.80. HPLC 순도 : > 95%.

[1457]

[1458] 실시예 128



[1459]

[1460]

N'-(2-((3-시클로프로필-4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 에탄올 (1 mL) 중 에틸 10-(((디메틸아미노)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복실레이트 (0.025 g, 0.050 mmol) 및 디메틸아민 (0.050 mL, 0.101 mmol) (메탄올 중 2 M)의 현탁액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 (3-시클로프로필-4-플루오로페닐)메탄아민 히드록로라이드 염 (0.025 g, 0.126 mmol) 및 트리에틸아민 (0.070 mL, 0.504 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 갈색 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하였다 [용매 A = 10% ACN/90% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B = 90% ACN/10% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 출발% B = 0; 최종% B = 100; 구배 시간 = 20분; 중지 시간 = 23분; 컬럼 = 선파이어 (Sunfire) 19 x 100 mm, C18, 5 μm]. 생성된 보라색 고체를 뜨거운 메탄올 중에서 분쇄하여, 표제 화합물을 백색 고체 (6.0 mg, 21% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.03 (1 H, s), 8.56 (1 H, t, *J* = 5.49 Hz), 8.15 (1 H, s), 7.11 - 7.20 (1 H, m), 6.85 - 7.01 (2 H, m), 4.49 (2 H, d, *J* = 6.10 Hz), 4.16 (2 H, d, *J* = 3.97 Hz), 3.28 (3 H, s), 2.91 (3 H, s), 2.42 - 2.65 (3 H, m), 2.01 - 2.18 (3 H, m), 1.86 - 2.00 (2 H, m), 1.71 (2 H, ddd, *J* = 13.28, 6.56, 6.41 Hz), 0.90 - 1.02 (2 H, m), 0.67 - 0.80 (2 H, m).

LCMS (M+H): C₂₆H₃₁N₅O₅ 에 대한 계산치 : 512.23; 실측치: 512.24.

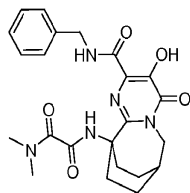
[1461]

[1462]

실시예 129 내지 135를 반응식 XIV에 따라 합성할 수 있었다.

[1463]

실시예 129



[1464]

[1465]

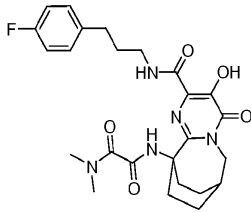
N'-(2-(벤질카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 에탄올 (2 mL) 중 에틸 10-(((디메틸아미노)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복실레이트 (20 mg, 0.040 mmol)의 혼합물에 2 M Me₂NH (0.040 mL, 0.081 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다 (50°C에서 5 내지 10분 후에 혼합물이 투명해진 후, 침전물이 형성됨). 후속으로, 페닐메탄아민 (0.022 mL, 0.201 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (0.028 mL, 0.201 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 18시간 동안 가열하였다. 후처리 후, 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (7 mg, 0.015 mmol, 38% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ: 12.04 (1 H, s), 8.53 (1 H, brs), 8.29 (1 H, s), 7.35 - 7.39 (2 H, m), 7.28 - 7.34 (2 H, m), 7.24 - 7.27 (1 H, m), 4.57 (2 H, d, *J* = 6.27 Hz), 4.14 (2 H, d, *J* = 4.02 Hz), 3.26 (3 H, s), 2.87 (3 H, s), 2.44 - 2.58 (3 H, m), 2.01 - 2.10 (2 H, m), 1.86 - 1.99 (2 H, m), 1.64 - 1.75 (2 H, m). LCMS (M+H) = 454.73. HPLC 순도 : > 95%.

[1466]

[1467] 실시예 130



[1468]

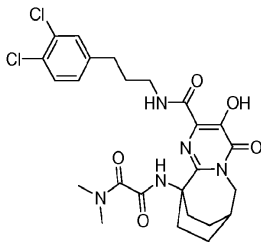
[1469] *N'*-(2-((3-(4-플루오로페닐)프로필)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 백색 고체 (19 mg, 47% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.15 (1 H, brs), 8.54 (1 H, s), 8.08 (1 H, brs), 7.17 (2 H, dd, *J*=8.24, 5.49 Hz), 6.94 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 4.17 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.45 (2 H, q, *J*=6.71 Hz), 3.34 (3 H, s), 2.95 (3 H, s), 2.69 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.57 - 2.65 (2 H, m), 2.50 (1 H, brs), 1.93 - 2.09 (6 H, m), 1.68 - 1.77 (2 H, m). LCMS (M+H) = 500.72. HPLC 순도 : > 95%.

[1470]

[1471] 실시예 131



[1472]

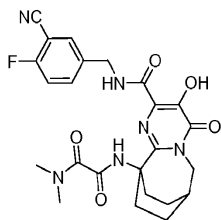
[1473] *N'*-(2-((3-(3,4-디클로로페닐)프로필)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 백색 고체 (21 mg, 47% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.09 (1 H, s), 8.47 (1 H, s), 8.11 (1 H, brs), 7.29 - 7.33 (2 H, m), 7.06 (1 H, dd, *J*=8.09, 1.98 Hz), 4.16 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.43 - 3.49 (2 H, m), 3.34 (3 H, s), 2.97 (3 H, s), 2.66 - 2.70 (2 H, m), 2.57 - 2.65 (2 H, m), 2.50 (1 H, brs), 1.93 - 2.10 (6 H, m), 1.68 - 1.77 (2 H, m). LCMS (M+H) = 550.59. HPLC 순도 : > 95%.

[1474]

[1475] 실시예 132



[1476]

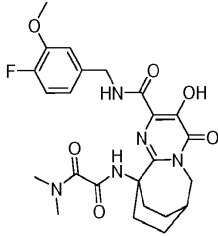
[1477] *N'*-(2-((3-(3-시아노-4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 결정성 백색 고체 (16 mg, 32% 수율).

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 11.74 (1 H, s), 9.77 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 7.86 (1 H, dd, *J*=6.27, 2.26 Hz), 7.70 - 7.76 (1 H, m), 7.49 (1 H, t, *J*=9.03 Hz), 4.51 (2 H, d, *J*=6.27 Hz), 4.02 (2 H, d, *J*=3.76 Hz), 2.94 (3 H, s), 2.85 (3 H, s), 2.40 (1 H, brs), 2.23 - 2.34 (2 H, m), 1.94 - 2.08 (2 H, m), 1.73 - 1.84 (2 H, m), 1.49 - 1.67 (2 H, m). LCMS (M+H) = 497.68. HPLC 순도 : > 95%.

[1478]

[1479] **실시예 133**



[1480]

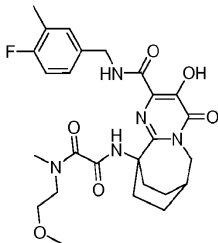
[1481] *N'*-(2-((4-플루오로-3-메톡시벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. 백색 고체 (17 mg, 34% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 11.97 (1 H, brs), 8.60 (1 H, t, *J*=5.80 Hz), 8.05 (1 H, s), 6.97 - 7.04 (2 H, m), 6.88 - 6.93 (1 H, m), 4.54 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.16 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.88 (3 H, s), 3.26 (3 H, s), 2.87 (3 H, s), 2.45 - 2.55 (3 H, m), 2.07 - 2.15 (2 H, m), 1.91 - 2.00 (2 H, m), 1.70 - 1.75 (2 H, m). LCMS (M+H) = 502.60. HPLC 순도 : > 95%.

[1482]

[1483] **실시예 134**



[1484]

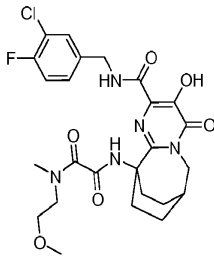
[1485] *N'*-(2-((4-플루오로-3-메틸벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸에탄디아미드. 백색 고체 (17 mg, 43% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ: 12.09 (1 H, brs), 8.59 (1H, s), 8.20 & 8.16 (1 H, s), 7.13 - 7.22 (2 H, m), 6.92 - 6.97 (1 H, m), 4.51 (2 H, t, *J*=6.26 Hz), 4.16 (2 H, t, *J*=3.97 Hz), 3.84 (1 H, t, *J*=5.19 Hz), 3.56 (1 H, t, *J*=5.19 Hz), 3.46 - 3.51 (2 H, m), 3.33 (3H, s), 3.32 & 2.96 (2 H, s), 2.45 - 2.58 (3 H, m), 2.25 (3 H, d, *J*=1.53 Hz), 2.05 - 2.13 (2 H, m), 1.90 - 2.00 (2 H, m), 1.67 - 1.76 (2 H, m). LCMS (M+H) = 530.56. HPLC 순도 : > 95%.

[1486]

[1487] 실시예 135



[1488]

[1489] *N'*-(2-((3-클로로-4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸에탄디아미드. 백색 고체 (13 mg, 32% 수율).

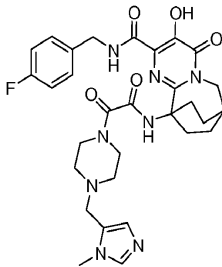
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ: 11.89 (1 H, brs), 8.77 (1 H, brs), 7.98 & 7.94 (1 H, s), 7.41 - 7.48 (1 H, m), 7.26 - 7.30 (1 H, m), 7.09 (1 H, t, *J*=8.70 Hz), 4.52 (2 H, t, *J*=6.87 Hz), 4.16 (2 H, t, *J*=3.81 Hz), 3.82 (1 H, t, *J*=5.19 Hz), 3.57 (1 H, t, *J*=5.19 Hz), 3.47 - 3.54 (2 H, m), 3.33 (3 H, s), 3.31 & 2.98 (2 H, s), 2.39 - 2.55 (3 H, m), 2.07 - 2.17 (2 H, m), 1.91 - 2.01 (2 H, m), 1.65 - 1.75 (2 H, m). LCMS (M+H) = 550.13. HPLC 순도 : > 95%.

[1490]

[1491] 실시예 136 내지 149를 반응식 XVI에 따라 합성할 수 있었다.

[1492] 실시예 136



[1493]

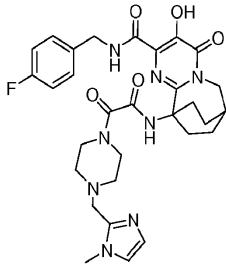
[1494] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)에틸)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복사아미드. 0°C로 냉각시킨 1,2-디클로로에탄 (1 mL) 및 디이소프로필 에틸아민 (6.97 μL, 0.040 mmol) 중 7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복사아미드, 10-[[1,2-디옥소-2-(1-피페라지닐)에틸]아미노]-*N*-[(4-플루오로페닐)에틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소- (0.025 g, 0.040 mmol)의 용액에 1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르보알데히드 (4.39 mg, 0.040 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하였다. 아세트산 (2.284 μL, 0.040 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (9.30 mg, 0.044 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 공기 스트림하에 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 [용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 출발물 B = 0; 최종물 B = 100; 구배 시간 = 15분; 중지 시간 = 15분; 컬럼 = 선파이어 19 x 100 mm, C18, 5 μm], 표제 화합물을 보라색 고체의 트리플루오로아세트산 염 (14.7 mg, 49% 수율)으로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ: 9.67 (1 H, brs), 8.94 (1 H, brs), 8.86

(1 H, brs), 7.60 (1 H, brs), 7.32 - 7.48 (2 H, m), 7.03 (2 H, t, *J*= 8.39 Hz), 4.56 (2 H, brs), 4.19 (2 H, brs), 3.77 - 4.08 (4 H, m), 3.50 - 3.77 (4 H, m), 2.69 (3 H, brs), 2.51 (1 H, brs), 2.39 (2 H, d, *J*= 5.80 Hz), 2.21 (2 H, brs), 1.96 (2 H, d, *J*= 4.88 Hz), 1.74 (2 H, brs). (M+H) : C₃₀H₃₆FN₃O₅ 에 대한 계산치: 607.27;실측치: 607.44.

[1495]

[1496] 실시예 137



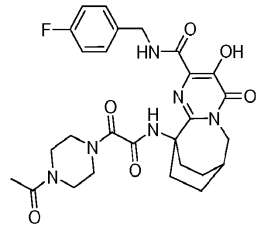
[1497]

[1498] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 보라색 포말 (16.0 mg, 56% 수율).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ: 7.58 (1 H, s), 7.53 (1 H, brs), 7.41 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 7.03 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 4.56 (2 H, s), 4.19 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.85 - 4.03 (4 H, m), 3.66 (2 H, brs), 3.59 (2 H, brs), 2.54 - 2.69 (3 H, m), 2.51 (1 H, brs), 2.30 - 2.46 (2 H, m), 2.20 (2 H, ddd, *J*=14.42, 9.23, 5.65 Hz), 1.87 - 2.05 (2 H, m), 1.66 - 1.81 (2 H, m). LCMS (M+H) : C₃₁H₃₃N₇O₆에 대한 계산치 : 607.27;실측치: 607.39.

[1499]

[1500] 실시예 138



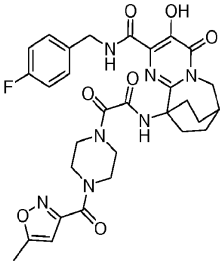
[1501]

[1502] 10-(((4-아세틸-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. CH₂Cl₂ (2 mL) 중 *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((옥소(1-피페라지닐)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 (25 mg, 0.049 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.034 mL, 0.244 mmol)에 이어서 아세틸 클로라이드 (0.017 mL, 0.244 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이를 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 메탄올 중 2 M 디메틸아민 (0.5 mL)으로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반한 후, 냉각시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 갈색 고체 (13 mg, 46% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.05 (1 H, brs), 8.53 (1 H, brs), 8.48 (1 H, 78, 5.65 Hz), 7.07 (2 H, t, *J*=8.24 Hz), 4.66 (2 H, d, *J*=5.80 Hz), 4.24 (2 H, d, *J*=3.05 Hz), 4.18 (1 H, brs), 3.95 - 4.03 (1 H, m), 3.75 (2 H, brs), 3.46 - 3.63 (4 H, m), 2.64 - 2.73 (2 H, m), 2.51 - 2.58 (1 H, m), 2.11 (3 H, d, *J*=9.46 Hz), 1.95 - 2.14 (4 H, m), 1.76 - 1.82 (2 H, m). LCMS (M+H) = 555.56. HPLC 순도 : >95%.

[1503]

[1504] 실시예 139



[1505]

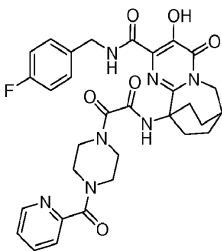
[1506] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-((5-메틸-3-이속사졸릴)카르보닐)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 디클로로메탄 (1 mL) 중 *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((옥소(1-피페라지닐)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드 (0.024 g, 0.038 mmol)의 현탁액에 디이소프로필 에틸아민 (0.027 mL, 0.153 mmol)을 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 5-메틸이속사졸-3-카르보닐 클로라이드 (0.011 g, 0.077 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 디메틸아민 (0.192 mL, 0.383 mmol) (메탄올 중 2 M)을 첨가하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 [용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 출발물 B = 10; 최종물 B = 100; 구배 시간 = 20분; 중지 시간 = 25분; 컬럼 = 엑스테라 (XTERRA, 등록상표) 19 x 50 mm, C18, 5 μm (12.6분에 생성물 용출)], 표제 화합물을 연한 라벤더색 고체 (12.1 mg, 49% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.00 (1 H, brs), 8.51 (1 H, d, *J* = 5.80 Hz), 8.40 (1 H, d, *J* = 5.19 Hz), 7.28 - 7.50 (2 H, m), 6.88 - 7.12 (2 H, m), 6.33 (1 H, d, *J* = 2.14 Hz), 4.55 (2 H, t, *J* = 6.26 Hz), 4.16 (2 H, brs), 4.02 - 4.14 (2 H, m), 3.89 - 4.00 (2 H, m), 3.80 (2 H, dt, *J* = 18.08, 5.00 Hz), 3.50 - 3.68 (2 H, m), 2.53 - 2.77 (2 H, m), 2.48 (4 H, d, *J* = 7.93 Hz), 1.87 - 2.15 (4 H, m), 1.72 (2 H, brs). LCMS (M+H): C₃₀H₃₃FN₇O₇에 대한 계산치 : 622.24; 실측치: 622.78.

[1507]

[1508] 실시예 140



[1509]

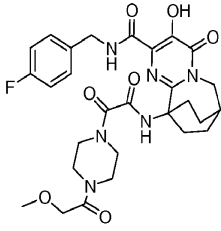
[1510] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((옥소(4-(2-피리디닐)카르보닐)-1-피페라지닐)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 보라색 포말 (14.1 mg, 49% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 8.72 (1 H, d, *J* = 12.51 Hz), 8.44 (1 H, t, *J* = 5.80 Hz), 8.26 - 8.41 (1 H, m), 8.04 (1 H, d, *J* = 6.41 Hz), 7.73 (1 H, d, *J* = 7.93 Hz), 7.60 (1 H, brs), 7.34 (2 H, d, *J* = 18.62 Hz), 6.89 - 7.12 (2 H, m), 4.54 (2 H, d, *J* = 9.77 Hz), 3.96 - 4.23 (4 H, m), 3.75 - 3.94 (2 H, m), 3.39 - 3.74 (4 H, m), 2.37 - 2.71 (3 H, m), 1.87 - 2.16 (4 H, m), 1.72 (2 H, brs). LCMS (M+H): C₃₁H₃₃FN₇O₆에 대한 계산치 : 618.24; 실측치: 618.43.

[1511]

[1512] 실시예 141



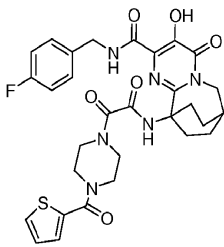
[1513]

[1514] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-(메톡시아세틸)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (2.7 mg, 11% 수율).

LCMS (M+H) : C₂₈H₃₄FN₆O₇에 대한 계산치: 585.24;실측치: 585.75. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.97 (1 H, brs), 8.42 - 8.65 (1 H, m), 8.35 (1 H, brs), 7.34 (2 H, dd, *J* = 8.53, 5.27 Hz), 7.00 (2 H, t, *J* = 8.66 Hz), 4.54 (2 H, d, *J* = 6.27 Hz), 4.14 (2 H, d, *J* = 3.76 Hz), 4.10 (2 H, brs), 4.00 (2 H, brs), 3.45 - 3.72 (6 H, m), 3.40 (3 H, brs), 2.52 - 2.70 (2 H, m), 2.48 (1 H, brs), 1.86 - 2.10 (4 H, m), 1.62 - 1.80 (2 H, m).

[1515]

[1516] 실시예 142



[1517]

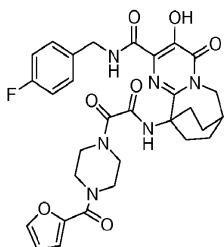
[1518] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-(((옥소(4-(2-티오펜일카르보닐)-1-피페라지닐)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (13.1 mg, 51% 수율).

LCMS (M+H) : C₃₀H₃₂FN₆O₆S

에 대한 계산치 : 623.20;실측치: 623.77. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.97 (1 H, s), 8.54 (1 H, s), 8.35 (1 H, t, *J* = 6.02 Hz), 7.48 (1 H, dd, *J* = 5.02, 1.25 Hz), 7.31 - 7.38 (2 H, m), 7.30 (1 H, dd, *J* = 3.64, 1.13 Hz), 7.06 (1 H, dd, *J* = 5.02, 3.76 Hz), 6.93 - 7.03 (2 H, m), 4.54 (2 H, d, *J* = 6.27 Hz), 4.14 (2 H, d, *J* = 3.76 Hz), 4.01 - 4.10 (2 H, m), 3.68 - 3.86 (4 H, m), 3.57 (2 H, dd, *J* = 6.27, 4.27 Hz), 2.52 - 2.68 (2 H, m), 2.48 (1 H, brs), 1.84 - 2.15 (4 H, m), 1.63 - 1.79 (2 H, m).

[1519]

[1520] 실시예 143



[1521]

[1522] *N*-(4-플루오로벤질)-10-(((4-(2-푸라닐카르보닐)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (13.9 mg, 52% 수율).

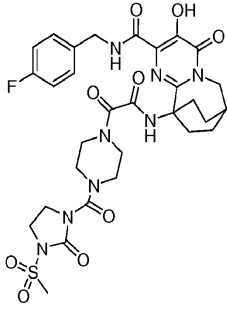
을).

LCMS (M+H)⁺: C₃₀H₃₂FN₆O₇에 대한 계산치: 607.23; 실측치: 607.76. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.97 (1 H, s), 8.51 (1 H, s), 8.38 (1 H, t, J = 6.15 Hz), 7.48 (1 H, d, J = 0.75 Hz), 7.29 - 7.42 (2 H, m), 7.06 (1 H, dd, J = 3.51, 0.75 Hz), 6.95 - 7.04 (2 H, m), 6.49 (1 H, dd, J = 3.39, 1.88 Hz), 4.54 (2 H, d, J = 6.27 Hz), 4.14 (2 H, d, J = 3.76 Hz), 3.99 - 4.11 (2 H, m), 3.71 - 3.93 (4 H, m), 3.59 (2 H, dd, J = 6.27, 4.27 Hz), 2.53 - 2.66 (2 H, m), 2.48 (1 H, d, J = 2.26 Hz), 1.86 - 2.14 (4 H, m), 1.63 - 1.79 (2 H, m).

[1523]

[1524]

실시예 144



[1525]

[1526]

N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-((3-(메틸술폰닐)-2-옥소-1-이미다졸리디닐)카르보닐)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 연한 보라색 고체 (5.3 mg, 17% 수율).

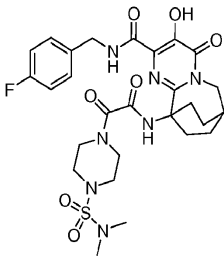
LCMS (M+H)⁺: C₃₀H₃₆FN₈O₉S에 대한 계산치: 703.23; 실측치: 703.88.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.00 (1 H, brs), 8.27 - 8.53 (2 H, m), 7.36 (2 H, dd, J = 8.55, 5.19 Hz), 6.95 - 7.09 (2 H, m), 4.55 (2 H, d, J = 6.10 Hz), 4.16 (2 H, d, J = 3.66 Hz), 4.01 - 4.12 (2 H, m), 3.81 - 3.99 (4 H, m), 3.59 - 3.69 (2 H, m), 3.43 - 3.58 (4 H, m), 3.32 (3 H, s), 2.57 (2 H, ddd, J = 14.19, 9.31, 5.49 Hz), 2.50 (1 H, d, J = 2.14 Hz), 1.89 - 2.15 (4 H, m), 1.69 (2 H, brs).

[1527]

[1528]

실시예 145



[1529]

[1530]

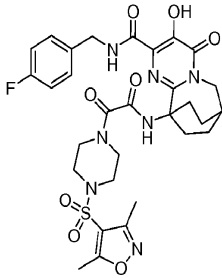
10-(((4-(디메틸술폰파모일)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 디클로로메탄 (1 mL) 중 *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((옥소(1-피페라지닐)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 (0.025 g, 0.040 mmol)의 현탁액에 디이소프로필 에틸아민 (0.028 mL, 0.160 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 여기에 디메틸술폰파모일 클로라이드 (4.26 μL, 0.040 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 [용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 출발% B = 20; 최종% B = 100; 구배 시간 = 20분; 중지 시간 = 30분; 컬럼 = 엑스테라 (등록상표) 19 x 50 mm, C18, 5 μm], 표제 화합물을 백색 고체 (12.2 mg, 45% 수율)로서 수득하였다.

LCMS (M+H): C₂₇H₃₅FN₇O₇S 에 대한 계산치: 620.23; 실측치: 620.74. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.00 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 8.39 (1 H, t, J = 5.95 Hz), 7.36 (2 H, dd, J = 8.55, 5.49 Hz), 7.01 (2 H, t, J = 8.55 Hz), 4.55 (2 H, d, J = 6.10 Hz), 4.16 (2 H, d, J = 3.66 Hz), 4.02 - 4.09 (2 H, m), 3.52 - 3.61 (2 H, m), 3.26 - 3.36 (2 H, m), 3.18 - 3.26 (2 H, m), 2.84 (6 H, s), 2.58 (2 H, ddd, J = 14.19, 9.16, 5.65 Hz), 2.50 (1 H, brs), 1.86 - 2.11 (4 H, m), 1.66 - 1.80 (2 H, m).

[1531]

[1532]

실시예 146



[1533]

[1534]

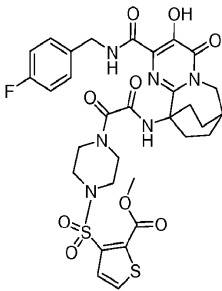
10-(((4-((3,5-디메틸-4-이속사졸릴)술포닐)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 보라색 고체 (4.5 mg, 16% 수율).

LCMS (M+H): C₃₁H₃₃FN₇O₆ 에 대한 계산치 : 672.22; 실측치: 672.89. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.99 (1 H, brs), 8.74 (1 H, brs), 8.22 (1 H, brs), 7.35 (2 H, dd, J = 8.09, 5.34 Hz), 7.00 (2 H, t, J = 8.55 Hz), 4.55 (2 H, d, J = 5.19 Hz), 4.03 - 4.31 (4 H, m), 3.63 (2 H, brs), 3.05 - 3.24 (4 H, m), 2.54 - 2.75 (5 H, m), 2.50 (1 H, brs), 2.40 (3 H, s), 1.97 (4 H, brs), 1.67 - 1.79 (2 H, m).

[1535]

[1536]

실시예 147



[1537]

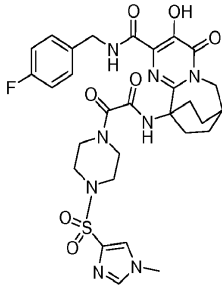
[1538]

메틸 3-(((4-(((2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)아미노)(옥소)아세틸)-1-피페라지닐)술포닐)-2-티오펜카르복실레이트. 백색 고체 (6.0 mg, 19% 수율).

(M+H): C₃₁H₃₄FN₆O₉S₂ 에 대한 계산치: 717.18; 실측치: 717.36. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.98 (1 H, s), 8.28 - 8.53 (2 H, m), 7.40 - 7.60 (2 H, m), 7.34 (2 H, dd, J = 8.39, 5.34 Hz), 6.99 (2 H, t, J = 8.70 Hz), 4.53 (2 H, d, J = 6.41 Hz), 4.15 (2 H, d, J = 3.66 Hz), 3.99 - 4.10 (2 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.51 - 3.74 (2 H, m), 3.38 (4 H, dt, J = 18.08, 5.00 Hz), 2.39 - 2.71 (3 H, m), 1.84 - 2.12 (4 H, m), 1.63 - 1.79 (2 H, m).

[1539]

[1540] 실시예 148



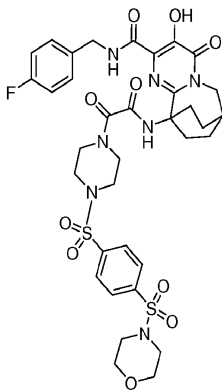
[1541]

[1542] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)술폰닐)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (5.0 mg, 19% 수율).

(M+H): C₂₉H₃₄FN₈O₇S 에 대한 계산치: 657.22; 실측치: 657.27. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.95 (1 H, brs), 8.03 - 8.67 (2 H, m), 7.44 (2 H, d, *J* = 17.32 Hz), 7.26 - 7.39 (2 H, m), 6.81 - 7.10 (2 H, m), 4.24 - 4.66 (2 H, m), 3.83 - 4.27 (5 H, m), 3.32 - 3.86 (6 H, m), 3.24 (2 H, brs), 2.27 - 2.75 (3 H, m), 1.81 - 2.16 (4 H, m), 1.69 (2 H, d, *J* = 4.52 Hz).

[1543]

[1544] 실시예 149



[1545]

[1546] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(((4-((4-(4-모르폴리닐)술폰닐)페닐)술폰닐)-1-피페라지닐)(옥소)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 디클로로메탄 (1 mL) 중 *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((옥소(1-피페라지닐)아세틸)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 (25 mg, 0.040 mmol)의 혼합물에 디이소프로필 에틸아민 (0.028 mL, 0.160 mmol)에 이어서 4-(모르폴리노)술폰닐)벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (13.00 mg, 0.040 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 나트륨 에톡사이드 (0.015 mL, 0.040 mmol)로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 및 디클로로메탄으로 희석하였다. 1 N HCl을 사용하여 수성상을 산성화시키고, 생성물을 유기상으로 추출하였다. 유기상을 농축시키고, 잔류물을 메탄올 중에서 분쇄하였다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물 (2.2 mg, 7% 수율)을 수득하였다.

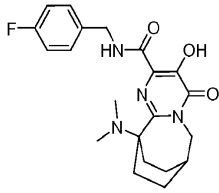
(M+H): C₃₅H₄₁FN₇O₁₀S₂에 대한 계산치: 802.23;

실측치: 802.84. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.94 (1 H, s), 8.70 (1 H, s), 8.17 (1 H, t, *J* = 6.02 Hz), 7.91 (4 H, s), 7.31 (2 H, dd, *J* = 8.41, 5.40 Hz), 6.96 (2 H, t, *J* = 8.66 Hz), 4.51 (2 H, d, *J* = 6.02 Hz), 4.04 - 4.22 (4 H, m), 3.67 - 3.80 (4 H, m), 3.44 - 3.65 (2 H, m), 2.88 - 3.20 (8 H, m), 2.50 - 2.67 (2 H, m), 2.46 (1 H, brs), 1.79 - 2.06 (4 H, m), 1.58 - 1.77 (2 H, m).

[1547]

[1548] 실시예 150 내지 155를 반응식 XVII에 따라 합성할 수 있었다.

[1549] 실시예 150



[1550]

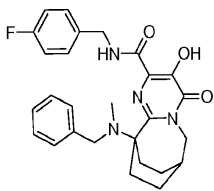
[1551] 10-(디메틸아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드. 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중 10-아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드 (50 mg, 0.134 mmol)의 용액에 아세트산 (0.038 mL, 0.671 mmol) 및 수성 포름알데히드 (0.022 mL, 0.295 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (71.1 mg, 0.336 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 NaHCO₃을 첨가하고, 혼합물을 클로로포름으로 3회 추출하고, 건조시키고, 여과하였다. 이어서, 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (7 mg, 13% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:

12.17 (brs, 1H), 9.78 (brs, 1H), 7.36 (dd, 2H, J = 8.55 & 5.49 Hz), 6.96-7.00 (m, 2H), 4.52 (d, 2H, J = 6.41 Hz), 4.12 (d, 2H, J = 3.36 Hz), 2.83 (s, 6H), 2.59 (brs, 1H), 2.23-2.31 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H). LCMS (M+H) = 401.16. HPLC 순도 : > 95%.

[1552]

[1553] 실시예 151



[1554]

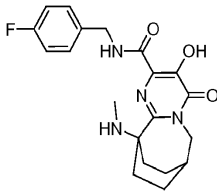
[1555] 10-(벤질(메틸)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드. 메탄올 (7 mL) 중 10-아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드 (300 mg, 0.734 mmol)의 교반 용액에 벤즈알데히드 (0.295 mL, 2.92 mmol), 트리에틸아민 (0.102 mL, 0.734 mmol), AcOH (0.420 mL, 7.34 mmol) 및 NaCNBH₃ (184 mg, 2.94 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서, 수성 포름알데히드 (0.109 mL, 1.468 mmol)를 반응물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 상응하는 트리플루오로아세트산 염 (280 mg, 65% 수율)으로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.6 (1 H, brs), 10.1

(1 H, brs), 7.4 - 7.5 (2 H, m), 7.3 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.3 (2 H, d, J=7.63 Hz), 7.0 - 7.1 (3 H, m), 4.8 (1 H, dd, J=14.34, 6.71 Hz), 4.4 - 4.5 (3 H, m), 3.8 (1 H, d, J=15.56 Hz), 3.7 (1 H, d, J=12.82 Hz), 2.8 (3 H, s), 2.6 (1 H, brs), 2.4 - 2.4 (2 H, m), 2.3 - 2.4 (1 H, m), 2.2 - 2.3 (1 H, m), 2.1 - 2.1 (1 H, m), 2.0 - 2.0 (2 H, m), 1.5 - 1.6 (1 H, m). LCMS (M+H) = 477.49.

[1556]

[1557] 실시예 152



[1558]

[1559] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(메틸아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복사미드. 메탄올 (2 mL) 중 10-(벤질(메틸)아미노)-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복사미드 (255 mg, 0.432 mmol)의 용액에 Pd/C (32.2 mg, 0.030 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 (풍선)하에 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 촉매를 여과하고, 여과액을 감압하에 증발시켜, 표제 화합물을 백색 고체 (200 mg, 93% 수율)로서 수득하였다.

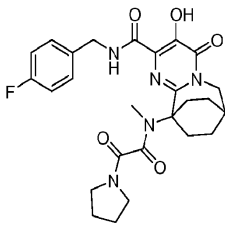
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ:

12.3 (1 H, s), 9.5 (1 H, s), 7.3 - 7.4 (2 H, m), 7.2 - 7.2 (2 H, m), 4.5 (2 H, d, *J*=6.22 Hz), 4.0 (2 H, d, *J*=3.29 Hz), 2.6 (3 H, brs), 2.0 - 2.1 (4 H, m), 1.7 - 1.9 (5 H, m).

LCMS (M+H) = 387.17.

[1560]

[1561] 실시예 153



[1562]

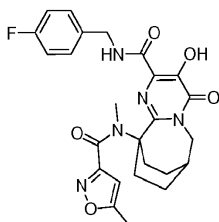
[1563] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(메틸(옥소(1-피롤리딘)아세틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복사미드. DMF (2 mL) 중 *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(메틸아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복사미드 (50 mg, 0.100 mmol)의 교반 용액에 2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)아세트산 (57.2 mg, 0.400 mmol), 디이소프로필-에틸아민 (0.105 mL, 0.599 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (152 mg, 0.400 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (1.221 mg, 9.99 μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하고, 메탄올로부터 재결정 화시켜, 표제 화합물 유리질 백색 결정 (20 mg, 40% 수율)으로서 수득하였다.

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 12.1 (1 H, s), 9.6 (1 H, brs), 7.4 - 7.4 (2 H, m), 7.0 - 7.0 (2 H, m), 4.8 - 4.9 (1 H, m), 4.6 - 4.7 (1 H, m), 4.4 - 4.5 (1 H, m), 3.6 - 3.7 (2 H, m), 3.5 (2 H, t, *J*=6.71 Hz), 3.3 - 3.4 (2 H, m), 3.0 (3 H, s), 2.5 (1 H, brs), 1.9 - 2.1 (9 H, m), 1.7 - 1.8 (2 H, m). LCMS (M+H) = 512.24. HPLC 순도 : > 95%.

[1564]

[1565] 실시예 154



[1566]

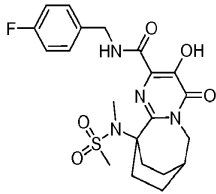
[1567] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(메틸((5-메틸-3-이소자졸릴)카르보닐)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히

드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드. CH₂Cl₂ (2 mL) 중 N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(메틸아미노)-4-옥소-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드 (25 mg, 0.061 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.051 mL, 0.365 mmol)에 이어서 5-메틸이속사졸-3-카르보닐 클로라이드 (17.69 mg, 0.122 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 실온에서 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이를 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 메탄올 중 2 M 디메틸아민 (0.5 mL)으로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반한 후, 냉각시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (5 mg, 17% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.81 (1 H, brs), 8.70 (1 H, d, J=5.19 Hz), 7.31 (2 H, dd, J=8.55, 5.49 Hz), 6.92 - 7.01 (2 H, m), 6.09 (1 H, s), 4.75 - 4.86 (1 H, m), 4.58 - 4.67 (1 H, m), 4.38 - 4.47 (1 H, m), 3.67 (1 H, d, J=15.56 Hz), 3.35 - 3.46 (1 H, m), 3.13 (3 H, s), 2.50 (1 H, brs), 2.41 (3 H, s), 2.07 - 2.16 (3 H, m), 1.95 - 2.05 (1 H, m), 1.72 - 1.86 (2 H, m), 1.37 - 1.50 (1 H, m). LCMS (M+H) = 496.66.
HPLC 순도 : > 95%.

[1568]

[1569] **실시예 155**



[1570]

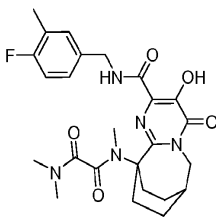
[1571] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-(메틸(메틸술폰닐)아미노)-4-옥소-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 희백색 고체 (2.5 mg, 11% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.94 (1 H, brs), 9.03 (1 H, brs), 7.32 (2 H, dd, J=8.39, 5.34 Hz), 6.96 - 7.02 (2 H, m), 4.52 - 4.66 (2 H, m), 4.46 (1 H, d, J=6.41 Hz), 4.36 - 4.43 (1 H, m), 3.69 - 3.76 (1 H, m), 3.13 - 3.24 (1 H, m), 2.94 (3 H, s), 2.91 (3 H, s), 2.47 (1 H, brs), 2.04 - 2.20 (2 H, m), 1.93 - 2.01 (2 H, m), 1.52 - 1.63 (2 H, m). LCMS (M+H) = 465.60. HPLC 순도 : > 95%.

[1572]

[1573] 실시예 156 내지 162를 반응식 XVIII에 따라 제조할 수 있었다.

[1574] **실시예 156**



[1575]

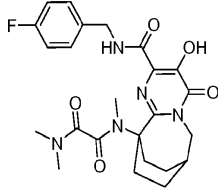
[1576] *N*-(2-((4-플루오로-3-메틸벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6, 7, 8, 9-테트라히드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N',N'*-트리메틸에탄디아미드. 에탄올 (80 mL) 중 메틸 10-(((디메틸아미노)(옥소)아세틸)(메틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복실레이트 (3 g, 7.65 mmol)의 혼합물에 (4-플루오로-3-메틸페닐)메탄아민 (2.90 mL, 22.94 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 0.2 N NaOH (2 x 100 mL)로 2회 세척하였다. 유기층을 폐기하고, 진한 HCl을 사용하여 수성층을 산성화시키고, 디클로로메탄 (2 x 150 mL)으로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 메탄올로부터 재결정화시켜, 표제 화합물 (2.5 g, 66% 수율)을 결정성 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.13 (1 H, s), 9.56 (1 H, brs), 7.20 - 7.23 (1 H, m), 7.15 - 7.20 (1 H, m), 6.88 - 6.93 (1 H, m), 4.83 (1 H, dd, *J*=15.56, 7.02 Hz), 4.55 - 4.62 (1 H, m), 4.39 - 4.45 (1 H, m), 3.60 (1 H, d, *J*=15.56 Hz), 3.33 - 3.47 (2 H, m), 3.01 (3 H, s), 2.99 (3 H, s), 2.97 (3 H, s), 2.49 (1 H, brs), 2.23 (3 H, d, *J*=1.83 Hz), 1.97 - 2.09 (4 H, m), 1.74 - 1.84 (2 H, m). LCMS (M+H) = 500.69. HPLC 순도 : >95%.

[1577]

[1578]

실시예 157



[1579]

[1580]

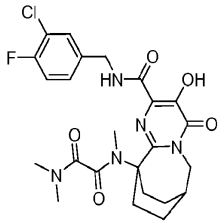
N-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N',N'*-트리메틸에탄디아미드. 백색 결정성 고체 (27 mg, 40% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.12 (1 H, s), 9.58 (1 H, brs), 7.37 - 7.44 (2 H, m), 6.91 - 7.08 (2 H, m), 4.83 - 4.95 (1 H, m), 4.56 - 4.64 (1 H, m), 4.43 - 4.55 (1 H, m), 3.64 (1 H, d, *J*=15.26 Hz), 3.44 - 3.56 (2 H, m), 3.01 (3 H, s), 3.07 (3 H, s), 3.13 (3 H, s), 2.55 (1 H, brs), 2.01 - 2.18 (4 H, m), 1.72 - 1.83 (2 H, m). LCMS (M+H) = 486.16. HPLC 순도 : >95%.

[1581]

[1582]

실시예 158



[1583]

[1584]

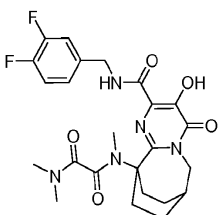
N-(2-((3-클로로-4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N',N'*-트리메틸에탄디아미드. 결정성 백색 고체 (25 mg, 49% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.00 (1 H, s), 9.63 (1 H, brs), 7.49 (1 H, dd, *J*=7.02, 2.14 Hz), 7.26 - 7.31 (1 H, m), 7.02 - 7.08 (1 H, m), 4.80 - 4.86 (1 H, m), 4.55 - 4.62 (1 H, m), 4.41 - 4.48 (1 H, m), 3.60 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 3.37 - 3.49 (2 H, m), 3.02 (3 H, s), 2.99 (3 H, s), 2.98 (3 H, s), 2.49 (1 H, brs), 1.93 - 2.11 (4 H, m), 1.73 - 1.85 (2 H, m). LCMS (M+H) = 520.64. HPLC 순도 : >95%.

[1585]

[1586]

실시예 159



[1587]

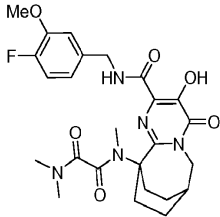
[1588] *N*-(2-((3,4-디플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N',N'*-트리메틸에탄디아미드. 결정성 백색 고체 (18 mg, 37% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.00 (1

H, s), 9.63 (1 H, brs), 7.23 - 7.28 (1 H, m), 7.02 - 7.14 (2 H, m), 4.83 (1 H, dd, *J*=15.26, 7.32 Hz), 4.55 - 4.63 (1 H, m), 4.41 - 4.48 (1 H, m), 3.60 (1 H, d, *J*=15.26 Hz), 3.36 - 3.47 (1 H, m), 3.02 (3 H, s), 2.99 (3 H, s), 2.98 (3 H, s), 2.49 (1 H, brs), 1.95 - 2.10 (4 H, m), 1.73 - 1.86 (2 H, m), 1.43 - 1.52 (1 H, m). LCMS (M+H) = 504.65. HPLC 순도 : >95%.

[1589]

[1590] **실시예 160**



[1591]

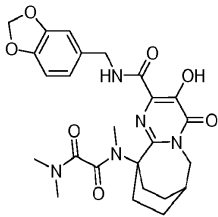
[1592] *N*-(2-((4-플루오로-3-메톡시벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N',N'*-트리메틸에탄디아미드. 결정성 백색 고체 (18 mg, 36% 수율).

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 12.10 (1 H, s), 9.55 (1 H, t, *J*=6.27 Hz), 7.04 (1 H, dd, *J*=8.16, 1.88 Hz), 6.93 - 6.99 (1 H, m), 6.86 - 6.92 (1 H, m), 4.81 (1 H, dd, *J*=15.31, 7.53 Hz), 4.53 - 4.61 (1 H, m), 4.40 - 4.48 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.57 (1 H, d, *J*=15.31 Hz), 3.31 - 3.45 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.96 (3 H, s), 2.94 (3 H, s), 2.47 (1 H, brs), 1.94 - 2.08 (4 H, m), 1.71 - 1.82 (2 H, m), 1.40 - 1.50 (1 H, m). LCMS (M+H) = 516.64. HPLC 순도 : >95%.

[1593]

[1594] **실시예 161**



[1595]

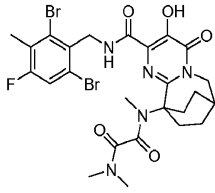
[1596] *N*-(2-((1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N',N'*-트리메틸에탄디아미드. 백색 고체 (32 mg, 40% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.14 (1 H, s), 9.58 (1 H, brs), 6.95 (1 H, d, *J*=1.53 Hz), 6.88 (1 H, dd, *J*=7.93, 1.53 Hz), 6.73 (1 H, d, *J*=7.93 Hz), 5.91 (2 H, s), 4.83 (1 H, dd, *J*=14.95, 7.32 Hz), 4.54 - 4.61 (1 H, m), 4.37 (1 H, dd, *J*=14.34, 5.80 Hz), 3.59 (1 H, d, *J*=15.26 Hz), 3.35 - 3.47 (1 H, m), 3.02 (3 H, s), 2.99 (6 H, s), 2.48 (1 H, brs), 1.95 - 2.09 (4 H, m), 1.72 - 1.85 (2 H, m), 1.43 - 1.52 (1 H, m). LCMS (M+H) = 512.12. HPLC 순도 : >95%.

[1597]

[1598] 실시예 162



[1599]

[1600] *N*-(2-((2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N,N',N'*-트리메틸에탄디아미드. EtOH (5 mL) 중 메틸 10-(((디메틸아미노)(옥소)아세틸)(메틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복실레이트 (0.10 g, 0.246 mmol), (2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸페닐)메탄아민 (0.225 g, 0.758 mmol) 및 Et₃N (0.279 mL, 2 mmol)의 용액을 환류 온도에서 48시간 동안 가열하였다. 이어서, 냉각시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 메탄올/H₂O로부터 결정화시킨 후, 표제 화합물 (0.0906 g, 0.138 mmol, 56% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

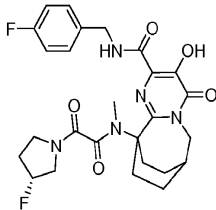
¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.18 (1 H, s), 9.08 (1 H, s), 7.32 (1 H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.96 (2 H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.78 - 4.90 (1 H, m), 3.57 - 3.72 (1 H, m), 3.36 - 3.49 (1 H, m), 2.94 (3 H, s), 2.93 (3 H, s), 2.76 (3 H, s), 2.48 - 2.54 (1 H, m), 2.34 (3 H, d, *J* = 2.1 Hz), 2.00 - 2.10 (4 H, m), 1.71 - 1.87 (2 H, m), 1.45 - 1.53 (1 H, m). LCMS (M+H):C₂₅H₂₉Br₂FN₅O₅ 에 대한 계산치: 656.05;실측치: 656.24.

[1601]

[1602] 실시예 163 내지 172를 반응식 XIX에 따라 제조할 수 있었다.

[1603] 실시예 163



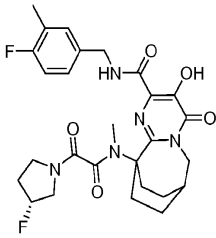
[1604]

[1605] *N*-(4-플루오로벤질)-10-((((3*R*)-3-플루오로-1-피롤리디닐)(옥소)아세틸)(메틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복시아미드. 에탄올 (2 mL) 중 에틸 10-((((3*R*)-3-플루오로-1-피롤리디닐)(옥소)아세틸)(메틸)아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복실레이트 (35 mg, 0.063 mmol)의 혼합물에 메탄올 중 2 M 디메틸아민 (0.063 mL, 0.126 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. (4-플루오로페닐)메탄아민 (0.036 mL, 0.316 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (0.044 mL, 0.316 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (17 mg, 51% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.96 (1 H, brs), 9.45 (1 H, brs), 7.34 - 7.40 (2 H, m), 6.97 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 5.32 - 5.39 (0.5 H, m), 5.20 - 5.29 (0.5 H, m), 4.76 - 4.86 (1 H, m), 4.56 - 4.67 (1 H, m), 4.40 - 4.52 (1 H, m), 3.86 - 3.93 (0.5 H, m), 3.74 - 3.82 (0.5 H, m), 3.34 - 3.71 (6 H, m), 3.03 (1.2 H, s), 3.02 (1.8 H, s), 2.49 (1 H, brs), 2.29 - 2.41 (1 H, m), 1.99 - 2.09 (4 H, m), 1.76 - 1.83 (2 H, m), 1.44 - 1.51 (1 H, m). LCMS (M+H) = 530.61. HPLC 순도 : > 95%.

[1606]

[1607] 실시예 164



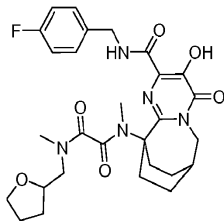
[1608]

[1609] *N*-(4-플루오로-3-메틸벤질)-10-((((3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐)(옥소)아세틸)(메틸)아미노)-3-히드록시-4-옥소-5,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. 회백색 고체 (17 mg, 50% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.17 (1 H, brs), 9.34 (1 H, brs), 7.14 - 7.23 (2 H, m), 6.91 (1 H, t), 5.32 - 5.39 (1 H, m), 5.20 - 5.29 (1 H, m), 4.75 - 4.86 (1 H, m), 4.54 - 4.63 (1 H, m), 4.37 - 4.47 (1 H, m), 3.87 - 3.93 (1 H, m), 3.75 - 3.82 (1 H, m), 3.34 - 3.71 (6 H, m), 3.03 (1 H, s), 3.02 (1 H, s), 2.49 (1 H, brs), 2.29 - 2.40 (1 H, m), 2.23 (3 H, d, *J*=1.83 Hz), 1.96 - 2.11 (4 H, m), 1.75 - 1.83 (2 H, m), 1.44 - 1.51 (1 H, m). LCMS (M+H) = 544.67. HPLC 순도 : > 95%.

[1610]

[1611] 실시예 165



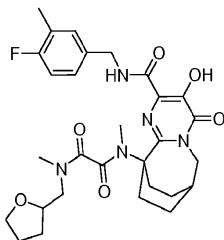
[1612]

[1613] *N*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N'*-디메틸-*N'*-(테트라히드로-2-푸라닐메틸)에탄디아미드. 회백색 고체 (7 mg, 18% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.18 (1 H, brs), 9.66 (0.4 H, brs), 9.58 (0.6 H, brs), 7.32 - 7.39 (2 H, m), 6.93 - 6.99 (2 H, m), 4.79 - 4.87 (1 H, m), 4.58 - 4.66 (1 H, m), 4.40 - 4.50 (1 H, m), 4.05 - 4.17 (1 H, m), 3.54 - 3.89 (5 H, m), 3.35 - 3.47 (2 H, m), 3.20 (0.5 H, d, *J*=2.75 Hz), 3.17 (0.5 H, d, *J*=2.75 Hz), 3.10 (1 H, s), 3.06 (1 H, s), 3.03 (2 H, s), 2.99 (1H, s), 2.98 (1 H, s), 2.49 (1 H, brs), 1.84 - 2.08 (7 H, m), 1.42 - 1.58 (2 H, m). LCMS (M+H) = 556.73. HPLC 순도 : > 95%.

[1614]

[1615] 실시예 166



[1616]

[1617] *N*-(2-((4-플루오로-3-메틸벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-*N,N'*-디메틸-*N'*-(테트라히드로-2-푸라닐메틸)에탄디아미드. 회백색 고체 (12 mg, 31% 수율).

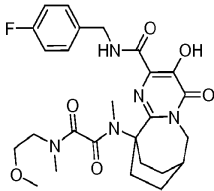
¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.29 (1 H, brs), 9.64 (0.4 H, brs), 9.56 (0.6 H, brs), 7.13 - 7.23 (2 H, m), 6.86 - 6.93 (1 H, m), 4.77 - 4.87 (1 H, m), 4.53 - 4.64 (1 H, m), 4.36 - 4.46 (1 H, m), 4.04 - 4.17 (1 H, m), 3.56 - 3.88 (5 H, m), 3.36 - 3.47 (2 H, m), 3.27 - 3.34 (0.5 H, m), 3.19 (0.5 H, dd, *J*=14.50, 2.59 Hz), 3.11 (1 H, s), 3.07 (1 H, s), 3.03 (2 H, s), 3.00 (1H, s), 2.98 (1 H, s), 2.49 (1 H, brs), 2.23 (3 H, s), 1.86 - 2.09 (7 H, m), 1.43 - 1.59 (2 H, m). LCMS (M+H) = 570.73. HPLC 순도 : > 95%.

[1618]

[1619]

실시예 167



[1620]

[1621]

N-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4H)-일)-*N'*-(2-메톡시에틸)-*N,N'*-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (9 mg, 31% 수율).

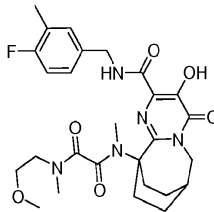
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 11.85 (1 H, brs), 9.53 - 9.66 (1 H, m), 7.30 - 7.37 (2 H, m), 6.91 - 6.98 (2 H, m), 4.75 - 4.86 (1 H, m), 4.55 - 4.64 (1 H, m), 4.38 - 4.48 (1 H, m), 3.70 - 3.81 (0.5 H, m), 3.49 - 3.66 (2.5 H, m), 3.34 - 3.45 (1 H, m), 3.33 (1.6 H, s), 3.30 (1.4 H, s), 3.04 (1.6 H, s), 2.97 (3 H, s), 2.94 (1.4 H, s), 2.47 (1 H, brs), 1.94 - 2.06 (4 H, m), 1.71 - 1.81 (4 H, m), 1.42-1.47 (1H, m). LCMS (M+H) = 530.64. HPLC 순도 : > 95%.

[1622]

[1623]

실시예 168



[1624]

[1625]

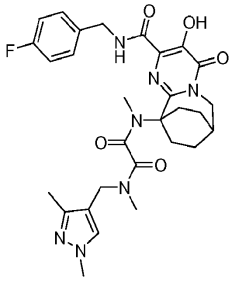
N-(2-((4-플루오로-3-메틸벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4H)-일)-*N'*-(2-메톡시에틸)-*N,N'*-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (14 mg, 48% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 11.81 (1 H, brs), 9.50 - 9.62 (1 H, m), 7.10 - 7.21 (2 H, m), 6.83 - 6.92 (1 H, m), 4.75 - 4.85 (1 H, m), 4.51 - 4.61 (1 H, m), 4.32 - 4.45 (1 H, m), 3.71 - 3.82 (0.5 H, m), 3.50 - 3.67 (2.5 H, m), 3.34 - 3.45 (1 H, m), 3.33 (1.2 H, s), 3.30 (1.8 H, s), 3.04 (1.6 H, s), 2.98 (3 H, s), 2.95 (1.4 H, s), 2.46 (1 H, brs), 2.21 (3 H, s), 1.94 - 2.07 (5 H, m), 1.69 - 1.80 (3 H, m), 1.37 - 1.51 (1 H, m). LCMS (M+H) = 544.67. HPLC 순도 : > 95%.

[1626]

[1627] 실시예 169



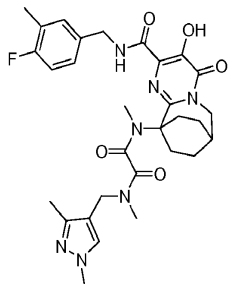
[1628]

[1629] *N-((1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-N'-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N'-디메틸에탄디아미드*. 회백색 고체 (16 mg, 42% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.05 (1 H, brs), 9.49 - 9.71 (1 H, m), 7.42 (0.5 H, s), 7.31 - 7.39 (2 H, m), 7.11 (0.5 H, s), 6.89 - 6.97 (2 H, m), 4.81 (1 H, dd, *J*=15.43, 7.40 Hz), 4.62 (1 H, dd, *J*=14.68, 6.90 Hz), 4.28 - 4.51 (2.5 H, m), 4.04 (0.5 H, d, *J*=15.31 Hz), 3.77 (1.4 H, s), 3.76 (1.6 H, s), 3.57 (1 H, d, *J*=14.56 Hz), 3.31 - 3.47 (1 H, m), 3.02 (1.4 H, s), 2.94 (1.6 H, s), 2.86 (1.6 H, s), 2.80 (1.4 H, s), 2.47 (1 H, brs), 2.22 (1.4 H, s), 2.19 (1.6 H, s), 1.93 - 2.08 (4 H, m), 1.76 - 1.81 (2 H, m), 1.41 - 1.53 (1 H, m). LCMS (M+H) = 580.76. HPLC 순도 : > 95%.

[1630]

[1631] 실시예 170



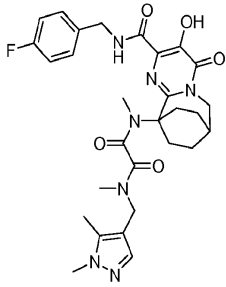
[1632]

[1633] *N-((1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-N'-(2-((4-플루오로-3-메틸벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N'-디메틸에탄디아미드*. 회백색 고체 (17 mg, 43% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.96 (1 H, brs), 9.49 - 9.60 (1 H, m), 7.47 (0.4 H, s), 7.13 - 7.21 (2 H, m), 7.11 (0.6 H, s), 6.83 - 6.91 (1 H, m), 4.81 (1 H, dd, *J*=15.43, 7.65 Hz), 4.54 - 4.62 (1 H, m), 4.26 - 4.47 (2.5 H, m), 4.02 (0.5 H, d, *J*=15.31 Hz), 3.80 (1 H, s), 3.78 (2 H, s), 3.57 (1 H, d, *J*=15.31 Hz), 3.31 - 3.44 (1 H, m), 3.02 (1 H, s), 2.94 (2 H, s), 2.86 (2 H, s), 2.81 (1 H, s), 2.47 (1 H, brs), 2.24 (1 H, s), 2.21 (2 H, s), 2.19 (3 H, d, *J*=1.76 Hz), 1.95 - 2.07 (4 H, m), 1.69 - 1.83 (2 H, m), 1.38 - 1.55 (1 H, m). LCMS (M+H) = 594.80. HPLC 순도 : > 95%.

[1634]

[1635] 실시예 171



[1636]

[1637]

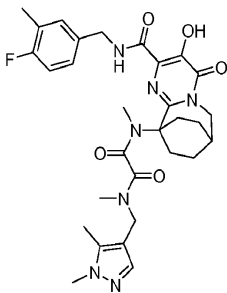
N-((1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-N'-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N'-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (8 mg, 24% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.59 (1 H, brs), 9.56 (1 H, brs), 7.52 (0.3 H, s), 7.49 (0.7 H, s), 7.36 (2 H, dd, *J*=8.39, 5.34 Hz), 6.93 - 6.99 (2 H, m), 4.80 - 4.87 (1 H, m), 4.60 - 4.69 (1 H, m), 4.33 - 4.52 (3 H, m), 3.84 (1 H, s), 3.82 (2 H, s), 3.34 - 3.48 (2 H, m), 3.03 (1 H, s), 2.95 (2 H, s), 2.89 (2 H, s), 2.81 (1 H, s), 2.50 (1 H, brs), 2.28 (1 H, s), 2.17 (2 H, s), 1.96 - 2.10 (4 H, m), 1.71 - 1.84 (2 H, m), 1.44 - 1.55 (1 H, m). LCMS (M+H) = 580.17. HPLC 순도 : > 95%.

[1638]

[1639]

실시예 172



[1640]

[1641]

N-((1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-N'-(2-((4-플루오로-3-메틸벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N'-디메틸에탄디아미드. 회백색 고체 (8 mg, 23% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.87 (1 H, brs), 9.50 - 9.57 (1 H, m), 7.51 (1 H, s), 7.48 (1 H, s), 7.13 - 7.22 (2 H, m), 6.90 (1 H, t, *J*=8.85 Hz), 4.79 - 4.87 (1 H, m), 4.56 - 4.65 (1 H, m), 4.32 - 4.48 (3 H, m), 3.83 (1 H, s), 3.81 (2 H, s), 3.34 - 3.47 (2 H, m), 3.03 (1 H, s), 2.96 (2 H, s), 2.89 (2 H, s), 2.82 (1 H, s), 2.49 (1 H, brs), 2.28 (1 H, s), 2.22 (3 H, d, *J*=1.83 Hz), 2.17 (2 H, s), 1.96 - 2.10 (4 H, m), 1.71 - 1.84 (2 H, m), 1.43 - 1.54 (1 H, m). LCMS (M+H) = 594.23. HPLC 순도 : > 95%.

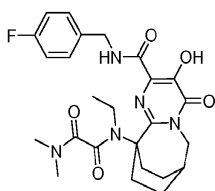
[1642]

[1643]

실시예 173을 반응식 XX에 따라 제조할 수 있었다.

[1644]

실시예 173



[1645]

[1646] *N*-에틸-*N*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N'*,*N'*-디메틸에탄디아미드. CH₂Cl₂ (5 mL) 중 2-(디메틸아미노)-2-옥소아세트산 (101 mg, 0.866 mmol)의 예비 냉각시킨 (0℃) 교반 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.083 mL, 0.953 mmol) 및 DMF 2 방울을 첨가하고, 생성된 용액을 0℃에서 1시간 동안, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 고진공하에 건조시켜, 조 산 클로라이드를 수득하였고, 이를 CH₂Cl₂ (3 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (5 mL) 중 에틸 10-(에틸아미노)-4-옥소-3-((페닐카르보닐)옥시)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.216 mmol) 및 디소프로필-에틸아민 (0.165 mL, 0.944 mmol)의 예비-교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃에 붓고, 디클로로메탄 (50 x 3)으로 추출한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 황색 오일을 수득하였고, 이를 에탄올 (2 mL)로 희석하고, 2 M 디메틸아민 (0.095 mL, 0.191 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 후속으로, (4-플루오로페닐)메탄아민 (0.054 mL, 0.477 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (0.066 mL, 0.477 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (5 mg, 11% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

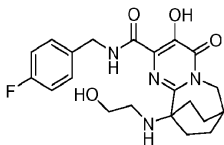
¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 12.02 (1 H, brs), 9.33 (1 H, s), 7.35 - 7.38 (2 H, m), 6.95 - 6.99 (2 H, m), 4.81 (1 H, dd, *J*=15.26, 7.63 Hz), 4.66 (1 H, dd, *J*=14.34, 7.02 Hz), 4.42 (1 H, dd, *J*=14.65, 5.80 Hz), 3.53 - 3.62 (2 H, m), 3.39 - 3.47 (1 H, m), 3.26 - 3.36 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.97 (3 H, s), 2.49 (1 H, brs), 1.94 - 2.17 (4 H, m), 1.77 - 1.84 (2 H, m), 1.44 - 1.52 (1 H, m), 1.23 (3 H, t, *J*=7.02 Hz). LCMS (M+H) = 500.08. HPLC 순도 : >95%.

[1647]

[1648] 실시예 174 내지 176을 반응식 XXI에 따라 제조할 수 있었다.

[1649] **실시예 174**



[1650]

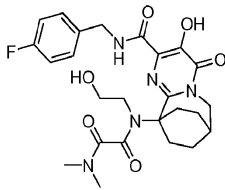
[1651] *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((2-히드록시에틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드. 메탄올 (40 mL) 중 10-아미노-*N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드 (1.00 g, 2.446 mmol)의 현탁액에 Et₃N (0.341 mL, 2.446 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 글리콜알데히드 이량체 (0.323 g, 2.69 mmol), 아세트산 (0.140 mL, 2.446 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.307 g, 4.89 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 용해시키고, 생성된 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 [용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 출발% B = 10; 최종% B = 100; 구배 시간 = 20분; 중지 시간 = 20분; 컬럼 = 선파이어 30 x 100 mm, C18, 5 μm (12.5분에 생성물 용출)], 표제 화합물을 백색 고체의 트리플루오로아세트산 염 (1.0372 g, 80% 수율)으로서 수득하였다.

LCMS (M+H): C₂₁H₂₆FN₄O₄

에 대한 계산치: 417.19; 실측치: 417.19. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ: 7.37 - 7.51 (2 H, m), 7.01 - 7.14 (2 H, m), 4.56 (2 H, s), 4.16 (2 H, d, *J* = 3.97 Hz), 3.82 - 3.92 (2 H, m), 3.23 - 3.30 (2 H, m), 2.58 (1 H, brs), 2.27 - 2.38 (2 H, m), 2.16 - 2.26 (2 H, m), 1.95 - 2.11 (2 H, m), 1.85 (2 H, ddd, *J* = 13.96, 7.32, 7.10 Hz).

[1652]

[1653] 실시예 175



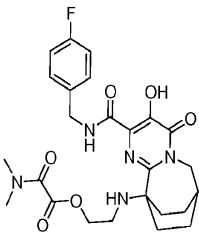
[1654]

[1655] *N*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)-*N*-(2-히드록시에틸)-*N*',*N*'-디메틸에탄디아미드. 디이소프로필 에틸아민 (0.553 mL, 3.17 mmol)을 함유하는 CH₂Cl₂ (10 mL) 중 *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((2-히드록시에틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드 (0.3358 g, 0.633 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 메틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (0.233 mL, 2.53 mmol)를 첨가하고, 황색 용액을 실온으로 점차 가온하면서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 유기상을 1 N HCl로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 황색 포말을 수득하였고, 이를 뜨거운 에탄올 (10 mL) 중에 용해시키고, 2 M 디메틸아민 (1.583 mL, 3.17 mmol)으로 처리하였다. 생성된 황색 용액을 밀봉된 튜브 내에서 18시간 동안 85°C에서 교반하였다. 용액을 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (0.1692 g, 52% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.20 (1 H, brs), 9.71 (1 H, brs), 7.34 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 6.98 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 4.69 (1 H, dd, *J*=15.56, 7.63 Hz), 4.50 - 4.57 (1 H, m), 4.37 - 4.48 (2 H, m), 3.84 - 3.91 (1 H, m), 3.75 - 3.81 (1 H, m), 3.56 - 3.70 (3 H, m), 3.41 - 3.51 (1 H, m), 2.97 (3 H, s), 2.96 (3 H, s), 2.49 (1 H, brs), 1.98 - 2.14 (3 H, m), 1.71 - 1.91 (3 H, m), 1.38 - 1.47 (1 H, m). LCMS (M+H) = 516.07. HPLC 순도 : >95%.

[1656]

[1657] 실시예 176



[1658]

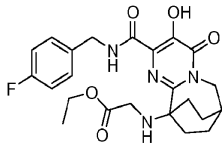
[1659] 2-((2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일)아미노)에틸 (디메틸아미노)(옥소)아세테이트. DMF (3 mL) 중 *N*-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((2-히드록시에틸)아미노)-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드 (90 mg, 0.170 mmol)의 교반 용액에 2-(디메틸아미노)-2-옥소아세트산 (59.6 mg, 0.509 mmol), 디이소프로필-에틸아민 (0.178 mL, 1.018 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (194 mg, 0.509 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (4.15 mg, 0.034 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 정제용 HPLC로 정제하고, 메탄올/물로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (37 mg, 42% 수율)을 결정성 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.50 (1 H, brs), 9.46 (1 H, brs), 7.33 - 7.38 (2 H, m), 6.97 - 7.01 (2 H, m), 4.55 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.43 - 4.48 (2 H, m), 4.10 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 3.28 (2 H, t, *J*=5.34 Hz), 3.06 (3 H, s), 2.96 (3 H, s), 2.56 (1 H, brs), 2.30 - 2.37 (2 H, m), 2.15 - 2.23 (2 H, m), 1.95 - 2.02 (2 H, m), 1.70 - 1.79 (2 H, m). LCMS (M+H) = 516.32. HPLC 순도 : >95%.

[1660]

[1661] 실시예 177을 반응식 XXII에 따라 합성할 수 있었다.

[1662] **실시예 177**



[1663]

[1664] **에틸 N-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)글리시네이트.** 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 10-아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드 (0.10 g, 0.245 mmol) 및 트리에틸아민 (0.251 mL, 1.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 여기에 에틸 2-옥소아세테이트 (0.145 mL, 0.734 mmol) (톨루엔 중 50%)를 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 아세트산 (0.2 mL, 3.49 mmol)에 이어서 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.061 g, 0.978 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 [용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 출발% B = 20; 최종% B = 100; 구배 시간 = 20분; 중지 시간 = 20분; 컬럼 = 워터스-아틀란티스 (Waters-Atlantis) 30 x 100 mm, C18, 5 μm (9.0분에 생성물 용출), 표제 화합물을 백색 포말의 트리플루오로아세트산 염 (0.0301 g, 22% 수율)으로서 수득하였다.

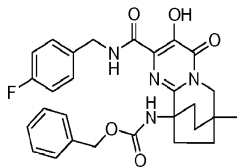
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.23 (1 H, brs), 9.07 (1 H, brs), 8.69 (1 H, t, *J* = 6.26 Hz), 7.33 (2 H, dd, *J* = 8.24, 5.49 Hz), 6.98 (2 H, t, *J* = 8.55 Hz), 4.51 (2 H, d, *J* = 6.41 Hz), 3.98 - 4.07 (4 H, m), 3.91 (2 H, s), 2.54 (1 H, brs), 2.36 - 2.51 (2 H, m), 2.18 - 2.35 (2 H, m), 1.95 - 2.08 (2 H, m), 1.64 - 1.79 (2 H, m), 1.20 (3 H, t, *J* = 7.17 Hz) LCMS (M+H): C₂₃H₂₈FN₄O₅에 대한 계산치: 459.20; 실측치: 459.04.

[1665]

[1666] 실시예 178 내지 180을 반응식 XXIII에 따라 제조할 수 있었다.

[1667] **실시예 178**



[1668]

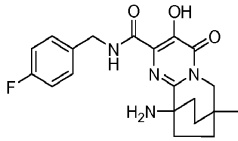
[1669] **카밤산, [2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-7-메틸-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-, 페닐메틸 에스테르.** 수율: 2% (백색 고체; C-18 정제용-HPLC 정제함).

HPLC:

체류 시간 = 2.73 분 (영역 비율 = 100%). LCMS: m/z 520.93 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 11.89 (1 H, brs) 7.60 (1 H, brs) 7.33 (3 H, brs) 7.18 (3 H, brs) 6.96 (3 H, brs) 4.91 (2 H, s) 4.41 (2 H, d, *J* = 6.10 Hz) 3.92 (2 H, brs) 2.44 (2 H, brs) 2.23 (1 H, brs) 1.98 - 2.08 (2 H, m) 1.72 (2 H, brs) 1.58 (2 H, brs) 1.11 (3 H, s).

[1670]

[1671] 실시예 179



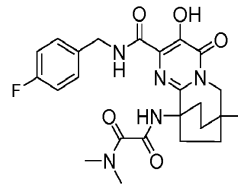
[1672]

[1673] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사아미드, 10-아미노-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-7-메틸-4-옥소-. 수율: 77% (백색 고체).

[1674]

HPLC: 체류 시간 = 1.43 분 (영역 비율 = 100%). LCMS: m/z 386.90 (M+H).

[1675] 실시예 180



[1676]

[1677] 에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-7-메틸-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸-. 수율: 30% (백색 결정성 고체; 정제용 HPLC로 정제함, C-18).

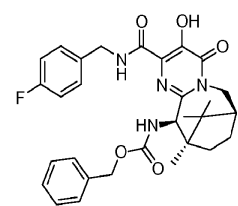
[1678]

HPLC: 체류 시간 = 8.32 분 . LCMS: m/z 485.93 (M+H) ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.95 (1 H, s) 8.59 (1 H, t, J=5.80 Hz) 8.09 (1 H, s) 7.36 (2 H, dd, J=8.55, 5.49 Hz) 6.93 - 7.02 (2 H, m) 4.55 (2 H, d, J=6.41 Hz) 3.93 (2 H, s) 3.25 - 3.29 (3 H, m) 2.87 - 2.93 (3 H, m) 2.52 (2 H, ddd, J=14.50, 9.31, 5.49 Hz) 2.04 - 2.11 (2 H, m) 1.74 - 1.79 (2 H, m) 1.58 - 1.67 (2 H, m) 1.12 (3 H, s).

[1679]

실시예 181 내지 185를 반응식 XXIV에 따라 제조할 수 있었다.

[1680] 실시예 181



[1681]

[1682] 벤질 ((7S, 10R, 11R)-2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-10,12,12-트리메틸-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아조신-11-일)카르바메이트. EtOH (25 mL) 중 에틸 (7S,10R)-11-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-10,12,12-트리메틸-4-옥소-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-4H-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복실레이트 (1.4595 g, 3.11 mmol), (4-플루오로페닐)메탄아민 (1.143 mL, 10.00 mmol) 및 Et₃N (1.394 mL, 10 mmol)의 용액을 환류 온도에서 14시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, Et₂O (100 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (1 x 25 mL), 물 (2 x 25 mL)에 이어서 염수 (25 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜, 갈색 페이스트를 수득하였다. C18-컬럼 및 40→90% 메탄올/물 (0.1% 트리플루오로아세트산)을 사용하여 생성물을 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물 (0.367 g, 0.669 mmol, 22% 수율)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

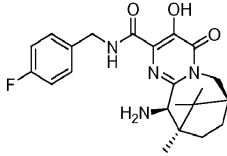
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.21 (0.3 H, brs), 12.08 (0.7 H, s), 8.24 (0.3 H, brs), 7.71 (0.7 H, t, *J* = 6.1 Hz), 7.18 - 7.38 (8 H, m), 6.92 - 7.05 (2 H, m), 4.98 - 5.21 (4 H, m), 4.52 - 4.58 (1 H, m), 4.41 - 4.47 (1 H, m), 3.67 (0.7 H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.56 (0.3 H, d, *J* = 15.6 Hz), 2.08 (0.7 H, t, *J* = 8.1 Hz), 2.01 - 2.06 (0.3 H, m), 1.73 - 1.87 (2 H, m), 1.40 - 1.49 (1 H, m), 1.37 (2 H, s), 1.28 - 1.35 (1 H, m), 1.25 (1 H, s), 1.00 (2 H, s), 0.99 (2 H, s), 0.95 (1 H, s), 0.92 (1 H, s). LCMS (M+H): C₃₀H₃₄FN₄O₅에 대한 계산치: 549.25; 실측치: 549.28. 순도: >96%.

[1683]

[1684]

실시예 182



[1685]

[1686]

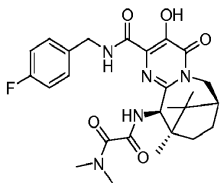
(7S, 10R, 11R)-11-아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10, 12, 12-트리메틸-4-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-4H-7, 10-메타노피리미도[1, 2-a]아조신-2-카르복사미드. EtOH (25 mL) 중 벤질 ((7S, 10R, 11R)-2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-10, 12, 12-트리메틸-4-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-4H-7, 10-메타노피리미도[1, 2-a]아조신-11-일)카르바메이트 (0.3566 g, 0.650 mmol) 및 1 N 수성 HCl (0.650 mL, 0.650 mmol)의 교반 용액에 N₂를 살포하였다. 이어서, 10% Pd/C (0.1 g, 0.094 mmol)를 첨가하고, 플라스크를 비운 후, H₂ 분위기로 3회 교체하였다. 반응물을 1 atm의 H₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 20→50% 메탄올/물 (미량의 HCl)을 사용하여 C18 컬럼 상에서 정제용 HPLC에 의해 표제 화합물을 백색 고체의 상응하는 히드로클로라이드 염 (0.2277 g, 0.505 mmol, 78% 수율)으로 정제하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.43 (1 H, brs), 9.56 (1 H, brs), 8.51 (3 H, brs), 7.20 - 7.36 (3 H, m), 6.90 (2 H, brs), 4.90 - 5.01 (1 H, m), 4.65 - 4.76 (1 H, m), 4.35 - 4.53 (2 H, m), 3.53 - 3.64 (1 H, m), 2.04 - 2.12 (1 H, m), 1.76 - 1.91 (2 H, m), 1.36 - 1.46 (1 H, m), 1.20 (3 H, brs), 1.10 (3 H, brs), 0.94 (3 H, brs). LCMS (M+H): C₂₂H₂₈FN₄O₃에 대한 계산치: 415.21; 실측치: 415.26. 순도: >97%.

[1687]

[1688]

실시예 183



[1689]

[1690]

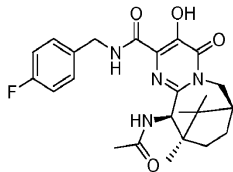
N'-((7S, 10R, 11R)-2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-10, 12, 12-트리메틸-4-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-4H-7, 10-메타노피리미도[1, 2-a]아조신-11-일)-N,N-디메틸에탄디아미드. DMF (3 mL) 중 벤질 ((7S, 10R, 11R)-2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-10, 12, 12-트리메틸-4-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-4H-7, 10-메타노피리미도[1, 2-a]아조신-11-일)카르바메이트 히드로클로라이드 염 (0.0367 g, 0.081 mmol), 2-(디메틸아미노)-2-옥소아세트산 (9.53 mg, 0.081 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (0.031 g, 0.081 mmol) 및 디소프로필-에틸아민 (0.014 mL, 0.081 mmol)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 메탄올/물 (0.1% 트리플루오로아세트산)을 사용하여 조 반응 혼합물을 정제용-HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물 (0.0301 g, 0.059 mmol, 72% 수율)을 보라색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.01 (1 H, s), 8.76 (1 H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.21 (1 H, d, *J* = 9.8 Hz), 7.36 - 7.41 (2 H, m), 6.99 - 7.05 (2 H, m), 5.27 (1 H, d, *J* = 9.8 Hz), 5.18 (1 H, dd, *J* = 15.6, 8.9 Hz), 4.50 - 4.63 (2 H, m), 3.65 (1 H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.34 (3 H, s), 2.95 (3 H, s), 2.14 (1 H, t, *J* = 8.2 Hz), 1.83 - 1.94 (1 H, m), 1.47 - 1.52 (1 H, m), 1.41 (1 H, dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz), 1.36 (3 H, s), 1.06 (1 H, dd, 9.8, 4.6 Hz), 1.03 (3 H, s), 0.97 (3 H, s). LCMS (M+H): C₂₆H₃₃FN₃O₅ 에 대한 계산치: 514.25;실측치: 514.29.

[1691]

[1692]

실시예 184



[1693]

[1694]

(7S, 10R, 11R)-11-(아세틸아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10, 12, 12-트리메틸-4-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-4H-7, 10-메타노피리미도[1, 2-a]아조신-2-카르복스아미드. CH₂Cl₂ (3 mL) 중 벤질 ((7S, 10R, 11R)-2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-10, 12, 12-트리메틸-4-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-4H-7, 10-메타노피리미도[1, 2-a]아조신-11-일)카르바메이트 히드로클로라이드 염 (0.025 g, 0.055 mmol) 및 디이소프로필-에틸아민 (0.175 mL, 1 mmol)의 교반 용액에 아세틸 클로라이드 (0.036 mL, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 2 M Me₂NH/메탄올 (1 mL)을 첨가하고, 실온에서 교반을 계속하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 메탄올/물 (0.1% 트리플루오로아세트산)을 사용하여 정제용-HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물 (0.0188 g, 0.038 mmol, 69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1695]

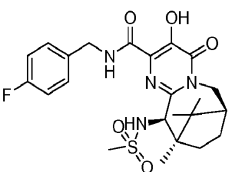
[1696]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.99 (1 H, s), 7.56 (1 H, t, *J* = 5.8 Hz), 7.33 (2 H, dd, *J* = 8.5, 5.2 Hz), 7.04 - 7.09 (2 H, m), 6.42 (1 H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.52 (1 H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.17 (1 H, dd, *J* = 15.4, 8.7 Hz), 4.54 - 4.66 (2 H, m, *J* = 14.8, 14.6, 14.6, 6.0 Hz), 3.70 (1 H, d, *J* = 15.3 Hz), 3.48 (3 H, s, CH₃OH로부터), 2.09 (1 H, t, *J* = 8.1 Hz), 1.94 (3 H, s), 1.78 - 1.87 (1 H, m), 1.41 - 1.49 (1 H, m), 1.38 (3 H, s), 1.30 - 1.37 (1 H, m), 0.99 (3 H, s), 0.95 - 0.98 (1 H, m), 0.94 (3 H, s). LCMS (M+H): C₂₄H₃₀FN₄O₄ 에 대한 계산치: 457.23;실측치: 457.27. 순도: >98%.

[1697]

[1698]

실시예 185



[1697]

[1698]

(7S, 10R, 11R)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10, 12, 12-트리메틸-11-((메틸술폰일)아미노)-4-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-4H-7, 10-메타노피리미도[1, 2-a]아조신-2-카르복스아미드. CH₂Cl₂ (3 mL) 중 벤질 ((7S, 10R, 11R)-2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-10, 12, 12-트리메틸-4-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-4H-7, 10-메타노피리미도[1, 2-a]아조신-11-일)카르바메이트 히드로클로라이드 염 (0.025 g, 0.055 mmol) 및 디이소프로필-에틸아민 (0.175 mL, 1 mmol)의 교반 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.039 mL, 0.5 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 4시간 후, 메탄올 중 2 M Me₂NH (1 mL)를 첨가하고, 실온에서 교반을 계속하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 메탄올/물 (0.1% 트리플루오로아세트산)을 사용하여 정제용-HPLC로 정제하여, 메탄올/물로부터 결정화시킨 후, 표제 화합물 (0.0186 g, 0.038 mmol, 68% 수율)을 보라색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 12.39 (1 H, s), 8.60 (1 H, brs), 7.34 (2 H, dd, *J* = 8.5, 5.2 Hz), 7.01 (2 H, t, *J* = 8.7 Hz), 6.07 (1 H, d, *J* = 9.5 Hz), 5.19 (1 H, dd, *J* = 15.6, 8.5 Hz), 4.79 (1 H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.52 - 4.65 (2 H, m), 3.63 (1 H, d, *J* = 15.6 Hz), 2.76 (3 H, s), 2.10 (1 H, t, *J* = 8.1 Hz), 1.80 - 1.89 (1 H, m), 1.43 - 1.51 (1 H, m), 1.30 - 1.35 (1 H, m), 1.29 (3 H, s), 1.04 (3 H, s), 1.01 (3 H, s), 0.96 - 1.01 (1 H, m). LCMS (M+H): C₂₃H₃₀FN₄O₅S 에 대한 계산치 : 493.19; 실측치: 493.24. 순도 : >98%.

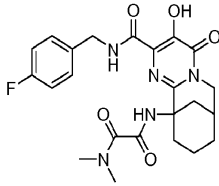
[1699]

[1700]

실시예 186 및 187을 반응식 XXV에 따라 합성할 수 있었다.

[1701]

실시예 186



[1702]

[1703]

에탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-*N,N*-디메틸-.

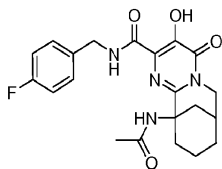
LCMS: m/z 472.20 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*)

δ ppm 11.89 (1 H, brs) 8.16 (1 H, t, *J* = 5.19 Hz) 7.65 (1 H, s) 7.32 (2 H, dd, *J* = 8.55, 5.19 Hz) 7.02 (2 H, t, *J* = 8.70 Hz) 4.58 (1 H, d, *J* = 7.02 Hz) 4.50 (1 H, d, *J* = 5.80 Hz) 4.08 - 4.14 (1 H, m) 3.97 (1 H, d, *J* = 6.10 Hz) 3.21 (3 H, s) 2.92 (3 H, s) 2.71 - 2.81 (1 H, m) 2.61 (1 H, brs) 1.95 - 2.24 (2 H, m) 1.77 - 1.87 (3 H, m) 1.66 - 1.73 (2 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 168.20, 163.35, 162.50, 161.86, 161.39, 158.31, 150.35, 146.51, 133.42, 129.77, 129.71, 125.38, 115.73, 115.57, 56.19, 50.52, 42.44, 38.22, 37.92, 36.71, 32.04, 31.33, 27.25, 20.04.

[1704]

[1705]

실시예 187



[1706]

[1707]

7,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복시아미드, 11-(아세틸아미노)-*N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. 유리질-백색 고체 (8% 수율).

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 10.70 (1 H, brs)

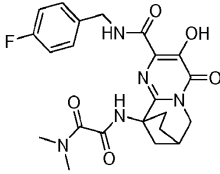
7.71 (1 H, brs) 7.29 (2 H, dd, *J* = 8.09, 5.34 Hz) 7.04 (2 H, t, *J* = 8.55 Hz) 6.07 (1 H, s) 4.62 (1 H, dd, *J* = 14.80, 5.03 Hz) 4.49 (1 H, dd, *J* = 14.80, 5.04 Hz) 4.01 - 4.10 (1 H, m) 3.94 (1 H, dd, *J* = 15.26, 6.10 Hz) 2.73 (1 H, d, *J* = 12.51 Hz) 2.55 (1 H, brs) 2.08 (1 H, d, *J* = 12.51 Hz) 1.93 - 2.02 (1 H, m) 1.86 (3 H, s) 1.78 (2 H, brs) 1.69 (2 H, brs) 1.67 (1 H, d, *J* = 4.58 Hz) ¹³C NMR (126 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 169.37 168.27, 163.47, 161.51, 158.36, 151.53, 146.33, 133.19, 133.17, 129.55, 129.48, 125.28, 115.99, 115.83, 55.72, 50.75, 42.52, 38.13, 32.55, 31.20, 27.24, 23.96, 20.15. LCMS (M+H) = 415.20. HPLC 순도 : >98%.

[1708]

[1709]

실시예 188 내지 196를 반응식 XXVI에 따라 합성할 수 있었다.

[1710] 실시예 188



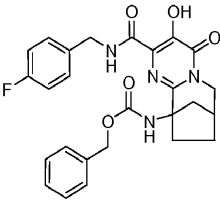
[1711]

[1712] 에탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4H)-일]-*N,N*-디메틸-

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.60 (m, 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 4 H), 2.55 (d, *J*=11.62 Hz, 1 H), 2.75 (br s, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 3.79 (m, 2 H), 4.51 (m, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 9.09 (s, 1 H), 9.50 (t, *J*=6.44 Hz, 1 H), 11.84 (s, 1 H).

[1713]

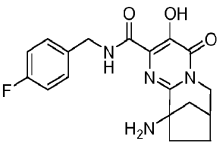
[1714] 실시예 189



[1715]

[1716] 카바산, [2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4H)-일]-, 페닐메틸 에스테르. LCMS 체류 시간 = 1.910분. LCMS (4.6 x 30 mm, 5- μ m 루나 C18 컬럼 장착), 이동상 A = 10:90 아세트오니트릴/물 중 0.5% 트리플루오로아세트산; 이동상 B = 90:10 아세트오니트릴/물 중 0.5% 트리플루오로아세트산; 구배 = 0 → 100% 이동상 B (2분에 걸쳐), 4 ml/분의 유속.

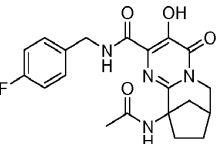
[1717] 실시예 190



[1718]

[1719] 7,10-메타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, 10-아미노-*N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. LCMS 체류 시간 = 1.18분. LCMS (4.6 x 30 mm, 5- μ m 루나 C18 컬럼 장착), 이동상 A = 10:90 아세트오니트릴/물 중 0.5% 트리플루오로아세트산; 이동상 B = 90:10 아세트오니트릴/물 중 0.5% 트리플루오로아세트산; 구배 = 0 → 100% 이동상 B (2분에 걸쳐), 4 ml/분의 유속.

[1720] 실시예 191



[1721]

[1722] 7,10-메타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, 10-(아세틸아미노)-*N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-.

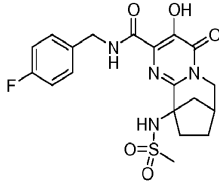
¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 11.92 (1 H, s), 7.56 (1 H, t, J=5.19 Hz), 7.28 - 7.36 (2 H, m), 7.02 - 7.09 (2 H, m), 6.41 (1 H, br s), 4.49 - 4.65 (2 H, m), 3.93 - 3.99 (1 H, m), 3.83 - 3.90 (1 H, m), 2.75 - 2.83 (1 H, m), 2.56 (1 H, dd, J=11.90, 5.49 Hz), 2.40 (1 H, dt, J=12.74, 5.95 Hz), 2.18 - 2.30 (2 H, m), 1.91 - 1.99 (1 H, m), 1.90 (3 H, s), 1.60 - 1.66 (1 H, m). LCMS = 401.19 (M+H). HPLC: >97%.

[1723]

[1724]

실시예 192



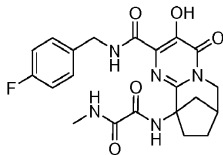
[1725]

[1726]

7,10-메타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[(메틸술폰닐)아미노]-4-옥소-. LCMS 체류 시간 = 1.60분. LCMS (4.6 x 30 mm, 5- μ m 루나 C18 컬럼 장착), 이동상 A = 10:90 아세토니트릴/물 중 0.5% 트리플루오로아세트산; 이동상 B = 90:10 아세토니트릴/물 중 0.5% 트리플루오로아세트산; 구배 = 0 → 100% 이동상 B (2분에 걸쳐), 4 ml/분의 유속.

[1727]

실시예 193



[1728]

[1729]

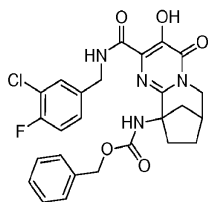
에탄디아미드, N-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N'-메틸-.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.09 (1 H, s), 8.86 (1 H, s), 7.87 (1 H, t, J=5.65 Hz), 7.32 - 7.39 (3 H, m), 7.01 - 7.09 (2 H, m), 4.54 - 4.64 (2 H, m), 3.97 - 4.03 (1 H, m), 3.83 - 3.91 (1 H, m), 2.88 (3 H, d, J=5.19 Hz), 2.80 - 2.86 (2 H, m), 2.53 - 2.62 (1 H, m), 2.24 - 2.35 (1 H, m), 2.03 (1 H, d, J=10.99 Hz), 1.93 - 2.01 (1 H, m), 1.65 - 1.72 (1 H, m). LCMS 444.17 (M+H). HPLC 순도: >97%.

[1730]

[1731]

실시예 194



[1732]

[1733]

카바산, [2-[[[(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-, 페닐메틸 에스테르. HPLC: 체류 시간 = 2.90분 (100%). 출발%B = 0%, 최종%B = 100%. 구배 시간 = 4분, 총 시간 = 5분, 유속 = 4분, 파장 = 254 nm. 용매 A = 10% CH₃CN - 90% H₂O - 0.1% 트리플루오로아세트산. 용매 B = 90% CH₃CN - 10% H₂O - 0.1% 트리플루오로아세트산. 컬럼 = YMC ODS-AQ 4.6 x 50 mm, 3 μ m. LC/MS : 527.26 (M+H). 출발%B = 0%, 최종%B = 100%. 구배 시간 = 4분, 총 시간 = 5분. 유속 = 4분, 파장 = 220 nm. 용매 A = 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10 mM 암모늄 아세테이트. 용매 B = 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10 mM 암모늄 아세테이트. 컬럼 = 엑스테라 (등록상표) 3.0

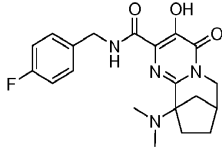
x 50 mm, 7 μm.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.94 (1 H, br s), 7.82 (1 H, br), 7.26 - 7.43 (5 H, m), 6.92 - 7.16 (3 H, m), 5.96 (1 H, br), 5.00 (2 H, br), 4.50 (1 H, dd, J=15.11, 6.26 Hz), 4.33 (1 H, m), 3.76 - 4.02 (2 H, m), 2.79 (1 H, br), 2.52 (1 H, br), 2.10 - 2.41 (2 H, m), 1.98 (1 H, m), 1.61 (1 H, m).

[1734]

[1735]

실시예 195



[1736]

[1737]

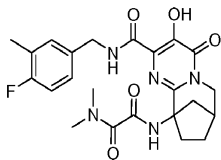
7,10-메타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드, 10-(디메틸아미노)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-3-히드록시-4-옥소-. HPLC: 체류 시간 = 1.49분 (98.7%). 컬럼 = YMC ODS-AQ 4.6 x 50 mm, 3 μm. HPLC: 체류 시간 = 4.62분 (98.6%). 출발%B = 0%, 최종%B = 100%. 구배 시간 = 23분, 총 시간 = 25분. 유속 = 2분, 파장 = 254 nm. 용매 A = 10% CH₃CN - 90% H₂O - 0.1% 트리플루오로아세트산. 용매 B = 90% CH₃CN - 10% H₂O - 0.1% 트리플루오로아세트산. 컬럼 = 엑스테라 (등록상표) MS C-18, 4.6 x 50 mm, 5 μm. LC/MS: 387.29 (M+H). 컬럼 = 엑스테라 (등록상표) 3.0 x 50 mm, 7 μm.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.42 - 7.49 (2 H, m), 7.06 - 7.15 (2 H, m), 4.65 - 4.71 (1 H, m), 4.52 - 4.60 (1 H, m), 4.00 - 4.06 (1 H, m), 3.84 - 3.91 (1 H, m), 3.06 (3 H, br), 2.99 (4 H, br), 2.50 - 2.59 (1 H, m), 2.42 - 2.50 (1 H, m), 2.31 - 2.43 (1 H, m), 2.25 (1 H, d, J=10.99 Hz), 2.08 - 2.17 (1 H, m), 1.73 - 1.86 (1 H, m).

[1738]

[1739]

실시예 196



[1740]

[1741]

에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라하이드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸-.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 4.35 - 4.52 (m, 2 H), 3.71 - 3.83 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.71 - 2.78 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.06 (s, 4 H), 1.23 - 1.29 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 472.2. HPLC 순도 : 99%.

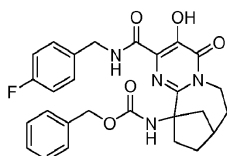
[1742]

[1743]

실시예 197 내지 211을 반응식 XXVIII에 따라 합성할 수 있었다.

[1744]

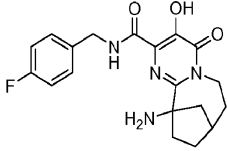
실시예 197



[1745]

[1746] 카팜산, [2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-, 페닐메틸 에스테르. HPLC: 체류 시간 = 2.91 분 (100%). 컬럼 = YMC ODS-AQ 4.6 x 50 mm, 3 μm. 체류 시간 = 11.56 분 (97.8%). 컬럼 = 엑스테라 (등록상표) MS C-18, 4.6 x 50 mm, 5 μm. LC/MS: 507.10 (M+H). 컬럼 = 페노메넥스 (Phenomenex) 4.6 x 30 mm, 10 μ.

[1747] 실시예 198



[1748]

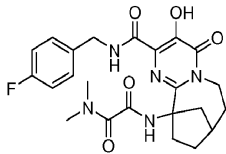
[1749] 8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, 11-아미노-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. HPLC: 체류 시간 = 1.51 분 (98.9%). 컬럼 = YMC ODS-AQ 4.6 x 50 mm, 3 μm. HPLC: 체류 시간 = 3.73 분 (99.2%). 컬럼 = 엑스테라 (등록상표) MS C-18, 4.6 x 50 mm, 5 μm. LC/MS: 373.40 (M+H). 컬럼 = 페노메넥스 4.6 x 30 mm, 10 μ.

¹H NMR

(500 MHz, MeOD) δ ppm 7.45 (2 H, br), 7.06 (2 H, br), 5.37 (1 H, br), 4.67 (1 H, br), 3.59 - 3.72 (1 H, m), 3.02 (1 H, br), 2.73 (2 H, br), 2.34 (2 H, br), 2.04 - 2.18 (1 H, m), 1.97 (2 H, br), 1.71 (1 H, br), 1.31 (1 H, br).

[1750]

[1751] 실시예 199



[1752]

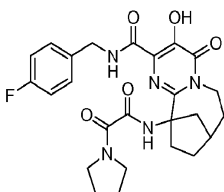
[1753] 에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸-. HPLC: 체류 시간 = 2.12분 (100%). 컬럼 = YMC ODS-AQ 4.6 x 50 mm, 3 μm. HPLC: 체류 시간 = 분 (100%). 컬럼 = 엑스테라 (등록상표) MS C-18, 4.6 x 50 mm, 5 μm. LC/MS: 742.41 (M+H). 컬럼 = 페노메넥스 4.6 x 30 mm, 10 μ.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.08 (1 H, s), 8.72 (1 H, t,

J=5.80 Hz), 8.27 (1 H, s), 7.36 (2 H, dd, J=8.55, 5.49 Hz), 7.01 (2 H, t, J=8.70 Hz), 5.50 (1 H, dt, J=15.34, 3.78 Hz), 4.49 - 4.60 (2 H, m), 3.49 (1 H, t, J=14.04 Hz), 3.29 (3 H, s), 2.91 (3 H, s), 2.64 (1 H, q, J=5.90 Hz), 2.53 - 2.61 (1 H, m), 2.43 - 2.52 (2 H, m), 2.27 - 2.38 (1 H, m), 1.78 - 1.92 (3 H, m), 1.60 (1 H, t, J=14.04 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.22, 163.72, 163.29, 161.86, 161.33, 159.54, 152.06, 146.81, 133.74, 133.71, 129.95, 129.89, 123.78, 115.57, 115.40, 66.66, 44.27, 42.49, 40.02, 38.16, 37.19, 36.36, 35.21, 32., 30.24.

[1754]

[1755] 실시예 200



[1756]

[1757] 8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, 11-[[[1,2-디옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]아미노]-N-

[*(4-플루오로페닐)메틸*]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소. 회백색 결정성 고체 (27% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ ppm 11.99 (1 H, s), 9.47 (1 H, s), 8.31 (1 H, t, *J*=5.80 Hz), 7.39 (2 H, dd, *J*=8.39, 5.34 Hz), 7.01 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 5.50 (1 H, ddd, *J*=15.41, 3.51, 3.36 Hz), 4.51 - 4.64 (2 H, m), 3.83 - 3.99 (2 H, m), 3.34 - 3.56 (3 H, m), 2.61 - 2.76 (3 H, m), 2.37 - 2.48 (1 H, m), 2.26 - 2.37 (1 H, m), 1.78 - 1.99 (5 H, m), 1.55 - 1.70 (3 H, m).

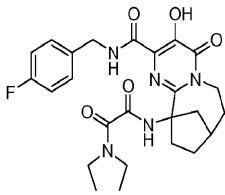
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 167.97, 163.37, 161.42, 160.33, 159.82, 159.48, 152.62, 146.87, 133.38, 133.35, 130.05, 129.99, 123.34, 115.67, 115.50, 66.07, 48.55, 47.92, 43.08, 42.63, 40.24, 37.53, 34.18, 32.57, 30.31, 26.85, 23.50.

LC/MS (M+H) = 498.46. HPLC 순도 >97%.

[1758]

[1759]

실시예 201



[1760]

[1761]

8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, 11-[[1,2-디옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소. 백색 결정성 고체 (31% 수율).

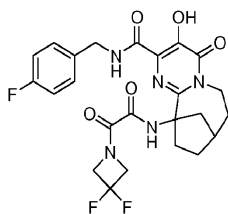
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

ppm 12.08 (1 H, brs), 8.81 (1 H, t, *J*=5.95 Hz), 8.25 (1 H, s), 7.36 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 6.96 - 7.03 (2 H, m), 5.50 (1 H, dt, *J*=15.56, 3.66 Hz), 4.49 - 4.59 (2 H, m), 3.62 (2 H, q, *J*=7.32 Hz), 3.44 - 3.52 (1 H, m), 3.23 - 3.37 (2 H, m), 2.64 (1 H, q, *J*=5.60 Hz), 2.52 - 2.61 (1 H, m), 2.43 - 2.52 (2 H, m), 2.26 - 2.39 (1 H, m), 1.79 - 1.93 (3 H, m), 1.60 (1 H, t, *J*=13.73 Hz), 1.25 (3 H, t, *J*=6.87 Hz), 1.13 (2 H, t, *J*=7.17 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.25, 163.38, 163.27, 162.03, 161.33, 159.56, 152.08, 146.81, 133.76, 133.73, 129.91, 129.84, 123.82, 115.58, 115.41, 66.62, 44.27, 43.19, 42.50, 41.48, 40.01, 37.18, 35.22, 32.55, 30.25, 14.73, 12.48. LC/MS (M+H) = 500.15. HPLC 순도 >97%.

[1762]

[1763]

실시예 202



[1764]

[1765]

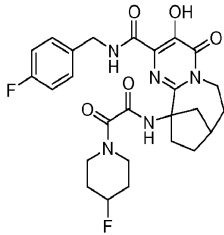
8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, 11-[[2-(3,3-디플루오로-1-아제티디닐)-1,2-디옥소에틸]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소. 회백색 결정성 고체 (21% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.04 (1 H, s), 9.97 (1 H, s), 7.91 (1 H, t, *J*=5.65 Hz), 7.39 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 7.00 - 7.06 (2 H, m), 5.52 (1 H, dt, *J*=15.34, 3.62 Hz), 4.92 (2 H, t, *J*=11.75 Hz), 4.60 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.37 (2 H, td, *J*=11.75, 3.66 Hz), 3.49 (1 H, t, *J*=13.89 Hz), 2.84 (1 H, td, *J*=6.49, 5.34 Hz), 2.64 - 2.73 (2 H, m), 2.42 - 2.53 (1 H, m), 2.22 (1 H, ddd, *J*=15.18, 9.00, 8.77 Hz), 1.79 - 1.94 (2 H, m), 1.62 (1 H, t, *J*=14.19 Hz), 1.57 (1 H, brs). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 167.72, 163.47, 161.52, 159.53, 159.32, 156.88, 152.48, 147.16, 133.01, 132.99, 130.14, 130.07, 122.89, 117.77, 115.83, 115.65, 115.60, 65.88, 65.64, 65.48, 65.41, 61.56, 61.32, 61.08, 42.88, 42.29, 40.42, 37.80, 33.58, 32.49, 30.32. LC/MS (M+H) = 520.2. HPLC 순도 >97%.

[1766]

[1767]

실시예 203



[1768]

[1769]

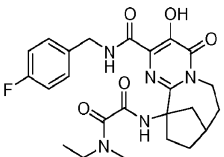
8, 11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-(4-플루오로-1-피페리디닐)-1,2-디옥소에틸]아미노]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. 회백색 결정성 고체 (23% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.11 (1 H, brs), 8.64 - 8.84 (1 H, m), 8.33 (1 H, s), 7.35 (2 H, ddd, *J*=8.62, 5.42, 3.05 Hz), 6.97 - 7.04 (2 H, m), 5.50 (1 H, dt, *J*=15.56, 3.66 Hz), 5.29 (1 H, s), 4.82 - 4.98 (1 H, m), 4.48 - 4.60 (2 H, m), 4.06 - 4.18 (1 H, m), 3.77 - 3.91 (1 H, m), 3.65 - 3.75 (1 H, m), 3.49 (1 H, td, *J*=14.19, 6.41 Hz), 3.30 - 3.44 (1 H, m), 2.61 - 2.69 (1 H, m), 2.48 - 2.59 (2 H, m), 2.38 - 2.48 (1 H, m), 2.25 - 2.38 (1 H, m), 1.79 - 1.99 (6 H, m), 1.60 - 1.67 (1 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.26, 168.18, 163.28, 162.59, 162.33, 162.03, 161.43, 161.33, 159.53, 159.51, 152.01, 151.96, 146.90, 146.86, 133.77, 133.74, 133.62, 133.60, 130.00, 129.97, 129.93, 129.90, 123.82, 123.68, 115.62, 115.58, 115.45, 115.41, 87.71, 86.35, 66.74, 66.67, 53.53, 44.47, 44.05, 42.60, 42.53, 42.09, 40.13, 39.99, 39.03, 38.99, 38.84, 38.81, 37.38, 37.03, 35.27, 35.22, 32.55, 32.52, 32.02, 31.86, 31.83, 31.66, 30.92, 30.81, 30.75, 30.65, 30.33, 30.17. LC/MS (M+H) = 530.57. HPLC 순도 >97%.

[1770]

[1771]

실시예 204



[1772]

[1773]

에탄디아미드, N-에틸-N'-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N-메틸-. 백색 결정성 고체 (11% 수율).

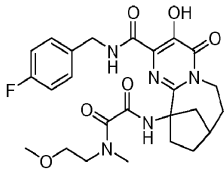
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ ppm 12.09 (1 H, s), 8.71 - 8.84 (1 H, m), 8.09 - 8.37 (1 H, m), 7.33 - 7.39 (2 H, m), 6.97 - 7.04 (2 H, m), 5.50 (1 H, dd, *J*=15.56, 3.36 Hz), 4.49 - 4.59 (2 H, m), 3.56 - 3.71 (1 H, m), 3.48 (1 H, t, *J*=14.34 Hz), 3.35 (1 H, q, *J*=7.32 Hz), 2.84 - 3.27 (3 H, m), 2.60 - 2.67 (1 H, m), 2.40 - 2.59 (3 H, m), 2.25 - 2.38 (1 H, m), 1.77 - 1.92 (3 H, m), 1.58 - 1.65 (1 H, m), 1.09 - 1.27 (3 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.25, 168.20, 163.82, 163.30, 163.27, 163.08, 162.04, 161.80, 161.35, 161.32, 159.55, 152.12, 152.00, 146.81, 133.81, 133.67, 130.00, 129.93, 129.87, 129.81, 123.84, 123.75, 115.57, 115.41, 66.72, 66.55, 45.59, 44.40, 44.12, 43.93, 42.57, 42.44, 40.06, 40.00, 37.24, 37.15, 35.59, 35.33, 35.07, 33.60, 32.55, 30.27, 30.24, 14.06, 11.74. LC/MS (M+H) = 486.25. HPLC 순도 >97%.

[1774]

[1775]

실시예 205



[1776]

[1777]

에탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸-. 백색 결정성 고체 (12% 수율).

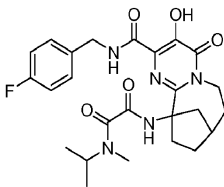
¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 12.09 (1 H, brs), 8.71 - 8.77 (1 H, m), 8.23 - 8.33 (1 H, m), 7.32 - 7.40 (2 H, m), 6.97 - 7.04 (2 H, m), 5.45 - 5.54 (1 H, m), 4.50 - 4.59 (2 H, m), 3.90 (1 H, ddd, *J*=14.65, 6.87, 4.43 Hz), 3.73 - 3.79 (1 H, m), 3.55 - 3.62 (1 H, m), 3.43 - 3.55 (3 H, m), 3.33 (2 H, s), 3.32 - 3.33 (1 H, m), 2.95 (2 H, s), 2.59 - 2.67 (1 H, m), 2.52 - 2.59 (1 H, m), 2.42 - 2.51 (2 H, m), 2.26 - 2.38 (1 H, m), 1.78 - 1.92 (3 H, m), 1.58 - 1.65 (1 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.22, 168.20, 164.30, 163.72, 163.33, 163.30, 161.75, 161.65, 161.34, 159.55, 152.09, 152.02, 146.85, 146.81, 133.76, 133.73, 129.97, 129.94, 129.91, 129.87, 123.80, 123.74, 115.59, 115.42, 71.39, 70.03, 66.59, 66.57, 59.06, 59.01, 50.27, 48.92, 44.26, 44.14, 42.52, 42.50, 40.06, 40.02, 37.67, 37.24, 37.20, 35.42, 35.21, 35.11, 32.54, 30.28, 30.24. LC/MS (M+H) = 516.31. HPLC 순도 >97%.

[1778]

[1779]

실시예 206



[1780]

[1781]

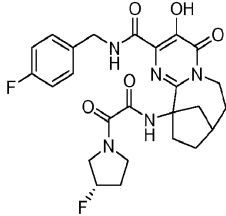
에탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-*N*-메틸-*N*-(1-메틸에틸)-. 회백색 결정성 고체 (9% 수율).

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 12.12 (1 H, brs), 8.83 - 9.07 (1 H, m), 7.62 - 8.12 (1 H, m), 7.31 - 7.40 (2 H, m), 6.95 - 7.03 (2 H, m), 5.45 - 5.54 (1 H, m), 4.55 - 4.65 (1 H, m), 4.54 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 3.42 - 3.53 (2 H, m), 2.69 - 3.08 (3 H, m), 2.61 - 2.68 (1 H, m), 2.40 - 2.60 (3 H, m), 2.24 - 2.40 (1 H, m), 1.78 - 1.94 (2 H, m), 1.58 - 1.66 (1 H, m), 1.10 - 1.25 (6 H, m). LC/MS (M+H) = 500.5. HPLC 순도 >97%.

[1782]

[1783] 실시예 207



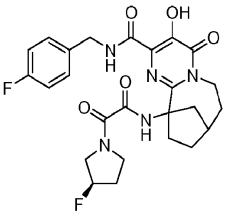
[1784]

[1785] 8, 11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3S)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1,2-디옥소에틸]아미노]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. 연한 핑크색 결정성 고체 (18% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.97 - 12.04 (1 H, m), 9.55 - 9.90 (1 H, m), 8.11 - 8.23 (1 H, m), 7.37 - 7.43 (2 H, m), 7.03 (2 H, td, *J*=8.70, 2.44 Hz), 5.51 (1 H, dt, *J*=15.56, 3.66 Hz), 5.17 - 5.38 (1 H, m), 4.52 - 4.66 (2 H, m), 4.30 - 4.51 (1 H, m), 3.89 - 4.03 (1 H, m), 3.72 - 3.89 (1 H, m), 3.43 - 3.68 (2 H, m), 2.72 - 2.85 (1 H, m), 2.63 - 2.72 (2 H, m), 2.39 - 2.52 (1 H, m), 2.22 - 2.39 (2 H, m), 1.93 - 2.14 (1 H, m), 1.79 - 1.93 (2 H, m), 1.59 - 1.67 (2 H, m). LC/MS (M+H) = 516.19. HPLC 순도 >97%.

[1786]

[1787] 실시예 208



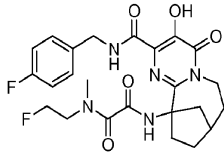
[1788]

[1789] 8, 11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1,2-디옥소에틸]아미노]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. 연한 보라색 결정성 고체 (13% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.01 (1 H, brs), 9.55 - 9.89 (1 H, m), 8.11 - 8.24 (1 H, m), 7.37 - 7.43 (2 H, m), 6.97 - 7.06 (2 H, m), 5.52 (1 H, ddd, *J*=15.41, 3.51, 3.36 Hz), 5.17 - 5.38 (1 H, m), 4.52 - 4.66 (2 H, m), 4.31 - 4.51 (1 H, m), 3.89 - 4.04 (1 H, m), 3.73 - 3.89 (1 H, m), 3.41 - 3.69 (2 H, m), 2.62 - 2.87 (3 H, m), 2.39 - 2.52 (1 H, m), 2.22 - 2.40 (2 H, m), 1.93 - 2.14 (1 H, m), 1.78 - 1.93 (2 H, m), 1.58 - 1.67 (2 H, m). LC/MS (M+H) = 516.53. HPLC 순도 >97%.

[1790]

[1791] 실시예 209



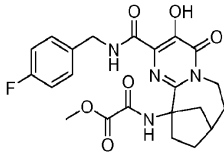
[1792]

[1793] 에탄디아미드, *N*-(2-플루오로에틸)-*N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4*H*-피리미도[1,2-*a*]아조신-11(6*H*)-일]-*N*-메틸. 연한 보라색 결정성 고체 (31% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.06 (1 H, brs), 8.41 - 8.75 (2 H, m), 7.29 - 7.43 (2 H, m), 6.95 - 7.07 (2 H, m), 5.49 (1 H, brs), 4.43 - 4.74 (3 H, m), 3.88 - 4.16 (1 H, m), 3.87 - 4.16 (1 H, m), 3.42 - 3.77 (1 H, m), 3.35 - 3.41 (1 H, m), 2.96 - 3.04 (2 H, m), 2.27 - 2.71 (4 H, m), 1.71 - 1.96 (2 H, m), 1.58 (4 H, brs).
LC/MS (M+H) = 504.18. HPLC 순도 >97%.

[1794]

[1795] 실시예 210



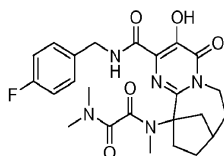
[1796]

[1797] 아세트산, [[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4*H*-피리미도[1,2-*a*]아조신-11(6*H*)-일]아미노]옥소-, 메틸 에스테르. 연한 보라색 고체 (58% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.07 (1 H, s), 9.66 (1 H, s), 7.69 (1 H, t, *J*=5.80 Hz), 7.37 - 7.41 (2 H, m), 7.02 - 7.08 (2 H, m), 5.53 (1 H, dt, *J*=15.49, 3.85 Hz), 4.61 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 3.83 (3 H, s), 3.47 - 3.55 (1 H, m), 2.90 (1 H, ddd, *J*=12.89, 6.79, 1.68 Hz), 2.66 - 2.75 (2 H, m), 2.48 - 2.59 (1 H, m), 2.22 (1 H, ddd, *J*=15.11, 9.00, 8.85 Hz), 1.86 - 1.95 (1 H, m), 1.77 - 1.85 (1 H, m), 1.49 - 1.56 (2 H, m). LC/MS (M+H) = 458.88.
HPLC 순도 >87%.

[1798]

[1799] 실시예 211



[1800]

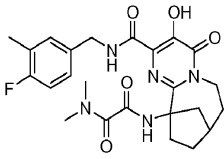
[1801] 에탄디아미드, *N*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4*H*-피리미도[1,2-*a*]아조신-11(6*H*)-일]-*N,N',N'*-트리메틸-. 백색 결정성 고체 (4% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.35 - 12.54 (1 H, m), 9.72 - 9.91 (1 H, m), 7.33 - 7.41 (2 H, m), 6.91 - 7.00 (2 H, m), 5.46 (1 H, dt, *J*=15.03, 3.78 Hz), 4.44 - 4.64 (2 H, m), 3.46 (1 H, t, *J*=13.58 Hz), 3.01 - 3.06 (3 H, m), 2.98 - 3.01 (3 H, m), 2.94 - 2.98 (3 H, m), 2.59 - 2.67 (1 H, m), 2.42 - 2.53 (1 H, m), 2.29 (1 H, dd, *J*=11.60, 6.71 Hz), 2.08 - 2.20 (1 H, m), 1.78 - 1.90 (3 H, m), 1.57 - 1.63 (2 H, m). LC/MS (M+H) = 486.48. HPLC 순도 >97%.

[1802]

[1803] 실시예 212 내지 216을 반응식 XXIX에 따라 합성할 수 있었다.

[1804] 실시예 212



[1805]

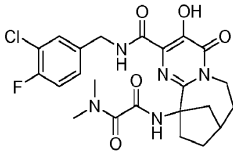
[1806] 예탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-*N,N*-디메틸-. 백색 결정성 고체 (46% 수율).

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ ppm 12.11 (1 H, s), 8.71 (1 H, t, *J*=5.95 Hz), 8.26 (1 H, s), 7.13 - 7.21 (2 H, m), 6.94 (1 H, t, *J*=8.85 Hz), 5.50 (1 H, dt, *J*=15.26, 3.66 Hz), 4.50 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 3.48 (1 H, t, *J*=13.89 Hz), 3.28 (3 H, s), 2.91 (3 H, s), 2.64 (1 H, q, *J*=5.29 Hz), 2.50 - 2.60 (1 H, m), 2.42 - 2.50 (2 H, m), 2.27 - 2.39 (1 H, m), 2.25 (3 H, s), 1.78 - 1.93 (3 H, m), 1.57 (1 H, brs). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.16, 163.66, 161.81, 161.78, 159.86, 159.57, 152.03, 146.81, 133.39, 133.36, 131.34, 131.30, 127.11, 127.05, 125.07, 124.94, 123.82, 115.18, 115.00, 66.65, 44.23, 42.50, 40.04, 38.19, 37.20, 36.40, 35.17, 32.53, 30.26, 14.66, 14.64. LC/MS (M+H) = 486.28. HPLC 순도 >97%.

[1807]

[1808] 실시예 213



[1809]

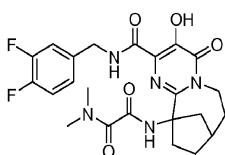
[1810] 예탄디아미드, *N'*-[2-[[[(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-*N,N*-디메틸-. 회백색 결정성 고체 (62% 수율).

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 11.97 (1 H, s), 8.86 (1 H, t, *J*=5.95 Hz), 8.09 (1 H, s), 7.44 (1 H, dd, *J*=7.02, 2.14 Hz), 7.26 - 7.29 (1 H, m), 7.09 (1 H, t, *J*=8.70 Hz), 5.50 (1 H, dt, *J*=15.56, 3.81 Hz), 4.45 - 4.56 (2 H, m), 3.44 - 3.54 (1 H, m), 3.28 (3 H, s), 2.94 (3 H, s), 2.64 (1 H, q, *J*=5.59 Hz), 2.48 - 2.60 (2 H, m), 2.40 - 2.47 (1 H, m), 2.26 - 2.37 (1 H, m), 1.81 - 1.94 (3 H, m), 1.59 - 1.66 (1 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.28, 163.88, 161.88, 159.46, 158.62, 156.64, 152.13, 146.85, 135.14, 135.11, 130.52, 128.15, 128.09, 123.68, 121.13, 120.99, 116.77, 116.60, 66.71, 44.32, 42.09, 40.03, 38.14, 37.19, 36.34, 35.23, 32.55, 30.23. LC/MS (M+H) = 506.19. HPLC 순도 >97%.

[1811]

[1812] 실시예 214



[1813]

[1814] 예탄디아미드, *N'*-[2-[[[(3,4-디플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소

-8, 11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸. 연한 황색 결정성 고체 (61% 수율).

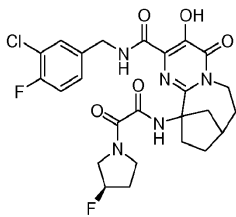
¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 11.98 (1 H, s), 8.82 (1 H, t, *J*=5.34 Hz), 8.15 (1 H, s), 7.21 - 7.29 (1 H, m), 7.05 - 7.16 (2 H, m), 5.45 - 5.55 (1 H, m), 4.46 - 4.57 (2 H, m), 3.49 (1 H, t, *J*=14.34 Hz), 3.29 (3 H, s), 2.95 (3 H, s), 2.61 - 2.69 (1 H, m), 2.42 - 2.61 (3 H, m), 2.26 - 2.39 (1 H, m), 1.79 - 1.94 (3 H, m), 1.60 - 1.67 (1 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.28, 163.88, 161.92, 159.50, 152.11, 151.44, 151.34, 150.93, 150.83, 149.46, 149.36, 148.96, 148.86, 146.84, 135.02, 134.98, 134.95, 124.33, 124.30, 124.28, 124.25, 123.69, 117.43, 117.40, 117.29, 117.26, 66.69, 44.32, 42.23, 40.04, 38.18, 37.17, 36.31, 35.24, 32.52, 30.24. LC/MS (M+H) = 490.26. HPLC 순도 >95%.

[1815]

[1816]

실시예 215



[1817]

[1818]

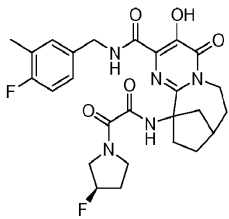
8, 11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리딘]일]-1,2-디옥소에틸]아미노]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. 희백색 결정성 고체 (54% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.84 - 11.90 (1 H, m), 9.49 - 9.90 (1 H, m), 8.17 - 8.31 (1 H, m), 7.46 - 7.54 (1 H, m), 7.27 - 7.33 (1 H, m), 7.08 - 7.14 (1 H, m), 5.51 (1 H, dt, *J*=15.49, 3.70 Hz), 5.18 - 5.39 (1 H, m), 4.48 - 4.65 (2 H, m), 4.30 - 4.48 (1 H, m), 3.56 - 4.05 (3 H, m), 3.46 - 3.55 (1 H, m), 2.64 - 2.86 (3 H, m), 2.39 - 2.52 (1 H, m), 2.23 - 2.40 (2 H, m), 1.79 - 1.94 (3 H, m), 1.60 - 1.67 (2 H, m). LC/MS (M+H) = 550.23. HPLC 순도 >95%.

[1819]

[1820]

실시예 216



[1821]

[1822]

8, 11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리딘]일]-1,2-디옥소에틸]아미노]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. 백색 결정성 고체 (44% 수율).

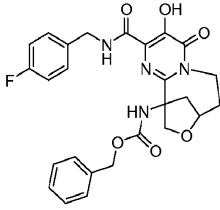
¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.02 - 12.07 (1 H, m), 9.54 - 9.89 (1 H, m), 8.09 - 8.22 (1 H, m), 7.18 - 7.24 (2 H, m), 6.91 - 6.99 (1 H, m), 5.51 (1 H, dt, *J*=15.49, 3.70 Hz), 5.17 - 5.38 (1 H, m), 4.48 - 4.62 (2 H, m), 4.31 - 4.48 (1 H, m), 3.54 - 4.03 (3 H, m), 3.46 - 3.54 (1 H, m), 2.63 - 2.85 (3 H, m), 2.39 - 2.50 (1 H, m), 2.27 - 2.36 (1 H, m), 2.26 (3 H, s), 1.79 - 1.92 (3 H, m), 1.60 - 1.66 (2 H, m). LC/MS (M+H) = 486.15. HPLC 순도 >97%.

[1823]

[1824] 실시예 217 및 218을 반응식 XXX에 따라 합성할 수 있었다.

[1825] 실시예 217



[1826]

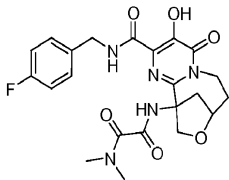
[1827] **벤질** (2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-7,8-디히드로-4H,6H-8,11-메타노피리미도[2,1-d][1,5]옥사조신-11(10H)-일)카르바메이트. EtOH (5 mL) 중 에틸 11-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-7,8,10,11-테트라히드로-4H,6H-8,11-메타노피리미도[2,1-d][1,5]옥사조신-2-카르복실레이트 (0.070 g, 0.163 mmol), (4-플루오로페닐)메탄아민 (0.125 g, 1 mmol) 및 Et₃N (0.418 mL, 3 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 7시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (0.0405 g, 0.080 mmol, 49%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:

11.99 (0.6 H, brs), 11.92 (0.4 H, brs), 7.82 (0.4 H, t, *J* = 5.8 Hz), 7.58 (0.6 H, t, *J* = 5.8 Hz), 7.32 – 7.39 (3 H, m), 7.17 – 7.28 (2 H, m), 7.09 (1 H, dd, *J* = 8.1, 5.6 Hz), 7.01 – 7.06 (1 H, m), 6.91 – 6.99 (2 H, m), 5.60 (0.6 H, s), 5.41 – 5.51 (1 H, m), 5.10 (0.4 H, s), 5.02 (0.6 H, d, *J* = 12.5 Hz), 4.89 (1 H, d, *J*_{AB} = 12.4 Hz), 4.79 (0.6 H, d, *J* = 10.7 Hz), 4.69 – 4.75 (2 H, m), 4.60 (0.4 H, d, *J* = 10.4 Hz), 4.37 – 4.49 (2.8 H, m), 4.12 (0.6 H, dd, *J* = 18.8, 6.0 Hz), 3.70 (0.6 H, t, *J* = 13.7 Hz), 3.63 (0.4 H, t, *J* = 13.7 Hz), 2.47 – 2.60 (1 H, m), 2.13 – 2.21 (1 H, m), 1.97 – 2.05 (1 H, m). LCMS (M+H): C₂₆H₂₆FN₄O₆에 대한 계산치: 509.18; 실측치: 509.14.

[1828]

[1829] 실시예 218



[1830]

[1831] *N'*-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-7,8-디히드로-4H,6H-8,11-메타노피리미도[2,1-d][1,5]옥사조신-11(10H)-일)-*N,N*-디메틸에탄디아미드. THF (10 mL) 중 벤질 (2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-7,8-디히드로-4H,6H-8,11-메타노피리미도[2,1-d][1,5]옥사조신-11(10H)-일)카르바메이트 (0.039 g, 0.077 mmol) 및 1 N 수성 HCl (0.5 mL, 0.500 mmol)의 용액에 5분 동안 N₂를 살포하였다. 플라스크를 비우고, 1 atm의 H₂로 교체한 후, 반응물을 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜, 아민 히드로클로라이드 염 (33 mg)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. 실온에서, DMF (3 mL) 중 상기 화합물의 교반 혼합물에 2-(디메틸아미노)-2-옥소아세트산 (0.027 g, 0.230 mmol), 디이소프로필-에틸아민 (0.134 mL, 0.767 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (3 mg, 0.025 mmol) 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (0.087 g, 0.230 mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 정제용-HPLC로 정제하여, 메탄올/H₂O로부터 결정화시킨 후, 표제 화합물 (0.0214 g, 0.045 mmol, 59% 수율)을 결정성 희백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 12.23 (1 H, s), 9.06 (1 H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.43 (1 H, s), 7.33 (2 H, dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz), 6.97 - 7.03 (2 H, t, *J* = 8.7 Hz), 5.48 (1 H, td, *J* = 15.6, 3.7 Hz), 4.88 (1 H, d, *J* = 10.7 Hz), 4.72 (1 H, t, *J* = 6.7 Hz), 4.51 (2 H, qd, *J* = 14.7, 6.4 Hz), 4.42 (1 H, d, *J* = 10.7 Hz), 3.69 (1 H, td, *J* = 13.3, 1.2 Hz), 3.17 (3 H, s), 2.89 (3 H, s), 2.59 (1 H, dd, *J* = 11.9, 7.6 Hz), 2.15 - 2.22 (1 H, m), 2.09 (1 H, d, *J* = 12.2 Hz), 1.60 (1 H, td, *J* = 13.9, 3.4 Hz). LCMS (M+H): C₂₂H₂₅FN₅O₆에 대한 계산치: 474.18; 실측치: 474.10.

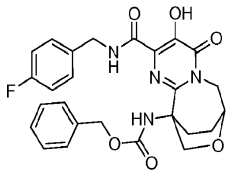
[1832]

[1833]

실시예 219 내지 222를 반응식 XXXI에 따라 합성할 수 있었다.

[1834]

실시예 219



[1835]

[1836]

벤질 (2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-(에폭시메타노)피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)카르바메이트. EtOH (3 mL) 중 에틸 10-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-(에폭시메타노)피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.349 mmol) 및 4-플루오로벤질아민 (0.200 mL, 1.75 mmol)의 혼합물을 90°C에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, C-18 컬럼 (10% → 70% 메탄올/물)을 사용하여 정제용 역상 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물 (110 mg, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

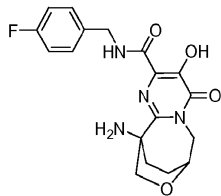
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 7.29-7.38 (m, 4H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 4H), 5.48 (s, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.81 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 4.55-4.65 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 2H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.44-2.48 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.46-1.52 (m, 1H). LCMS (M+H) = 509.32.

[1837]

[1838]

실시예 220



[1839]

[1840]

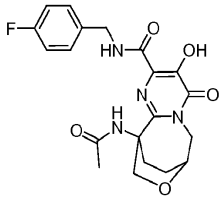
10-아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-(에폭시메타노)피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드. 메탄올 (3 mL) 중 벤질 (2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-(에폭시메타노)피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)카르바메이트 (110 mg, 0.216 mmol)의 혼합물에 10% Pd/C (115 mg, 0.108 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 atm의 H₂ 하에 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트 (등록상표) 패드를 통해 여과하고, 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축시켜, 표제 화합물 (70 mg, 86% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (brs, 1H), 7.29 (dd, 2H, *J* = 8.09 & 5.34 Hz), 7.02 (t, 2H, *J* = 8.55 Hz), 4.56 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz), 4.43-4.50 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 2H), 3.87 (d, 1H, *J* = 10.99 Hz), 2.28-2.32 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 3H), 1.55-1.61 (m, 1H). LCMS (M+H) = 375.2.

[1841]

[1842] 실시예 221

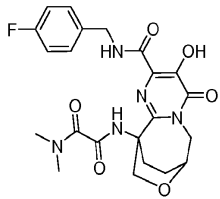


[1843]

[1844] 10-(아세틸아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-(에폭시메타노)피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드. CH₂Cl₂ (2 mL) 중 10-아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-(에폭시메타노)피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 (30 mg, 0.080 mmol)의 용액에 Et₃N (0.056 mL, 0.401 mmol)에 이어서 아세틸 클로라이드 (0.05 mL, 0.401 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 메탄올 중 2 M 디메틸아민 (0.5 mL)으로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (9 mg, 27% 수율)로서 수득하였다.

[1845]

[1846] 실시예 222



[1847]

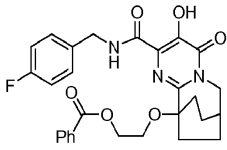
[1848] N'-(2-((4-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-(에폭시메타노)피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드. DMF (3 mL) 중 10-아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-(에폭시메타노)피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 (70 mg, 0.187 mmol) 및 2-(디메틸아미노)-2-옥소아세트산 (32.8 mg, 0.280 mmol)의 교반 용액에 디이소프로필-에틸아민 (0.175 mL, 1.002 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (4.57 mg, 0.037 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (107 mg, 0.280 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 후처리 후, 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 회백색 고체 (35 mg, 40% 수율)로서 수득하였다.

[1849]

[1850] 실시예 223 및 224를 반응식 XXXII에 따라 합성할 수 있었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 12.11 (s, 1H), 8.73 (brs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (dd, 2H, J = 8.39 & 5.34 Hz), 6.98-7.03 (m, 2H), 4.62-4.70 (m, 2H), 4.53 (d, 2H, J = 6.71 Hz), 4.49-4.52 (m, 1H), 4.29 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.08 (d, 1H, J = 16.79 Hz), 3.21 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 1H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H). LCMS (M+H) = 474.24. HPLC 순도 >95%.

[1851] 실시예 223



[1852]

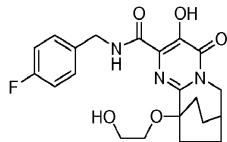
[1853] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[2-(벤조일옥시)에톡시]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. DMF (1 mL) 중 5-벤조일옥시-1-(2-벤조일옥시-에톡시)-6-옥소-3, 7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리데카-2, 4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르 (33 mg, 0.060 mmol) 및 (4-플루오로페닐)메탄아민 (60.4 mg, 0.483 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (10 mL) 중에 용해시키고, 1 N-HCl에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 호박색 오일 54 mg을 수득하였고, 이를 34-38-42-50% CH₃CN/H₂O (0.1% 트리플루오로아세트산)로 용출시키는 C-18 역상 실리카겔로 정제하여, 95% EtOH로부터 결정화시킨 후, 표제 화합물 (16 mg, 0.031 mmol, 51% 수율)을 밝은-핑크색 결정성 분말로서 수득하였다.

HPLC: 체류 시간 = 2.97 분 (영역 비율 = 100%); LCMS: m/z 522

(M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.60-1.72 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.05 (4H, t, J=7.5 Hz), 2.45 (1H, brs), 3.81 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.08 (2H, d, J=3.7 Hz), 4.38 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.49 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.97 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.26 (2H, dd, J=8.6, 5.5 Hz), 7.43 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.57 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.98 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.24 (H, t, J=5.8 Hz), 11.99 (1H, s); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 23.3, 27.7, 30.9, 42.5, 53.8, 60.7, 64.0, 77.3, 115.7, 124.9, 128.6, 129.6, 129.7, 130.1, 133.3, 133.5, 146.6, 153.0, 160.0, 162.4, 166.7, 168.6. 분석: C₂₈N₂₈FN₃O₆에 대한 계산치: C64.48, H5.41, N8.05; 실측치: C64.45, H5.44, N7.92.

[1854]

[1855] 실시예 224



[1856]

[1857] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-(2-히드록시에톡시)-4-옥소-. 메탄올 (0.5 mL)과 THF (0.500 mL)의 혼합물 중 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[2-(벤조일옥시)에톡시]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소- (8 mg, 0.015 mmol)의 용액에 메탄올 중 0.5 M 나트륨 메톡사이드 (0.092 mL, 0.046 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 N₂ 하에 15분 동안 방치하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 1 N HCl (2 x 5 mL)에 이어서 염수로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜, 밝은-핑크색 고체를 수득하였고, 이를 95% EtOH 중에서 분쇄하여, 표제 화합물 (4 mg, 0.01 mmol, Y 63% 수율)을 밝은-핑크색 결정성 분말로서 수득하였다.

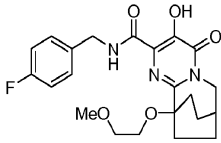
HPLC: 체류 시간 = 2.01 분 (영역 비율 = 100%);

LCMS: m/z 418 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.66-1.71 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.04 (4H, t, J=7.8 Hz), 2.45 (1H, br.s), 2.83 (1H, br), 3.69 (4H, s), 4.09 (2H, d, J=4.0 Hz), 4.50 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.00 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.33 (2H, dd, J=8.4, 5.3 Hz), 9.35 (H, t, J=5.2 Hz), 12.28 (1H, s); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 23.3, 27.7, 30.9, 42.4, 53.8, 61.8, 62.9, 76.5, 115.5, 125.2, 129.9, 134.0, 146.8, 152.1, 160.1, 162.3, 168.8.

[1858]

[1859] 실시예 225 내지 228을 반응식 XXXIII에 따라 합성할 수 있었다.

[1860] 실시예 225



[1861]

[1862] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-(2-메톡시에톡시)-4-옥소-. 트리플루오로아세트산 (1 mL, 13 mmol) 중 5-벤질옥시-1-(2-메톡시-에톡시)-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리데카-2,4-디엔-4-카르복실산 메틸 에스테르 (8 mg, 0.019 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 유지하였다. 트리플루오로아세트산을 진공하에 제거하여, 밝은-핑크색 필름을 수득하였다.

HPLC:

체류 시간 = 1.35 분 (영역 비율 = 100%); LCMS: m/z 339 (M+H), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.74 (2H, br.s), 1.97 (2H, br.s), 2.15 (4H, br.s), 2.50 (1H, br.s), 3.46 (3H, s), 3.69 (2H, br.s), 3.73 (2H, br.s), 4.01 (3H, s), 4.17 (2H, br.s).

[1863]

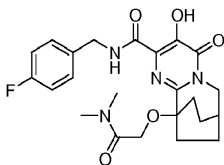
[1864] DMF (1 mL) 중 상기 화합물 및 (4-플루오로페닐)메탄아민 (11 mg, 0.089 mmol)의 혼합물을 100°C에서 N₂ 하에 5시간 동안 오일 배스 내에서 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 C-18 역상 컬럼 (30% CH₃CN/H₂O (0.1% 트리플루오로아세트산))으로 정제하여, 표제 화합물 (2.8 mg, 6.4 μmol, 36% 수율)을 필름으로서 수득하였다.

HPLC: 체류 시간 = 2.41 분 (영역 비율 = 100%);

LCMS: m/z 432 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.62-1.76 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 1.98-2.15 (4H, m), 2.45 (1H, d, J=1.2 Hz), 3.25 (3H, s), 3.52 (2H, t, J=3.5 Hz), 3.75 (2H, d, J=3.5 Hz), 4.10 (2H, d, J=3.4 Hz), 4.57 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.01 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, dd, J= 7.6, 5.5 Hz), 9.00 (1H, t, J= 5.2 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 23.3, 27.7, 30.8, 42.4, 53.9, 59.9, 62.6, 72.9, 76.4, 115.6, 125.2, 129.0, 133.8, 146.5, 152.3, 160.3, 162.2, 169.1.

[1865]

[1866] 실시예 226



[1867]

[1868] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드, 10-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에톡시]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-. 트리플루오로아세트산 (1 mL, 12.98 mmol) 중 5-벤질옥시-1-디메틸카르바모일메톡시-6-옥소-3,7-디아자-트리시클로[7.2.2.0^{2,7}]트리데카-2,4-디엔-4-카르복실산 에틸 에스테르 (36 mg, 0.057 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 방치하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜, 호박색 필름을 수득하였다.

HPLC:

체류 시간 = 1.39 분 ; LCMS: m/z 380 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.68-1.80 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 2.53 (1H, br.s), 3.00 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.23 (2H, d, J=3.1 Hz), 4.48-4.56 (4H, m).

[1869]

[1870] DMF (1 mL) 중 상기 필름 (40 mg, 0.057 mmol) 및 (4-플루오로페닐) 메탄아민 (93 mg, 0.740 mmol)의 용액을

100℃에서 (오일 베스 온도) 2시간 동안 N₂ 하에 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 DMF를 제거하고, 잔류물을 C-18 역상 컬럼 (22% CH₃CN/H₂O (0.1% 트리플루오로아세트산))으로 정제하여, 95% EtOH로부터 결정화시킨 후, 표제 화합물 (11 mg, 0.024 mmol, 42% 수율)을 회백색 결정으로서 수득하였다

HPLC: 체류 시간 = 2.05 분 (영역 비율 = 100%);

LCMS: m/z 459 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.60-1.78 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.09-2.19 (2H, m), 2.43 (1H, br.s), 2.87 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.09 (2H, d, J=3.7 Hz), 4.28 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.41 (2H, dd, J=8.7, 5.3 Hz), 9.55 (1H, t, J=5.8 Hz), 12.33 (1H, br); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 23.3, 27.6, 30.7, 35.4, 37.1, 42.2, 53.8, 63.8, 77.5, 115.2, 125.5, 130.1, 134.4, 146.8, 151.7, 160.1, 162.2, 168.8, 169.5. 분석: C₂₃H₂₇FN₄O₅에 대한 계산치: C 60.25, H 5.93, N 12.22; 실측치 C 60.08, H 5.80, N 12.13.

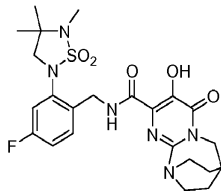
[1871]

[1872]

실시예 227 내지 233을 반응식 XXXIV에 따라 합성할 수 있었다.

[1873]

실시예 227



[1874]

[1875]

N-(4-플루오로-2-(4,4,5-트리메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)벤질)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복스아미드. CH₂Cl₂ (5 mL) 및 트리플루오로아세트산 (0.7 mL, 9.09 mmol) 중 3-(벤질옥시)-*N*-(4-플루오로-2-(4,4,5-트리메틸-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)벤질)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복스아미드 (0.054 g, 0.088 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 황색 오일을 수득하였고, 이를 정제용 HPLC로 정제하여 (용매 A = 10% 메탄올/90% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B = 90% 메탄올/10% H₂O/0.1% 트리플루오로아세트산; 출발% B = 20; 최종% B = 100; 구배 시간 = 20분; 중지 시간 = 25분; 컬럼 = 선파이어 19 x 100 mm, C18, 5 μm), 표제 화합물을 (트리플루오로아세트산 염으로서) 연한 황색 고체 (0.0075 g, 13% 수율)로서 수득하였다 .

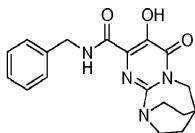
LCMS (M+H):

C₂₃H₃₀FN₆O₅S에 대한 계산치: 521.19; 실측치: 521.25. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.64 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.2, 6.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J=9.2, 2.4 Hz), 7.11 (1H, td, J=8.1, 2.2 Hz), 4.64 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.00 - 3.94 (2H, m), 3.79 - 3.76 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.03 (1H, brs), 2.73 (3H, s), 2.32 - 2.28 (2H, m), 1.91 - 1.87 (2H, m), 1.46 (6H, s).

[1876]

[1877]

실시예 228



[1878]

[1879]

N-벤질-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복스아미드. 연한 황색 고체 (3.3 mg, 14% 수율).

LCMS (M+H):

$C_{18}H_{21}N_4O_3$ 에 대한 계산치 : 341.16;실측치: 341.20. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD)

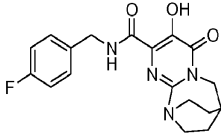
δ : 7.39 - 7.33 (5H, m), 7.29 - 7.27 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.00 - 3.94 (4H, m), 3.88

(2H, s), 3.10 - 3.08 (1H, m), 2.38 - 2.34 (2H, m), 2.02 - 1.97 (2H, m).

[1880]

[1881]

실시예 229



[1882]

[1883]

N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복스아미드. 연한 황색 고체 (2.1 mg, 9% 수율).

LCMS (M+H): $C_{18}H_{20}FN_4O_3$ 에 대한 계산치: 359.15;실측치: 359.20. 1H NMR (500

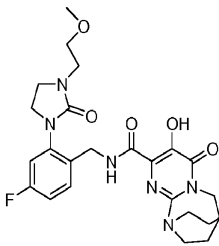
MHz, CD_3OD) δ : 7.42 - 7.39 (2H, m), 7.09 - 7.04 (3H, m), 4.59 (2H, s), 3.99 - 3.91

(4H, m), 3.86 (2H, s), 3.09 - 3.07 (1H, m), 2.38 - 2.33 (2H, m), 2.02 - 1.97 (2H, m).

[1884]

[1885]

실시예 230



[1886]

[1887]

N-(4-플루오로-2-(3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1-이미다졸리디닐)벤질)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복스아미드. 호박색 고체 (2.1 mg, 6% 수율).

LCMS (M+H): $C_{24}H_{30}FN_6O_5$ 에

대한 계산치: 501.22;실측치: 501.33. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.54 - 7.51

(1H, m), 7.39 (1H, s), 4.56 (2H, s), 3.98 - 3.84 (8H, m), 3.69 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.58

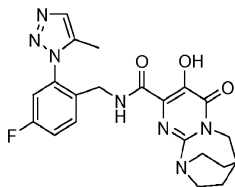
(2H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.47 - 3.44 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.06 - 3.04 (1H, m), 2.36 - 2.29

(2H, m), 2.00 - 1.94 (2H, m).

[1888]

[1889]

실시예 231



[1890]

[1891]

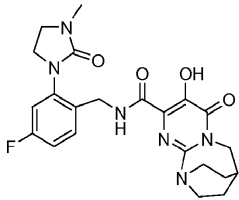
N-(4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에타노피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복스아미드. 백색 고체 (1.4 mg, 23% 수율).

LCMS (M+H): C₂₁H₂₃FN₇O₃에 대한 계산치: 440.18;

실측치: 440.23. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 9.02 (1H, brs), 7.75 (1H, s), 7.74 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.43 (1H, td, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 4.33 (2H, s), 4.02 (4H, t, J = 7.9 Hz), 3.14 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.44 - 2.37 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.07 - 2.02 (2H, m).

[1892]

[1893] **실시예 232**



[1894]

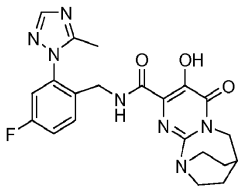
[1895] *N*-(4-플루오로-2-(3-메틸-2-옥소-1-이미다졸리디닐)벤질)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에탄오피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복사미드. 연한 오렌지색 고체 (2.0 mg, 40% 수율).

LCMS (M+H): C₂₂H₂₆FN₆O₄에 대한 계산치:

457.20; 실측치: 457.24. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 9.30 (1H, brs), 7.52 (1H, dd, J = 8.5, 6.4 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.8, 2.7 Hz), 7.09 (1H, td, J = 8.3, 2.5 Hz), 4.58 (2H, s), 4.02 - 3.98 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.87 (2H, dd, J = 8.8, 7.0 Hz), 3.61 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.10 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.87 (3H, s), 2.38 - 2.33 (2H, m), 2.04 - 1.98 (2H, m).

[1896]

[1897] **실시예 233**



[1898]

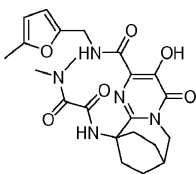
[1899] *N*-(4-플루오로-2-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-4H-7,10-에탄오피리미도[1,2-a][1,3]디아제핀-2-카르복사미드. 연한 오렌지색 고체 (5.2 mg, 13% 수율).

LCMS (M+H): C₂₁H₂₃FN₇O₃에 대한 계산치 :

440.18; 실측치: 440.10. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8.14 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J = 8.5, 5.8 Hz), 7.42 - 7.36 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.02 (4H, t, J = 7.8 Hz), 3.93 (2H, m), 3.15 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.44 (3H, s), 2.42 - 2.37 (2H, m), 2.08 - 2.03 (2H, m).

[1900]

[1901] **실시예 234**



[1902]

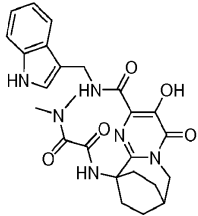
[1903] 에탄디아미드, *N,N*-디메틸-*N'*-[6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-2-[[1H-인돌-3-일메틸]아미노]카르보닐]-4-옥소-7,10-에탄오피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.97 (1 H, s), 9.58 (1 H, t, *J*=6.10 Hz), 8.75 (1 H, s), 6.18 (1 H, d, *J*=3.05 Hz), 5.99 (1 H, d, *J*=2.14 Hz), 4.43 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.04 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.26 - 3.47 (3 H, m), 2.94 (3 H, s), 2.88 (3 H, s), 2.42 (1 H, brs), 2.25 - 2.34 (2 H, m), 2.04 (2 H, ddd, *J*=14.34, 9.16, 5.80 Hz), 1.73 - 1.86 (2 H, m), 1.55 - 1.66 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 458.2.

[1904]

[1905]

실시예 235



[1906]

[1907]

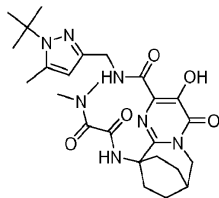
에탄디아미드, *N,N*-디메틸-*N'*-[6,7,8,9-테트라하이드로-3-히드록시-2-[[[(1H-인돌-3-일메틸)아미노]카르보닐]-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4H)-일]-].

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.32 (1 H, s), 10.96 (1 H, brs), 9.61 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.70 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, *J*=7.93 Hz), 7.30 - 7.39 (2 H, m), 7.07 (1 H, t, *J*=7.17 Hz), 6.98 (1 H, t, *J*=7.17 Hz), 4.65 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 3.99 - 4.07 (2 H, m), 2.88 - 2.94 (6 H, m), 2.39 (1 H, brs), 2.20 - 2.30 (2 H, m), 2.00 (2 H, ddd, *J*=14.27, 9.08, 5.65 Hz), 1.71 - 1.81 (2 H, m), 1.55 - 1.65 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 493.3.

[1908]

[1909]

실시예 236



[1910]

[1911]

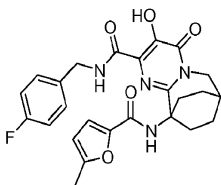
에탄디아미드, *N'*-[2-[[[[1-(1,1-디메틸에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일]메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라하이드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4H)-일]-*N,N*-디메틸-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.15 (1 H, brs), 9.51 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 8.74 (1 H, s), 5.98 (1 H, s), 4.36 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.04 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 2.94 (3 H, s), 2.87 (3 H, s), 2.42 (1 H, brs), 2.34 - 2.39 (3 H, m), 2.23 - 2.31 (2 H, m), 2.07 (2 H, ddd, *J*=14.19, 9.00, 5.49 Hz), 1.75 - 1.84 (2 H, m), 1.59 - 1.65 (2 H, m), 1.51 - 1.55 (9 H, m). LCMS (M+H)⁺= 514.3.

[1912]

[1913]

실시예 237



[1914]

[1915]

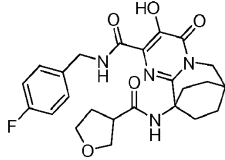
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복사미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사하이드로-3-히드록시-10-[[[(5-메틸-2-푸라닐)카르보닐]아미노]-4-옥소-].

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.84 (1 H, brs), 8.86 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.37 (1 H, s), 7.24 - 7.30 (2 H, m), 7.11 - 7.19 (2 H, m), 6.93 (1 H, d, *J*=3.36 Hz), 6.20 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 4.44 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.04 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.52 - 2.60 (2 H, m), 2.43 (1 H, brs), 2.17 (3 H, s), 2.03 - 2.11 (2 H, m), 1.79 - 1.89 (2 H, m), 1.61 - 1.71 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 481.36.

[1916]

[1917]

실시예 238



[1918]

[1919]

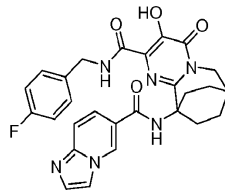
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[테트라히드로-3-푸라닐]카르보닐]아미노-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.98 (1 H, brs), 8.92 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 8.04 (1 H, s), 7.33 - 7.43 (2 H, m), 7.15 - 7.21 (2 H, m), 4.44 - 4.60 (2 H, m), 4.01 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.68 - 3.75 (1 H, m), 3.60 - 3.67 (2 H, m), 3.52 - 3.59 (1 H, m), 2.98 - 3.10 (1 H, m), 2.39 (1 H, brs), 2.30 - 2.38 (2 H, m), 1.94 - 2.06 (2 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 1.72 - 1.79 (2 H, m), 1.54 - 1.65 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 471.2.

[1920]

[1921]

실시예 239



[1922]

[1923]

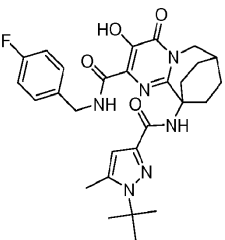
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일카르보닐]아미노]-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.82 (1 H, brs), 9.41 (1 H, s), 8.79 (1 H, s), 8.66 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.26 (1 H, d, *J*=1.83 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.09 (1 H, d, *J*=9.46 Hz), 7.84 (1 H, d, *J*=9.46 Hz), 7.05 (2 H, dd, *J*=8.70, 5.65 Hz), 6.86 - 6.91 (2 H, m), 4.36 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.08 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.45 - 2.48 (1 H, m), 2.32 - 2.39 (2 H, m), 2.24 - 2.31 (2 H, m), 1.83 - 1.91 (2 H, m), 1.65 - 1.73 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 517.37.

[1924]

[1925]

실시예 240



[1926]

[1927]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[1-(1,1-디메틸에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일]카르보닐]아미노]-*N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-.

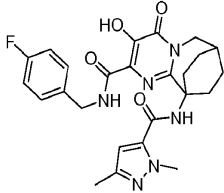
¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.82 (1 H, brs), 8.78 (1 H, t, J=6.41 Hz), 8.56 (1 H, s), 7.27 (2 H, dd, J=8.70, 5.65 Hz), 7.10 - 7.17 (2 H, m), 6.41 (1 H, s), 4.44 (2 H, d, J=6.41 Hz), 4.04 (2 H, d, J=3.66 Hz), 2.75 (2 H, ddd, J=14.04, 9.00, 5.65 Hz), 2.42 - 2.45 (1 H, m), 2.41 (3 H, s), 1.92 - 2.02 (2 H, m), 1.81 - 1.91 (2 H, m), 1.62 - 1.71 (2 H, m), 1.48 - 1.53 (9 H, m). LCMS (M+H)⁺= 537.3.

[1928]

[1929]

실시예 241



[1930]

[1931]

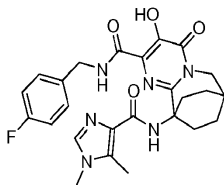
7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (1 H, t, J=6.41 Hz), 8.32 (1 H, s), 7.16 - 7.21 (2 H, m), 7.09 - 7.15 (2 H, m), 6.57 (1 H, s), 4.40 (2 H, d, J=6.41 Hz), 4.05 (2 H, d, J=3.66 Hz), 3.83 (3 H, s), 2.44 (1 H, brs), 2.36 (2 H, ddd, J=14.19, 9.00, 5.80 Hz), 2.15 - 2.23 (2 H, m), 2.07 (3 H, s), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 1.60 - 1.69 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 495.3.

[1932]

[1933]

실시예 242



[1934]

[1935]

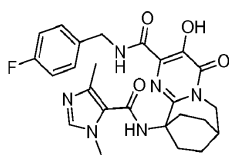
7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(1,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일)카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.75 (1 H, brs), 9.23 (1 H, brs), 8.80 (1 H, t, J=6.10 Hz), 7.79 (1 H, brs), 7.37 (2 H, dd, J=8.70, 5.65 Hz), 7.19 (2 H, t, J=8.85 Hz), 4.55 (2 H, d, J=6.41 Hz), 4.04 (2 H, d, J=3.66 Hz), 3.55 (3 H, s), 2.69 - 2.80 (2 H, m), 2.43 (1 H, brs), 2.38 (3 H, s), 1.81 - 1.96 (4 H, m), 1.64 - 1.74 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 495.3.

[1936]

[1937]

실시예 243



[1938]

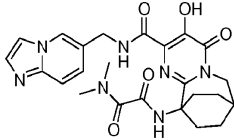
[1939]

7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(1,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일)카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.64 (1 H, brs),
8.31 (1 H, brs), 7.99 (1 H, brs), 7.23 - 7.31 (2 H, m), 6.98 (2 H, t, *J*=8.24 Hz), 4.50 (2
H, d, *J*=6.10 Hz), 4.18 (2 H, d, *J*=3.36 Hz), 3.75 (3 H, s), 2.77 - 2.88 (2 H, m), 2.53
(1 H, brs), 2.41 (3 H, s), 1.97 - 2.09 (4 H, m), 1.69 - 1.79 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺=
495.3.

[1940]

[1941] 실시예 244



[1942]

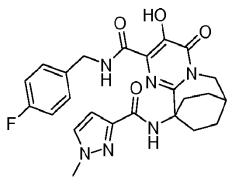
[1943] 예탄디아미드, *N,N*-디메틸-*N'*-[6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-2-[[*(이)미다조*[1,2-*a*]피리딘-6-일메틸]아미노]카르보닐]-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일]-.

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm

11.70 (1 H, brs), 9.85 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.89 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 8.37 (1 H, d,
J=1.53 Hz), 8.18 (1 H, d, *J*=1.83 Hz), 7.96 - 8.00 (1 H, m), 7.91 - 7.94 (1 H, m), 4.65
(2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.05 (3 H, d, *J*=3.97 Hz), 2.95 (3 H, s), 2.82 (3 H, s), 2.43 (1 H,
brs), 2.25 - 2.34 (2 H, m), 2.00 - 2.09 (2 H, m), 1.75 - 1.85 (2 H, m), 1.57 - 1.67 (2 H,
m). LCMS (M+H)⁺= 494.3.

[1944]

[1945] 실시예 245



[1946]

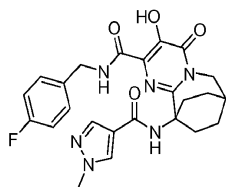
[1947] 7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[[4-플루오로페닐]메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[*(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)카르보닐]아미노]-4-옥소-.*

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 11.77 (1 H,

brs), 8.69 (1 H, s), 8.47 (1 H, t, *J*=6.56 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.14 Hz), 7.28 (2 H, dd,
J=8.55, 5.49 Hz), 7.10 - 7.21 (2 H, m), 6.56 (1 H, d, *J*=2.14 Hz), 4.53 (2 H, d, *J*=6.71
Hz), 4.06 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.67 (3 H, s), 2.66 (2 H, ddd, *J*=14.19, 9.16, 5.65 Hz),
2.41 - 2.47 (1 H, m), 1.98 - 2.08 (2 H, m), 1.79 - 1.92 (2 H, m), 1.62 - 1.74 (2 H, m).
LCMS (M+H)⁺= 481.28.

[1948]

[1949] 실시예 246



[1950]

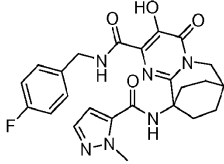
[1951] 7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[[4-플루오로페닐]메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[*(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카르보닐]아미노]-4-옥소-.*

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.62 (1 H, brs), 8.56 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.08 (1 H, s), 7.96 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.09 - 7.19 (4 H, m), 4.36 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.04 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.79 (3 H, s), 2.43 (1 H, brs), 2.33 (2 H, ddd, *J*=14.34, 9.00, 5.95 Hz), 2.20 (2 H, ddd, *J*=13.96, 7.32, 7.10 Hz), 1.77 - 1.86 (2 H, m), 1.59 - 1.68 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 481.28.

[1952]

[1953]

실시예 247



[1954]

[1955]

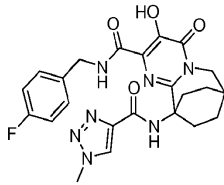
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)카르보닐]아미노]-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.72 (1 H, brs), 8.66 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.41 (1 H, s), 7.39 - 7.43 (1 H, m), 7.17 - 7.23 (2 H, m), 7.10 - 7.17 (2 H, m), 6.76 (1 H, d, *J*=2.14 Hz), 4.38 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.05 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.90 (3 H, s), 2.36 - 2.48 (3 H, m), 2.14 - 2.22 (2 H, m), 1.84 (2 H, td, *J*=14.19, 5.80 Hz), 1.59 - 1.71 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 481.28.

[1956]

[1957]

실시예 248



[1958]

[1959]

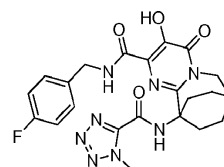
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)카르보닐]아미노]-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.65 (1 H, brs), 9.20 (1 H, s), 8.71 (1 H, t, *J*=6.56 Hz), 8.51 (1 H, s), 7.34 - 7.42 (2 H, m), 7.12 - 7.19 (2 H, m), 4.48 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.10 (3 H, s), 4.05 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.60 - 2.68 (2 H, m), 2.42 - 2.47 (1 H, m), 2.03 - 2.12 (2 H, m), 1.82 - 1.93 (2 H, m), 1.69 (2 H, dd, *J*=7.32, 6.10 Hz). LCMS (M+H)⁺= 482.27.

[1960]

[1961]

실시예 249



[1962]

[1963]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)카르보닐]아미노]-4-옥소-.

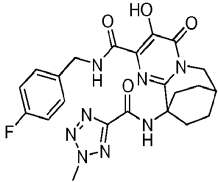
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 12.12

(1 H, brs), 10.12 (1 H, s), 8.26 - 8.33 (1 H, m), 7.50 - 7.55 (2 H, m), 7.00 - 7.06 (2 H, m), 4.68 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.38 (3 H, s), 4.18 (2 H, d, *J*=3.97 Hz), 2.95 - 3.04 (2 H, m), 2.50 - 2.56 (1 H, m), 2.03 - 2.12 (2 H, m), 1.87 - 1.97 (2 H, m), 1.74 - 1.84 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 483.3.

[1964]

[1965]

실시예 250



[1966]

[1967]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)카르보닐]아미노]-4-옥소-.

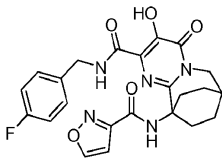
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.83 (1 H, s),

9.26 (1 H, s), 8.87 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 7.32 - 7.38 (2 H, m), 7.13 - 7.20 (2 H, m), 4.47 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.38 (3 H, s), 4.06 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.59 (2 H, td, *J*=9.38, 4.73 Hz), 2.54 - 2.55 (1 H, m), 2.08 - 2.17 (2 H, m), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 1.65 - 1.74 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 483.3.

[1968]

[1969]

실시예 251



[1970]

[1971]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-10-[[[(3-이속사졸릴)카르보닐]아미노]-3-메틸-4-옥소-.

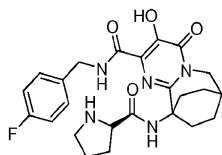
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.75 (1 H, s), 9.08 (1 H, d,

J=1.53 Hz), 8.96 (1 H, s), 8.80 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 7.29 - 7.34 (2 H, m), 7.13 - 7.19 (2 H, m), 6.83 (1 H, d, *J*=1.83 Hz), 4.45 (2 H, d, *J*=6.71 Hz), 4.05 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 2.40 - 2.48 (3 H, m), 2.14 - 2.22 (2 H, m), 1.84 (2 H, td, *J*=14.11, 5.34 Hz), 1.63 - 1.71 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 486.29.

[1972]

[1973]

실시예 252



[1974]

[1975]

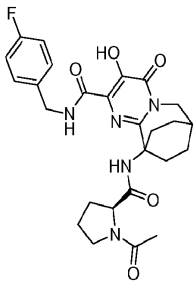
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[(2R)-2-피롤리딘]카르보닐]아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.95 (1 H, s), 9.16 (1 H, d, *J*=5.49 Hz), 9.02 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.53 (1 H, s), 7.36 - 7.43 (2 H, m), 7.15 - 7.22 (2 H, m), 4.63 (1 H, dd, *J*=14.80, 6.87 Hz), 4.43 (1 H, dd, *J*=14.95, 5.49 Hz), 4.26 - 4.34 (1 H, m), 3.98 - 4.10 (2 H, m), 3.14 - 3.23 (2 H, m), 2.41 - 2.45 (1 H, m), 2.29 - 2.40 (2 H, m), 2.07 - 2.16 (2 H, m), 1.99 - 2.07 (1 H, m), 1.72 - 1.86 (5 H, m), 1.58 - 1.69 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 470.3.

[1976]

[1977]

실시예 253



[1978]

[1979]

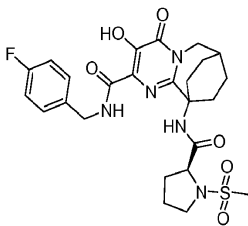
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2*R*)-1-아세틸-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-*N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 10.10 (1 H, brs), 9.24 (1 H, s), 7.33 - 7.39 (2 H, m), 6.97 - 7.04 (2 H, m), 4.65 - 4.72 (2 H, m), 4.55 (1 H, dd, *J*=14.65, 6.10 Hz), 4.23 (1 H, dd, *J*=15.26, 3.05 Hz), 4.08 (1 H, dd, *J*=15.26, 1.83 Hz), 3.48 - 3.54 (1 H, m), 3.39 (1 H, td, *J*=10.07, 7.02 Hz), 2.92 - 3.01 (2 H, m), 2.53 (1 H, dd, *J*=12.51, 6.41 Hz), 2.44 (1 H, brs), 2.07 - 2.19 (1 H, m), 1.91 - 2.06 (3 H, m), 1.88 (3 H, s), 1.66 - 1.80 (3 H, m), 1.56 - 1.66 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 512.55.

[1980]

[1981]

실시예 254



[1982]

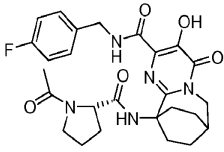
[1983]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2*R*)-1-(메틸술포닐)-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.65 (1 H, s), 8.37 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 7.37 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.19 Hz), 6.98 - 7.03 (2 H, m), 4.61 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.25 (1 H, dd, *J*=15.26, 3.05 Hz), 4.13 (1 H, dd, *J*=8.70, 3.20 Hz), 4.08 (1 H, dd, *J*=15.41, 1.98 Hz), 3.38 (1 H, ddd, *J*=10.61, 6.94, 4.12 Hz), 3.22 (1 H, td, *J*=9.46, 7.02 Hz), 2.96 (1 H, ddd, *J*=14.04, 9.61, 6.87 Hz), 2.80 - 2.87 (1 H, m), 2.79 (3 H, s), 2.47 (1 H, brs), 2.35 - 2.41 (1 H, m), 1.75 - 2.10 (7 H, m), 1.68 - 1.75 (1 H, m), 1.58 - 1.66 (1 H, m). LCMS (M+H)⁺= 548.60.

[1984]

[1985] 실시예 255



[1986]

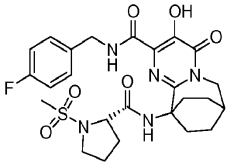
[1987] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2S)-1-아세틸-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]아세트아미드-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.10 (1 H, brs),

9.24 (1 H, s), 7.33 - 7.39 (2 H, m), 6.97 - 7.04 (2 H, m), 4.65 - 4.72 (2 H, m), 4.55 (1 H, dd, *J*=14.65, 6.10 Hz), 4.23 (1 H, dd, *J*=15.26, 3.05 Hz), 4.08 (1 H, dd, *J*=15.26, 1.83 Hz), 3.48 - 3.54 (1 H, m), 3.39 (1 H, td, *J*=10.07, 7.02 Hz), 2.92 - 3.01 (2 H, m), 2.53 (1 H, dd, *J*=12.51, 6.41 Hz), 2.44 (1 H, brs), 2.07 - 2.19 (1 H, m), 1.91 - 2.06 (3 H, m), 1.88 (3 H, s), 1.66 - 1.80 (3 H, m), 1.56 - 1.66 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 512.55.

[1988]

[1989] 실시예 256



[1990]

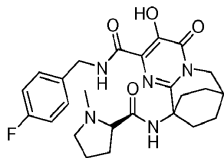
[1991] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]아세트아미드-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S)-1-(메틸술폰닐)-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz,

클로로포름-d) δ ppm 8.65 (1 H, s), 8.37 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 7.37 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.19 Hz), 6.98 - 7.03 (2 H, m), 4.61 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.25 (1 H, dd, *J*=15.26, 3.05 Hz), 4.13 (1 H, dd, *J*=8.70, 3.20 Hz), 4.08 (1 H, dd, *J*=15.41, 1.98 Hz), 3.38 (1 H, ddd, *J*=10.61, 6.94, 4.12 Hz), 3.22 (1 H, td, *J*=9.46, 7.02 Hz), 2.96 (1 H, ddd, *J*=14.04, 9.61, 6.87 Hz), 2.80 - 2.87 (1 H, m), 2.79 (3 H, s), 2.47 (1 H, brs), 2.35 - 2.41 (1 H, m), 1.75 - 2.10 (7 H, m), 1.68 - 1.75 (1 H, m), 1.58 - 1.66 (1 H, m). LCMS (M+H)⁺= 548.60.

[1992]

[1993] 실시예 257



[1994]

[1995] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]아세트아미드-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2R)-1-메틸-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

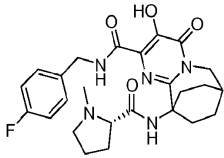
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.86

(1 H, brs), 9.49 (1 H, brs), 8.92 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.76 (1 H, s), 7.38 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 7.19 (2 H, t, *J*=8.85 Hz), 4.53 - 4.60 (1 H, m), 4.45 (1 H, dd, *J*=14.80, 5.95 Hz), 4.13 (1 H, q, *J*=8.14 Hz), 3.98 - 4.09 (2 H, m), 3.50 (1 H, d, *J*=3.36 Hz), 3.05 - 3.13 (1 H, m), 2.67 (3 H, s), 2.43 (1 H, brs), 2.28 - 2.38 (1 H, m), 2.10 - 2.26 (4 H, m), 1.89 - 1.99 (1 H, m), 1.70 - 1.85 (4 H, m), 1.58 - 1.67 (2 H, m).
LCMS (M+H)⁺= 484.32.

[1996]

[1997]

실시예 258



[1998]

[1999]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S)-1-메틸-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-.

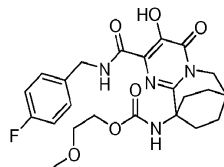
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.86

(1 H, brs), 9.49 (1 H, brs), 8.92 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.76 (1 H, s), 7.38 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 7.19 (2 H, t, *J*=8.85 Hz), 4.53 - 4.60 (1 H, m), 4.45 (1 H, dd, *J*=14.80, 5.95 Hz), 4.13 (1 H, q, *J*=8.14 Hz), 3.98 - 4.09 (2 H, m), 3.50 (1 H, d, *J*=3.36 Hz), 3.05 - 3.13 (1 H, m), 2.67 (3 H, s), 2.43 (1 H, brs), 2.28 - 2.38 (1 H, m), 2.10 - 2.26 (4 H, m), 1.89 - 1.99 (1 H, m), 1.70 - 1.85 (4 H, m), 1.58 - 1.67 (2 H, m).
LCMS (M+H)⁺= 484.32.

[2000]

[2001]

실시예 259



[2002]

[2003]

카바산, [2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6, 7, 8, 9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-10(4H)-일]-, 2-메톡시에틸 에스테르.

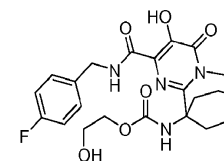
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.76 (1 H, brs),

7.31 (2 H, d, *J*=17.70 Hz), 7.04 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.58 (2 H, d, *J*=5.80 Hz), 4.15 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.98 - 4.02 (2 H, m), 3.45 (2 H, brs), 3.34 (3 H, brs), 2.48 (1 H, brs), 2.01 - 2.09 (2 H, m), 1.86 - 1.97 (4 H, m), 1.64 - 1.72 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 475.33.

[2004]

[2005]

실시예 260



[2006]

[2007]

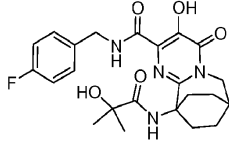
카바산, [2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6, 7, 8, 9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-10(4H)-일]-, 2-히드록시에틸 에스테르.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.72 (1 H, brs),
7.29 - 7.35 (2 H, m), 7.05 (2 H, t, *J*=8.55 Hz), 4.58 (2 H, d, *J*=5.19 Hz), 4.16 (2 H, d,
J=3.66 Hz), 3.98 - 4.02 (2 H, m), 3.67 (2 H, brs), 2.49 (1 H, brs), 2.03 - 2.09 (4 H,
m), 1.88 - 1.97 (2 H, m), 1.64 - 1.73 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 461.29.

[2008]

[2009]

실시예 261



[2010]

[2011]

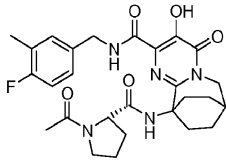
7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[(2-히드록시-2-메틸-1-옥소프로필)아미노]-4-옥소-

[2012]

[2012]

[2013]

실시예 262



[2014]

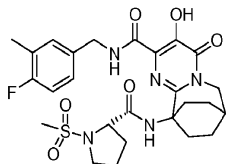
[2015]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2S)-1-아세틸-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

[2016]

[2017]

실시예 263



[2018]

[2019]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S)-1-(메틸술포닐)-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

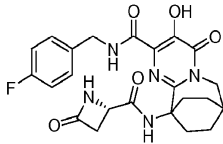
¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 12.34 (1 H, brs), 8.62 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 8.43 (1 H, s), 7.25 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 7.16 - 7.21 (1 H, m), 7.09 (1 H, t, *J*=9.00 Hz), 4.49 - 4.55 (1 H, m), 4.43 - 4.48 (1 H, m), 4.29 (1 H, t, *J*=5.95 Hz), 4.09 (1 H, dd, *J*=15.26, 3.66 Hz), 3.95 (1 H, dd, *J*=15.11, 2.59 Hz), 3.32 - 3.42 (1 H, m), 3.26 - 3.32 (1 H, m), 3.02 (3 H, s), 2.57 - 2.65 (1 H, m), 2.36 - 2.42 (1 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.00 - 2.06 (2 H, m), 1.88 - 1.97 (2 H, m), 1.70 - 1.86 (5 H, m), 1.56 - 1.68 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 562.2.

[2020]

[2021]

실시예 264



[2022]

[2023]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[(2*S*)-4-옥소-2-아제티딘]카르보닐]아미노]-.

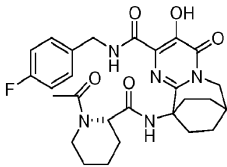
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.04 (1 H, brs),

8.96 - 9.05 (1 H, m), 8.28 (1 H, s), 8.19 (1 H, s), 7.37 - 7.43 (2 H, m), 7.14 - 7.21 (2 H, m), 4.51 - 4.55 (2 H, m), 4.10 (1 H, dd, *J*=5.49, 2.44 Hz), 4.00 - 4.04 (2 H, m), 3.02 - 3.08 (1 H, m), 2.83 (1 H, dd, *J*=17.55, 6.26 Hz), 2.63 - 2.72 (1 H, m), 2.35 - 2.43 (2 H, m), 1.97 (2 H, dd, *J*=13.58, 5.34 Hz), 1.75 - 1.84 (2 H, m), 1.58 - 1.68 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 470.1.

[2024]

[2025]

실시예 265



[2026]

[2027]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2*S*)-1-아세틸-2-피페리딘]카르보닐]아미노]-*N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-.

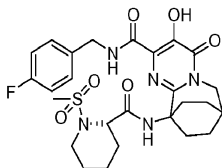
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.44 (1 H, brs), 9.47 (1 H, t,

J=6.41 Hz), 8.27 (1 H, s), 7.37 - 7.43 (2 H, m), 7.14 - 7.20 (2 H, m), 5.09 (1 H, d, *J*=4.58 Hz), 4.61 - 4.67 (1 H, m), 4.52 - 4.59 (1 H, m), 4.05 - 4.11 (1 H, m), 3.94 - 3.99 (1 H, m), 3.75-3.72 (1h, m), 3.05 (1 H, td, *J*=12.97, 2.75 Hz), 2.57 - 2.65 (1 H, m), 2.45 - 2.48 (1 H, m), 2.36 - 2.41 (1 H, m), 1.97 - 2.02 (1 H, m), 1.96 (3 H, s), 1.88 - 1.94 (1 H, m), 1.73 - 1.86 (3 H, m), 1.58 - 1.66 (3 H, m), 1.53 - 1.58 (2 H, m), 1.38 - 1.47 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 526.4.

[2028]

[2029]

실시예 266



[2030]

[2031]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히

드록시-10-[[[(2S)-1-(메틸술폴닐)-2-피페리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

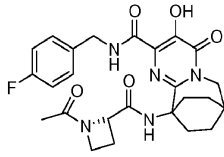
¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 12.24 (1 H, brs), 8.79 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 8.30 (1 H, s), 7.36 - 7.41 (2 H, m), 7.15 - 7.20 (2 H, m), 4.68 (1 H, dd, *J*=14.80, 7.48 Hz), 4.62 (1 H, d, *J*=4.58 Hz), 4.40 (1 H, dd, *J*=14.80, 5.34 Hz), 4.13 (1 H, dd, *J*=15.11, 3.81 Hz), 3.93 (1 H, dd, *J*=15.11, 2.59 Hz), 3.54 - 3.59 (1 H, m), 3.22 (1 H, td, *J*=12.82, 2.75 Hz), 2.95 (3 H, s), 2.54 - 2.57 (1 H, m), 2.38 - 2.48 (2 H, m), 1.99 - 2.14 (2 H, m), 1.74 - 1.83 (3 H, m), 1.53 - 1.69 (5 H, m), 1.37 - 1.47 (1 H, m), 1.23 - 1.33 (1 H, m). LCMS (M+H)⁺= 562.5.

[2032]

[2033]

실시예 267



[2034]

[2035]

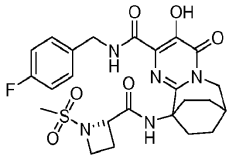
7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2S)-1-아세틸-2-아제티디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.66 (1 H, brs), 10.04 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.99 (1 H, s), 7.38 (2 H, dd, *J*=8.70, 5.65 Hz), 7.14 - 7.21 (2 H, m), 4.80 (1 H, dd, *J*=9.31, 6.26 Hz), 4.56 - 4.63 (1 H, m), 4.50 - 4.56 (1 H, m), 4.03 - 4.10 (2 H, m), 3.96 - 4.02 (2 H, m), 2.72 - 2.80 (1 H, m), 2.66 - 2.72 (1 H, m), 2.36 - 2.43 (2 H, m), 2.24 - 2.33 (1 H, m), 1.75 - 1.85 (4 H, m), 1.74 (3 H, s), 1.58 - 1.67 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 498.4.

[2036]

[2037]

실시예 268



[2038]

[2039]

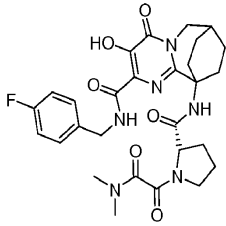
7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S)-1-(메틸술폴닐)-2-아제티디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 12.35 (1 H, brs), 8.78 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 8.51 (1 H, s), 7.38 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.80 Hz), 7.16 (2 H, t, *J*=8.85 Hz), 4.81 (1 H, dd, *J*=9.77, 7.63 Hz), 4.57 (1 H, dd, *J*=14.65, 7.02 Hz), 4.44 (1 H, dd, *J*=14.80, 5.95 Hz), 4.12 (1 H, dd, *J*=14.95, 3.66 Hz), 3.97 - 4.02 (1 H, m), 3.91 - 3.97 (1 H, m), 3.67 (1 H, td, *J*=8.62, 4.73 Hz), 3.21 (3 H, s), 2.75 (1 H, ddd, *J*=13.20, 9.23, 6.87 Hz), 2.63 (1 H, ddd, *J*=13.73, 9.31, 4.12 Hz), 2.38 - 2.48 (2 H, m), 2.19 - 2.28 (1 H, m), 1.93 - 2.02 (1 H, m), 1.76 - 1.85 (2 H, m), 1.65 - 1.75 (2 H, m), 1.57 - 1.64 (1 H, m). LCMS (M+H)⁺= 534.5.

[2040]

[2041] 실시예 269



[2042]

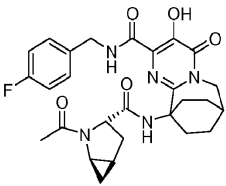
[2043] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2S)-1-[2-(디메틸아미노)-1,2-디옥소에틸]-2-피롤리딘yl]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 12.29 (1 H, brs), 9.31 (1 H, t, J=6.41 Hz), 8.44 (1 H, s), 7.33 (2 H, dd, J=8.55, 5.49 Hz), 7.15 (2 H, t, J=8.85 Hz), 4.54 - 4.63 (2 H, m), 4.37 (1 H, dd, J=14.65, 6.10 Hz), 4.17 (1 H, dd, J=15.11, 4.12 Hz), 3.86 - 3.92 (1 H, m), 3.33 - 3.42 (2 H, m), 2.84 (3 H, s), 2.79 - 2.82 (3 H, m), 2.36 - 2.41 (1 H, m), 2.13 - 2.33 (3 H, m), 1.99 - 2.07 (1 H, m), 1.92 - 1.99 (1 H, m), 1.82 - 1.93 (3 H, m), 1.70 - 1.82 (2 H, m), 1.53 - 1.66 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 569.2.

[2044]

[2045] 실시예 270



[2046]

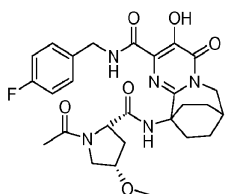
[2047] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(1R,3S,5R)-2-아세틸-2-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

9.86 (1 H, brs), 8.60 (1 H, brs), 7.38 (2 H, dd, J=8.55, 5.49 Hz), 7.17 (2 H, t, J=8.85 Hz), 4.56 (2 H, d, J=6.41 Hz), 4.46 - 4.49 (1 H, m), 4.02 (2 H, t, J=3.51 Hz), 3.37 - 3.41 (1 H, m), 3.17 (1 H, d, J=5.19 Hz), 2.47 (2 H, brs), 2.37 - 2.40 (1 H, m), 2.05 (3 H, s), 1.83 - 1.93 (3 H, m), 1.71 - 1.83 (3 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 0.92 - 0.98 (1 H, m), 0.54 (1 H, td, J=4.81, 2.29 Hz). LCMS (M+H)⁺= 524.2.

[2048]

[2049] 실시예 271



[2050]

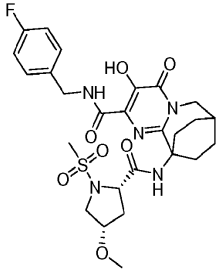
[2051] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2S,4S)-1-아세틸-4-메톡시-2-피롤리딘yl]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.40 (1 H, brs), 9.71 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 8.26 (1 H, s), 7.39 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 7.14 - 7.21 (2 H, m), 4.63 (1 H, dd, *J*=14.80, 6.87 Hz), 4.52 (1 H, dd, *J*=14.95, 6.10 Hz), 4.37 (1 H, dd, *J*=9.46, 2.14 Hz), 4.02 - 4.05 (1 H, m), 3.98 - 4.00 (1 H, m), 3.94 - 3.97 (1 H, m), 3.67 (1 H, dd, *J*=11.14, 4.73 Hz), 3.42 (1 H, d, *J*=10.99 Hz), 3.17 (3 H, s), 2.35 - 2.42 (3 H, m), 1.96 - 2.03 (1 H, m), 1.71 - 1.90 (5 H, m), 1.55 - 1.62 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 542.1.

[2052]

[2053]

실시예 272



[2054]

[2055]

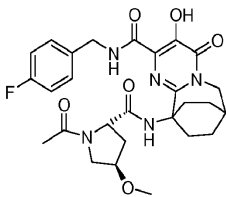
7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S, 4S)-4-메톡시-1-(메틸술폰닐)-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.34 (1 H, s), 8.63 (1 H, t, *J*=6.56 Hz), 8.48 (1 H, s), 7.39 (2 H, dd, *J*=8.39, 5.65 Hz), 7.16 (2 H, t, *J*=8.85 Hz), 4.49 - 4.61 (2 H, m), 4.26 (1 H, d, *J*=9.16 Hz), 4.02 - 4.08 (1 H, m), 3.97 - 4.02 (1 H, m), 3.95 (1 H, brs), 3.47 (1 H, dd, *J*=10.99, 3.97 Hz), 3.24 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 3.08 (3 H, s), 3.06 (3 H, s), 2.74 - 2.83 (1 H, m), 2.60 - 2.67 (1 H, m), 2.43 - 2.48 (1 H, m), 2.37 (1 H, brs), 2.09 (1 H, ddd, *J*=13.81, 9.99, 3.97 Hz), 1.70 - 1.83 (4 H, m), 1.57 - 1.68 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 578.1.

[2056]

[2057]

실시예 273



[2058]

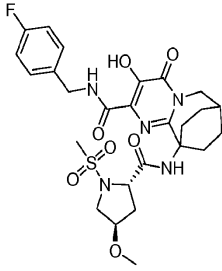
[2059]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2S, 4R)-1-아세틸-4-메톡시-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.43 (1 H, brs), 9.77 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.61 (1 H, s), 7.35 - 7.41 (2 H, m), 7.16 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 4.50 - 4.64 (3 H, m), 4.05 - 4.11 (1 H, m), 3.96 - 4.02 (2 H, m), 3.56 - 3.61 (1 H, m), 3.50 - 3.54 (1 H, m), 3.25 (3 H, s), 2.29 - 2.41 (3 H, m), 2.17 - 2.25 (1 H, m), 1.92 - 2.04 (2 H, m), 1.71 - 1.81 (3 H, m), 1.55 - 1.64 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 542.1.

[2060]

[2061] 실시예 274



[2062]

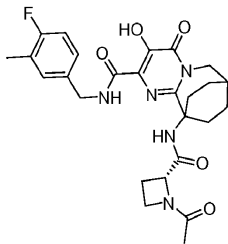
[2063] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S,4R)-4-메톡시-1-(메틸술폰닐)-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 12.34 (1 H, s), 8.63 (1 H, t, *J*=6.56 Hz), 8.48 (1 H, s), 7.39 (2 H, dd, *J*=8.39, 5.65 Hz), 7.16 (2 H, t, *J*=8.85 Hz), 4.49 - 4.61 (2 H, m), 4.26 (1 H, d, *J*=9.16 Hz), 4.02 - 4.08 (1 H, m), 3.97 - 4.02 (1 H, m), 3.95 (1 H, brs), 3.47 (1 H, dd, *J*=10.99, 3.97 Hz), 3.24 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 3.08 (3 H, s), 3.06 (3 H, s), 2.74 - 2.83 (1 H, m), 2.60 - 2.67 (1 H, m), 2.43 - 2.48 (1 H, m), 2.37 (1 H, brs), 2.09 (1 H, ddd, *J*=13.81, 9.99, 3.97 Hz), 1.70 - 1.83 (4 H, m), 1.57 - 1.68 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 578.1.

[2064]

[2065] 실시예 275



[2066]

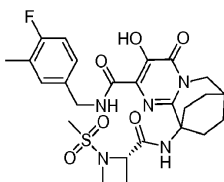
[2067] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2S)-1-아세틸-2-아제티디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.68 (1 H,

brs), 10.01 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.98 (1 H, s), 7.24 (1 H, d, *J*=7.32 Hz), 7.18 (1 H, d, *J*=5.19 Hz), 7.09 (1 H, t, *J*=9.16 Hz), 4.80 (1 H, dd, *J*=8.85, 6.71 Hz), 4.46 - 4.57 (2 H, m), 4.03 - 4.10 (2 H, m), 3.95 - 4.02 (2 H, m), 2.71 - 2.80 (1 H, m), 2.62 - 2.71 (1 H, m), 2.52 - 2.57 (1 H, m), 2.35 - 2.42 (2 H, m), 2.24 - 2.33 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 1.75 - 1.84 (3 H, m), 1.74 (3 H, s), 1.58 - 1.66 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 512.1.

[2068]

[2069] 실시예 276



[2070]

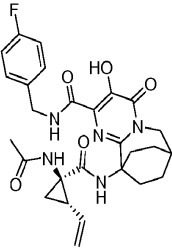
[2071] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S)-1-(메틸술폰닐)-2-아제티디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.37 (1 H, brs), 8.76 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 8.50 (1 H, s), 7.24 (1 H, d, *J*=7.93 Hz), 7.16 - 7.20 (1 H, m), 7.08 (1 H, t, *J*=9.00 Hz), 4.78 - 4.83 (1 H, m), 4.53 (1 H, dd, *J*=14.65, 7.02 Hz), 4.40 (1 H, dd, *J*=14.50, 5.95 Hz), 4.12 (1 H, dd, *J*=15.11, 4.12 Hz), 3.90 - 4.02 (2 H, m), 3.64 - 3.70 (1 H, m), 3.21 (3 H, s), 2.70 - 2.78 (1 H, m), 2.58 - 2.66 (1 H, m), 2.53 - 2.58 (1 H, m), 2.38 - 2.48 (2 H, m), 2.23 - 2.28 (1 H, m), 2.21 (3 H, s), 1.93 - 2.02 (1 H, m), 1.76 - 1.86 (2 H, m), 1.65 - 1.76 (1 H, m), 1.57 - 1.64 (1 H, m). LCMS (M+H)⁺= 548.1.

[2072]

[2073]

실시예 277



[2074]

[2075]

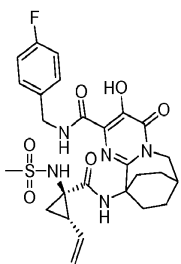
7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(1R, 2S)-1-(아세틸아미노)-2-에틸시클로프로필]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.60 (1 H, brs), 9.98 (1 H, t, *J*=6.10 Hz), 8.95 (1 H, s), 8.67 (1 H, s), 7.41 (2 H, dd, *J*=8.24, 5.80 Hz), 7.13 - 7.21 (2 H, m), 5.39 - 5.50 (1 H, m), 5.13 (1 H, d, *J*=17.09 Hz), 4.98 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 4.55 - 4.59 (2 H, m), 4.17 (1 H, dd, *J*=15.11, 4.73 Hz), 3.85 (1 H, d, *J*=14.65 Hz), 2.61 - 2.71 (1 H, m), 2.47 (1H, m), 2.37 (1 H, brs), 1.89 - 2.04 (2 H, m), 1.71 - 1.82 (4 H, m), 1.60 - 1.69 (2 H, m), 1.51 - 1.60 (2 H, m), 1.48 (1 H, dd, *J*=7.02, 5.49 Hz), 1.09 (1 H, dd, *J*=9.46, 5.19 Hz). LCMS (M+H)⁺= 524.1.

[2076]

[2077]

실시예 278



[2078]

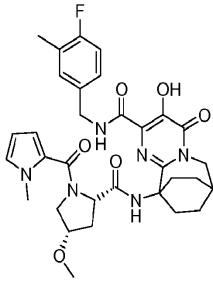
[2079]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(1R, 2S)-2-에틸-1-[(메틸술폰닐)아미노]시클로프로필]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.45 (1 H, brs), 8.78 - 8.83 (1 H, m), 8.65 (1 H, s), 8.51 (1 H, s), 7.41 (2 H, dd, *J*=8.09, 5.95 Hz), 7.16 (2 H, t, *J*=8.70 Hz), 5.58 - 5.68 (1 H, m), 5.24 (1 H, d, *J*=17.70 Hz), 5.03 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 4.48 - 4.51 (2 H, m), 4.08 - 4.14 (1 H, m), 3.95 (1 H, brs), 3.00 (3 H, s), 2.78 (1 H, brs), 2.57 - 2.65 (1 H, m), 2.35 - 2.42 (1 H, m), 2.14 - 2.23 (1 H, m), 1.75 - 1.85 (3 H, m), 1.65 - 1.75 (3 H, m), 1.61 (2 H, dd, *J*=9.61, 5.04 Hz). LCMS (M+H)⁺= 524.1.

[2080]

[2081] 실시예 279



[2082]

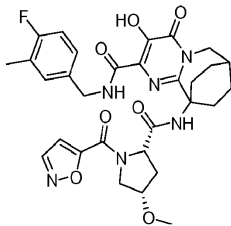
[2083] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S,4S)-4-메톡시-1-[(1-메틸-1H-피롤-2-일)카르보닐]-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.20 (1 H, brs), 9.29 (1 H, brs), 7.87 (1 H, s), 7.09 - 7.20 (2 H, m), 7.02 - 7.09 (1 H, m), 6.87 (1 H, brs), 6.56 (1 H, brs), 6.04 (1 H, brs), 4.86 (1 H, brs), 4.56 (1 H, brs), 4.27 (1 H, d, J=6.41 Hz), 4.04 - 4.10 (2 H, m), 3.95 (1 H, brs), 3.76 (1 H, brs), 3.64 (1 H, brs), 3.60 (3 H, s), 3.27 (3 H, brs), 2.39 (1 H, brs), 2.21 - 2.29 (2 H, m), 2.19 (3 H, brs), 2.13 (1 H, brs), 1.99 (2 H, brs), 1.87 - 1.94 (1 H, m), 1.76 (2 H, brs), 1.59 (2 H, brs). LCMS (M+H)⁺= 621.1.

[2084]

[2085] 실시예 280



[2086]

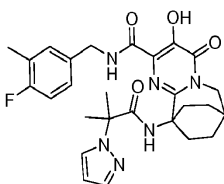
[2087] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S,4S)-1-(5-이속사졸릴카르보닐)-4-메톡시-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.28 (1 H, brs), 9.21 (1 H, t, J=6.26 Hz), 8.77 (1 H, d, J=1.53 Hz), 8.26 (1 H, s), 7.12 - 7.22 (2 H, m), 7.03 - 7.09 (2 H, m), 4.94 (1 H, d, J=7.02 Hz), 4.66 (1 H, dd, J=14.50, 7.17 Hz), 4.40 (1 H, dd, J=14.50, 5.34 Hz), 4.24 (1 H, dd, J=15.11, 4.43 Hz), 4.06 - 4.13 (1 H, m), 3.84 (2 H, d, J=11.60 Hz), 3.72 - 3.80 (1 H, m), 3.33 (3 H, s), 2.30 - 2.43 (2 H, m), 2.15 - 2.26 (5 H, m), 2.06 (2 H, q, J=6.61 Hz), 1.87 - 1.95 (1 H, m), 1.70 - 1.82 (2 H, m), 1.60 - 1.68 (1 H, m), 1.55 (1 H, brs). LCMS (M+H)⁺= 609.2.

[2088]

[2089] 실시예 281



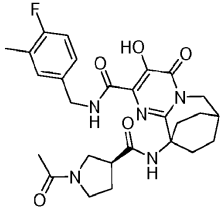
[2090]

[2091] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[2-메틸-1-옥소-2-(1H-피라졸-1-일)프로필]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.08 (1 H, brs), 9.49 (1 H, brs), 7.97 (1 H, s), 7.48 (1 H, s), 7.22 (1 H, d, J=7.32 Hz), 7.16 (2 H, brs), 7.08 (1 H, t, J=9.00 Hz), 6.34 (1 H, s), 4.60 (2 H, d, J=6.10 Hz), 3.99 (2 H, d, J=3.36 Hz), 3.31 (3 H, s), 2.37 (1 H, brs), 2.20 - 2.29 (2 H, m), 2.18 (3 H, s), 1.68 - 1.82 (4 H, m), 1.64 (6 H, s), 1.53 - 1.61 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 523.2.

[2092]

[2093] 실시예 282



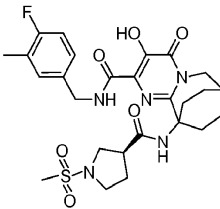
[2094]

[2095] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(3S)-1-아세틸-3-피롤리딘yl]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.93 (1 H, brs), 8.82 - 8.93 (1 H, m), 8.03 (1 H, s), 7.26 (1 H, d, J=5.80 Hz), 7.16 - 7.23 (1 H, m), 7.07 - 7.15 (1 H, m), 4.50 - 4.60 (1 H, m), 4.41 - 4.49 (1 H, m), 3.99 - 4.04 (2 H, m), 3.41 - 3.54 (2 H, m), 3.25 - 3.39 (2 H, m), 3.20 (1 H, dd, J=11.29, 7.63 Hz), 3.08 - 3.15 (1 H, m), 2.98 - 3.05 (1 H, m), 2.38 - 2.43 (1 H, m), 2.24 - 2.33 (2 H, m), 2.22 (3 H, brs), 1.97 - 2.11 (2 H, m), 1.90 - 1.93 (3 H, m), 1.73 - 1.80 (2 H, m), 1.55 - 1.64 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 526.1.

[2096]

[2097] 실시예 283



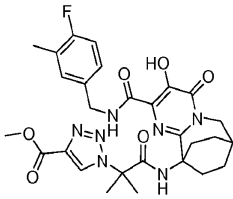
[2098]

[2099] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(3S)-1-(메틸술포닐)-3-피롤리딘yl]카르보닐]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.93 (1 H, brs), 8.90 (1 H, t, J=6.41 Hz), 8.04 (1 H, s), 7.24 (1 H, d, J=7.32 Hz), 7.16 - 7.21 (1 H, m), 7.09 - 7.14 (1 H, m), 4.56 (1 H, dd, J=14.95, 6.71 Hz), 4.41 (1 H, dd, J=14.65, 5.80 Hz), 3.95 - 4.08 (2 H, m), 3.38 - 3.45 (1 H, m), 3.10 - 3.27 (4 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.36 - 2.43 (1 H, m), 2.25 - 2.33 (2 H, m), 2.23 (3 H, s), 1.97 - 2.10 (2 H, m), 1.84 - 1.95 (2 H, m), 1.72 - 1.82 (2 H, m), 1.55 - 1.65 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 562.2.

[2100]

[2101] 실시예 284



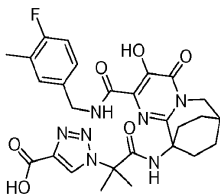
[2102]

[2103] 1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산, 1-[2-[[2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]아미노]-1,1-디메틸-2-옥소에틸]-메틸 에스테르.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.93 - 12.06 (1 H, m), 9.03 (1 H, t, J=6.56 Hz), 8.93 (1 H, s), 7.91 (1 H, s), 7.29 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.21 (1 H, brs), 7.07 (1 H, t, J=9.16 Hz), 4.61 (2 H, d, J=6.41 Hz), 4.00 (2 H, d, J=3.05 Hz), 3.87 (3 H, s), 2.39 (1 H, brs), 2.19 (3 H, s), 2.08 - 2.16 (2 H, m), 2.04 (2 H, ddd, J=13.96, 7.32, 7.10 Hz), 1.68 - 1.81 (8 H, m), 1.53 - 1.62 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 582.2.

[2104]

[2105] 실시예 285



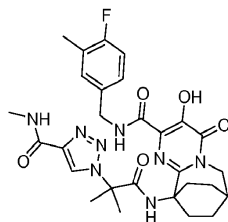
[2106]

[2107] 1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산, 1-[2-[[2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]아미노]-1,1-디메틸-2-옥소에틸]-methyl ester.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.04 (1 H, brs), 9.07 (1 H, t, J=6.41 Hz), 8.82 (1 H, s), 7.94 (1 H, s), 7.31 (1 H, d, J=7.32 Hz), 7.22 (1 H, t, J=5.65 Hz), 7.06 (1 H, t, J=9.16 Hz), 4.62 (2 H, d, J=6.41 Hz), 4.00 (2 H, d, J=3.66 Hz), 2.38 (1 H, brs), 2.19 (3 H, s), 2.10 - 2.17 (2 H, m), 1.98 - 2.08 (2 H, m), 1.70 - 1.81 (8 H, m), 1.53 - 1.62 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 568.0.

[2108]

[2109] 실시예 286



[2110]

[2111] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[2-메틸-2-[4-[(메틸아미노)카르보닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-옥소프로필]아미노]-4-옥소-.

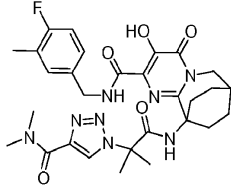
¹H

NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 11.99 (1 H, brs), 9.03 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 8.93 (1 H, s), 7.91 (1 H, s), 7.29 (1 H, d, *J*=7.32 Hz), 7.20 (1 H, d, *J*=5.80 Hz), 7.07 (1 H, t, *J*=9.16 Hz), 4.61 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.00 (2 H, d, *J*=3.36 Hz), 3.87 (3 H, s), 2.38 (1 H, brs), 2.19 (3 H, s), 2.09 - 2.16 (2 H, m), 2.00 - 2.09 (2 H, m), 1.70 - 1.81 (8 H, m), 1.54 - 1.62 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 581.1.

[2112]

[2113]

실시예 287



[2114]

[2115]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[2-[4-[(디메틸아미노)카르보닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-2-메틸-1-옥소프로필]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

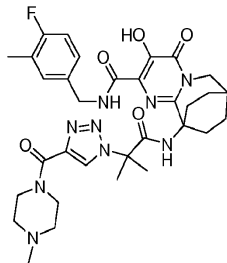
¹H

NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 12.03 (1 H, brs), 9.13 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 8.65 (1 H, s), 7.96 (1 H, s), 7.24 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 7.15 - 7.21 (1 H, m), 7.06 (1 H, t, *J*=9.00 Hz), 4.61 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.00 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.30 (3 H, s), 3.00 (3 H, s), 2.39 (1 H, brs), 2.13 - 2.21 (5 H, m), 1.98 - 2.06 (2 H, m), 1.71 - 1.80 (8 H, m), 1.55 - 1.63 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 595.2.

[2116]

[2117]

실시예 288



[2118]

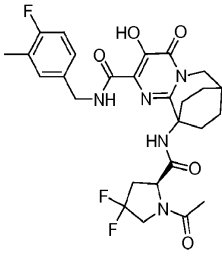
[2119]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[2-메틸-2-[4-[(4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-옥소프로필]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 11.92 (1 H, brs), 9.82 (1 H, brs), 9.00 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 8.76 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 7.23 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 7.15 - 7.21 (1 H, m), 7.09 (1 H, t, *J*=9.00 Hz), 4.59 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 4.01 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.52 (3 H, brs), 3.11 (3 H, brs), 2.85 (3 H, s), 2.38 - 2.42 (1 H, m), 2.14 - 2.23 (5 H, m), 1.99 - 2.06 (2 H, m), 1.72 - 1.81 (8 H, m), 1.55 - 1.64 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 650.2.

[2120]

[2121] 실시예 289



[2122]

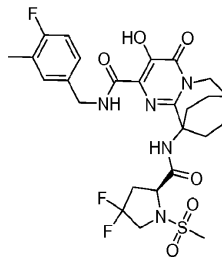
[2123] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2S)-1-아세틸-4,4-디플루오로-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

12.40 (1 H, brs), 9.59 (1 H, t, J=6.41 Hz), 8.54 (1 H, s), 7.24 (1 H, d, J=7.32 Hz), 7.17 - 7.21 (1 H, m), 7.06 - 7.13 (1 H, m), 4.76 (1 H, dd, J=9.16, 4.27 Hz), 4.47 - 4.60 (2 H, m), 4.04 - 4.16 (2 H, m), 3.89 - 4.02 (2 H, m), 2.57 - 2.67 (2 H, m), 2.30 - 2.43 (3 H, m), 2.21 (3 H, s), 1.89 - 2.01 (5 H, m), 1.72 - 1.83 (2 H, m), 1.56 - 1.64 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 562.0.

[2124]

[2125] 실시예 290



[2126]

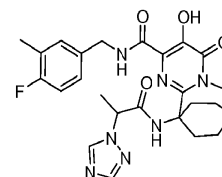
[2127] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2S)-4,4-디플루오로-1-(메틸술폰닐)-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.29 (1 H, s), 8.64 (1 H, t, J=6.71 Hz), 8.48 (1 H, s), 7.24 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.17 - 7.21 (1 H, m), 7.06 - 7.11 (1 H, m), 4.67 (1 H, dd, J=9.31, 4.73 Hz), 4.51 - 4.57 (1 H, m), 4.40 - 4.46 (1 H, m), 4.06 - 4.12 (1 H, m), 3.90 - 3.99 (2 H, m), 3.65 - 3.75 (1 H, m), 3.14 (3 H, s), 2.56 - 2.65 (2 H, m), 2.45 - 2.48 (2 H, m), 2.38 - 2.42 (1 H, m), 2.21 (3 H, s), 1.90 - 1.99 (1 H, m), 1.75 - 1.90 (3 H, m), 1.57 - 1.68 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 598.1.

[2128]

[2129] 실시예 291



[2130]

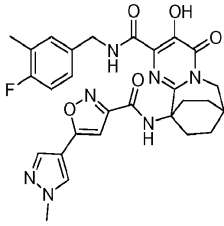
[2131] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[1-옥소-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]아미노]-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.08 (1 H, brs), 9.03 (1 H, t, J=6.41 Hz), 8.61 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 7.94 (1 H, s), 7.26 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.20 (1 H, td, J=5.42, 2.59 Hz), 7.08 - 7.14 (1 H, m), 5.33 (1 H, q, J=7.12 Hz), 4.62 (1 H, dd, J=14.95, 7.02 Hz), 4.50 (1 H, dd, J=14.95, 6.10 Hz), 4.10 (1 H, dd, J=15.26, 3.97 Hz), 3.93 (1 H, dd, J=14.95, 2.75 Hz), 2.39 (1 H, brs), 2.23 - 2.32 (2 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.07 - 2.16 (1 H, m), 1.87 - 1.96 (1 H, m), 1.71 - 1.82 (2 H, m), 1.54 - 1.66 (5 H, m). LCMS (M+H)⁺= 510.1.

[2132]

[2133]

실시예 292



[2134]

[2135]

7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-이속사졸릴]카르보닐]아미노]-4-옥소-.

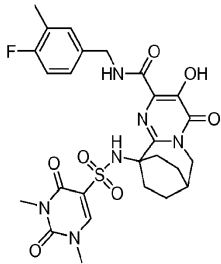
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 11.77 (1 H, brs), 8.92 (1 H, s), 8.74 (1 H, t, J=6.41 Hz), 8.33 (1 H, s), 7.96 (1 H, s), 7.14 (1 H, d, J=7.32 Hz), 7.06 - 7.11 (1 H, m), 6.99 (1 H, t, J=9.00 Hz), 6.89 (1 H, s), 4.42 (2 H, d, J=6.41 Hz), 4.05 (2 H, d, J=3.66 Hz), 3.93 (3 H, s), 2.39 - 2.48 (3 H, m), 2.16 - 2.24 (2 H, m), 2.14 (3 H, s), 1.80 - 1.89 (2 H, m), 1.62 - 1.72 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 562.1.

[2136]

[2137]

실시예 293



[2138]

[2139]

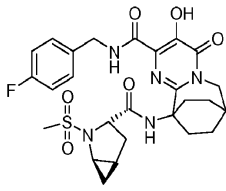
7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[1,2,3,4-테트라히드로-1,3-디메틸-2,4-디옥소-5-피리미디닐]술폰닐]아미노]-.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.85 (1 H, brs), 9.25 (1 H, t, J=6.56 Hz), 8.40 (1 H, s), 8.02 (1 H, s), 7.28 (1 H, d, J=7.32 Hz), 7.17 - 7.22 (1 H, m), 7.07 - 7.15 (1 H, m), 4.50 (2 H, d, J=6.41 Hz), 3.96 (2 H, d, J=3.66 Hz), 3.41 (3 H, s), 2.96 (3 H, s), 2.39 (1 H, brs), 2.31 (2 H, ddd, J=14.11, 8.93, 5.65 Hz), 2.22 (3 H, s), 2.07 (2 H, ddd, J=13.66, 7.17, 6.94 Hz), 1.69 - 1.80 (2 H, m), 1.52 - 1.62 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 589.0.

[2140]

[2141] 실시예 294



[2142]

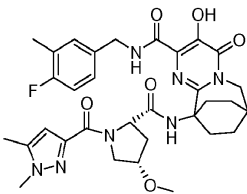
[2143] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(1R, 3S, 5R)-2-(메틸술폰닐)-2-아자바이시클로[3. 1. 0]헥스-3-일]카르보닐]아미노]-4-옥소-.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.23 (1 H, brs), 8.53 (1 H, t, J=6.56 Hz), 8.33 (1 H, s), 7.39 (2 H, dd, J=8.55, 5.49 Hz), 7.14 - 7.21 (2 H, m), 4.56 - 4.65 (1 H, m), 4.46 - 4.56 (1 H, m), 4.15 (1 H, dd, J=15.26, 4.27 Hz), 3.89 - 3.95 (2 H, m), 3.07 (3 H, s), 2.99 (1 H, td, J=5.95, 2.44 Hz), 2.57 - 2.66 (1 H, m), 2.43 - 2.48 (1 H, m), 2.38 - 2.42 (1 H, m), 2.31 - 2.37 (1 H, m), 2.06 (1 H, dt, J=13.20, 6.68 Hz), 1.92 - 2.01 (1 H, m), 1.72 - 1.83 (3 H, m), 1.63 - 1.70 (1 H, m), 1.54 - 1.63 (2 H, m), 0.79 (1 H, ddd, J=7.71, 2.98, 2.75 Hz), 0.63 (1 H, dt, J=8.55, 5.80 Hz). LCMS (M+H)⁺= 560.2.

[2144]

[2145] 실시예 295



[2146]

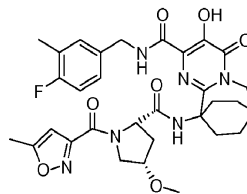
[2147] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(2S, 4S)-1-[(1, 5-디메틸-1H-피라졸-3-일)카르보닐]-4-메톡시-2-피롤리딘]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-.

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.30 (1 H, brs), 9.29 (1 H, t, J=6.26 Hz), 8.08 - 8.17 (1 H, m), 7.04 - 7.19 (3 H, m), 6.24 (1 H, s), 4.83 - 4.94 (1 H, m), 4.64 (1 H, dd, J=14.65, 7.32 Hz), 4.48 (1 H, dd, J=14.65, 5.49 Hz), 4.26 (1 H, dd, J=14.95, 4.58 Hz), 4.01 - 4.11 (2 H, m), 3.94 (2 H, dd, J=7.48, 4.12 Hz), 3.75 (3 H, s), 3.31 (3 H, s), 2.34 - 2.41 (2 H, m), 2.16 - 2.24 (6 H, m), 2.09 - 2.16 (2 H, m), 1.99 - 2.06 (1 H, m), 1.90 - 1.97 (1 H, m), 1.68 - 1.86 (3 H, m), 1.48 - 1.67 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 636.1.

[2148]

[2149] 실시예 296



[2150]

[2151] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S, 4S)-4-메톡시-1-[(5-메틸-3-이소자졸릴)카르보닐]-2-피롤리딘]카르보닐]아미노]-4-옥소-.

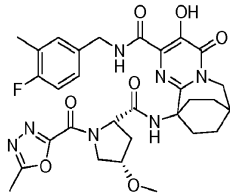
¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.28 (1 H, brs), 9.20 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.24 (1 H, s), 7.03 - 7.18 (3 H, m), 6.33 (1 H, s), 4.93 (1 H, d, *J*=7.02 Hz), 4.61 (1 H, dd, *J*=14.65, 7.02 Hz), 4.37 (1 H, dd, *J*=14.95, 5.80 Hz), 4.26 (1 H, dd, *J*=15.26, 5.19 Hz), 4.04 - 4.11 (1 H, m), 3.99 - 4.04 (1 H, m), 3.74 - 3.81 (1 H, m), 3.65 - 3.73 (1 H, m), 3.31 (3 H, s), 2.31 - 2.44 (5 H, m), 2.15 - 2.23 (4 H, m), 2.02 (2 H, q, *J*=8.04 Hz), 1.91 (1 H, brs), 1.70 - 1.84 (3 H, m), 1.61 - 1.69 (1 H, m), 1.49 - 1.60 (1 H, m). LCMS (M+H)⁺= 623.2.

[2152]

[2153]

실시예 297



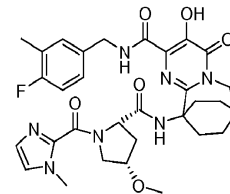
[2154]

[2155]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2*S*,4*S*)-4-메톡시-1-[(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)카르보닐]-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-. HPLC(A): 용매(A): 0.1%트리플루오로아세트산/95%물/5%아세트ونی트릴: 용매(B): 0.1%트리플루오로아세트산/95%아세트ونی트릴/5%물: 컬럼: 선파이어 C18 3.5 μm, 4.5×150mm: 구배 시간: 15분: 중지 시간: 18분: 출발 B%=10% 최종 B%=100%: 유속: 2ml/분: UV 검출: 220/254 nm. HPLC(B): 용매(A): 10 mM 중탄산암모늄 (pH=9.5) 95%물/5%메탄올: 용매(B): 10 mM 중탄산암모늄 (pH=9.5) 5%물/95%메탄올: 컬럼: 엑스브릿지 페닐 (Xbridge Phenyl) 3.5 μm, 4.5×150mm: 구배 시간: 15분: 중지 시간: 18분: 출발 B%=10% 최종 B%=100%: 유속: 2ml/분: UV 검출: 220/254 nm. LCMS (M+H)⁺= 624.0. HPLC(A): Rt=6.22분, HPLC(B): Rt=6.99.

[2156]

실시예 298



[2157]

[2158]

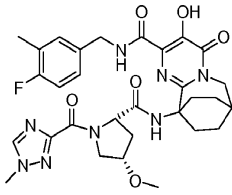
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2*S*,4*S*)-4-메톡시-1-[(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)카르보닐]-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-.

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.29 (1 H, brs), 9.24 (1 H, t, *J*=6.10 Hz), 8.14 (1 H, s), 7.46 (1 H, s), 7.24 (1 H, brs), 7.01 - 7.18 (3 H, m), 4.93 (1 H, d, *J*=6.71 Hz), 4.57 (1 H, dd, *J*=14.65, 6.71 Hz), 4.34 (1 H, dd, *J*=15.26, 5.80 Hz), 4.13 - 4.20 (1 H, m), 4.07 (1 H, q, *J*=6.21 Hz), 4.01 (1 H, d, *J*=11.29 Hz), 3.91 - 3.98 (1 H, m), 3.79 - 3.87 (1 H, m), 3.71 - 3.76 (3 H, m), 3.27 (3 H, s), 2.37 - 2.42 (1 H, m), 2.27 - 2.36 (2 H, m), 2.18 (3 H, s), 1.90 - 2.00 (2 H, m), 1.74 - 1.89 (2 H, m), 1.51 - 1.71 (4 H, m). LCMS (M+H)⁺= 622.0.

[2159]

[2160] 실시예 299



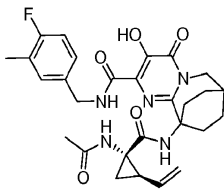
[2161]

[2162] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(2S, 4S)-4-메톡시-1-[(1-메틸-1H-1, 2, 4-트리아졸-3-일)카르보닐]-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.42 (1 H, brs), 9.22 (1 H, t, J=6.41 Hz), 8.61 (1 H, s), 8.31 (1 H, s), 7.17 - 7.22 (2 H, m), 7.01 - 7.08 (1 H, m), 4.91 (1 H, d, J=7.32 Hz), 4.67 - 4.71 (2 H, m), 4.34 (1 H, dd, J=15.11, 5.65 Hz), 4.08 (1 H, q, J=7.63 Hz), 3.93 - 4.00 (1 H, m), 3.89 - 3.93 (3 H, m), 3.79 - 3.87 (2 H, m), 3.35 (3 H, s), 2.39 (1 H, brs), 2.16 - 2.24 (4 H, m), 2.03 - 2.11 (4 H, m), 1.62 - 1.92 (4 H, m), 1.44 - 1.54 (1 H, m). LCMS (M+H)⁺= 623.0.

[2163]

[2164] 실시예 300



[2165]

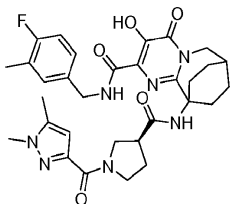
[2166] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(1S, 2R)-1-(아세틸아미노)-2-에테닐시클로프로필]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.62 (1 H, brs), 9.96 (1 H, t, J=6.10 Hz), 8.95 (1 H, s), 8.68 (1 H, brs), 7.28 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.21 (1 H, t, J=5.80 Hz), 7.08 (1 H, t, J=9.16 Hz), 5.40 - 5.50 (1 H, m), 5.13 (1 H, d, J=17.40 Hz), 4.98 (1 H, d, J=11.29 Hz), 4.47 - 4.59 (2 H, m), 4.17 (1 H, dd, J=15.11, 4.73 Hz), 3.85 (1 H, d, J=14.95 Hz), 2.62 - 2.71 (1 H, m), 2.37 (1 H, brs), 2.21 (3 H, s), 1.89 - 2.01 (2 H, m), 1.72 - 1.80 (4 H, m), 1.46 - 1.69 (4 H, m), 1.16 - 1.20 (1 H, m), 1.06 - 1.14 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 538.2.

[2167]

[2168] 실시예 301



[2169]

[2170] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[(3S)-1-[(1, 5-디메틸-1H-피라졸-3-일)카르보닐]-3-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

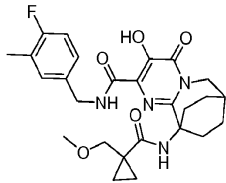
¹H NMR (500

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.95 (1 H, brs), 8.83 - 8.96 (1 H, m), 8.06 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 7.01 - 7.29 (3 H, m), 6.40 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 4.48 - 4.64 (1 H, m), 4.30 - 4.48 (1 H, m), 3.98 - 4.04 (2 H, m), 3.90 (1 H, ddd, *J*=11.37, 7.71, 4.12 Hz), 3.73 - 3.79 (3 H, m), 3.60 - 3.68 (1 H, m), 3.52 (1 H, ddd, *J*=11.83, 8.01, 3.97 Hz), 3.28 - 3.45 (1 H, m), 3.01 - 3.18 (1 H, m), 2.40 (1 H, brs), 2.24 - 2.35 (5 H, m), 2.20 (3 H, d, *J*=5.19 Hz), 1.82 - 2.14 (4 H, m), 1.73 - 1.82 (2 H, m), 1.54 - 1.65 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 606.2.

[2171]

[2172]

실시예 302



[2173]

[2174]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[1-(메톡시메틸)시클로프로필]카르보닐]아미노]-4-옥소-.

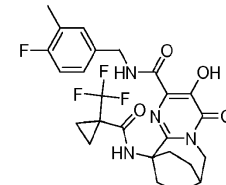
¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 12.13 (1 H, s), 8.92 (1 H, t, *J*=6.26 Hz), 8.69 (1 H, s), 7.23 (1 H, d, *J*=7.02 Hz), 7.14 - 7.19 (1 H, m), 7.11 (1 H, t, *J*=9.00 Hz), 4.48 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.02 (2 H, d, *J*=3.66 Hz), 3.53 (2 H, s), 3.18 (3 H, s), 2.63 - 2.73 (2 H, m), 2.39 (1 H, brs), 2.22 (3 H, s), 1.74 - 1.85 (4 H, m), 1.58 - 1.68 (2 H, m), 0.94 - 0.99 (2 H, m), 0.59 - 0.64 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 499.2.

[2175]

[2176]

실시예 303



[2177]

[2178]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]카르보닐]아미노]-.

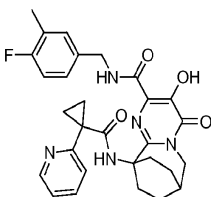
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 9.26 (1 H, t, *J*=6.41 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=7.32 Hz), 7.14 - 7.18 (1 H, m), 7.10 (1 H, t, *J*=9.16 Hz), 4.43 (2 H, d, *J*=6.10 Hz), 4.05 (2 H, d, *J*=3.05 Hz), 2.48 (1 H, brs), 2.16 - 2.26 (5 H, m), 2.02 - 2.11 (2 H, m), 1.82 - 1.92 (2 H, m), 1.73 - 1.82 (4 H, m), 1.63 - 1.68 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 523.1.

[2179]

[2180]

실시예 304



[2181]

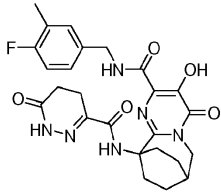
[2182] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[1-(2-피리디닐)시클로프로필]카르보닐]아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

11.85 (1 H, brs), 9.35 (1 H, t, J=5.80 Hz), 8.45 (1 H, d, J=4.58 Hz), 7.89 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.48 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.34 - 7.43 (2 H, m), 7.12 (1 H, d, J=7.32 Hz), 7.01 - 7.09 (2 H, m), 4.47 (2 H, d, J=6.41 Hz), 3.99 - 4.04 (2 H, m), 2.39 (1 H, brs), 2.17 (3 H, s), 2.08 - 2.14 (2 H, m), 2.01 (2 H, ddd, J=14.50, 7.17, 7.02 Hz), 1.67 - 1.78 (2 H, m), 1.52 - 1.61 (2 H, m), 1.28 - 1.33 (2 H, m), 1.01 - 1.07 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 532.16.

[2183]

[2184] 실시예 305



[2185]

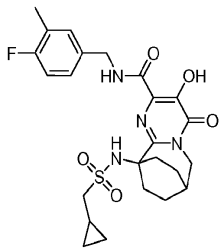
[2186] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[1, 4, 5, 6-테트라히드로-6-옥소-3-피리다지닐]카르보닐]아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 11.79 (1 H, brs), 11.04 (1 H, s), 8.47 (1 H, s), 8.43 (1 H, t, J=6.26 Hz), 7.19 (1 H, d, J=7.02 Hz), 7.04 - 7.15 (2 H, m), 4.53 (2 H, d, J=6.10 Hz), 4.03 (2 H, d, J=3.05 Hz), 2.57 (2 H, t, J=8.24 Hz), 2.40 - 2.47 (3 H, m), 2.27 (2 H, t, J=8.39 Hz), 2.20 (3 H, s), 2.00 - 2.10 (2 H, m), 1.77 - 1.87 (2 H, m), 1.61 - 1.70 (2 H, m). LCMS (M+H)⁺= 511.18.

[2187]

[2188] 실시예 306



[2189]

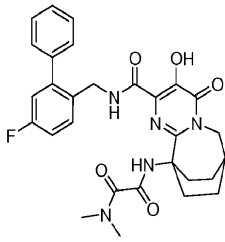
[2190] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[시클로프로필메틸]술폰닐]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, DMF) δ ppm 9.56 (1

H, t, J=6.26 Hz), 8.98 (2 H, brs), 7.68 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.58 - 7.63 (1 H, m), 7.53 (1 H, t, J=9.16 Hz), 4.87 (2 H, d, J=6.10 Hz), 4.48 (2 H, d, J=3.66 Hz), 4.08 (2 H, d, J=7.32 Hz), 2.89 (1 H, brs), 2.60 - 2.68 (5 H, m), 2.43 - 2.51 (2 H, m), 2.26 - 2.35 (2 H, m), 2.19 - 2.26 (2 H, m), 1.62 - 1.71 (1 H, m), 1.05 - 1.11 (2 H, m), 0.90 (2 H, q, J=4.88 Hz). LCMS (M+H)⁺= 505.1.

[2191]

[2192] 실시예 307



[2193]

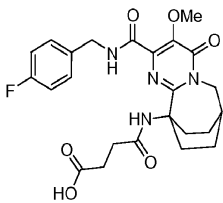
[2194] 에탄디아미드, N'-[2-[[[(5-플루오로[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸-

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 12.01 (s, 1 H), 8.30 (s, 2 H), 7.31 - 7.46 (m, 6 H), 7.03 (td, *J*=8.47, 2.64 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=9.54, 2.76 Hz, 1 H), 4.50 (d, *J*=6.02 Hz, 2 H), 4.15 (d, *J*=3.76 Hz, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 2.46 - 2.62 (m, 3 H), 1.90 - 2.11 (m, 4 H), 1.64 - 1.76 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 548.2. HPLC 순도 : 98%.

[2195]

[2196] 실시예 308



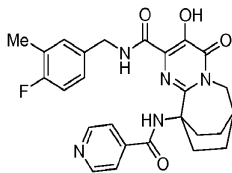
[2197]

[2198] 부탄산, 4-[[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-메톡시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37 (t, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.30 (dd, *J*=8.70, 5.34 Hz, 2 H), 7.01 (t, 2 H), 4.58 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H), 4.06 (d, *J*=3.66 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.86 - 2.97 (m, 2 H), 2.58 - 2.64 (m, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 2 H), 2.42 (s, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 2 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 1.59 - 1.68 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 487.3. HPLC 순도 : 96%.

[2199]

[2200] 실시예 309



[2201]

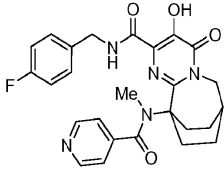
[2202] 7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[(4-피리디닐카르보닐)아미노]-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.83 (s, 1 H),
 8.71 (d, *J*=5.49 Hz, 2 H), 8.66 (t, *J*=6.26 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J*=4.88 Hz, 2 H), 7.02 (dd,
J=18.92, 9.16 Hz, 2 H), 6.93 - 6.98 (m, 1 H), 4.33 (d, *J*=6.10 Hz, 2 H), 4.02 - 4.07
 (m, 2 H), 2.42 - 2.46 (m, 1 H), 2.33 - 2.42 (m, 2 H), 2.18 - 2.25 (m, 2 H), 2.16 (s, 3
 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 1.66 (d, *J*=5.49 Hz, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 492.1.
 HPLC 순도 : 91%.

[2203]

[2204]

실시예 310



[2205]

[2206]

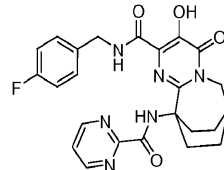
7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[메틸(4-피리디닐카르보닐)아미노]-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm (주 회전 이성질체) 8.49 (d, *J*=5.19 Hz, 2 H), 7.36 (dd, *J*=8.24, 5.80 Hz, 2 H), 7.30 (br. s., 2 H),
 7.16 (t, *J*=8.70 Hz, 2 H), 4.01 - 4.09 (m, 4 H), 2.96 - 3.01 (m, 3 H), 2.39 - 2.46 (m, 1
 H), 1.23 - 2.19 (m, 8 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 492.2. HPLC 순도 : 95%.

[2207]

[2208]

실시예 311



[2209]

[2210]

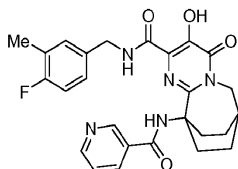
7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[(2-피리디닐카르보닐)아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.88 (br. s., 1
 H), 9.62 (br. s., 1 H), 8.87 (br. s., 1 H), 8.74 (d, *J*=2.75 Hz, 2 H), 7.61 (br. s., 1 H),
 7.35 (br. s., 2 H), 7.12 - 7.23 (m, 2 H), 4.58 (d, *J*=4.58 Hz, 2 H), 4.07 (br. s., 2 H),
 2.64 (br. s., 2 H), 2.42 - 2.47 (m, 1 H), 2.07 (br. s., 2 H), 1.88 (br. s., 2 H), 1.70 (br.
 s., 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 479.1. HPLC 순도 : 96%.

[2211]

[2212]

실시예 312



[2213]

[2214]

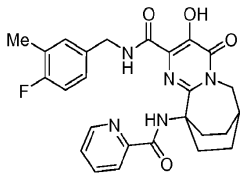
7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[(3-피리디닐카르보닐)아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.00 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 8.70 (dd, *J*=4.88, 1.53 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.32 (dd, *J*=8.09, 5.04 Hz, 1 H), 7.02 - 7.07 (m, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 6.89 (t, *J*=8.85 Hz, 1 H), 4.46 (d, *J*=6.10 Hz, 2 H), 4.21 (d, *J*=3.66 Hz, 2 H), 3.49 (s, 1 H), 2.80 - 2.90 (m, 2 H), 2.53 (br. s., 1 H), 2.22 (d, *J*=1.83 Hz, 3 H), 1.99 - 2.12 (m, 4 H), 1.71 - 1.87 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 492.1. HPLC 순도 : 97%.

[2215]

[2216]

실시예 313



[2217]

[2218]

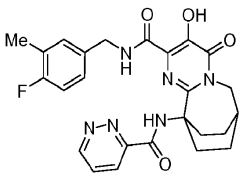
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[(2-피리디닐카르보닐)아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 12.03 (br. s., 1 H), 10.14 (s, 1 H), 8.12 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H), 8.08 (t, *J*=5.95 Hz, 1 H), 7.80 (td, *J*=7.71, 1.68 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.17 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 6.97 (t, *J*=8.85 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J*=6.10 Hz, 2 H), 4.21 (d, *J*=3.97 Hz, 2 H), 3.05 - 3.13 (m, 2 H), 2.47 - 2.58 (m, 1 H), 2.23 (d, *J*=1.83 Hz, 3 H), 2.03 - 2.12 (m, 2 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 1.70 - 1.81 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 492.1. HPLC 순도 : 92%.

[2219]

[2220]

실시예 314



[2221]

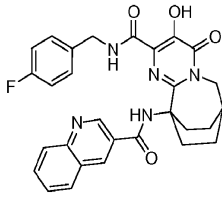
[2222]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(3-피리다지닐카르보닐)아미노]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[(3-피리다지닐카르보닐)아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 12.03 (br. s., 1 H), 10.84 (s, 1 H), 9.30 (dd, *J*=5.04, 1.68 Hz, 1 H), 8.49 (t, *J*=6.56 Hz, 1 H), 8.30 (dd, *J*=8.55, 1.83 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.55, 4.88 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J*=7.17, 1.68 Hz, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 6.85 - 6.94 (m, 1 H), 4.67 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H), 4.20 (d, *J*=3.66 Hz, 2 H), 3.08 (ddd, *J*=14.42, 9.54, 5.34 Hz, 2 H), 2.53 (br. s., 1 H), 2.22 (d, *J*=1.83 Hz, 3 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 1.91 - 2.00 (m, 2 H), 1.73 - 1.84 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 493.0. HPLC 순도 : 95%.

[2223]

[2224] 실시예 315



[2225]

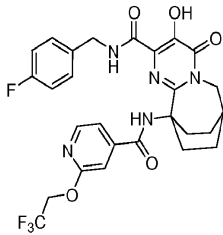
[2226] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복사아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[(3-퀴놀리닐카르보닐)아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.62

(br. s., 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.39 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 2 H), 8.04 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 7.91 (t, J=7.63 Hz, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 6.95 (dd, J=8.24, 5.49 Hz, 2 H), 6.58 (t, J=8.55 Hz, 2 H), 4.41 (d, J=6.10 Hz, 2 H), 4.23 (d, J=3.66 Hz, 2 H), 2.62 - 2.72 (m, 2 H), 2.56 (br. s., 1 H), 2.28 (br. s., 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 1.75 (br. s., 2 H). LCMS (+ESI, M+H⁺) m/z 528.0. HPLC 순도 : 91%.

[2227]

[2228] 실시예 316



[2229]

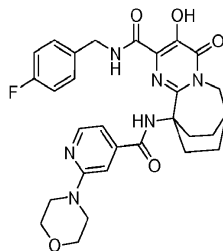
[2230] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복사아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[2-(2, 2, 2-트리플루오로에톡시)-4-피리디닐]카르보닐]아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ

ppm 11.78 (br. s., 1 H), 8.74 (t, J=6.26 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.10 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 7.04 - 7.11 (m, 2 H), 6.94 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 5.05 (q, J=9.05 Hz, 2 H), 4.38 (d, J=6.10 Hz, 2 H), 4.05 (d, J=3.66 Hz, 2 H), 2.45 (br. s., 1 H), 2.36 - 2.44 (m, 2 H), 2.15 - 2.24 (m, 2 H), 1.84 (td, J=13.89, 5.49 Hz, 2 H), 1.61 - 1.69 (m, 2 H). LCMS (+ESI, M+H⁺) m/z 575.9. HPLC 순도 : 91%.

[2231]

[2232] 실시예 317



[2233]

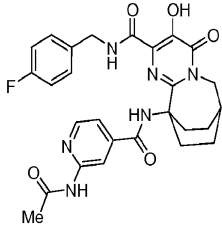
[2234] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복사아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[2-(4-모르폴리닐)-4-피리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.94 (br. s., 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.20 (br. s., 2 H), 7.10 (br. s., 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 2 H), 4.49 (br. s., 2 H), 4.17 - 4.23 (m, 2 H), 3.85 (br. s., 4 H), 3.65 (br. s., 4 H), 2.55 (br. s., 1 H), 2.36 - 2.47 (m, 4 H), 2.02 (d, J=5.49 Hz, 2 H), 1.78 (d, J=5.49 Hz, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 563.0. HPLC 순도 : 93%.

[2235]

[2236]

실시예 318



[2237]

[2238]

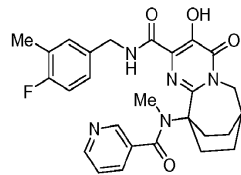
7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[2-(아세틸아미노)-4-피리디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.45 (br. s., 1 H), 8.38 (br. s., 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.24 (br. s., 2 H), 6.98 (br. s., 2 H), 4.53 (br. s., 2 H), 4.16 (br. s., 2 H), 2.74 (br. s., 2 H), 2.49 (br. s., 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.08 - 2.16 (m, 2 H), 2.03 (br. s., 2 H), 1.70 - 1.80 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 535.1. HPLC 순도 : 97%.

[2239]

[2240]

실시예 319



[2241]

[2242]

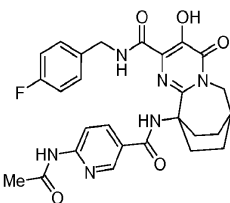
7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[메틸(3-피리디닐)카르보닐]아미노]-4-옥소-

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (회전이성질체에 의해 복잡한 스펙트럼) δ ppm 11.91 (s, 1 H), 8.58 - 8.64 (m, 2 H), 8.49 - 8.57 (m, 1 H), 7.72 (d, J=7.28 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=7.53, 5.02 Hz, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 7.04 (t, J=8.91 Hz, 1 H), 4.28 - 4.67 (m, 3 H), 3.76 (br. s., 1 H), 3.09 (s, 3 H), 2.44 - 2.49 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.10 - 2.24 (m, 2 H), 1.93 (br. s., 2 H), 1.76 (br. s., 2 H), 1.35 - 1.53 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 506.1. HPLC 순도 : 91%.

[2243]

[2244]

실시예 320



[2245]

[2246]

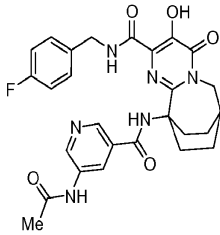
7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[6-(아세틸아미노)-3-피리디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 11.19 (br. s., 1 H), 8.51 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H), 8.46 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 8.14 (dd, *J*=9.00, 2.29 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 3 H), 6.94 - 7.02 (m, 2 H), 4.52 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H), 4.21 (d, *J*=3.66 Hz, 2 H), 2.71 - 2.81 (m, 2 H), 2.54 (br. s., 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.95 - 2.13 (m, 4 H), 1.74 (br. s., 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 535.0. HPLC 순도 : 81%.

[2247]

[2248]

실시예 321



[2249]

[2250]

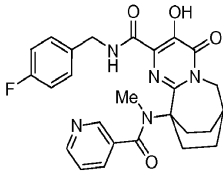
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[5-(아세틸아미노)-3-피리디닐]카르보닐]아미노]-*N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.93 (s, 1 H), 9.44 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.80 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.89 (t, *J*=6.10 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=8.70, 5.34 Hz, 2 H), 6.85 - 6.92 (m, 2 H), 4.51 (d, *J*=6.10 Hz, 2 H), 4.22 (d, *J*=3.66 Hz, 2 H), 2.70 (ddd, *J*=14.19, 9.00, 5.80 Hz, 2 H), 2.56 (br. s., 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.19 - 2.26 (m, 2 H), 1.99 - 2.09 (m, 2 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 535.0. HPLC 순도 : 98%.

[2251]

[2252]

실시예 322



[2253]

[2254]

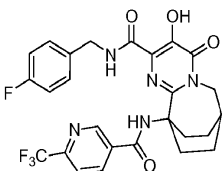
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[(메틸(3-피리디닐)카르보닐)아미노]-4-옥소-

LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 492.0. HPLC 순도 : 97%.

[2255]

[2256]

실시예 323



[2257]

[2258]

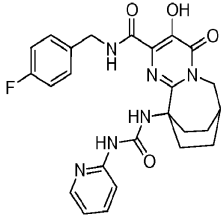
7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리디닐]카르보닐]아미노]-

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.53 - 11.83 (m, 1 H), 9.11 (br. s., 2 H), 8.36 (br. s., 1 H), 7.89 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H), 7.19 (br. s., 2 H), 7.06 (br. s., 2 H), 4.41 (d, *J*=3.05 Hz, 2 H), 4.04 (br. s., 2 H), 2.44 (br. s., 1 H), 2.12 (br. s., 2 H), 1.80 - 1.94 (m, 4 H), 1.67 (br. s., 2 H). ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -67.12 (br. s., 3 F), -116.29 (br. s., 1 F). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 545.9. HPLC 순도 : 93%.

[2259]

[2260]

실시예 324



[2261]

[2262]

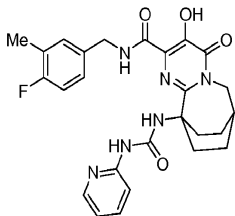
7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[2-피리디닐아미노]카르보닐]아미노-.

¹H NMR (400 MHz, DMF) δ ppm 12.32 (br. s., 1 H), 9.27 (br. s., 1 H), 9.04 (br. s., 1 H), 8.52 (br. s., 1 H), 8.33 (d, *J*=4.27 Hz, 1 H), 7.76 - 7.90 (m, 2 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 7.24 (t, *J*=8.66 Hz, 2 H), 7.08 (t, *J*=5.90 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J*=6.27 Hz, 2 H), 4.29 (d, *J*=3.26 Hz, 2 H), 2.76 - 2.87 (m, 2 H), 2.63 (br. s., 1 H), 2.19 - 2.33 (m, 2 H), 2.00 - 2.14 (m, 2 H), 1.90 (br. s., 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 493.2. HPLC 순도 : 98%.

[2263]

[2264]

실시예 325



[2265]

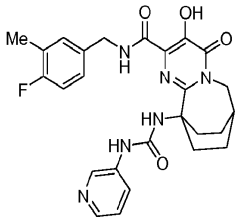
[2266]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[2-피리디닐아미노]카르보닐]아미노-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.92 (br. s., 1 H), 9.39 (s, 1 H), 8.92 (br. s., 1 H), 8.14 (d, *J*=4.27 Hz, 1 H), 7.63 - 7.68 (m, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 1 H), 7.09 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H), 6.96 - 7.06 (m, 2 H), 6.86 - 6.94 (m, 1 H), 4.38 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H), 4.05 (d, *J*=3.36 Hz, 2 H), 2.55 - 2.65 (m, 2 H), 2.42 (br. s., 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.94 - 2.03 (m, 2 H), 1.82 (td, *J*=13.89, 5.49 Hz, 2 H), 1.65 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 507.1. HPLC 순도 : 99%.

[2267]

[2268] 실시예 326



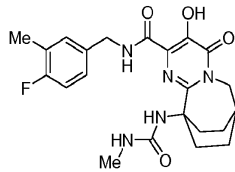
[2269]

[2270] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[(3-피리디닐아미노)카르보닐]아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.16 (br. s., 1 H), 10.15 (br. s., 1 H), 9.17 - 9.24 (m, 1 H), 9.02 (br. s., 1 H), 8.43 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.82 (dd, *J*=8.24, 5.49 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.15 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 6.92 (t, *J*=9.00 Hz, 1 H), 4.45 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H), 4.05 (br. s., 2 H), 2.46 - 2.53 (m, 2 H), 2.43 (br. s., 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.97 - 2.07 (m, 2 H), 1.82 (d, *J*=5.19 Hz, 2 H), 1.65 (br. s., 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 507.0. HPLC 순도 : 94%.

[2271]

[2272] 실시예 327



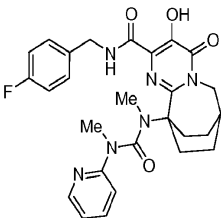
[2273]

[2274] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(메틸아미노)카르보닐]아미노]-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 11.97 (br. s., 1 H), 8.03 - 8.12 (m, 1 H), 7.10 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.05 (td, *J*=5.26, 2.29 Hz, 1 H), 6.91 (t, *J*=8.85 Hz, 1 H), 4.46 (d, *J*=6.10 Hz, 2 H), 4.07 (d, *J*=3.36 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.44 (br. s., 1 H), 2.34 (ddd, *J*=14.11, 8.93, 5.65 Hz, 2 H), 2.22 (d, *J*=1.53 Hz, 3 H), 2.05 - 2.15 (m, 2 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H), 1.54 - 1.67 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 444.1. HPLC 순도 : 98%.

[2275]

[2276] 실시예 328



[2277]

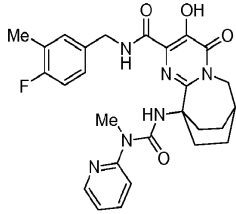
[2278] 7, 10-에타노피리미도[1, 2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(메틸-2-피리디닐아미노)카르보닐]아미노]-4-옥소-.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.31 (d, *J*=4.27 Hz, 1 H), 7.98 (t, *J*=5.95 Hz, 1 H), 7.73 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=8.39, 5.34 Hz, 2 H), 7.09 (t, *J*=6.10 Hz, 1 H), 6.94 (t, *J*=8.70 Hz, 2 H), 4.46 (br. s., 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.24 (s, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.50 (br. s., 1 H), 1.43 - 2.04 (m, 8 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 521.2. HPLC 순도 : 93%.

[2279]

[2280]

실시예 329



[2281]

[2282]

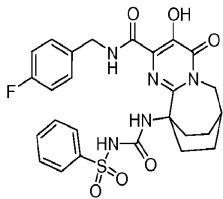
7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[(메틸-2-피리디닐아미노)카르보닐]아미노]-4-옥소-].

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 11.71 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 6.94 (dd, *J*=7.32, 4.88 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J*=6.41 Hz, 1 H), 6.70 - 6.78 (m, 2 H), 4.24 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H), 4.18 (d, *J*=3.97 Hz, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 2.48 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 2.21 - 2.36 (m, 4 H), 2.16 (d, *J*=1.83 Hz, 3 H), 1.84 - 1.94 (m, 2 H), 1.61 - 1.72 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 521.0. HPLC 순도 : 96%.

[2283]

[2284]

실시예 330



[2285]

[2286]

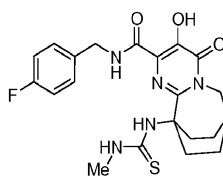
7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[(페닐술포닐)아미노]카르보닐]아미노]-.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 12.56 (br. s., 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.76 (t, *J*=6.10 Hz, 1 H), 7.67 - 7.70 (m, 2 H), 7.63 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H), 7.45 (t, *J*=7.93 Hz, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 3 H), 6.75 - 6.82 (m, 2 H), 4.53 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H), 4.16 (d, *J*=3.97 Hz, 2 H), 2.80 - 2.90 (m, 2 H), 2.45 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 1.89 - 1.99 (m, 2 H), 1.59 - 1.72 (m, 4 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 556.2. HPLC 순도 : 90%.

[2287]

[2288]

실시예 331



[2289]

[2290]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히

드록시-10-[[*(4-페닐아미노)티옥소메틸*]아미노]-4-옥소-

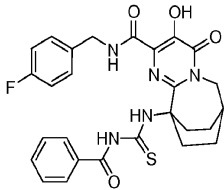
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 11.98 (br. s., 1 H), 8.97 (br. s., 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.39 (dd, *J*=8.24, 5.80 Hz, 3 H), 7.15 - 7.20 (m, 2 H), 4.51 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H), 4.00 (d, *J*=3.66 Hz, 2 H), 2.72 - 2.88 (m, 5 H), 2.41 (br. s., 1 H), 2.05 (d, *J*=4.88 Hz, 2 H), 1.79 (td, *J*=14.04, 5.80 Hz, 2 H), 1.57 - 1.65 (m, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 446.1. HPLC 순도 : 92%.

[2291]

[2292]

실시예 332



[2293]

[2294]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[*(4-벤조일아미노)티옥소메틸*]아미노]-*N*-[[*(4-플루오로페닐)메틸*]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

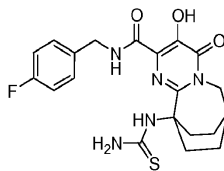
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 12.51

(s, 1 H), 12.48 (s, 1 H), 9.45 (t, *J*=6.26 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 7.63 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H), 7.46 (t, *J*=7.93 Hz, 2 H), 7.33 (dd, *J*=8.55, 5.19 Hz, 2 H), 6.90 - 6.98 (m, 2 H), 4.70 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H), 4.22 (d, *J*=3.66 Hz, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 2 H), 2.53 (br. s., 1 H), 1.99 - 2.12 (m, 2 H), 1.69 - 1.83 (m, 4 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 536.2. HPLC 순도 : 90%.

[2295]

[2296]

실시예 333



[2297]

[2298]

7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[*(아미노티옥소메틸)아미노*]-*N*-[[*(4-플루오로페닐)메틸*]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-

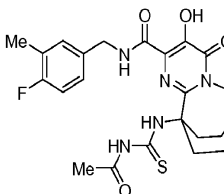
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10 (br. s., 1 H), 7.98 (br.

s., 1 H), 7.41 (dd, *J*=8.39, 5.65 Hz, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 2 H), 4.52 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H), 3.99 (br. s., 2 H), 3.37 - 3.55 (m, 4 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 1.71 - 1.84 (m, 2 H), 1.60 (d, *J*=1.53 Hz, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 432.1. HPLC 순도 : 94%.

[2299]

[2300]

실시예 334



[2301]

[2302]

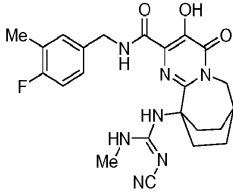
7, 10-에타노피리미도[1, 2-*a*]아제핀-2-카르복스아미드, *N*-[[*(4-플루오로페닐)메틸*]-4, 6, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-3-히드록시-10-(1*H*-이미다졸-2-일아미노)-4-옥소-

¹H NMR (400 MHz, DMF) δ ppm 11.40 - 11.91 (m, 2 H), 9.81 (br. s., 1 H), 7.55 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H), 7.32 (t, *J*=8.41 Hz, 2 H), 6.71 (s, 2 H), 6.45 (br. s., 1 H), 4.69 (d, *J*=6.02 Hz, 2 H), 4.24 (d, *J*=3.51 Hz, 2 H), 2.56 - 2.75 (m, 3 H), 2.20 - 2.34 (m, 2 H), 2.04 (dd, *J*=13.80, 8.78 Hz, 2 H), 1.85 (d, *J*=6.78 Hz, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 439.1. HPLC 순도 : 98%.

[2303]

[2304]

실시예 335



[2305]

[2306]

7,10-에타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-2-카르복사미드, 10-[[[(1Z)-(시아노아미노)(메틸아미노)메틸렌]아미노]-N-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-.

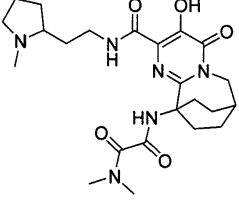
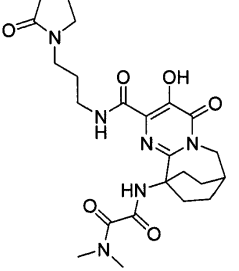
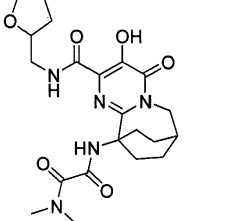
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm
 11.95 (br. s., 1 H), 8.95 (t, *J*=6.26 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.21 - 7.25 (m, 1 H),
 7.14 - 7.20 (m, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 6.86 (br. s., 1 H), 4.44 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H),
 4.00 (d, *J*=3.66 Hz, 2 H), 2.68 (d, *J*=4.58 Hz, 3 H), 2.49 - 2.53 (m, 2 H), 2.42 (br. s.,
 1 H), 2.22 (d, *J*=1.53 Hz, 3 H), 1.94 - 2.03 (m, 2 H), 1.84 (d, *J*=5.19 Hz, 2 H), 1.62
 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H). LCMS (⁺ESI, M+H⁺) *m/z* 468.0. HPLC 순도 : 85%.

[2307]

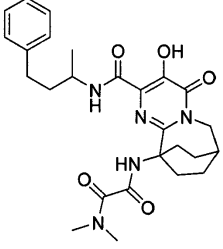
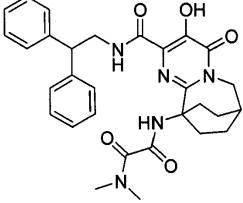
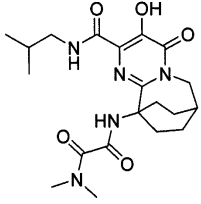
[2308]

하기 표 5의 화합물을 상기 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여 합성하였다. 합성 후, 화합물을 워터스 LCT 질량 분석계에 연결된 HPLC 시스템 상에서 역상 LCMS 분석하였다. LC 조건; 50 x 4.6 mm, 5 μm 수펠코 아센티스 (Supelco Ascentis) C18 컬럼; 이동상 A = 5:95 아세토니트릴/물 중 10 mM NH₄OAc, 이동상 B = 95:5 아세토니트릴/물 중 10 mM NH₄OAc; 2 ml/분 유속; 구배 = 0 → 100% 이동상 B (8분에 걸쳐).

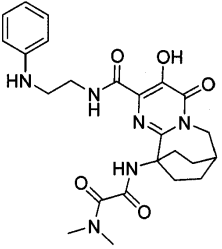
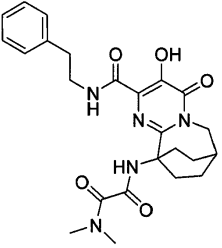
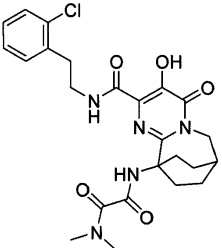
표 5

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
336	 <p data-bbox="470 555 949 698">N'-(3-히드록시-2-((2-(1-메틸-2-피롤리디닐)에틸)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	475.2	1.255
337	 <p data-bbox="470 996 997 1140">N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((3-(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	489.2	1.686
338	 <p data-bbox="470 1388 965 1532">N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((테트라히드로-2-푸라닐메틸)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	448.2	1.914

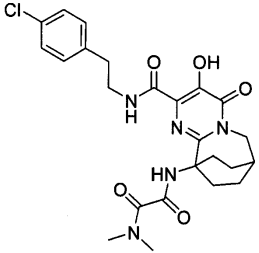
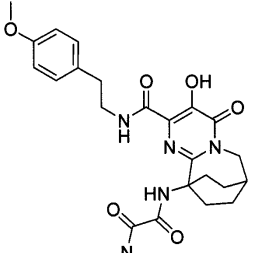
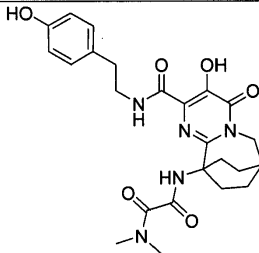
[2309]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
339	 <p data-bbox="284 568 804 674">N'-(3-(3-히드록시-2-((1-메틸-3-페닐프로필)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	496.3	3.786
340	 <p data-bbox="284 900 788 1005">N'-(2-((2,2-디페닐에틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	544.3	3.914
341	 <p data-bbox="284 1232 798 1337">N'-(3-(3-히드록시-2-((2-메틸프로필)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	420.3	2.592

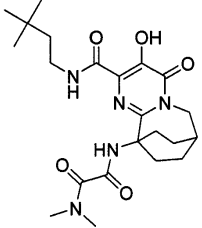
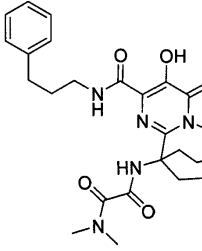
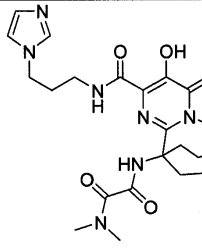
[2310]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
342	 <p data-bbox="295 515 821 660">N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((2-페닐아미노)에틸)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	483.2	1.947
343	 <p data-bbox="295 929 821 1030">N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((2-페닐에틸)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	468.2	3.032
344	 <p data-bbox="295 1303 821 1404">N'-(2-((2-(2-클로로페닐)에틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	502.2	3.391

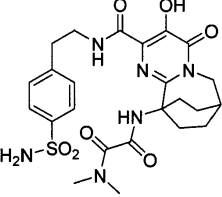
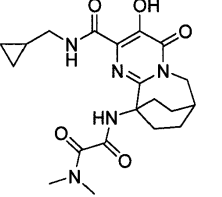
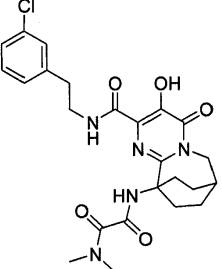
[2311]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
345	 <p data-bbox="295 526 821 627">N'-(2-((2-(4-클로로페닐)에틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	502.2	3.464
346	 <p data-bbox="295 929 821 1030">N'-(3-히드록시-2-((2-(4-메톡시페닐)에틸)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	498.3	2.983
347	 <p data-bbox="295 1310 821 1444">N'-(3-히드록시-2-((2-(4-히드록시페닐)에틸)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	484.2	2.195

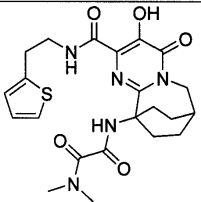
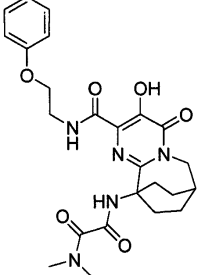
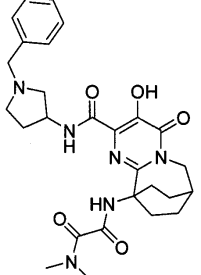
[2312]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
348	 <p data-bbox="284 495 791 600">N'-(2-((3,3-디메틸부틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	448.3	3.434
349	 <p data-bbox="284 875 799 981">N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((3-페닐프로필)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	482.2	3.387
350	 <p data-bbox="284 1249 794 1377">N'-(3-히드록시-2-((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	472.2	1.219

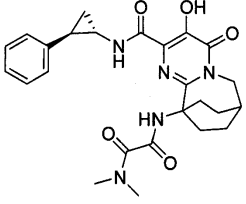
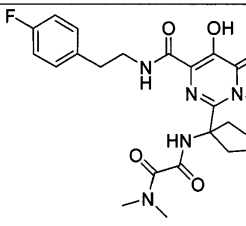
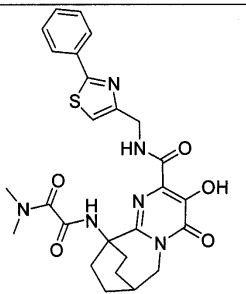
[2313]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
351	 <p data-bbox="300 472 823 613">N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((2-(4-술폰아미도페닐)에틸)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	547.3	1.95
352	 <p data-bbox="300 840 823 943">N'-(2-((시클로프로필메틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	418.2	2.356
353	 <p data-bbox="300 1240 823 1344">N'-(2-((2-(3-클로로페닐)에틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	502.2	3.433

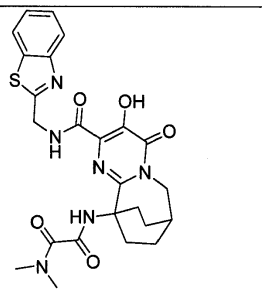
[2314]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
354	 <p>N'-(3-히드록시-4-옥소-2-(2-(2-티오펜일)에틸)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	474.2	2.859
355	 <p>N'-(3-히드록시-4-옥소-2-(2-페녹시에틸)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	484.2	2.98
356	 <p>N'-(2-((1-벤질-3-피롤리디닐)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	523.3	1.868

[2315]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
357	 <p>N'-(3-히드록시-4-옥소-2-(((1S,2R)-2-페닐시클로프로필)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	480.2	3.366
358	 <p>에탄디아미드, N'-2-[[[2-(4-플루오로페닐)에틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸-</p>	486.2	3.108
359	 <p>에탄디아미드, N,N-디메틸-N'-[6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-2-[[[(2-페닐-4-티아졸릴)메틸]아미노]카르보닐]-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-</p>	537.2	3.263

[2316]

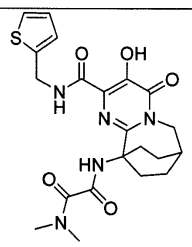
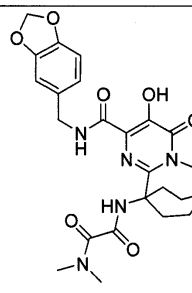
실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
360	 <p>에탄디아미드, N'-2-[[[2-(벤조티아졸릴)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸-</p>	511.2	2.715

[2317]

[2318]

하기 표 6의 화합물을 상기 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여 합성하였다. 합성 후, 화합물을 ESCi 질량 분석계에 연결된 워터스 ZQ HPLC 시스템 상에서 역상 LCMS 분석하였다. LC 조건; 50 x 4.66 mm, 2.7 μm 수펠코 아센티스 C18 컬럼; 이동상 A = 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산, 이동상 B = 아세토니트릴; 2 ml/분 유속; 구배 = 0 → 95% 이동상 B (7분에 걸쳐).

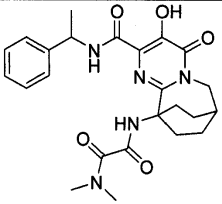
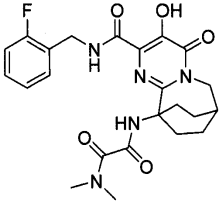
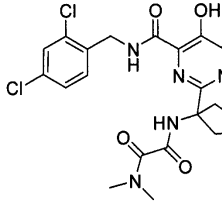
표 6

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
361	 <p>N'-(3-(히드록시-4-옥소-2-((2-티오펜일메틸)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	458.5	3.21
362	 <p>N'-(2-((1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	496.6	3.51

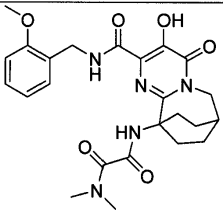
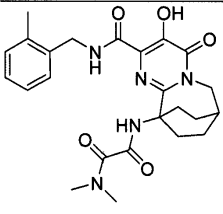
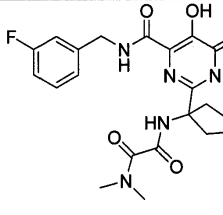
[2319]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
363	<p>N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((2-피리디닐메틸)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	453.6	2.42
364	<p>N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((3-피리디닐메틸)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	453.5	2.26
365	<p>N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((4-피리디닐메틸)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	453.6	2.21

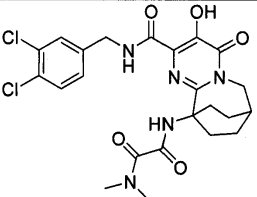
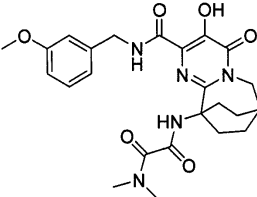
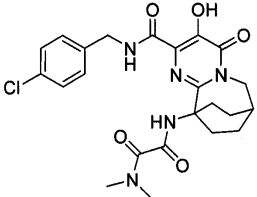
[2320]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
366	 <p>에탄디아미드, N,N-디메틸-N'-[6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-2-[[[1-페닐에틸]아미노]카르보닐]-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-</p>	466.5	3.79
367	 <p>에탄디아미드, N'-[2-[[[2-플루오로페닐]메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸-</p>	470.7	3.46
368	 <p>N'-[2-((2,4-디클로로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	520.5	4.42

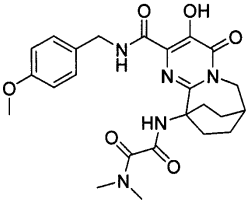
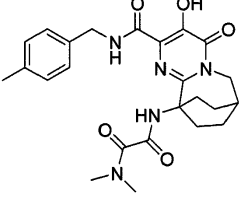
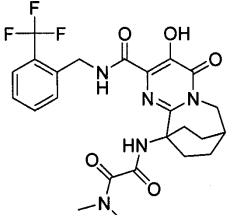
[2321]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
369	 <p data-bbox="304 477 823 589">N'-(3-히드록시-2-((2-메톡시벤질)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	482.6	3.48
370	 <p data-bbox="304 813 823 920">N'-(3-히드록시-2-((2-메틸벤질)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	466.7	3.74
371	 <p data-bbox="304 1144 823 1245">N'-(2-((3-플루오로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	470.6	3.54

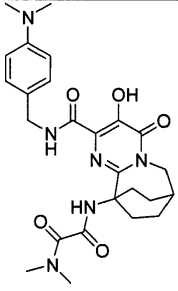
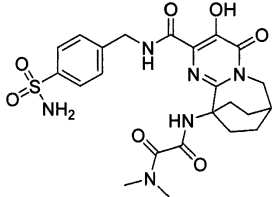
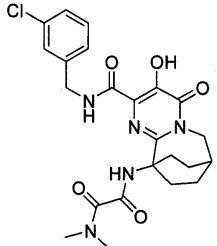
[2322]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
372	 <p data-bbox="300 477 799 584">N'-(2-((3,4-디클로로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	522.3	4.46
373	 <p data-bbox="300 808 810 916">N'-(3-히드록시-2-((3-메톡시벤질)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	482.6	3.42
374	 <p data-bbox="300 1137 810 1245">N'-(2-((4-클로로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	486.6	3.88

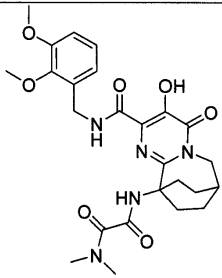
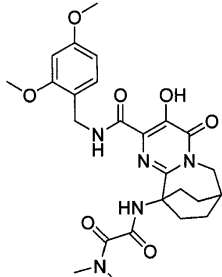
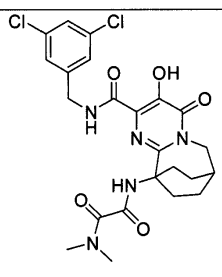
[2323]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
375	 <p>N'-(3-히드록시-2-((4-메톡시벤질)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	482.7	3.4
376	 <p>N'-(3-히드록시-2-((4-메틸벤질)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	466.6	3.77
377	 <p>N'-(3-히드록시-2-((2-(트리플루오로메틸)벤질)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	520.6	4.01

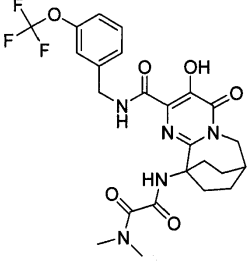
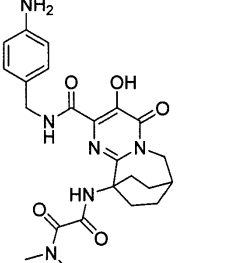
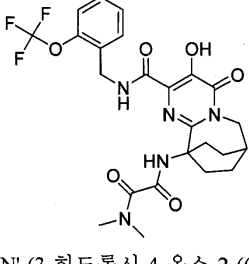
[2324]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
378	 <p data-bbox="300 555 742 701">N'-(2-((4-(디메틸아미노)벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	495.7	3.58
379	 <p data-bbox="300 920 790 1066">N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((4-술폴아미노벤질)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	531.6	2.4
380	 <p data-bbox="300 1335 813 1440">N'-(2-((3-클로로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	486.6	3.97

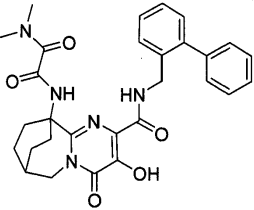
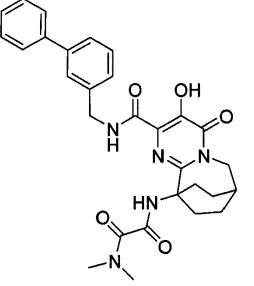
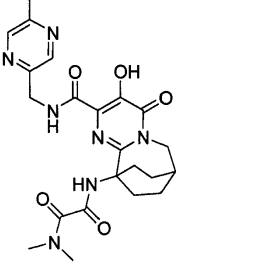
[2325]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
381	 <p>N'-(2-((2,3-디메톡시벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	512.7	3.3
382	 <p>N'-(2-((2,4-디메톡시벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	512.7	3.61
383	 <p>N'-(2-((3,5-디클로로벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	520.6	4.43

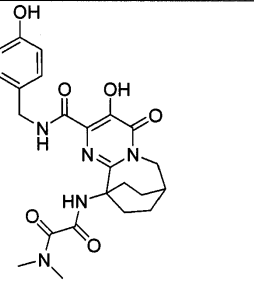
[2326]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
384	 <p data-bbox="300 537 774 678">N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((3-(트리플루오로메톡시)벤질)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	536.6	4.28
385	 <p data-bbox="300 967 813 1086">N'-(2-((4-아미노벤질)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	467.6	2.49
386	 <p data-bbox="300 1352 774 1494">N'-(3-히드록시-4-옥소-2-((2-(트리플루오로메톡시)벤질)카르바모일)-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	536.7	4.17

[2327]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
387	 <p>N'-(2-((2-바이페닐메틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	528.6	4.55
388	 <p>N'-(2-((3-바이페닐메틸)카르바모일)-3-히드록시-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	530.5	4.59
389	 <p>N'-(3-히드록시-2-(((5-메틸-2-피라지닐)메틸)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	468.7	2.15

[2328]

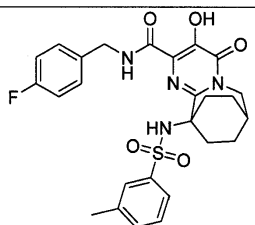
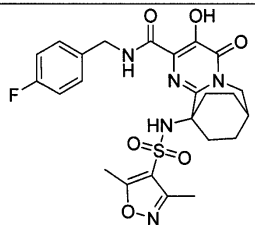
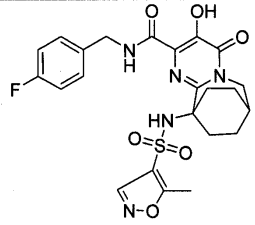
실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
390	 <p>N'-(3-히드록시-2-((4-히드록시벤질)카르바모일)-4-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일)-N,N-디메틸에탄디아미드</p>	468.6	2.59

[2329]

[2330] 하기 표 7의 화합물을 상기 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여 합성하였다. 합성 후, 화합물을 질량 분석계

에 연결된 시마즈 (Shimadzu) HPLC 시스템 상에서 역상 LCMS 분석하였다. LC 조건; 50 x 4.6 mm, 5 μm 선파이어C18 컬럼; 이동상 A 5:95 아세트니트릴/물 중 10 mM NH₄OAc, 이동상 B = 95:5 아세트니트릴/물 중 10 mM NH₄OAc; 4 ml/분 유속; 구배 = 0 → 100% 이동상 B (4분에 걸쳐).

표 7

실시예	구조	관측된 MS 이온	HPLC 체류 시간
391	 <p>N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((3-메틸페닐)술포닐)아미노-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드</p>	525.7	4.96
392	 <p>10-((3,5-디메틸-4-이속사졸릴)술포닐)아미노-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드</p>	530.5	3.98
393	 <p>N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-10-((5-메틸-4-이속사졸릴)술포닐)아미노-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드</p>	518.3	3.22

[2331]

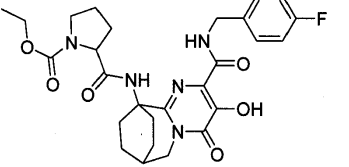
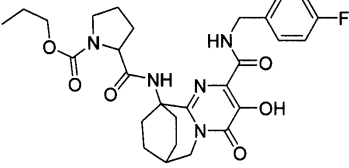
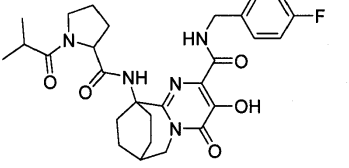
실시예	구조	관측된 MS 이온	HPLC 체류 시간
394	<p>10-(((2-(아세틸아미노)-4-메틸-1,3-티아졸-5-일)술포닐)아미노)-N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드</p>	591.7	3.12
395	<p>N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-((페닐술포닐)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드</p>	513.6	4.61
396	<p>N-(4-플루오로벤질)-3-히드록시-4-옥소-10-(((2-(트리플루오로메톡시)페닐)술포닐)아미노)-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드</p>	597.4	4.54

[2332]

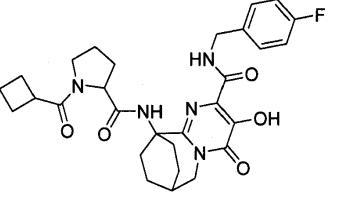
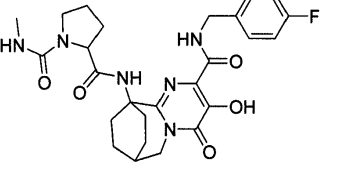
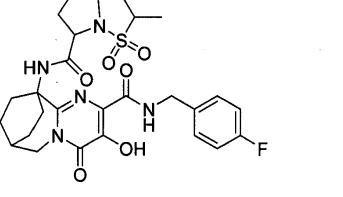
[2333]

하기 표 8의 화합물을 상기 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여 합성하였다. 합성 후, 화합물을 질량 분석계에 연결된 시마즈 HPLC 시스템 상에서 역상 LCMS 분석하였다. LC 조건; 50 x 4.6 mm, 5 μm 페노메텍스 루나 C18 컬럼; 이동상 A 5:95 아세토니트릴/물 중 10 mM NH₄OAc, 이동상 B = 95:5 아세토니트릴/물 중 10 mM NH₄OAc; 4 ml/분 유속; 구배 = 0 → 100% 이동상 B (4분에 걸쳐).

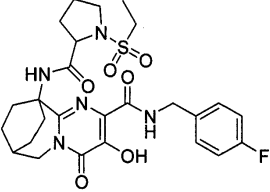
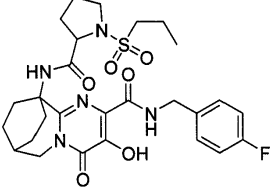
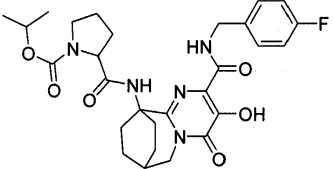
표 8

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
397	 <p>1-피롤리딘카르복실산, 2-[[[2-[[[4-플루오로페닐]메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]아미노]카르보닐]-, 에틸 에스테르</p>	542.26	6.62
398	 <p>1-피롤리딘카르복실산, 2-[[[2-[[[4-플루오로페닐]메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]아미노]카르보닐]-, 프로필 에스테르</p>	556.29	6.95
399	 <p>7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-10-[[[1-(2-메틸-1-옥소프로필)-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4-옥소-</p>	540.3	6.69

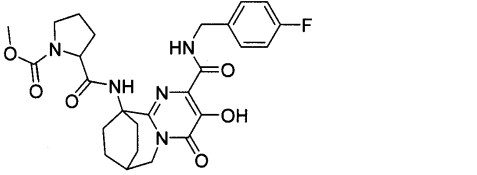
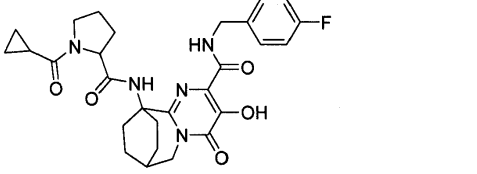
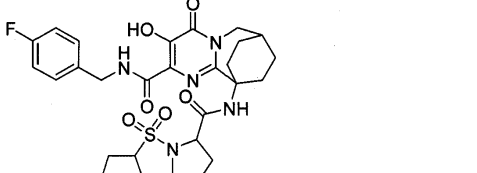
[2334]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
400	 <p>7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[1-(시클로부틸카르보닐)-2- 피롤리딘]카르보닐]아미노]-N-[(4- 플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3- 히드록시-4-옥소-</p>	552.3	6.83
401	 <p>1,2-피롤리딘디카르복스아미드, N-2-[[[2-[[[4- 플루오로페닐)메틸]아미노] 카르보닐]-6,7,8,9- 테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10- 에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N-1-~메틸-</p>	527.25	5.97
402	 <p>7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3- 히드록시-10-[[[1-(1-메틸에틸)술포닐]-2- 피롤리딘]카르보닐]아미노]-4-옥소-</p>	576.25	6.42

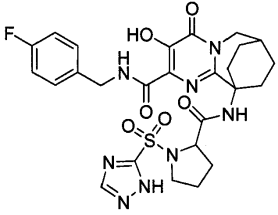
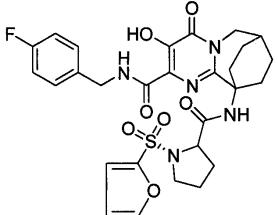
[2335]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
403	 <p>7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, 10-[[[1-(에틸술폴닐)-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-</p>	562.27	6.14
404	 <p>7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-10-[[[1-(프로필술폴닐)-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-</p>	576.28	6.49
405	 <p>1-피롤리딘카르복실산, 2-[[[2-[[[4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]아미노]카르보닐]-, 1-메틸에틸 에스테르</p>	556.3	6.92

[2336]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
406	 <p>1-피롤리딘카르복실산, 2-[[[2-[[[4-(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]아미노]카르보닐], 메틸 에스테르</p>	528.27	6.21
407	 <p>7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드, 10-[[[1-(시클로프로필카르보닐)-2-피롤리딘]카르보닐]아미노]-N-(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-</p>	538.26	6.5
408	 <p>7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드, 10-[[[1-(시클로펜틸술폰)2-피롤리딘]카르보닐]아미노]-N-(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-</p>	602.31	6.82

[2337]

실시예	구조	관측된 MS	HPLC 체류 시간
409	 <p>7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4,6,7,8,9,10-헥사하드로-3- 히드록시-4-옥소-10-[[[1-(1H-1,2,4-트리아졸-3- 일술폴닐)-2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-</p>	601.23	5.82
410	 <p>7,10-에타노피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복사미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-10-[[[1-(2-푸라닐술폴닐)- 2-피롤리디닐]카르보닐]아미노]-4,6,7,8,9,10- 헥사하드로-3-히드록시-4-옥소-</p>	600.24	6.54

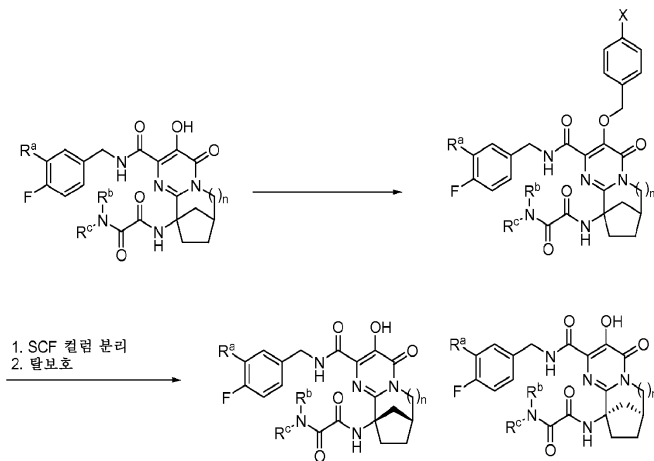
[2338]

[2339]

단일 부분입체이성질체의 분리

[2340]

<반응식 XXXV>



[2341]

[2342]

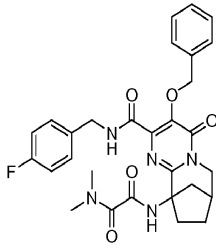
본 발명의 특정 화합물의 단일 부분입체이성질체의 분리를 상기 반응식 XXXV에 설명하였다.

[2343]

방법 A

[2344]

N'-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라하드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노피리미도[1,2-a]아제핀-10(4H)-일]-N,N-디메틸의 그의 개별 거울상이성질체로의 분리



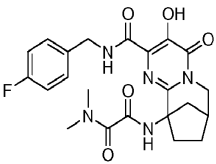
[2345]

[2346]

에탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-4-옥소-3-(페닐메톡시)-7,10-메타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일]-*N,N*-디메틸-. 무수 DMF (5 mL) 중 에탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일]-*N,N*-디메틸 (0.160 g, 0.350 mmol)의 용액을 벤질 브로마이드 (0.050 mL, 0.420 mmol) 및 탄산칼륨 (0.276 g, 2 mmol)으로 처리하고, 가열하면서 (60°C 오일 배스) 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (20 mL) 중에 용해시키고, 1.0 N HCl (2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 농축시켜, 조 생성물을 밝은 갈색 오일로서 수득하였고, 이를 방지하여 부분적으로 응고시켰다. 고체를 Et₂O 중에서 여러번 분쇄한 후, 바이오티지 25+M 샘플에 로딩하고, EtOAc 중 40% → 100% 헥산의 용매 구배로 용출시키는 바이오티지 플래쉬 크로마토그래피 시스템으로 정제하였다. 상기 화합물의 개별 부분입체 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (5 μm 30 x 250 mm 키랄셀 (Chiralcel) OD-H 컬럼, 70% CO₂, 30% MeOH 및 0.1% 디에틸아민으로 용출, 35°C, 150 Bar)로 분리하였다. 개별적으로 용출된 두 화합물을 단리하였다 [빨리 용출된 화합물 (이성질체 A) 및 늦게 용출된 화합물 (이성질체 B)].

[2347]

실시예 411



[2348]

[2349]

에탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일]-*N,N*-디메틸-. 빨리 용출된 이성질체 (이성질체 A)로부터 벤질기를 제거하여 (H₂, Pd/C), 표제 화합물을 백색 결정성 고체 (54% 수율)로서 수득하였다.

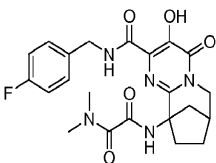
¹H NMR

(500 MHz, MeOD) δ ppm 1.65 - 1.74 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 2.21 - 2.32 (m, 1 H) 2.62 (td, *J*=12.51, 5.49 Hz, 1 H) 2.75 - 2.82 (m, 1 H) 2.91 - 2.98 (m, 1 H) 2.99 - 3.03 (m, 3 H) 3.11 (s, 3 H) 3.78 - 3.95 (m, 2 H) 4.59 (s, 1 H) 4.89 (br. s., 4 H) 7.04 (t, *J*=8.70 Hz, 2 H) 7.39 (dd, *J*=8.55, 5.49 Hz, 2 H). LC/MS (M+H) = 458.16. HPLC 순도 >97%.

[2350]

[2351]

실시예 412



[2352]

[2353]

에탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-6,7,8,9-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-7,10-메타노피리미도[1,2-*a*]아제핀-10(4*H*)-일]-*N,N*-디메틸-. 늦게 용출된 이성질체 (이성질체 B)로부터 벤질기를 제거하여 (H₂, Pd/C), 표제 화합물을 회백색 결정성 고체 (52% 수율)로서 수득하였다.

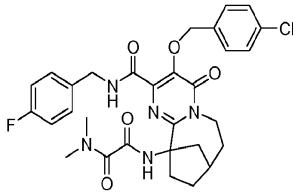
[2354]

LC/MS (M+H) = 458.08. HPLC 순도 >97%.

[2355]

방법 B

[2356] 에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸의 그의 개별 거울상이성질체로의 분리



[2357]

[2358] 에탄디아미드, N'-[3-[(4-클로로페닐)메톡시]-2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸-. 무수 DMF (10 mL) 중 에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸 (0.367 g, 0.779 mmol)의 용액을 탄산세슘 (0.512 g, 1.571 mmol) 및 4-클로로벤질 브로마이드 (0.218 g, 1.040 mmol)로 처리하고, 반응물을 1시간 동안 가열하면서 (60°C 오일 배스) 교반하였다. 추가의 4-클로로벤질 브로마이드 (0.219 g, 1.040 mmol) 및 탄산세슘 (0.501 g, 1.55 mmol)을 첨가하고, 반응물을 45분 동안 교반한 후, 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 조 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 1.0 N HCl로 세척한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 농축시켜, 황색 오일을 수득하였다. 오일을 실온에서 2일 동안 방치하여 결정화시켰다. 에테르 중에서 분쇄한 후 (2회), 95% EtOH-H₂O로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (0.242 g, 0.406 mmol, 52.1% 수율)을 백색 결정성 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

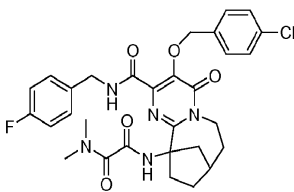
(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.87 (1 H, s), 8.22 (1 H, t, J=5.95 Hz), 7.50 (2 H, d, J=8.55 Hz), 7.27 - 7.35 (4 H, m), 6.98 (2 H, t, J=8.70 Hz), 5.44 (1 H, dt, J=15.49, 3.70 Hz), 5.21 (2 H, s), 4.48 - 4.59 (2 H, m), 3.48 - 3.56 (1 H, m), 3.31 (3 H, s), 2.89 (3 H, s), 2.57 - 2.70 (3 H, m), 2.36 - 2.48 (2 H, m), 1.80 - 1.93 (2 H, m), 1.76 (1 H, m), 1.61 (1 H, m).

[2359]

[2360] 상기 화합물의 개별 부분입체이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (5 μm 30 x 250 mm 키랄팩 AS-H 컬럼, 85% CO₂, 15% MeOH 및 0.1% 디에틸아민으로 용출, 35°C, 150 Bar) 상에서 분리하였다. 개별적으로 용출된 두 화합물을 분리하였다 [빨리 용출된 화합물 (이성질체 A, 중간체 159) 및 늦게 용출된 화합물 (이성질체 B, 중간체 160)].

[2361]

중간체 159

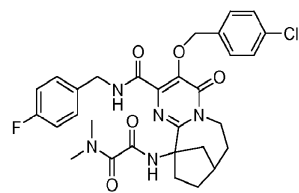


[2362]

[2363] 이성질체 A. 먼저 용출된 피크. 0.08 g (34% 수율)을 유리질 고체로서 분리하였다.

[2364]

중간체 160

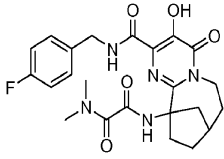


[2365]

[2366] 이성질체 B. 나중에 용출된 피크. 0.08 g (34% 수율)을 95% EtOH로부터 결정성 고체로서 분리하였다. 이 물질을 키랄 SFC 크로마토그래피 [체류 시간 = 12.97 분; 키랄팩 AS-H 컬럼, 4.6 x 250mm, 5 μm 용매: 85% CO₂, 15% MeOH (0.1% 디에틸아민 함유), 온도: 35 °C, 압력: 150bar, 유속 2.0 ml/분, UV 210 nm]로 분석하였

다.

[2367] 실시예 413



[2368]

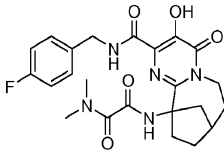
[2369] 예탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-*N,N*-디메틸-. 중간체 158을 가수소분해 (H₂, Pd/C)하여, 표제 화합물을 단일 부분입체이성질체로서 수득하였다. 회백색 결정성 고체 (86% 수율).

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.08 (1 H, s), 8.71 (1 H, t, *J*=6.10 Hz), 8.27 (1 H, s), 7.36 (2 H, dd, *J*=8.55, 5.49 Hz), 6.98 - 7.04 (2 H, m), 5.50 (1 H, dt, *J*=15.56, 3.81 Hz), 4.49 - 4.59 (2 H, m), 3.49 (1 H, t, *J*=13.58 Hz), 3.29 (3 H, s), 2.91 (3 H, s), 2.64 (1 H, q, *J*=5.70 Hz), 2.52 - 2.61 (1 H, m), 2.43 - 2.52 (2 H, m), 2.27 - 2.38 (1 H, m), 1.78 - 1.93 (3 H, m), 1.57 - 1.65 (1 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.20, 163.58, 163.33, 161.55, 161.38, 159.49, 152.11, 146.86, 133.72, 133.69, 129.96, 129.89, 123.72, 115.57, 115.40, 66.61, 44.13, 42.52, 40.05, 38.17, 37.26, 36.51, 35.09, 32.57, 30.25. LC/MS (M+H) = 472.12. HPLC 순도 >97%.

[2370]

[2371] 실시예 414



[2372]

[2373] 예탄디아미드, *N'*-[2-[[[(4-플루오로페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-*N,N*-디메틸-. 중간체 159를 가수소분해 (H₂, Pd/C)하여, 표제 화합물을 단일 부분입체이성질체 백색 결정성 고체 (96% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR

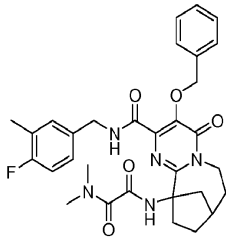
(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.08 (1 H, s), 8.70 (1 H, t, *J*=5.95 Hz), 8.29 (1 H, s), 7.33 - 7.39 (2 H, m), 6.97 - 7.04 (2 H, m), 5.50 (1 H, dt, *J*=15.56, 3.81 Hz), 4.49 - 4.60 (2 H, m), 3.44 - 3.53 (1 H, m), 3.29 (3 H, s), 2.91 (3 H, s), 2.64 (1 H, q, *J*=5.49 Hz), 2.53 - 2.61 (1 H, m), 2.42 - 2.52 (2 H, m), 2.33 (1 H, td, *J*=12.97, 7.02 Hz), 1.77 - 1.93 (3 H, m), 1.57 - 1.66 (1 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.20, 163.58, 163.33, 161.55, 161.38, 159.49, 152.11, 146.86, 133.72, 133.69, 129.96, 129.89, 123.72, 115.56, 115.40, 66.61, 44.13, 42.52, 40.05, 38.16, 37.26, 36.51, 35.09, 32.57, 30.25. LCMS (M+H) = 472.35.

[2374]

[2375] 방법 C

[2376] 예탄디아미드, *N'*-[(8S,11R)-2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-*N,N*-디메틸-의 그의 개별 거울상이성질체로의 분리

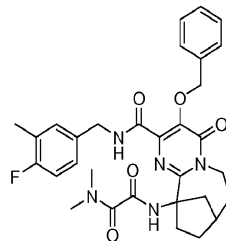
[2377] **중간체 160**



[2378]

[2379] 이성질체 A를 키랄 SCF 크로마토그래피에 의해 에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-4-옥소-3-(페닐메톡시)-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸-의 라세미체 혼합물로부터 먼저 용출된 화합물로서 분리하였다. LCMS (M+H) = 576.42분. $\alpha_D = +16.60$ (CHCl₃ 중 5.02 mg/mL). 키랄 SCG 분석; 키랄셀 OD-H 컬럼, 4.6 x 250mm, 5 μ m; 용매: 75% CO₂, 25% MeOH (0.1% 디에틸아민 함유); 온도: 35 °C, 압력: 150 bar; 유속 1.0 ml/분, UV 300 nm.

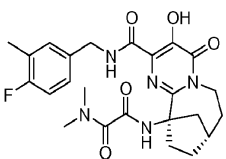
[2380] **중간체 170**



[2381]

[2382] 이성질체 B를 키랄 SCF 크로마토그래피에 의해 에탄디아미드, N'-[2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-4-옥소-3-(페닐메톡시)-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸-의 라세미체 혼합물로부터 더늦게 이동하는 화합물로서 분리하였다. LCMS (M+H) = 576.21분. $\alpha_D = -16.60$ (CHCl₃ 중 5.02 mg/mL). 키랄 SCG 분석; 키랄셀 OD-H 컬럼, 4.6 x 250mm, 5 μ m; 용매: 75% CO₂, 25% MeOH (0.1% 디에틸아민 함유); 온도: 35 °C, 압력: 150 bar; 유속 1.0 ml/분, UV 300 nm.

[2383] **실시예 415**



[2384]

[2385] 에탄디아미드, N'-[(8S, 11R)-2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4H-피리미도[1,2-a]아조신-11(6H)-일]-N,N-디메틸-. 에틸 아세테이트 (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중 중간체 160 (35 mg, 0.061 mmol)의 용액을 탄소상 10% 팔라듐 (65 mg)으로 처리하고, 수소하에 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 95% EtOH (2mL) 중에 용해시키고, 용액을 16시간 동안 방치하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물을 회백색 결정성 고체 (24 mg, 0.049 mmol, 81% 수율)로서 수득하였다.

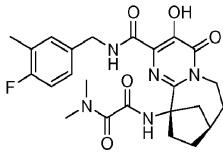
¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ ppm 12.14 (1 H, s), 8.72 (1 H, t, *J*=6.10 Hz), 8.32 (1 H, s), 7.17 - 7.25 (2 H, m), 6.92 - 7.01 (1 H, m), 5.54 (1 H, ddd, *J*=15.41, 3.81, 3.66 Hz), 4.54 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 3.52 (1 H, t, *J*=13.73 Hz), 3.32 (3 H, s), 2.94 (3 H, s), 2.67 (1 H, q, *J*=5.49 Hz), 2.56 - 2.64 (1 H, m), 2.46 - 2.55 (2 H, m), 2.30 - 2.42 (1 H, m), 2.28 (3 H, d, *J*=1.83 Hz), 1.81 - 1.96 (3 H, m), 1.60 - 1.68 (1 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.15, 163.62, 161.82, 161.70, 159.88, 159.56, 152.04, 146.83, 133.38, 133.35, 131.35, 131.31, 127.13, 127.06, 125.07, 124.94, 123.79, 115.19, 115.00, 109.69, 66.63, 44.20, 42.51, 40.04, 38.19, 37.22, 36.44, 35.14, 32.55, 30.27, 14.66, 14.63. LCMS (M+H) = 486.15. HPLC 순도 : >97%.

[2386]

[2387]

실시예 416



[2388]

[2389]

에탄디아미드, *N'*-[(8*R*, 11*S*)-2-[[[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]아미노]카르보닐]-7,8,9,10-테트라히드로-3-히드록시-4-옥소-8,11-메타노-4*H*-피리미도[1,2-*a*]아조신-11(6*H*)-일]-*N,N*-디메틸-8,11-메타노-4*H*-피리미도[1,2-*a*]아조신-11(6*H*)-일]-*N,N*-디메틸-. 백색 결정성 고체 (71% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.11 (1 H, brs), 8.70 (1 H, t, *J*=6.10 Hz), 8.27 (1 H, s), 7.12 - 7.21 (2 H, m), 6.90 - 6.98 (1 H, m), 5.50 (1 H, dt, *J*=15.49, 3.70 Hz), 4.50 (2 H, d, *J*=6.41 Hz), 3.48 (1 H, t, *J*=13.58 Hz), 3.29 (3 H, s), 2.91 (3 H, s), 2.64 (1 H, q, *J*=5.49 Hz), 2.52 - 2.61 (1 H, m), 2.43 - 2.53 (2 H, m), 2.27 - 2.39 (1 H, m), 2.25 (3 H, d, *J*=1.83 Hz), 1.78 - 1.93 (3 H, m), 1.57 - 1.65 (1 H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.15, 163.65, 161.81, 161.75, 159.87, 159.56, 152.03, 146.82, 133.39, 133.36, 131.35, 131.31, 127.12, 127.06, 125.07, 124.94, 123.81, 115.19, 115.00, 66.64, 44.22, 42.50, 40.03, 38.19, 37.21, 36.42, 35.16, 32.54, 30.26, 14.67, 14.64. LC/MS (M+H) = 486.12. HPLC 순도 >97%.

[2390]

[2391]

방법 D

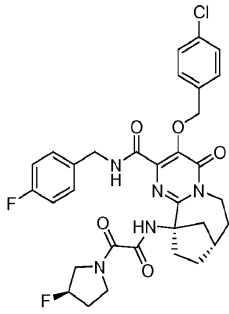
[2392]

8,11-메타노-4*H*-피리미도[1,2-*a*]아조신-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3*R*)-3-플루오로-1-피롤리딘]-1,2-디옥소에틸]아미노]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-의 그의 개별 부분입체 이성질체로의 분리

[2393]

무수 DMF (5 mL) 중 8,11-메타노-4*H*-피리미도[1,2-*a*]아조신-2-카르복스아미드, *N*-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3*R*)-3-플루오로-1-피롤리딘]-1,2-디옥소에틸]아미노]-6,7,8,9,10,11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소- (0.196 g, 0.38 mmol)의 용액을 4-클로로벤질 브로마이드 (0.094 g, 0.46 mmol) 및 탄산칼륨 (0.079 g, 0.57 mmol)으로 처리하고, 반응물을 90분 동안 가열하였다 (60°C). 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 1.0 N HCl로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에 농축시켜, 오일성 고체를 수득하였고, 이를 에테르 중에서 분쇄하였다 (2x). 잔류물을 키랄 SCF 크로마토그래피 [키랄셀 OD-H 컬럼, 4.6 x 250mm, 5 μm, 용매: 75% CO₂, 25% 메탄올 (0.1% 디에틸아민 함유), 온도: 35 °C, 압력: 150 bar, 유속 2.0 ml/분, UV 300nm] 처리하여, 성분 부분입체이성질체를 분리하였다.

[2394] 중간체 171



[2395]

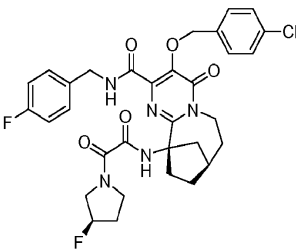
[2396] 8, 11-메타노-4H-피리미도[1, 2-a]아조신-2-카르복스아미드, 3-[(4-클로로페닐)메톡시]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1, 2-디옥소에틸]아미노]-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사하이드로-4-옥소-, (8S, 11R)-. 키랄 SCF 크로마토그래피 정제로부터 단리한 먼저 용출된 화합물을 EtOH 및 물로부터 재결정화시켜, 표제 화합물 (0.047 g, 0.073 mmol, 38% 수율)을 결정성 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm

9.71 - 9.90 (1 H, m), 7.48 (2 H, dd, *J*=8.24, 2.75 Hz), 7.32 - 7.39 (2 H, m), 7.29 (2 H, d, *J*=8.55 Hz), 6.96 - 7.02 (2 H, m), 5.46 (1 H, dt, *J*=15.26, 3.66 Hz), 5.16 - 5.37 (3 H, m), 4.38 - 4.63 (3 H, m), 3.74 - 4.02 (2 H, m), 3.42 - 3.63 (2 H, m), 2.78 - 2.87 (1 H, m), 2.65 - 2.74 (2 H, m), 2.49 (1 H, brs), 2.21 - 2.39 (2 H, m), 1.80 - 2.01 (3 H, m), 1.60 - 1.68 (2 H, m). LC/MS (M+H) = 640.09. HPLC 순도 >98%.

[2397]

[2398] 중간체 172



[2399]

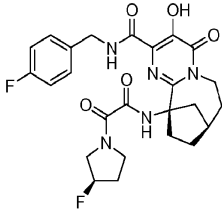
[2400] 8, 11-메타노-4H-피리미도[1, 2-a]아조신-2-카르복스아미드, 3-[(4-클로로페닐)메톡시]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1, 2-디옥소에틸]아미노]-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사하이드로-4-옥소-, (8R, 11S)-. 키랄 SCF 크로마토그래피 정제로부터 단리된 제2 용출 화합물. 백색 결정성 고체 (37% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.57 - 1.61

(m, 3 H), 1.62 - 1.70 (m, 2 H), 1.78 - 2.12 (m, 3 H), 2.20 - 2.41 (m, 2 H), 2.41 - 2.55 (m, 1 H), 2.64 - 2.78 (m, 2 H), 2.81 (dd, *J*=13.12, 6.71 Hz, 1 H), 3.46 - 3.69 (m, 2 H), 3.78 - 4.02 (m, 1 H), 4.29 - 4.42 (m, 1 H), 4.47 - 4.66 (m, 2 H), 5.17 - 5.36 (m, 3 H), 5.42 - 5.51 (m, 1 H), 6.99 (t, *J*=8.70 Hz, 2 H), 7.29 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.49 (dd, *J*=7.17, 5.04 Hz, 2 H), 7.92 - 8.05 (m, 1 H), 9.55 - 9.82 (m, 1 H). LC/MS (M+H) = 640.11. HPLC 순도 >97%.

[2401]

[2402] 실시예 417

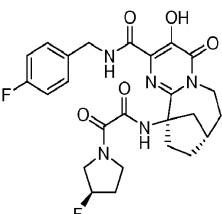


[2403]

[2404] 8, 11-메타노-4H-피리미도[1, 2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1, 2-디옥소에틸]아미노]-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-, (8R, 11S)-. 8, 11-메타노-4H-피리미도[1, 2-a]아조신-2-카르복스아미드, 3-[(4-클로로페닐)메톡시]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1, 2-디옥소에틸]아미노]-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-4-옥소-, (8S, 11R)-의 4-클로로-벤질기를 가수소분해 조건하에 (H₂, Pd/C) 제거하여, 표제 화합물을 백색 결정성 고체로서 수득하였다.

[2405]

[2406] 실시예 418



[2407]

[2408] 8, 11-메타노-4H-피리미도[1, 2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1, 2-디옥소에틸]아미노]-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-, (8S, 11R)-. 메탄올 (5 mL) 중 8, 11-메타노-4H-피리미도[1, 2-a]아조신-2-카르복스아미드, 3-[(4-클로로페닐)메톡시]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1, 2-디옥소에틸]아미노]-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-4-옥소-, (8R, 11S)- (0.045 g, 0.070 mmol)의 용액을 교반하면서 16시간 동안 탄소상 팔라듐 (10 mg, 9.40 μmol) 및 수소로 처리하였다. 반응물을 여과한 다음, 감압하에 농축시켰다. 필름 잔류물을 EtOH 및 물로부터 몇일에 걸쳐 재결정화시켰다. 결정을 단리하고, 진공 건조시켜, 표제 화합물 (10.1 mg, 0.0196 mmol, 28% 수율)을 보라색 결정성 고체 (28% 수율)로서 수득하였다. 8, 11-메타노-4H-피리미도[1, 2-a]아조신-2-카르복스아미드, N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-[[2-[(3R)-3-플루오로-1-피롤리디닐]-1, 2-디옥소에틸]아미노]-6, 7, 8, 9, 10, 11-헥사히드로-3-히드록시-4-옥소-, (8S, 11R)-의 결정 구조를 결정학에 의해 측정하여, 바이시클릭 고리에서의 두 키랄 중심의 절대 배위를 밝혀냈다. 결정 시스템: 단사정계; 공간군: C2; a = 18.1035(3) Å (α = 90), b = 27.1111(4) Å (β = 98.947(1)°), c = 10.0563(5) Å (γ = 90°); V = 4875.6(3) Å³; 분자/세포의 번호: Z = 8, 계산된 결정 밀도: d_x = 1.405 g cm⁻³; 흡수 계수: μ = 0.110 mm⁻¹; 격자 파라미터에 대한 Θ 범위 (°): 2.53 내지 27.30. X-선 데이터 수집으로부터의 프리즘 결정은 키랄이었고, 비대칭 단위 당 2개의 분자가 있었

다. C(1)의 공지된 R 배위에 근거하여, C(7) 및 C(11)에서의 절대 배위가 각각 R 및 S인 것으로 확인하였다. 분자내 H-결합이 히드록실 O(4) 및 아마이드 산소 O(5) 사이에서 관측되었다 [$O4\cdots O5 = 2.590/2.570 \text{ \AA}$, $H\cdots O5 = 1.889/1.862 \text{ \AA}$, $O4-H\cdots O5 = 143/144^\circ$].

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.98 - 12.05 (1 H, m), 9.66 - 9.90 (1 H, m), 8.10 - 8.23 (1 H, m), 7.36 - 7.44 (2 H, m), 6.99 - 7.06 (2 H, m), 5.47 - 5.56 (1 H, m), 5.16 - 5.40 (1 H, m), 4.52 - 4.65 (2 H, m), 4.39 - 4.51 (1 H, m), 3.71 - 4.04 (2 H, m), 3.39 - 3.61 (2 H, m), 2.80 (1 H, td, $J=12.89, 6.56 \text{ Hz}$), 2.62 - 2.73 (2 H, m), 2.40 - 2.51 (1 H, m), 2.21 - 2.39 (2 H, m), 1.95 - 2.14 (1 H, m), 1.79 - 1.93 (3 H, m), 1.63 (1 H, brs). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 167.87, 167.83, 163.43, 163.40, 161.27, 160.45, 160.17, 159.46, 158.73, 158.43, 152.61, 146.98, 146.95, 133.26, 133.24, 133.18, 133.15, 130.16, 130.12, 130.10, 130.06, 123.20, 123.14, 115.76, 115.73, 115.58, 115.56, 94.11, 92.71, 90.95, 89.55, 65.91, 65.82, 55.22, 55.03, 54.53, 54.34, 46.08, 45.78, 42.79, 42.74, 42.66, 42.48, 40.38, 40.32, 37.80, 37.64, 34.05, 34.00, 33.58, 33.41, 32.55, 30.33, 30.29, 30.23, 30.05. HPLC 순도 >97%.

[2409]

[2410]

본 개시내용이 상기 예시적 실시예에 제한되지 않고, 그의 본질적인 특성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 실시될 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다. 그러므로, 실시예는 모든 면에서 예시적인 것만 제한적이지 않은 것으로 간주하는 것이 바람직하고, 참조는 상기 실시예가 아니라 첨부된 청구범위에 대해 이루어져야 하고, 따라서 청구범위와 동등한 의미 및 범위 내에서의 모든 변화를 포함하는 것으로 의도된다.