

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.⁷

C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 498/20

(11) 공개번호 10-2005-0087787
(43) 공개일자 2005년08월31일

(21) 출원번호 10-2005-7006668
(22) 출원일자 2005년04월16일
번역문 제출일자 2005년04월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/032666
국제출원일자 2003년10월16일

(87) 국제공개번호 WO 2004/035576
국제공개일자 2004년04월29일

(30) 우선권주장 60/418,963 2002년10월16일 미국(US)
60/478,783 2003년06월16일 미국(US)

(71) 출원인
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

(72) 발명자
챈 제임스 엠.
미국 캘리포니아 94583 샌 라몬 마블헤드 드라이브 4015
챈 샤오우
미국 캘리포니아 94403 샌 마테오 에이피티. 319 라우리매도우즈 드라
이브 377
파르디스 마리아
미국 캘리포니아 94070 샌 카를로스 애버딘 드라이브 105
진 하오룬
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 에이피티. 102에지워터 불바드
600
킴 청 유.
미국 캘리포니아 94070 샌 카를로스 엘리자베스 스트리트1750
샤서러 라우라 엔.
미국 캘리포니아 94114 샌 프란시스코 처치 스트리트 508

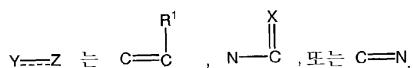
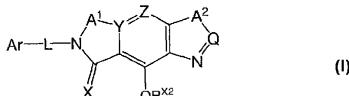
(74) 대리인 박장원

심사청구 : 없음

(54) 예비조직화된 트리시클릭 인테그라제 억제제 화합물

요약

하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 트리시클릭 화합물, 그의 보호된 중간체, 및 HIV-인테그라제의 억제 방법이 개시된다.



식 중, A^1 과 A^2 는 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. L은 Ar의 고리 원자를 N에 연결시키는 결합 또는 링커이다. X는 O, S, 또는 치환된 질소이다. Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다. Q는 N, ^{+}NR 또는 CR^4 이다. 아릴 탄소는 독립적으로 수소 이외의 치환기들에 의해 치환될 수 있다. 이 화합물들은 여하한 부위에 공유적으로 부착된 전구약물 부분을 포함할 수 있다.

색인어

인테그라제 억제제, HIV

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 항바이러스 활성을 갖는 화합물, 더욱 구체적으로는 HIV-인테그라제 억제 특성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

배경기술

인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 감염과 관련 질병은 전세계적으로 중요한 공중 보건 문제가 되고 있다. 바이러스가 코딩하는 인테그라제 단백질은 바이러스 DNA를 숙주 세포 내로 특이적으로 인코포레이션 및 인테그레이션시킨다. 바이러스를 복제하는데는 인테그레이션이 필요하다. 따라서, HIV 인테그라제를 억제하는 것은 관련 질환의 HIV 감염을 치료하는데 중요한 치료 전략이 된다.

1형 인간 면역결핍 바이러스(HIV-1)는 바이러스 복제에 요구되는 세가지 효소, 즉; 역전사효소, 프로테아제 및 인테그라제를 코딩한다. 역전사효소와 프로테아제를 표적화하는 약물들은 널리 이용되고 있고, 특히 병용될 경우 소정의 효과를 보이고는 있지만, 내성 균주의 발달과 독성으로 인해 이들의 유용성은 제약받고 있다 (Palella, 외 *N. Engl. J. Med.* (1998) 338: 853-860; Richman, D. D. *Nature* (2001) 410: 995-1001). 따라서, 바이러스의 라이프 사이클의 교대 부위를 표적으로 한 새로운 약제가 필요하다. 인테그라제는 매력적인 표적으로 부상하게 되었는데, 이는 이것이 안정적인 감염에 필요하고, 동종 효소가 인간 숙주에는 결여되어 있기 때문이다 (LaFemina 외, *J. Virol.* (1992) 66: 741407419). 인테그라제의 기능은 바이러스 RNA의 역전사효소에 기인하는, 프로바이러스 DNA를 숙주 세포 내로 인테그레이션 시키는 것을 촉매시키는 것으로, 이것은 HIV-1 장말단 반복(LTR: long terminal repeat) 대역에서 특정 DNA 서열을 갖는 세포질 예비인테그레이션 복합체 내에서 프로바이러스 DNA의 엔도뉴클레오라이티 프로세싱 (3'-프로세싱 또는 "3'-P"라고 칭함) 및, 후속적으로 상기 복합체의 핵 구획 내로의 전좌(여기서 3'-프로세싱된 프로바이러스 DNA가 숙주 DNA내로 인테그레이션되는 것은 "스트랜드 전달 (ST: str 및 transfer)" 반응 중에 발생함)라는 단계적 방식으로 이루어진다 (Hazuda, 외 *Science* (2000) 287: 646-650; Katzman, 외 *Adv. Virus Res.* (1999) 52: 371-395; Asante-Appiah, 외 *Adv. Virus Res.* (1999) 52: 351-369). 비록 많은 약제들이 재조합 인테그라제와 바이러스 장말단-반복 올리고뉴클레오타이드 서열을 사용하는 세포외 분석에서 3'-P와 ST를 강력하게 억제하기는 하지만, 이러한 억제제들은 종종 완전히 어셈블된 예비인테그레이션 복합체를 사용하여 분석할 경우 억제 활성을 상실하거나 또는 HIV-감염 세포에 대해 항바이러스 효과를 나타내지 못한다 (Pommier, 외 *Adv. Virus Res.* (1999) 52: 427-458; Farnet, 외 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1996) 93: 9742-9747; Pommier, 외 *Antiviral Res.* 2000) 47: 139-148).

세포외 분석에서 인테그레이션을 차단하고 HIV-감염 세포에 대해 우수한 항바이러스 효과를 나타내는 특정 HIV 인테그라제 억제제가 개시된 바 있다 (Anthony, 외 WO 02/30426; Anthony, 외 WO 02/30930; Anthony, 외 WO 02/30931; WO 02/055079; Zhuang, 외 WO 02/36734; US 6395743; US 6245806; US 6271402; Fujishita, 외 WO 00/039086 ;

Uenaka 외 WO 00/075122; Selnick, 외 WO 99/62513; Young, 외 WO 99/62520; Payne, 외 WO 01/00578; Jing, 외 *Biochemistry* (2002) 41: 5397-5403; Pais, 외 *Jour. Med. Chem.* (2002) 45: 3184-94; Goldgur, 외 *Proc. Natl.Acad. Sci. U.S.A.* (1999) 96: 13040-13043; Espeseth, 외 *Proc. Natl.Acad. Sci. U.S.A.* (2000) 97: 11244- 11249).

HIV 내성 발달에 대한 개선된 작용, 개선된 경구 생체이용성, 더욱 강력하고 연장된 효과적인 생체내 반감기를 비롯하여, 항바이러스 특성 및 약동학적 특성이 개선된 HIV 인테그라제 억제 화합물이 요망되고 있다 (Nair, V."HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy" *Reviews in Medical Virology* (2002) 12 (3): 179-193). 3차원적 정량 구조-작용 관계에 대한 연구와, 배열적으로 구속된 신나모일형 인테그라제 억제제(Artico, 외 *Jour. Med. Chem.* (1998) 41: 3948-3960)의 도킹 시뮬레이션(Buolamwini, 외 *Jour. Med. Chem.* (2002) 45: 841-852)은 화합물들 간의 억제 활성 차이에 대한 상관된 수소결합 작용을 갖는다.

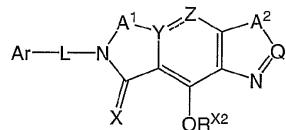
지난 수년간, 표적 세포와 조직에 대한 약물 및 기타 약제의 전달을 개선시키는 것이 상당히 많은 연구의 초점이 되어왔다. 생물학적 활성 분자들을 생체내 및 생체외 모두에서 세포 내로 도입하는데 효과적인 방법을 개발하려는 시도가 많이 행해졌지만, 어떠한 방법도 전적으로 만족스럽지는 않았다. 억제 약물과 그의 세포내 표적과의 결합을 최적화시키는 한편, 약물의 세포내 재분포, 예컨대 이웃 세포로의 재분포를 최소화시키는 것은 종종 힘들거나 비효율적이다.

현재 환자에게 경구 투여되는 대부분의 약제들은 표적화되어 있지 않으며, 그 결과, 불필요하거나 심지어는 전달될 경우 바람직하지 못한 신체 세포와 조직에까지 약제가 전신적으로 전달되는 결과를 초래한다. 이로 인해, 약물 부작용이 일어나고, 이는 약물 (예컨대, 세포독성 약제와 기타의 항암 또는 항바이러스 약물)의 투약량 제한으로 이어지게 된다. 비교하면, 약물을 경구 투여하는 것이 일반적으로 간편하고도 경제적인 투여 방식이라고 여겨지고는 있지만, 경구 투여의 경우에는 (a) 세포 및 조직 배리어, 예컨대 혈액/뇌, 상피, 세포막을 통해 약물을 흡수함으로 해서, 바람직하지 못한 전신 분포를 일으킬 수 있고 또는 (b) 약물이 위장관 내에서 일시적으로 체류할 수 있다. 따라서, 세포 및 조직에 대해 약제를 특이적으로 표적화시키기 위한 방법을 개발하는 것이 주목적이 되어 왔다. 이러한 처리법의 장점은 감염되지 않은 세포와 같은 다른 세포와 조직에 그러한 약제를 부적절하게 전달함으로 인한 일반적인 생리적 효과를 회피할 수 있다는 것이다. 세포내 표적화는 생물학적 활성제를 세포 내에서 축적 또는 체류시키는 방법 및 조성에 의해 달성될 수 있다.

발명의 요약

본 발명은 HIV 인테그라제를 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

한가지 측면에서, 본 발명은 다음 구조를 갖는 화합물, 및 그의 염, 용매화물, 분할된 에난티오머 및 정제된 임체이성질체를 포함한다:



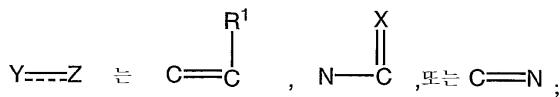
식 중:

A¹과 A²는 독립적으로

O, S, NR, CR²₂, CR²OR,
CR²OC(=O)R, C(=O), C(=S), CR²SR, C(=NR), C(R²)₂-C(R³)₂, C(R²)=C(R³), C(R²)₂-O,
NR-C(R³)₂, N=C(R³), N=N, SO₂-NR, C(=O)C(R³)₂, C(=O)NR, C(R²)₂-C(R³)₂-C(R³)₂,
C(R²)=C(R³)-C(R³)₂, C(R²)C(=O)NR, C(R²)C(=S)NR, C(R²)=N-C(R³)₂, C(R²)=N-NR,
및 N=C(R³)-NR

중에서 선택되고;

Q는 N, ⁺NR, 또는 CR⁴;



L은 결합, O, S, S-S, S(=O), S(=O)₂NR, NR, N-OR, C₁₋₁₂ 알킬렌, C₁₋₁₂ 치환된 알킬렌, C₂₋₁₂ 알케닐렌, C₂₋₁₂ 치환된 알케닐렌, C₂₋₁₂ 알키닐렌, C₂₋₁₂ 치환된 알키닐렌, C(=O)NH, OC(=O)NH, NHC(=O)NH, C(=O), C(=O)NH(CH₂)_n 또는 (CH₂CH₂O)_n 중에서 선택되고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

X는 O, S, NH, NR, N-OR, N-NR₂, N-CR₂OR 및 N-CR₂NR₂ 중에서 선택되고;

Ar은 C₃₋₁₂ 카르보사이클, C₃₋₁₂ 치환된 카르보사이클, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴 중에서 선택되고

R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, -NH₂, -NH₃⁺, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺, C₁₋₈ 알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설탐, C₁₋₈ 알킬설포네이트, C₁₋₈ 알킬아미노, 4-디알킬아미노피리디늄, C₁₋₈ 알킬히드록실, C₁₋₈ 알킬티올, -SO₂R, -SO₂Ar, -SAr, -SO₂NR, -SOR, -CO₂R, -C(=O)NR₂, 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, -CN, -N₃, -NO₂, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 트리플루오로알킬, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₃₋₁₂ 카르보사이클, C₃₋₁₂ 치환된 카르보사이클, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤�테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

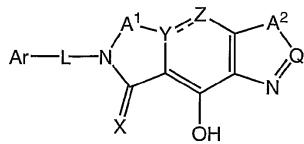
단일 탄소 상에서 함께 취해질 경우, 두개의 R² 또는 두개의 R³는 스피로 고리를 형성할 수 있으며;

R은 독립적으로 H, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤�테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

R^{x2}는 독립적으로 H, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤�테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, 전구약물, 약학적으로 하용가능한 전구약물, 전구약물 부분, 보호기, 및 포스포네이트 전구약물 부분 중에서 선택되고;

단, Y=Z이 C=C(OH), X가 O, A¹이 C(=O), A²가 C(R²)=C(R³)이고, Q가 CH이면, L은 결합이 아니다.

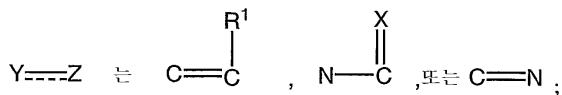
한가지 측면에서, 본 발명은 다음 구조를 갖는 트리시클릭 화합물을 포함한다:



본 발명의 화합물들은 아미드형 관능기, 즉 좌측 고리의 N-C(=X), 중앙 고리의 방향족 히드록실, 및 우측 고리의 질소를 비롯한 상기 일반식의 아래쪽 부분에 의해 정의된 잠재적 활성 부위 또는 금속 결합 모티프와 트리시클릭 스캐폴드를 공유한다. 본 발명의 화합물들은 HIV 인테그라제에 대한 최적 억제 특성을 부여할 수 있는 예비조직화된 배열로서, 결합 관능기, 예컨대, 질소, 히드록실 및 X-카르보닐을 갖는다.

A¹과 A²는 각각 그리고 독립적으로 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하는 부분이다. Q는 N, 치환된 질소(NR), CH, 또는 치환된 탄소이다. L은 Ar의 고리 원자를 N에 연결하는 링커 또는 결합이다. X는 O, S, NH, 또는 치환된 질소(NR)이다. Ar은 카르보사이클, 아릴 또는 헤테로아릴기이다. R은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 그의 치환된 형태들, 및 폴리에틸렌옥

시, 포스포네이트, 포스페이트, 또는 그의 전구약물 부분을 비롯한 치환기이다. 5위 및 6위는 상기 구조에서 각각 Y와 Z으로 표시된다. Y와 Z 사이의 화학적 결합은, Z 상의 치환기, 즉, R¹ 또는 X에 따라, 단일 결합, 이중 결합, 또는 에탈, 토오토며 특성을 갖는 결합일 수 있다. Y와 Z의 서브구조는 다음과 같다:



본 발명의 화합물들은 어떠한 위치에서든 공유적으로 부착된 전구약물 부분을 포함할 수 있다. 전구약물 부분은 포스포네이트기일 수 있다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 하용가능한 염의 치료적 유효량과 약학적으로 하용가능한 희석제 또는 담체를 함유하는 약학적 조성물도 포함한다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 하용가능한 그의 염의 치료적 유효량과, HIV 억제제, 항감염제, 및 면역조절제 중에서 선택된 AIDS 치료제의 치료적 유효량을 함께 함유하는 약학적 조성물도 포함한다. HIV 억제제는 HIV-프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제, 또는 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제를 포함할 수 있다.

본 발명은 또한, HIV 바이러스의 증식을 예방하는 방법, AIDS를 치료하는 방법, AIDS 또는 ARC 증상의 개시를 지연시키는 방법, 및 HIV 인테그라제를 일반적으로 억제하는 방법도 포함한다. 이러한 방법들은 HIV에 감염된 포유류 (HIV 양성)에게 본 발명의 화합물을 치료적 유효 투여량 또는 그 포유류의 HIV 감염 세포의 성장을 억제하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.

본 발명의 또 다른 측면에서, HIV 인테그라제의 활성을 HIV 바이러스를 함유하는 것으로 추정되는 시료를 본 발명의 화합물 또는 조성물로 처리하는 단계를 포함하는 방법에 의해 억제된다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한, 본 발명에 개시된 방법 및 신규한 중간체도 포함한다. 본 발명의 화합물들 중 몇 가지는 본 발명의 다른 화합물을 제조하는데 유용하다.

본 발명은 또한 약물 화합물의 세포 축적, 생체이용성 또는 체류를 증대시킴으로써, 본 발명의 화합물의 포스포네이트 전구약물 형태를 투여함으로써, 그의 치료적 및 진단적 가치를 개선시키는 방법도 포함한다.

본 발명의 또 다른 측면은 HIV 바이러스를 함유하는 것으로 추정되는 시료를 본 발명의 조성물 구체예와 접촉시키는 공정을 포함하는, HIV 인테그라제의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명에 따라 본 발명의 화합물의 에난티오머 및 입체이성질체를 비롯한 이성질체들의 합성, 분석, 분리, 단리, 결정화, 정제, 특성화, 분할, 및 본 발명의 화합물의 테스트를 위한 신규한 방법들이 제공된다.

발명의 상세한 설명

첨부된 설명, 구조 및 화학식들에 설명된 각종 실시예와 본 발명의 특정 구체예를 들어 이하에 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 본 발명을 이하에 열거된 구체예들을 참조로 설명할 것이나, 본 발명이 이들 구체예로 한정되는 것은 아니라는 점을 이해하여야 한다. 오히려, 그 반대로, 본 발명은 첨부된 청구의 범위에서 정의된 본 발명의 범위에 포함될 수 있는 모든 대체물, 변형물 및 등가물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

정의

달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 다음의 용어와 표현은 다음 의미를 갖는 것으로 의도되는 것이다:

"포스포네이트"와 "포스포네이트기"라는 용어는 문자 내에 적어도 하나의 인-탄소 결합, 및 적어도 하나의 인-산소 이중 결합을 포함하는 관능기 또는 부분(moiety)이다. 인 원자는 추가로 산소, 황 및 질소 치환기로 치환된다. 이 치환기들은 전

구약물 부분의 일부일 수 있다. 여기서 정의된 바와 같이, "포스포네이트" 및 "포스포네이트기"는 포스폰산, 포스폰 모노에스테르, 포스폰 디에스테르, 포스폰아미데이트, 포스폰디아미데이트, 및 포스폰티오에이트 관능기를 갖는 분자를 포함한다.

본 발명에서 "전구약물"이라 함은 생물계에 투여될 경우, 자발적인 화학 반응(들), 효소 촉매된 화학 반응(들), 광분해, 및 /또는 대사성 화학 반응(들)의 결과, 약물 물질, 즉, 활성 성분을 생성시키는 모든 화합물을 가리키는 것이다. 따라서 전구약물은 치료적으로 활성적인 화합물의 공유적으로 변형된 유사체 또는 잠재적 형태이다.

"약학적으로 허용가능한 전구약물"이라 함은, 숙주 내에서 대사되어, 예컨대, 효소 작용 또는 일반적인 산 또는 염기 가용매분해에 의해 가수분해 또는 산화되어 활성 성분을 형성하는 화합물을 가리킨다. 본 발명의 화합물의 전구약물의 전형적은 예들은 그 화합물의 관능기 부분 상에 생물학적으로 불안정한 보호기를 갖는다. 전구약물에는 산화, 환원, 아민화, 탈아민화, 에스테르화, 탈에스테르화, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 포스포릴화, 탈포스포릴화, 광분해, 가수분해될 수 있는 화합물이 포함되거나 또는 그 전구 약물 상에 화학적 결합을 형성하거나 파괴하는 기타의 관능기 변경 또는 변환을 포함한다.

"전구약물 부분"이라 함은 대사 중에, 가수분해, 효소 절단 또는 기타 다른 공정에 의해 전신적으로 세포 내부에서 활성 억제 화합물로부터 분리되는 불안정한 관능기를 의미한다 (Bundgaard, Hans, "Design 및 Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design 및 Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen 및 H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). 본 발명의 전구약물 화합물에 대해 효소 활성화 메카니즘이 가능한 효소들로는 아미다제, 에스테라제, 미생물 효소, 포스포리파제, 콜린에스테라제 및 포스파제를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 전구약물 부분들은 가용성, 흡수성 및 친지성을 증대시켜 약물 전달능, 생체이용성 및 효능을 최적화시킬 수 있다. 따라서 "전구약물"이라 함은 치료적으로 활성적인 화합물의 공유적으로 변형된 유사체이다.

전구약물 부분의 예로는 가수분해적으로 민감하거나 불안정한 아실옥시메틸 에스테르 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 및 아실옥시메틸 카보네이트 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ 을 들 수 있고, 여기서 R^9 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 치환된 알킬, C_{6-20} 아릴 또는 C_{6-20} 치환된 아릴이다. 아실옥시알킬 에스테르는 카르복실산에 대한 전구약물 전략으로서 최초로 사용되었고, Farquhar 외 (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; 또한 US Patent Nos. 4,816,570, 4, 968,788, 5,663,159 및 5,792,756에 의해 포스페이트와 포스포네이트에 적용되었다. 본 발명의 특정 화합물에서, 전구약물 부분은 포스포네이트기의 일부이다. 이후, 세포막을 통해 포스폰산을 전달하고 경구 생체이용성을 증대시키기 위해 아실옥시알킬 에스테르가 이용되었다. 아실옥시알킬 에스테르의 밀접한 변형체인 알코기카르보닐옥시알킬 에스테르 (카르보네이트) 역시, 본 발명의 조 F체들의 화합물들 중의 전구약물 부분으로서 경구 생체이용성을 증대시킬 수 있다. 예시적인 아실옥시메틸 에스테르로는 피발로일옥시메톡시, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 을 들 수 있다. 아실옥시메틸 카르보네이트 전구약물 부분의 예로는 피발로일옥시메틸카르보네이트 (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 을 들 수 있다.

포스포네이트기는 포스포네이트 전구약물 부분일 수 있다. 전구약물 부분은 피발로일옥시메틸 카르보네이트 (POC) 또는 POM처럼 가수분해에 민감한 기일 수 있으나 이들로 한정되는 것은 아니다. 또는, 전구약물 부분은 락테이트 에스테르 또는 포스폰아미데이트-에스테르기와 같이, 효소적으로 잠재적으로 절단될 수 있는 것일 수 있다. 예시적인 포스포네이트 전구약물 부분으로는 구조식 A³를 갖는 기를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

인(phosphorus)기의 아릴 에스테르, 특히 폐닐 에스테르는 경구 생체이용성을 증가시키는 것으로 보고되었다 (DeLambert 외 (1994). *J. Med. Chem.* 37:498). 포스페이트에 대해 오르토 위치에 카르복실 에스테르를 함유하는 폐닐 에스테르 역시 보고된 바 있다 (Khamnei 및 Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4109-4115). 벤질 에스테르는 모 (parent) 포스폰산을 생성시키는 것으로 보고되었다. 몇몇 경우에 있어서, 오르토- 또는 파라- 위치의 치환기들은 가수분해를 가속시킬 수 있다. 아실화된 폐놀 또는 알킬화된 폐놀을 갖는 벤질 유사체들은 예컨대 에스테라제, 옥시다제 등과 같은 효소들의 작용을 통해 폐놀 화합물을 생성시키고, 이어서 벤질 C-O 결합을 절단시킴으로 해서, 인산과 퀴논 메타이드 중간체를 생성시키게 된다. 이러한 유형의 전구약물들이 Mitchell 외 (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345: Brook 외 WO 9119721에 예시되어 있다. 벤질 메틸렌에 부착된 카르복실 에스테르 함유기를 함유하는 또 다른 벤질 전구약물들도 설명된 바 있다 (Glazier 외 WO91/19721). 티오 함유 전구약물들은 포스포네이트 약물의 세포내 전달에 유용한 것으로 보고되었다. 이들 프로에스테르들은 에틸티오기를 함유하는데 여기서 티올기는 아실기에 의해 에스테르화되거나 또는 또 다른 티올기와 결합하여 디설파이드를 형성한다. 디설파이드의 탈에스테르화 또는 환원은 유리 티오 중간체를 발생시

키며, 그에 이어 인산과 에피솔파이드로 분해되게 된다 (Puech 외 (1993) AntiviralRes., 22: 155-174; Benzaria 외 (1996) *J. Med. Chem.* 39:4958). 시클릭 포스포네이트 에스테르 역시 인 함유 화합물의 전구약물로서 설명된 바 있다 (Erion 외, 미국특허 6312662).

"보호기"라 함은 어떤 관능기의 특성이나 그 화합물 전체의 특성을 차단하거나 변경시키는 화합물 부분을 가리킨다. 보호기의 화학적 서브구조는 매우 다양하다. 보호기의 한가지 기능은 모약물을 물질의 합성시 중간체 역할을 한다는 것이다. 화학적 보호기와 보호/탈보호에 대한 전략은 기술분야에 잘 알려져 있다. 본 발명에도 참조 통합된 다음 문현을 참조할 것: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. 보호기는 특정 관능기의 반응성을 차단하여, 소망되는 화학 반응의 효율을 증대시키는데, 예컨대, 화학적 결합을 순차적으로 계획된 방식으로 제작 및 파괴하는데 종종 이용된다. 어떤 화합물의 관능기를 보호할 경우, 보호된 관능기의 반응성 외에도, 극성, 친지성(소수성), 및 일반적인 분석률에 의해 측정될 수 있는 기타 특성과 같은 여타의 물리적 특성들도 변경된다. 화학적으로 보호된 중간체들은 그 자체가 생물학적으로 활성적이거나 또는 불활성적이다.

보호된 화합물들은 또한 몇가지 경우 세포막을 통한 통과라던가 효소 분해에 대한 내성 또는 격리 (sequestration)와 같은 생체외 및 생체내 특성들을 최적화시킬 수도 있다. 이러한 역할에서, 의도된 치료적 효과를 갖는 보호된 화합물들은 전구약물이라 칭할 수 있다. 보호기의 또 다른 기능은 모약물을 전구약물로 변환시킴으로써, 생체내에서 전구약물의 변환에 의해 모약물을 방출시키는 것이다. 활성 전구약물은 모약무보다 더 효과적으로 흡수될 수 있으므로, 전구약물은 모약물보다 생체내에서 더 큰 활성강도를 가질 수 있다. 화학 중간체의 경우에는 생체외에서, 전구약물의 경우에는 생체내에서, 보호기를 제거시킨다. 화학 중간체의 경우, 탈보호 후 결과된 생성물, 예컨대 알코올은 비록 그 생성물이 약학적으로 무해한 것이 보다 바람직하기는 하지만, 그것이 생리적으로 허용가능 해야하는지가 그다지 중요한 것은 아니다. 보호기의 예로는 수소 외에 구조식 R^X 의 기를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

본 발명의 화합물에 대한 레퍼런스는 생리적으로 허용가능한 그의 염에 대한 레퍼런스도 포함한다. 본 발명의 화합물의 생리적으로 허용가능한 염의 예로는 알칼리 금속 (예컨대, 나트륨), 알칼리토 금속 (예컨대 마그네슘), 암모늄 및 NX_4^+ (여기서 X는 C_{1-4} 알킬임)과 같은 적절한 염기로부터 유래된 염을 들 수 있다. 수소 원자 또는 아미노기의 생리적으로 허용가능한 염은 아세트산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 말론산, 말산, 이세티온산, 락토바이온산 및 숙신산과 같은 유기 카르복실산; 메탄서폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔설폰산과 같은 유기 설폰산; 및 염산, 황산, 인산 및 설판산과 같은 무기산의 염을 들 수 있다. 히드록시기의 화합물의 생리적으로 허용가능한 염은 Na^+ 및 NX_4^+ (여기서 X는 H 또는 C_{1-4} 알킬기 중에서 독립적으로 선택된다)와 같은 적절한 양이온과 조합된 상기 화합물의 음이온을 포함한다.

치료적 용도에서, 본 발명의 화합물의 활성 성분들의 염은 생리적으로 허용가능할 것이고, 즉, 이들은 생리적으로 허용가능한 산이나 염기로부터 유래된 염일 것이다. 그러나, 생리적으로 허용가능하지 못한 산이나 염기의 염들 역시, 예컨대, 생리적으로 허용가능하나 화합물의 제조 또는 정제에 이용될 수도 있을 것이다. 생리적으로 허용가능한 산이나 염기로부터 유래되었는지를 불문하고, 모든 염들은 본 발명의 범위에 포함된다.

"알킬:이라 함은 노말, 2차, 3차 또는 시클릭 탄소 원자들을 함유하는 C_{1-18} 탄화수소이다. 예컨대, 메틸 (Me , $-CH_3$), 에틸 (Et , $-CH_2CH_3$), 1-프로필 ($n-Pr$, n -프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필 ($i-Pr$, i -프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸 ($n-Bu$, n -부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필 ($i-Bu$, i -부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 ($s-Bu$, s -부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필 ($t-Bu$, t -부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸 (n -펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)을 들 수 있다.

"알케닐"이라 함은 적어도 하나의 탄소-탄소 불포화 결합, 즉, sp^2 이중 결합을 갖는 노말, 2차, 3차 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 C_{2-18} 탄화수소를 가리킨다. 예컨대 에틸렌 또는 비닐 ($-CH=CH_2$), 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$), 시클로펜테닐 ($-C_5H_7$), 및 5-헥세닐 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

"알키닐"이라 함은 적어도 하나의 탄소-탄소 불포화 결합, 즉, sp 삼중 결합을 갖는 노말, 2차, 3차 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 C_{2-18} 탄화수소를 가리킨다. 예컨대 아세틸렌 ($-C\equiv CH$) 및 프로파르길 ($-CH_2C\equiv CH$)을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

"알킬렌" 및 "알킬디일"이라는 용어는 각각 1-18개의 탄소 원자의 포화, 분지쇄 또는 직쇄 또는 고리형 탄화수소 라디칼을 칭하는 것으로서, 모알칸의 같거나 다른 두개의 탄소 원자로부터 두개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된, 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 기이다. 전형적인 알킬렌 라디칼로는 메틸렌 ($-CH_2-$), 1,2-에틸 ($-CH_2CH_2-$), 1,3-프로필 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-부틸 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

"알케닐렌"이라 함은 2-18개의 탄소 원자로 된 불포화된, 분지상 또는 직쇄상 또는 고리형 탄화수소 라디칼로서, 모알켄의 같거나 다른 두개의 탄소 원자로부터 두개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 2개의 1가 라디칼 중심, 즉, 이중 탄소-탄소 결합 부분을 갖는 기이다. 전형적인 알케닐렌 라디칼로는 1,2-에틸렌 ($-CH=CH-$)을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

"알키닐렌"이라 함은 2-18개의 탄소 원자로 된 불포화된, 분지상 또는 직쇄상 또는 고리형 탄화수소 라디칼로서, 모알킨의 같거나 다른 두개의 탄소 원자로부터 두개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 2개의 1가 라디칼 중심, 즉, 삼중 탄소-탄소 결합 부분을 갖는 기이다. 전형적인 알키닐렌 라디칼로는 아세틸렌 ($-C\equiv C-$), 프로파르길 ($-CH_2C\equiv C-$), 및 4-펜티닐 ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$)을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

"아릴"이라 함은 모방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 6-20개 탄소 원자의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 아릴기로는 벤젠, 치환 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐 등을 비롯한 라디칼을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

"헤테로아릴"이라 함은 모방향족 고리계의 단일 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 파생된, 하나 이상의 탄소 원자와 N, O, S, 또는 P 중에서 선택된 하나 이상의 원자를 갖는 1가 방향족 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴기는 3 내지 7 개의 고리 구성원 (2 내지 6개의 탄소 원자와 N, O, P 및 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자)을 갖는 모노사이클 또는 7 내지 10개의 고리 구성원 (4 내지 9개의 탄소 원자와 N, O, P 및 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자)을 갖는 바이사이클일 수 있다. 헤테로아릴 바이사이클은 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6]계로서 배열된 7 내지 10개의 고리 원자 (6 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O 및 S 중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자)를 갖거나; 또는, 바이사이클로 [5,6], 또는 [6,6]계로서 배열된 9 내지 10개의 고리 원자 (8 내지 9개의 탄소 원자 및 N 및 S 중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자)를 갖는다. 헤테로아릴기는 안정한 공유 결합에 의해 탄소, 질소, 황, 인 또는 기타 원자를 통해 약물스캐폴드에 결합될 수 있다.

헤테로아릴기는 예컨대: 피리딜, 디히드로기피리딜 이성질체, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, s-트리아지닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퓨라닐, 티오퓨라닐, 티에닐 및 피롤릴을 포함한다.

"아릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 라디칼에 의해 대체된 것인 무고리형 알킬 라디칼을 가리킨다. 전형적인 아릴알킬기로는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에텐-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에텐-1-일, 나프토벤질, 2-나프토페닐에탄-1-일 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 아릴알킬기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하며, 예컨대 아릴알킬기의 알킬 부분은 알카닐, 알케닐 또는 알ки닐 기를 비롯하여 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 부분은 5 내지 14개의 탄소 원자이다.

"치환된 알킬", "치환된 아릴", "치환된 헤테로아릴" 및 "치환된 아릴알킬"과 같은 치환된 치환기란 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 치환기로 치환된 알킬, 아릴, 및 아릴알킬을 각각 가리킨다. 전형적인 치환기에는 다음이 포함되나 이들로 한정되지 않는다:

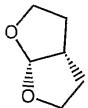
-X, -R, -O⁻, -OR, -SR, -S⁻, -NR₂, -NR₃, =NR,
 -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, NC(=O)R, -C(=O)R,
 -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R,
 -OP(=O)O₂RR, -P(=O)O₂RR, -P(=O)(O')₂, -P(=O)(OH)₂, -C(=O)R, -C(=O)X, -C(S)R,
 -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(NR)NRR,

(식 중, 각각의 X는 독립적으로 할로겐; F, Cl, Br 또는 I; 각각의 R은 독립적으로 -H, 알킬, 아릴, 헤테로사이클, 보호기 또는 전구약물 부분이다). 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌기 역시 마찬가지로 치환될 수 있다.

"헤테로사이클"이라 함은 적어도 하나의 N, O, S 또는 P를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족 고리계를 의미한다. 따라서 헤테로사이클은 헤테로아릴기를 포함한다. 본 발명에서 사용되는 헤테로사이클에는 Paquette, Leo A. "Principle of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 챕터 1, 3, 4, 6, 7 및 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 부터 현재까지), 특히 13, 14, 16, 19 및 28권; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. 및 Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); 및 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566에 설명된 것들을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

헤테로사이클의 예로는 피리딜, 디히드로피리딜, 테트라히드로피리딜 (피페리딜), 티아졸릴, 테트라히드로티오페닐, 황산화 테트라히드로티오페닐, 피리미디닐, 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리디닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라히드로퓨라닐, 비스-테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로피라닐, 비스-테트라히드로피라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 잔테닐, 폐녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 폐난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 폐난트롤리닐, 폐나지닐, 폐노티아지닐, 퓨라자닐, 폐녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴뉴클리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 폐페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴뉴클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥신돌릴, 벤족사졸리닐, 및 이사티노일을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

비스-테트라히드로퓨라닐기의 한가지 구체예는 다음과 같다:



탄소 결합된 헤테로사이클은 피리딘의 2, 3, 4, 5 또는 6 위치, 피리다진의 3, 4, 5 또는 6 위치, 피리미딘의 2, 4, 5, 또는 6 위치, 피라진의 2, 3, 5 또는 6 위치, 퓨란, 테트라히드로퓨란, 티오퓨란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 2, 3, 4, 또는 5 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4, 또는 5 위치, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 3, 4, 또는 5 위치, 아제티딘의 2 또는 3 위치, 아제티딘의 2, 3, 또는 4 위치, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 위치, 이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8위치에 결합되며 이에 한정되지 않는다. 더욱 일반적으로는, 탄소 결합된 헤테로사이클에는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴이 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

질소 결합된 헤테로사이클에는 아제티딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤리딘, 3-피롤리딘, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1 위치, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 2 위치, 모르폴린의 4 위치, 및 카르바졸, 또는 β-카르볼린의 9 위치에 결합된 것을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 더욱 일반적으로, 질소 결합된 헤테로사이클에는 1-아제티딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐이 포함되나 이들로 한정되지 않는다.

"카르보사이클"이란 모노사이클로서 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖거나 바이사이클로서 7 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 고리계를 의미한다. 모노사이클 카르보사이클은 3 내지 6개의 고리 원자를 가지며, 더욱 일반적으로는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 바이시클릭 카르보사이클은 7 내지 12개의 고리 원자를 가지며, 예컨대, 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6]계, 또는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6]계로서 배치된 9 또는 10개 고리 원자를 갖는다. 모노시클릭 카르보사이클의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜-1-테닐, 1-시클로펜-2-테닐, 1-시클로펜-3-테닐, 시클로헥실, 1-시클로헥-1-세닐, 1-시클로헥-2-세닐, 1-시클로헥-3-세닐, 페닐, 스피릴 및 나프틸을 들 수 있다. 카르보사이클은 따라서 몇몇 아릴기들을 포함한다.

"링커" 또는 "링크"라 함은 약물에 포스포네이트기를 공유적으로 부착시키는 원자들의 사슬 또는 공유 결합을 갖는 화학적 부분을 칭한다. 링커는 본 발명의 트리시클릭 화합물의 질소와 Ar 사이에 삽입된 L을 포함한다. 본문에서 그 구조는 "링크" 또는 "L"로서 링커를 가리킬 수 있다. 링커는 또한 인을 함유하는 A³기와 본 발명의 화합물의 R¹, R², R³ 또는 R⁴위치 사이에 삽입될 수 있다. 링커에는 O, S, NR, N-OR, C₁₋₁₂ 알킬렌, C₁₋₁₂ 알킬렌, C₂₋₁₂ 치환된 알케닐렌, C₂₋₁₂ 치환된 알케닐렌, C₂₋₁₂ 치환된 알키닐렌, C(=O)NH, C(=O)S(=O)₂, C(=O)NH(CH₂)_n, 및 (CH₂CH₂O)_n (여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6)이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 링커는 또한 알킬옥시 (예컨대 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노 (예컨대 폴리에틸렌아미노, JeffamineTM); 및 이산 에스테르와 숙시네이트, 숙신아미드, 디글리콜레이트, 말로네이트 및 카프로아미드를 비롯한 아미드의 반복 단위를 포함한다.

"키랄"이라는 용어는 거울상 이미지 파트너의 비포개짐성을 갖는 분자들을, "어키랄"이라는 용어는 그들의 거울상 이미지 파트너에 겹쳐지는 분자를 가리킨다.

"입체이성질체"란 화학 구조는 동일하나, 원자 또는 기의 공간 배치가 다른 화합물들을 가리킨다.

"부분입체이성질체"란 키랄성의 중심이 두개 이상이고 그의 분자들이 서로 거울상 이미지가 아닌 입체이성질체를 가리킨다. 부분입체이성질체는 융점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성과 같은 물리적 특성이 서로 다르다. 부분입체이성질체의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고분해능 분석 공정으로 분리될 수 있다.

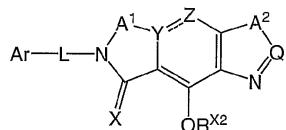
"에난티오머"라 함은 서로 포개지지 않는 거울상 이미지의 화합물의 두가지 입체이성질체를 가리킨다.

본 명세서에서 사용되는 입체화학상의 정의와 개념은 일반적으로 S. P. Parker, 편, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York ; 및 Eliel, E. 및 Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York의 설명에 따른다. 많은 유기 화합물들이 광학 활성적 형태로 존재하며, 즉, 이들은 평면 편광의 평면을 회전하는 능력을 갖는다. 광학적으로 활성인 화합물을 설명하는데 있어서, D 및 L 또는 R 및 S와 같은 전치사들은 그의 키랄 중심(들)에 대한 그 분자의 절대적인 배치를 가리키는데 사용된다. 전치사 d와 l 또는 (+) 및 (-)는 그 화합물의 평면 편광의 회전 사인을 가리키는데 사용하는 것으로 (-) 또는 l은 그 화합물의 좌선성임을 가리킨다. (+) 또는 d가 붙은 화합물은 우선성인 화합물이다. 주어진 화학 구조에서, 이러한 입체이성질체들은 그들이 서로 거울상 이미지인 것을 제외하고는 동일하다. 특이적인 입체이성질체 역시 에난티오머라 칭해질 수 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 에난티오머 혼합물이라 불려진다. 에난티오머의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세메이트라 칭해지며 이것은 화학반응 또는 공정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우 일어날 수 있다. "라세미 혼합물" 및 "라세메이트"라 함은 광학 활성이 없는, 2가지 에난티오머종의 동몰(equimolar) 혼합물을 가리킨다.

HIV-인테그라제 억제제 화합물

HIV 인테그라제에 대해 억제 활성을 갖는 신규한 트리시클릭 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염들이 설명된다.

한가지 측면에서, 본 발명은 다음 구조를 갖는 화합물, 및 그의 염, 용매화물, 분할된 에난티오머 및 정제된 입체이성질체를 포함한다:



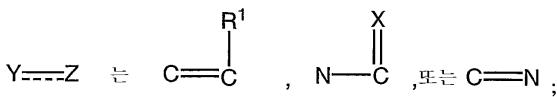
식 중:

A^1 과 A^2 는 독립적으로

O, S, NR, $C(R^2)_2$, CR^2OR ,
 $CR^2OC(=O)R$, $C(=O)R$, $C(=S)$, CR^2SR , $C(=NR)$, $C(R^2)_2-C(R^3)_2$, $C(R^2)=C(R^3)$, $C(R^2)_2-O$,
 $NR-C(R^3)_2$, $N=C(R^3)$, $N=N$, SO_2-NR , $C(=O)C(R^3)_2$, $C(=O)NR$, $C(R^2)_2-C(R^3)_2-C(R^3)_2$,
 $C(R^2)=C(R^3)-C(R^3)_2$, $C(R^2)C(=O)NR$, $C(R^2)C(=S)NR$, $C(R^2)=N-C(R^3)_2$, $C(R^2)=N-NR$,
 및 $N=C(R^3)-NR$

중에서 선택되고;

Q는 N, ^+NR , 또는 CR^4 ;



L은 결합, O, S, S-S, S(=O), $S(=O)_2NR$, NR, N-OR, C_{1-12} 알킬렌, C_{1-12} 치환된 알킬렌, C_{2-12} 알케닐렌, C_{2-12} 치환된 알케닐렌, C_{2-12} 알키닐렌, C_{2-12} 치환된 알키닐렌, $C(=O)NH$, $OC(=O)NH$, $NHC(=O)NH$, $C(=O)$, $C(=O)NH(CH_2)_n$ 또는 $(CH_2CH_2O)_n$ 중에서 선택되고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

X는 O, S, NH, NR, N-OR, N-NR₂, N-CR₂OR 및 N-CR₂NR₂ 중에서 선택되고;

Ar은 C_{3-12} 카르보사이클, C_{3-12} 치환된 카르보사이클, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴, C_{2-20} 헤테로아릴, 및 C_{2-20} 치환된 헤�테로아릴 중에서 선택되고

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, $-NH_2$, $-NH_3^+$, $-NHR$, $-NR_2$, $-NR_3^+$, C_{1-8} 알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설피메이트, 서포네이트, 5-7원 고리 설탑, C_{1-8} 알킬설포네이트, C_{1-8} 알킬아미노, 4-디알킬아미노페리디늄, C_{1-8} 알킬히드록실, C_{1-8} 알킬티올, $-SO_2R$, $-SO_2Ar$, $-SOAr$, $-SAr$, $-SO_2NR$, $-SOR$, $-CO_2R$, $-C(=O)NR_2$, 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 트리플루오로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 치환된 알킬, C_{3-12} 카르보사이클, C_{3-12} 치환된 카르보사이클, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴, C_{2-20} 헤�테로아릴, 및 C_{2-20} 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

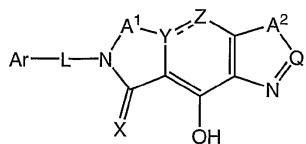
단일 탄소 상에서 함께 취해질 경우, 두개의 R^2 또는 두개의 R^3 는 스페로 고리를 형성할 수 있으며;

R은 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 치환된 알킬, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴, C_{2-20} 헤�테로아릴, 및 C_{2-20} 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

R^{x2} 는 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 치환된 알킬, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴, C_{2-20} 헤�테로아릴, 및 C_{2-20} 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, 전구약물, 약학적으로 하용가능한 전구약물, 전구약물 부분, 보호기, 및 포스포네이트 전구약물 부분 중에서 선택되고;

단, Y=Z이 $C=C(OH)$, X가 O, A^1 이 $C(=O)$, A^2 가 $C(R^2)=C(R^3)$ 이고, Q가 CH이면, L은 결합이 아니다.

한가지 측면에서, 이 화합물들은 역전사화된 HIV DNA의 핵 인테그레이션을 억제하기 위해 활성 형태를 포함하는 구속된 배열을 갖는 예비조직화된다. 본 발명은 다음 구조로 표시되는 트리시클릭 화합물을 포함한다:

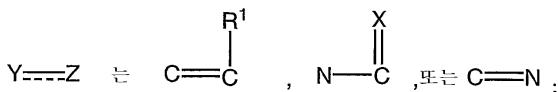


A¹과 A²는 각각 독립적으로 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하는 여하한 부분일 수 있다. A¹과 A²는 독립적으로

O, S, NR, C(R²)₂, CR²OR,
 CR²OC(=O)R, C(=O), C(=S), CR²SR, C(=NR), C(R²)₂-C(R³)₂, C(R²)=C(R³), C(R²)₂-O,
 NR-C(R³)₂, N=C(R³), N=N, SO₂-NR, C(=O)C(R³)₂, C(=O)NR, C(R²)₂-C(R³)₂-C(R³)₂,
 C(R²)=C(R³)-C(R³)₂, C(R²)C(=O)NR, C(R²)C(=S)NR, C(R²)=N-C(R³)₂, C(R²)=N-NR,
 및 N=C(R³)-NR

중에서 선택된다. 단일 탄소 상에서 함께 취해질 경우, 두개의 R² 또는 두개의 R³는 스피로 고리를 형성할 수 있다.

Q는 N, +NR, 또는 CR⁴이다.



L은 Ar기를 트리시클릭 스캐폴드에 부착시키는 결합 또는 여하한 링커이다. 예컨대, L은 결합, O, S, S-S(디설파이드), S(=O)(설포사이드), S(=O)₂(설폰), S(=O)₂NR(설폰아미드), NR, N-OR, C₁₋₁₂ 알킬렌, C₁₋₁₂ 치환된 알킬렌, C₂₋₁₂ 알케닐렌, C₂₋₁₂ 치환된 알케닐렌, C₂₋₁₂ 알키닐렌, C₂₋₁₂ 치환된 알키닐렌, C(=O)NH, OC(=O)NH, NHC(=O)NH, C(=O), C(=O)NH(CH₂)_n 또는 (CH₂CH₂O)_n 중에서 선택되고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

치환된 알킬렌, 치환된 알케닐렌, 치환된 알키닐렌, 치환된 아릴, 및 치환된 헤테로아릴은 F, Cl, Br, I, OH, 아미노(-NH₂), 암모늄(-NH₃⁺), 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리알킬암모늄, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설피메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설탐, C₁₋₈ 알킬설포네이트, C₁₋₈ 알킬아미노, 4-디알킬아미노페리디늄, C₁₋₈ 알킬히드록실, C₁₋₈ 알킬티올, 알킬설폰(-SO₂R), 아릴설폰(-SO₂Ar), 아릴설포사이드(-SOAr), 아릴티오(-SAr), 설폰아미드(-SO₂NR₂), 알킬설포사이드(-SOR), 에스테르(-CO₂R), 아미도(-C(=O)NR₂), 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, 니트릴(-CN), 아지도(-N₃), 니트로(-NO₂), C₁₋₈ 알콕시(-OR), C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤테로아릴 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤테로아릴, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시 및 전구약물 부분 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

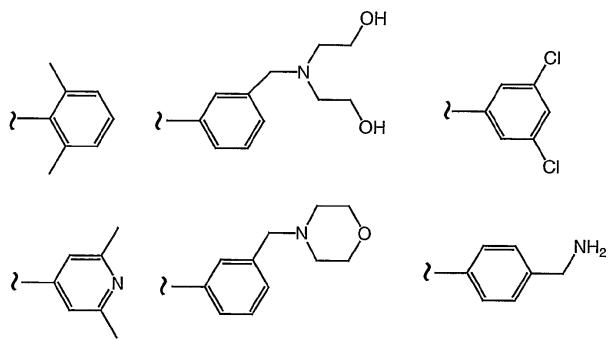
X는 O, S, NH, NR, N-OR, N-NR₂, N-CR₂OR 또는 N-CR₂NR₂일 수 있다.

Ar기는 예컨대 3 내지 12개의 고리 원자를 갖는 모노- 또는 바이사이클릭 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족 고리 또는 고리계를 가리킨다. 고리는 3개의 고리 원자를 함유할 경우 포화, 4개의 고리 원자를 함유할 경우 포화 또는 모노-불포화, 5개의 고리 원자를 함유할 경우 포화, 또는 모노- 또는 디-불포화, 그리고 6개의 고리 원자를 함유할 경우 포화, 모노- 또는 디-불포화, 또는 방향족이다.

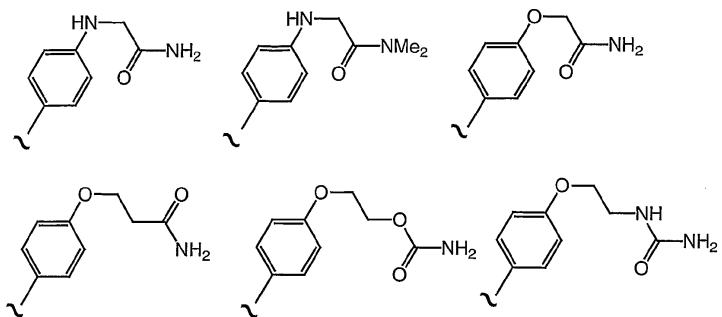
예컨대, Ar은 C₃₋₁₂ 카르보사이클, C₃₋₁₂ 치환된 카르보사이클, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤테로아릴 또는 C₂₋₂₀ 치환된 헤테로아릴일 수 있다.

C₆₋₂₀ 치환된 아릴기의 예시적인 구체예에는 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-트리플루오로메틸, 2-아미드 페닐, 3,5-디클로로페닐, 및 3,5-디플루오로페닐과 같은 할로-치환된 페닐이 포함된다.

Ar기는 다음과 같은 치환된 페닐기를 포함하나 이에 한정하지 않는다:

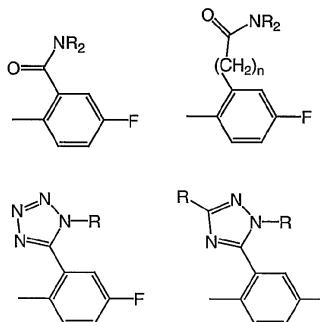


치환된 페닐기의 또 다른 예로는 다음을 들 수 있다:



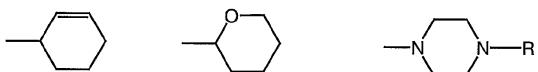
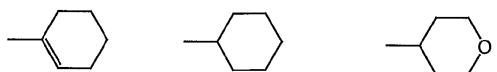
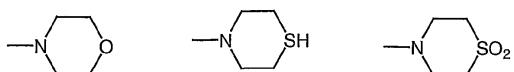
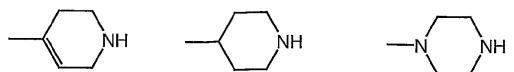
식 중, 여하한 배향의 파상선 λ 은 L에 대한 공유 부착 부위를 가리킨다.

Ar기는 이 치환된 페닐기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

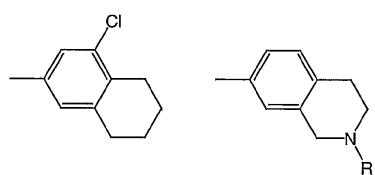
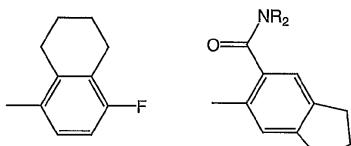


식 중 n은 1 내지 6이다.

Ar기는 다음과 같은 카르보사이클도 포함하나 이에 한정되지 않는다:



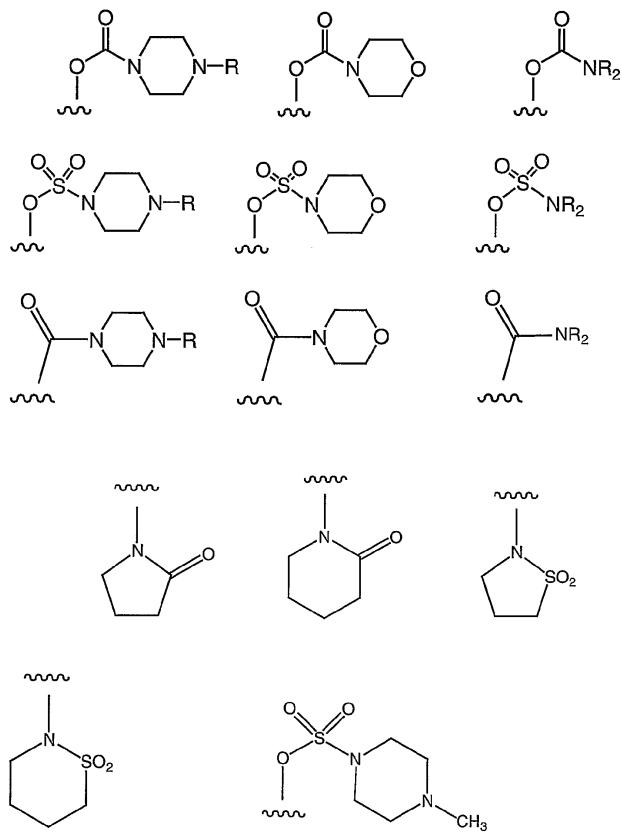
Ar기는 또한 다음의 기를 형성하는 카르보사이클에 융합된 페닐 및 치환된 페닐을 포함하기도 한다:



R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 및 Ar의 치환기들은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, 아미노($-NH_2$), 암모늄($-NH_3^+$), 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리알킬암모늄, C_{1-8} 알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설탐, C_{1-8} 알킬설포네이트, C_{1-8} 알킬아미노, 4-디알킬아미노파리디늄, C_{1-8} 알킬히드록실, C_{1-8} 알킬티올, 알킬설�onium($-SO_2R$), 아릴설�onium($-SO_2Ar$), 아릴설폭사이드($-SOAr$), 아릴티오($-SAr$), 설퐧아미드($-SO_2NR_2$), 알킬설폭사이드($-SOR$), 에스테르($-CO_2R$), 아미도($-C(=O)NR_2$), 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, 니트릴($-CN$), 아지도($-N_3$), 니트로($-NO_2$), C_{1-8} 알콕시($-OR$), C_{1-8} 트리플루오로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 치환된 알킬, C_{3-12} 카르보사이클, C_{3-12} 치환된 카르보사이클, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴, C_{2-20} 해테로아릴, 및 C_{2-20} 치환된 해테로아릴, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시 및 전구약물 부분일 수 있다.

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 또한 다음을 포함한다: $-OC(=O)OR$, $-OC(=O)NR_2$, $-OC(=S)NR_2$, $-OC(=O)NRNR_2$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-C(=O)NRNR_2$, $-C(=O)R$, $-OSO_2NR_2$ (설파메이트), $-NR_2$, $-NRSO_2R$, $-NRC(=S)NR_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$ (설퐧아미드), $-OSO_2R$ (설포네이트), $-P(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)(NR_2)$, $-P(=O)(NR_2)_2$, $-P(=S)(OR)_2$, $-P(=S)(OR)(NR_2)$, $-P(=S)(NR_2)_2$, 및 그의 전구체 치환 형태.

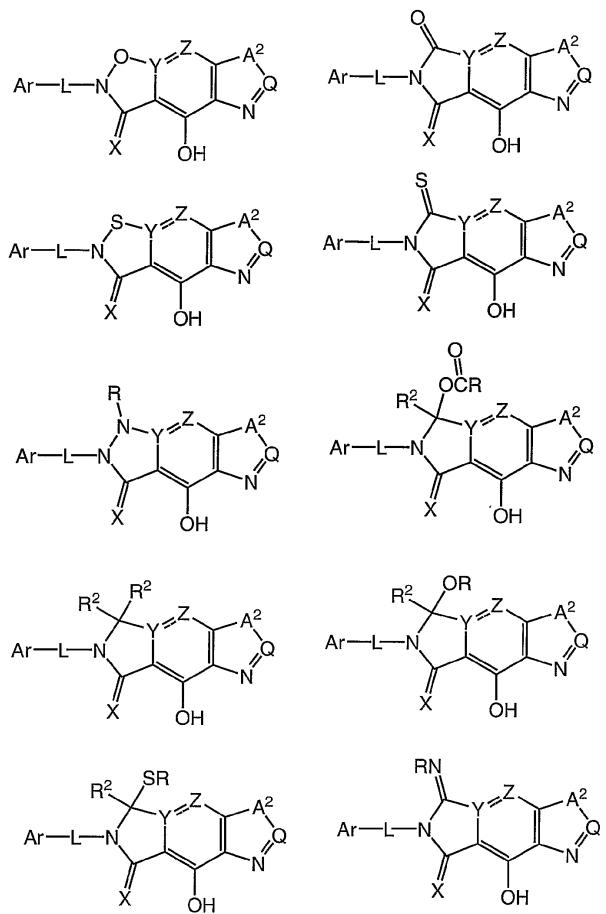
R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 의 예시적인 구체예는 다음 구조를 포함한다:



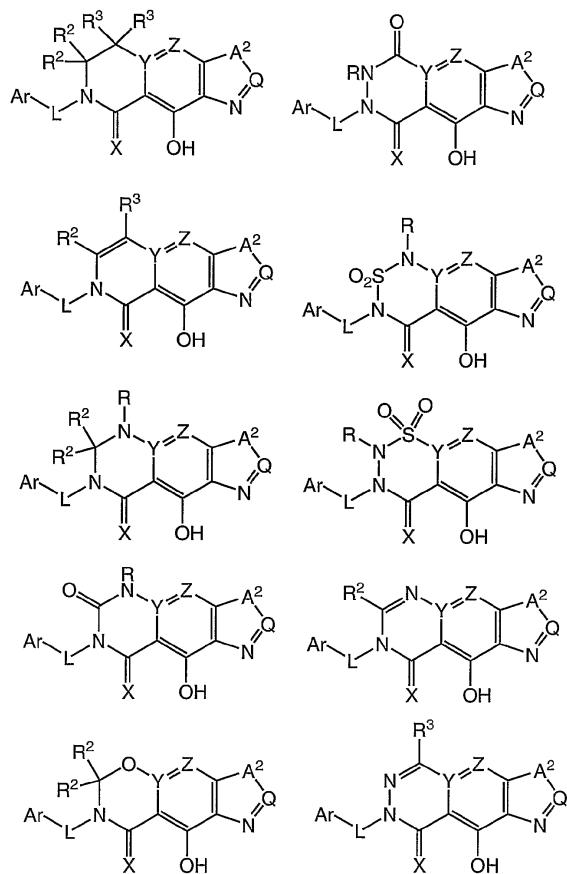
식 중 파상선은 트리시클릭 구조상의 공유 부착점을 가리킨다.

R은 H, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤테로아릴, C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, 및 전구약물 부분 중에서 독립적으로 선택된다. 두개의 R기는 고리를 형성할 수 있으며, 예컨대 두개의 R기가 질소 원자에 결합하여 아자리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 피페리딜, 피페라지닐, 피리디늄 또는 모르폴리노를 형성한다.

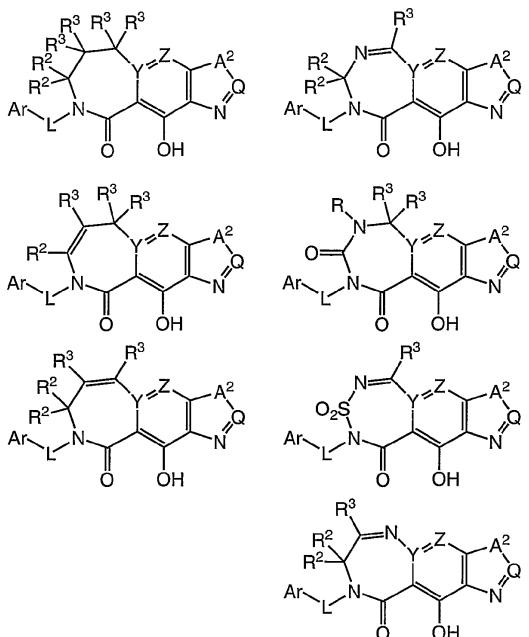
본 발명의 화합물 중 A¹과 A²다음의 구체에는 다음 구조들을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. A¹의 여러가지 구체예는 예시적인 구조에서 5원 고리를 형성한다:



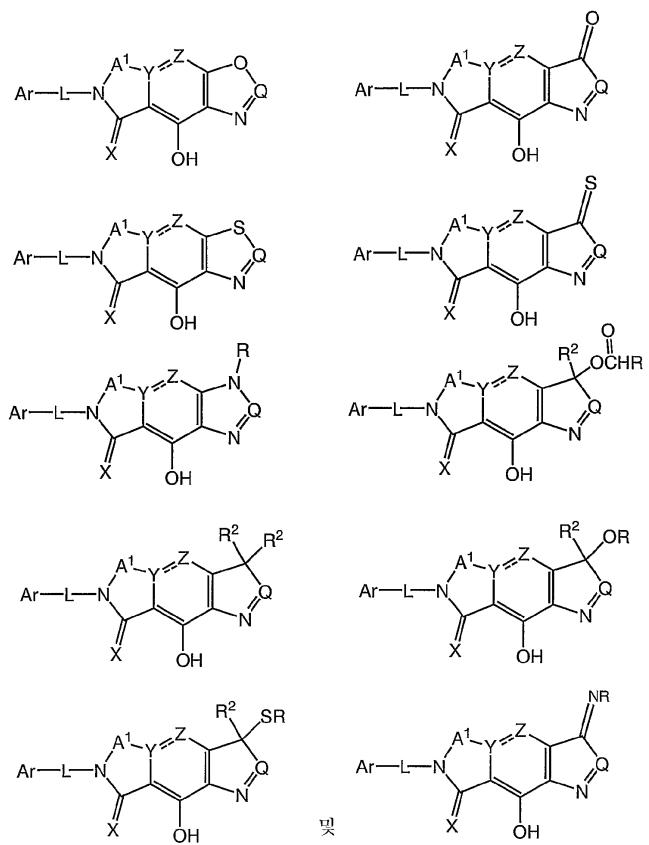
A^1 의 여러가지 구체예는 예시적인 구조에서 6원 고리를 형성한다:



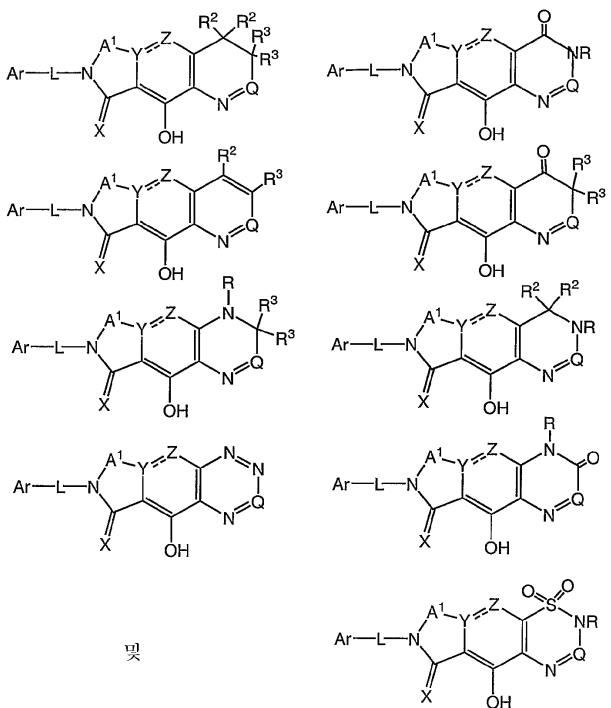
A¹의 여러가지 구체예는 예시적인 구조에서 7원 고리를 형성한다:



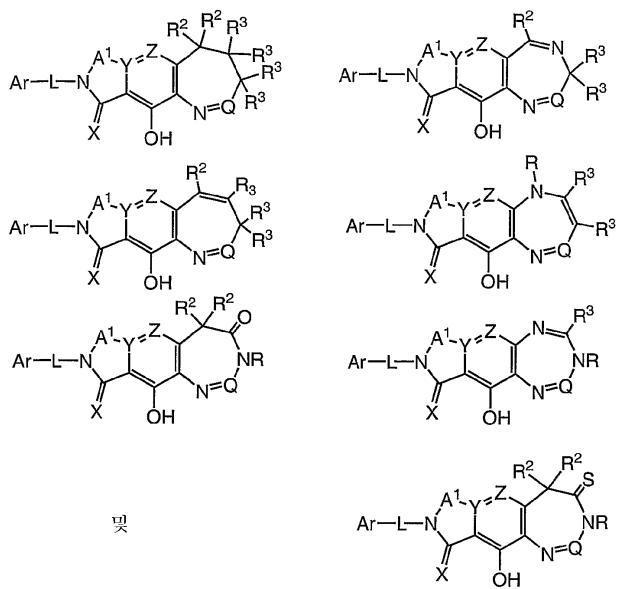
A²의 여러가지 구체예는 예시적인 구조에서 5원 고리를 형성한다:



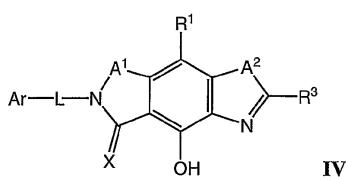
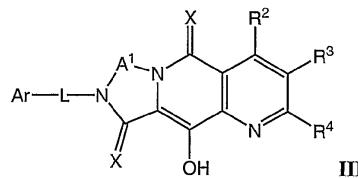
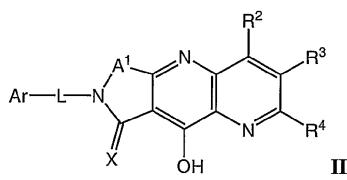
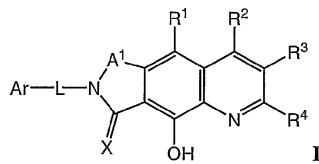
A^2 의 여러가지 구체예는 예시적인 구조에서 6원 고리를 형성한다:



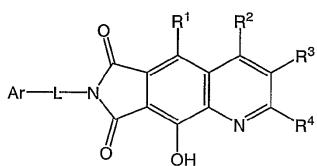
A^2 의 여러가지 구체예는 예시적인 구조에서 7원 고리를 형성한다:



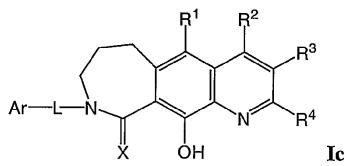
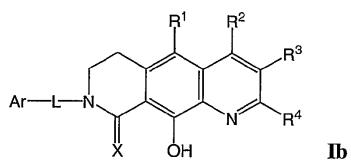
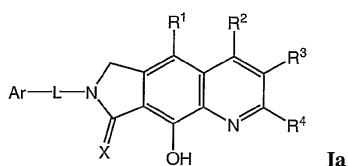
본 발명의 화합물은 다음 구조식으로 표시되는 화학식 I-IV의 화합물들을 포함한다:



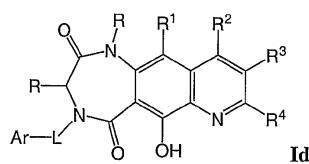
따라서 화학식 I의 화합물은 다음 숙신이미드 구조를 포함한다:



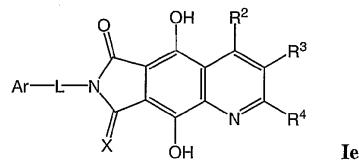
화학식 I의 구체예는 또한 Ia-c를 포함하며 여기서 A는 각각 CH₂, CH₂CH₂ 및 CH₂CH₂CH₂이다.



A가 7원 고리를 형성할 경우, 이 7원 고리는 다음 화학식 Id에 의해 예시되는 바와 같이 두번째 아미드기를 포함할 수 있다:

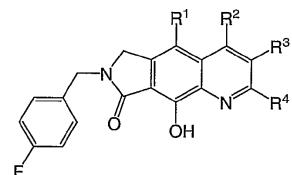


본 발명의 한가지 측면은 시클릭 이미드기를 갖는 화합물, 예컨대, 다음 화학식 Ie에서와 같이 (A는 C(=O)이고 X는 O임), 5,9-디히드록시-파롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온(Myers 외, 미국특허 제5,252,560호; Robinson, 미국특허 제5,854,275호)을 포함한다:

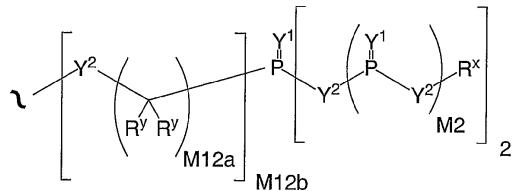


본 발명의 다른 화합물들과 함께, 화학식 Ie의 사이클릭 이미드기는 사이클릭 이미드기가 없는 화합물에 대해 상대적으로 최적화된 HIV 인테그라제 억제를 위한 예비조직화된 (pre-organized) 상태일 수 있는 관능성을 제공한다 (Anthony, 외 WO02/30931; Zhuang, 외 "Design 및 synthesis of 8-hydroxy-1,6-naphthyridines as novel HIV-1 integrase inhibitors" Interscience Conference on Antimicrobial Agents 및 Chemotherapy, San Diego, CA, Sept. 27-30, 2002).

화학식 Ia의 화합물은 다음 아미드 구조를 포함한다:



R^1, R^2, R^3 또는 R^4 는 독립적으로 포스포네이트기 또는 포스포네이트 전구약물 부분을 포함한다. 본 발명의 트리시클릭 인테그라제 억제제 화합물은 하나 이상의 포스포네이트기 또는 포스포네이트 전구약물 부분을 포함할 수 있다. 예컨대, R^1, R^2, R^3 또는 R^4 는 구조 A³를 포함할 수 있으며, 여기서 A³는 다음과 같다:



Y^1 은 독립적으로 O, S, $N(R^X)$, $N(O)(R^X)$, $N(OR^X)$, $N(O)(OR^X)$, 또는 $N(N(R^X))_2$ 이다

Y^2 는 독립적으로 결합, O, $N(R^X)$, $N(O)(R^X)$, $N(OR^X)$, $N(O)(OR^X)$, $N(N(R^X))_2$, $-S(=O)-$ (설폐사이드), $-S(=O)_2-$ (설플론), $-S-$ (설파이드), 또는 $-S-S-$ (디설파이드)이다.

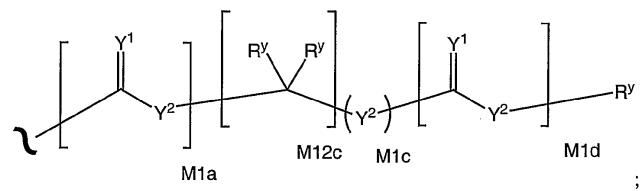
M2는 0, 1 또는 2이다.

M12a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이다.

M12b는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이다.

R^y 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 보호기이다. 또는 탄소 원자에서 함께 취해질 경우 두개의 인접한 R^y 기들은 고리, 즉, 스피로 탄소를 형성한다. 이 고리는 모든 탄소원자일 수 있으며, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실일 수 있고, 또는 이 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 예컨대, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 또는 테트라하يد로퓨릴일 수 있다.

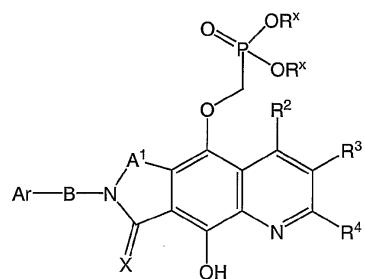
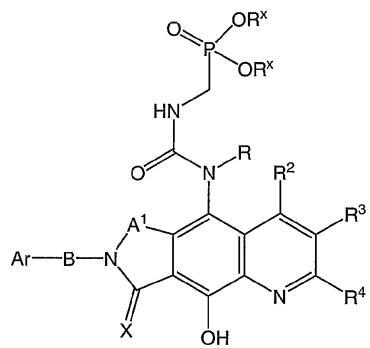
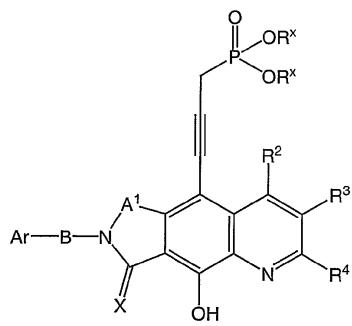
R^x 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 치환된 알킬, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴, 또는 보호기이거나 다음 구조를 가질 수 있다:



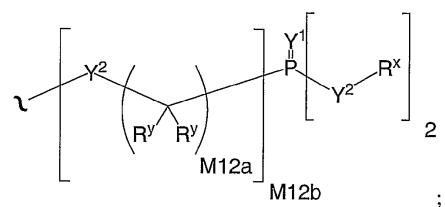
M1a, M1c 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이다.

M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이다.

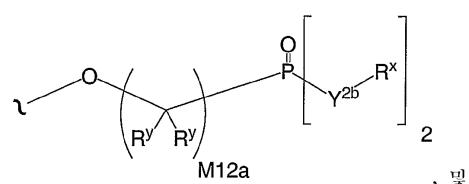
링커는 R^1, R^2, R^3 또는 R^4 및 치환기 A³간에 삽입될 수 있다. 링커는 O, S, NR, N-OR, C_{1-12} 알킬렌, C_{1-12} 치환된 알킬렌, C_{2-12} 알케닐렌, C_{2-12} 치환된 알케닐렌, C_{2-12} 알키닐렌, C_{2-12} 치환된 알키닐렌, $C(=O)NH$, $C(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)NH(CH_2)_n$ 및 $(CH_2CH_2O)_n$ 일 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 수 있다. 링커는 또한 알킬옥시(예컨대 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시)와 알킬아미노 (예컨대 폴리에틸렌아미노, JeffamineTM)의 반복 단위일 수 있고; 속시네이트, 숙신아미드, 디글리콜레이트, 말로네이트 및 카프로아미드를 비롯한 이산 에스테르 및 아미드일 수 있다. 예컨대, 링커는 예시적인 구조에서 프로파르길, 우레아 또는 알콕시기를 함유할 수 있다:



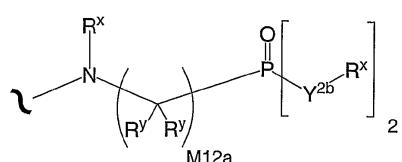
A^3 의 구체예는 M2가 0이면 다음과 같고:



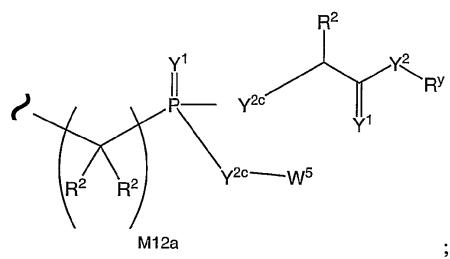
상기식 중 M12b가 1이면, Y^1 은 산소이고, Y^{2b} 는 독립적으로 산소(O) 또는 질소(N(R^X))로서 예컨대 다음과 같다;



, 및



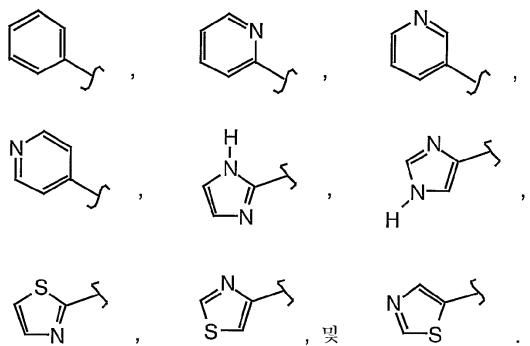
A³의 구체 예에는 다음이 포함된다:



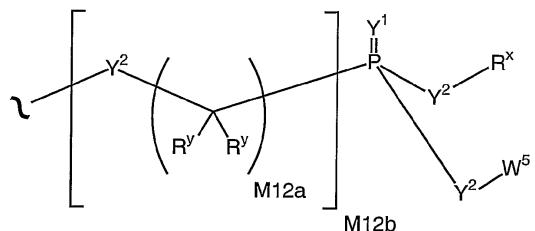
;

식 중 W⁵는 페닐 또는 치환된 페닐과 같은 카르보사이클이고, Y^{2c}는 독립적으로 O, N(R^y) 또는 S이다. 예컨대, R¹은 H이고 n은 1이다.

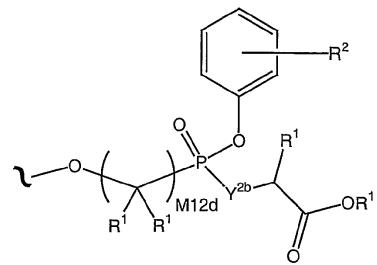
W⁵는 또한 다음과 같은 아릴 및 헤테로아릴기를 포함하나 이에 한정되지 않는다:



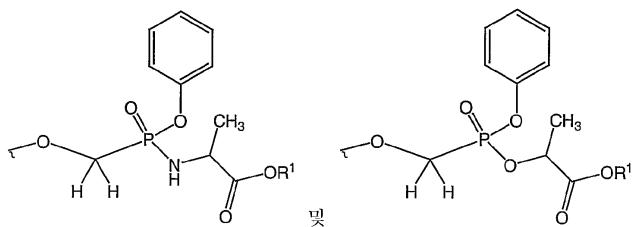
A³의 또 다른 구체 예에는 다음이 포함된다:



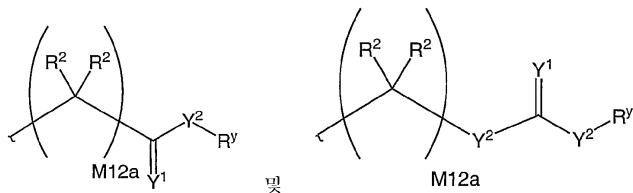
이러한 구체 예에는 다음이 포함된다:



식 중, Y^{2b}는 O 또는 N(R^x); M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고; R¹은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이며; 페닐 카르보사이클은 0 내지 3개의 R²기로 치환되고 여기서 R²는 C₁₋₆ 알킬 또는 치환된 알킬이다. 이러한 A³의 구체 예는 페닐 포스폰아미데이트 아미노산, 예컨대, 알라네이트 에스테르 및 페닐 포스포네이트-락테이트 에스테르를 포함한다:



R^X 의 구체예는 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 티오에스테르, 아미드, 티오아미드, 및 우레아기를 포함한다:

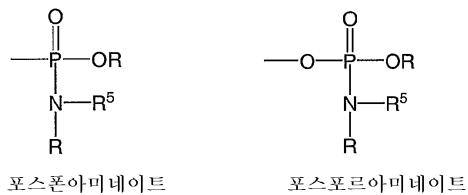


본 발명의 화합물들은 또한 여하한 위치 또는 부위에서 공유적으로 부착된 치환기로서 위치하는 한가지 이상의 전구약물 부분, 예컨대, Ar, L, X, A, R¹, R², R³, R⁴ 또는 9-히드록실을 포함할 수도 있다. 전구약물 부분으로서 변형될 수 있는 한 가지 치환기는 포스포네이트, 포스페이트, 포스피네이트, 또는 기타의 인 관능기이다 (Oliyai 외 *Phannaceutical Res.* (1999) 16: 1687-1693; Krise, J. 및 Stella, V. *Adv. Drug Del. Reviews* (1996) 19: 287-310; Bischofberger 외, 미국 특허 제5,798,340호). 인 관능기의 전구약물 부분은 음이온 전하를 차단하고 극성을 저하시키는 역할을 한다. 포스포네이트 전구약물 부분은 에스테르 (Oliyai, 외 *Intl. Jour. Phannaceutics* (1999) 179: 257-265), 예컨대, POC 및 POM (페발로일옥시메틸, Yuan, 외 *Phannaceutical Res.* (2000) 17: 1098-1103) 이거나 또는 예컨대 세포 조직 분리물과 같은 생물학적 조건에 생체외 노출되거나, 생체내에서 인테그라제 억제 화합물로부터 분리되는 아미데이트일 수 있다. 일반적인 가수분해 조건, 산화, 효소 작용 또는 이들 공정의 조합에 의해 분리가 매개될 수 있다.

한가지 이상의 전구약물 부분을 갖는 본 발명의 화합물들은 치료제로서의 화합물들의 생체이용성을 증강 또는 최적화시킬 수 있다. 예컨대, 경구 투여 후 생체이용가능한 것이 바람직할 수 있고 이러한 생체이용성은 위장관 또는 순환계에서의 대사분해에 대한 내성, 및 세포내로의 실질적인 섭취에 좌우될 것이다. 전구약물 부분은 특정한 가수분해 또는 효소적 대사 공정을 지연시킴으로써 상기 내성을 부여하는 것으로 여겨진다. 친지성 전구약물 부분 역시 세포막을 경유한, 본 발명의 화합물의 능동 또는 수동적 수송을 증가시킬 수 있다 (Darby, G. *Antiviral Chem. & Chemotherapy* (1995) Supp. 1, 6: 54-63).

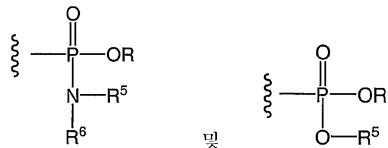
R^{X2} 는 독립적으로 H, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, 전구약물, 약학적으로 허용가능한 전구약물, 전구약물 부분, 보호기, 및 포스포네이트 전구약물 부분 중에서 선택되며; 바람직하게는, H, 전구약물 또는 보호기인 것이 좋고; 더욱 바람직하게는 H, 또는 전구약물인 것이 좋으며; 더욱 바람직하게는 R^{X2} 가 H인 것이 좋다.

본 발명의 예시적인 구체예들은 포스폰아미데이트 및 포스포르아미데이트 (집합적으로 "아미데이트"라 칭함) 전구약물 화합물을 포함한다. 포스폰아미데이트와 포스포르아미데이트 전구약물 부분의 일반식은 다음을 포함한다:



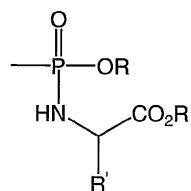
포스폰아미데이트기의 인 원자는 탄소 원자에 결합된다. 질소 치환기 R⁵는 에스테르, 아미드 또는 카르바메이트 관능기를 포함할 수 있다. 예컨대, R⁵는 -CR₂C(=O)OR'일 수 있고 여기서 R'은 H, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤테로아릴일 수 있다.

포스폰아미데이트와 포스포르아미데이트 전구약물의 예시적인 구체예로는 다음을 들 수 있다:



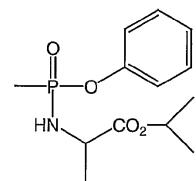
식 중, R⁵는 -CR₂CO₂R⁷이고 여기서 R⁶과 R⁷은 독립적으로 H 또는 C₁₋₈ 알킬이다.

질소 원자는 전구약물 부분 내에서 아미노산 잔기, 예컨대 글라이신, 알라닌 또는 발린 에스테르 (예컨대 발라시클로버, Beachamp 외 Antiviral Chem. Chemotherapy (1992) 3: 157-164 참조)를 구성할 수 있으며, 예컨대 다음 구조를 이룰 수 있다:



식 중 R'은 아미노산 측쇄, 예컨대 H, CH₃, CH(CH₃)₂ 등이다;

포스폰아미데이트 전구약물 부분의 한가지 구체예는 다음과 같다:



본 발명의 또 다른 구체예는 인간 PBMC (말초 혈액 단핵 세포) 중에 축적가능한 본 발명의 HIV 인테그라제 억제제 트리시클릭 화합물에 관한 것이다. PBMC는 둥근 임파구와 단구를 갖는 혈액 세포를 가리킨다. 생리학상, PBMC는 감염에 대한 메카니즘에 중요한 구성 성분이다. PBMC는 정상적인 현혈자의 혈관화된 전혈 또는 백혈구연층(buffy coat)로부터, 표준 밀도 구배 원심분리에 의해 분리되어 계면에서 수화, 세정 (예컨대 포스페이트-완충염수)된 후 동결 배지 중에서 보관될 수 있다. PBMC는 멀티웰 플레이트에서 배양할 수 있다. 배양중 여러 시점에서, 평가를 위해 상등액을 제거하거나, 세포를 수화 및 분석할 수 있다 (Smith R. 외 (2003), *Blood* 102(7): 2532-2540). 이 구체예의 화합물은 또한 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구약물을 추가로 포함할 수 있다. 일반적으로, 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구약물은 설명된 바와 같은 A³ 구조를 갖는다.

임의로, 이 구체예에 따른 화합물은 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구약물을 갖지 않는 화합물의 유사체와 비교했을 때 인간의 PBMC 중에서 이들 화합물들의 세포내 대사나 이들 화합물들의 세포내 반감기는 증가시키는 것으로 입증되었다. 일반적으로, 반감기는 적어도 약 50%, 더욱 일반적으로는 적어도 50-100%, 더욱 일반적으로는 적어도 약 100%, 더욱 일반적으로는 약 100%를 넘게 증가된다.

또 다른 구체예에서, 인간 PBMC 중의 화합물의 대사산물의 세포내 반감기는 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구약물을 갖지 않는 화합물의 유사체의 경우와 비교했을 때 증가된다. 이러한 구체예에서, 대사산물은 세포내에서 생산되거나 또

는 인간 PBMC 내에서 생성된다. 대사산물은 인간 PBMC 중의 포스포네이트 전구약물의 절단 산물일 수 있다. 포스포네이트 전구약물은 절단되면 생리학적 pH에서 적어도 하나의 음전하를 갖는 대사산물을 형성한다. 포스포네이트 전구약물은 인간 PBMC 중에서 효소적으로 절단되어 P-OH형의 적어도 하나의 활성 수소 원자를 갖는 포스포네이트를 형성할 수 있다.

본 발명의 화합물은 공자의 다른HIV 인테그라제 억제제의 결합 친화성을 최적화시키는 예비조직화된 결합 모드를 가질 수 있다. 억제제와 표적 HIV 인테그라제 효소의 활성 부위와의 사이에 결합이 일어나는 동안, 억제제는 활성 부위 내에서 상호작용하기 위해 저에너지 배치(결합 배치라고도 부름)를 취할 수 있다. 일반적으로, 다중 회전가능한 결합을 갖는 분자들의 리간드는 잠재적으로 여러가지 배치 상태로 존재하며, 그 대부분은 활성 부위에 결합할 수 없다. 가능한 리간드 배열의 수가 많을수록, 일반적으로 결합 자유 에너지에 대한 엔트로피 기여도의 효율이 더 많이 저하됨으로 해서, 결합 친화성 면에서 바람직하지 못한 결과를 초래하게 된다. 인테그라제 억제제 화합물에 있어서, 예비조직화 결합 특성을 고안하는데 있어서의 한가지 측면은 배치 상태의 총가짓수를 감소시켜 억제제를 정확한 결합 배치로 만드는 배열 구속을 인코포레이션하는 것이다 (Lam, P. Y. S. 외. *J.Med. Chem.*, (1996) 39: 3514-3525; Chen, J. M. 외 *Biochemistry* (1998) 37: 17735-17744; Chen, J. M. 외. *Jour. Amer. Chem. Soc.* (2000) 122: 9648-9654; Chen, J. M. 외 미국특허 6187907; Chen, J. M. 외 *Bio. Org. Med. Chem. Letters* (2002) 12: 1195-1198). 한가지 이상의 바람직한 특성, 예컨대 저에너지, 결합 배치에 대한 정보는 합리적인 구조를 디자인하는데 있어서, 그리고 불활성적인 선도 화합물을 피하는데 있어서 중요하다.

당업자라면 또한 본 발명의 화합물들이 무엇보다도 그들의 주변 환경의 pH에 따라, 여러가지 상이한 프로토화 상태로 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 본 발명에서 제공되는 구조식들은 가능한 여러가지 프로토화 상태 중 단 하나의 상태의 화합물만을 묘사하고 있지만, 이들 구조들은 단지 설명 목적을 위해 제시된 것일 뿐, 본 발명이 어떤 특정한 양성자와 상태로 한정되는 것은 아니며, 화합물들의 여하한, 그리고 모든 양성자화 형태도 본 발명의 범위에 포함되는 것이다.

본 발명의 화합물들은 임의로 본 발명의 화합물들의 염, 예컨대 Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} , 및 Mg^{+2} 를 함유하는 약학적으로 허용가능한 비독성 염도 포함한다. 이러한 염들은 알칼리 및 알칼리토 금속 이온이나 암모늄 및 4급 아미노 이온과 같은 적절한 양이온과 산 음이온 부분, 전형적으로는 카르복실산과의 조합에 의해 유도되는 것들을 포함한다. 본 발명의 화합물들은 복수개의 양전하 또는 음전하를 나타낼 수 있다. 본 발명의 화합물들의 총전하는 양수이거나 음수일 수 있다. 결합된 카운터 이온은 어느 것이든 그 화합물이 얻어지는 합성 및/또는 분리 방법에 의해 결정된다. 전형적인 카운터 이온에는 암모늄, 소듐, 포타슘, 리튬, 할라이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트 등, 및 이들의 혼합물이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 여하한 결합된 카운터 이온이 어떤 것인지는 본 발명의 중요한 특성은 아니며, 본 발명은 어떠한 종류의 카운터 이온과 결합된 화합물도 모두 포함한다는 것을 이해하여야 한다. 뿐만 아니라, 화합물들은 굉장히 다양한 형태로 존재할 수 있기 때문에, 본 발명은 카운터 이온과 결합된 화합물들의 형태(예컨대 건조 염)만을 포함하는 것이 아니라, 카운터 이온과 결합되지 않은 형태(예컨대, 수용액 또는 유기용액)도 포함하는 것이다.

금속염은 일반적으로 본 발명의 화합물을 금속 수산화물과 반응시킴으로써 제조한다. 이러한 방식으로 제조되는 금속염의 예로는 Li^+ , Na^+ , 및 K^+ 를 함유하는 염을 들 수 있다. 용해성이 낮은 금속염은 적절한 금속 화합물을 첨가함으로써, 용해성이 더 큰 염의 용액으로부터 침전될 수 있다. 또한, 염은 예컨대 HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 와 같은 무기산과 유기산, 또는 유기 설폰산으로부터 염기 중심, 일반적으로 아민 또는 산성기로 형성될 수도 있다. 마지막으로, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물을 이온화되지 않은 형태로, 즈비터이온 형태로, 그리고 수화물에서처럼 물의 화학양론적 양과의 조합으로서 포함한다.

본 발명의 범위에는 한가지 이상의 아미노산, 특히 단백질 성분으로서 발견되는 자연발생적인 아미노산과의 모화합물의 염도 포함된다. 아미노산은 일반적으로 염기성 또는 산성기 측쇄를 갖는 것들, 예컨대, 라이신, 아르기닌 또는 글루탐산이거나, 중성기 측쇄를 갖는 것들, 예컨대, 글리신, 세린, 쓰레오닌, 알라닌, 이소류신 또는 류신이다.

본 발명의 화합물은 또한 어떠한 경우에는 토오토머, 공명 이성질체로서 존재할 수도 있다. 일반적으로, 본 명세서에 나타낸 구조들은 화합물의 오직 한가지 토오토머 또는 공명 형태만을 예시한 것이다. 예컨대, 히드라진, 옥심, 히드라존기는 syn 또는 anti 배열로 표시될 수 있다. 가능한 모든 토오토머 및 공명 형태는 본 발명의 범위에 속한다.

본 발명의 화합물의 한가지 예난티오머는 광학활성적인 분해제를 이용하여 입체이성질체를 형성하는 것과 같은 방법으로 그의 반대되는 예난티오머가 실질적으로 없도록 분리할 수 있다 (Stereochemistry of Carbon Compounds (1962) E.L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C.H. (1975) *J. Chromatogr.*, 113:(3) 283-302). 라세미 혼합물로부터 형성된 부분입체이성질체의 분리는 다음 중 적절한 방법에 의해 달성될 수 있다: (1) 키랄 화합물과의 이온성, 부분입체이성질체 염

의 형성 및 분별 결정화 또는 기타 방법에 의한 분리, (2) 키랄유도화 반응시약을 이용한 부분입체이성지체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리 및 순수한 에난티오머로의 전환. 또는, 방법 (3)에 따라 키랄 조건 하에서 에난티오머를 직접 분리할 수도 있다.

방법 (1)에서는, 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리키닌, α -메틸- β -페닐에틸아민 (암페타민) 등과 같은 에난티오머적으로 순수한 키랄염들을 카르복실산 및 셀폰산과 같은 산관능기를 갖는 비대칭 화합물과 반응시킴으로써 부분입체이성질체염을 형성시킬 수 있다. 부분입체이성질체염은 분별 결정화 또는 이온 크로마토그래피에 의해 분리되도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체를 분리하기 위해, 키랄 카르복실산이나 셀폰산, 예컨대 캄포셀폰산, 타르타르산, 만넬산 또는 락트산을 부가하면 부분입체이성질체염이 형성된다.

또는 방법 (2)에 의해, 분해하고자 하는 기질들을 키랄 화합물의 한가지 에난티오머와 반응시켜 부분입체이성질체 쌍을 만들 수 있다 (Eliel, E. 및 Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). 부분입체이성질체 화합물은 비대칭 화합물을 멘틸 유도체와 같은 에난티오머적으로 순수한 키랄 유도화 시약과 반응시킨 다음 부분입체이성질체를 분리 및 가수분해시켜, 유리된, 에난티오머적으로 부화된(enriched) 잔텐을 생성함으로써, 형성시킬 수 있다. 광학 순도의 측정 방법은 라세미 혼합물을 멘틸 에스테르, 예컨대, Mosher 에스테르, α -메톡시- α -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트 (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), 및 두가지 회전장애이성질체적인(atropisomeric) 부분입체이성질체의 존재여부에 대해 NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 안정한 부분입체이성질체는 정상상 및 역상 크로마토그래피에 의해 회전장애이성질체 나프틸-이소퀴놀린의 분리방법을 수행함으로써 분리 및 단리될 수 있다 (Hoye, T., WO 96/15111).

방법 (3)에 의해, 두가지 비대칭 에난티오머의 라세미 혼합물을 키랄 정상상을 이용함으로써 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다 (*Chiral Liquid Chromatography* (1989) W. J. Lough, 편. Chapman 및 Hall, New York; Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", *J. of Chromatogr.* 513: 375-378).

에난티오머는 광학 회전 및 원형 광이색성과 같은, 비대칭 탄소 원자를 갖는 다른 키랄 분자들을 식별하는데 사용되는 방법에 의해 식별될 수 있다.

HIV-인태그라제 억제제 화합물의 합성

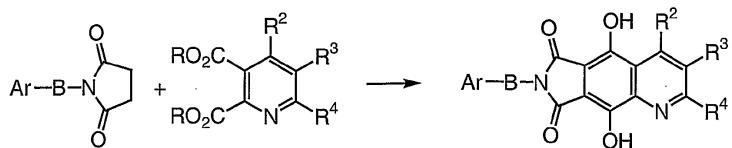
본 발명의 화합물은 본 발명이 속한 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려진 다양한 합성 경로 및 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 하합물을 만드는 방법에 관한 것이기도 하다. 이 화합물들은 유기 합성의 여하한 적용 기술을 이용하여 제조한다. 이러한 많은 기술이 기술 분야에 공지되어 있다. 그러나, 공지 기술의 다수가 다음 문헌들에 설명되어 있다: "Compendium of Organic Synthetic Methods", John Wiley & Sons, New York, Vol. 1, Ian T. Harrison 및 Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison 및 Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus 및 Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; 및 Vol. 6, Michael B. Smith; 또한 March, J., "Advanced Organic Chemistry", Third Edition, John Wiley & Sons, New York, 1985; "Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry" (9 Volume set) Barry M. Trost, Editor-in-Chief, Pergamon Press, New York, 1993.

본 발명의 화학식 I-IV의 화합물들의 예시적인 몇가지 제조 방법들을 이하에 설명한다. 이 방법들은 이러한 제법의 특성을 설명하기 위해 제공되는 것으로, 적용가능한 방법의 범위를 이들로 한정하는 것은 아니다.

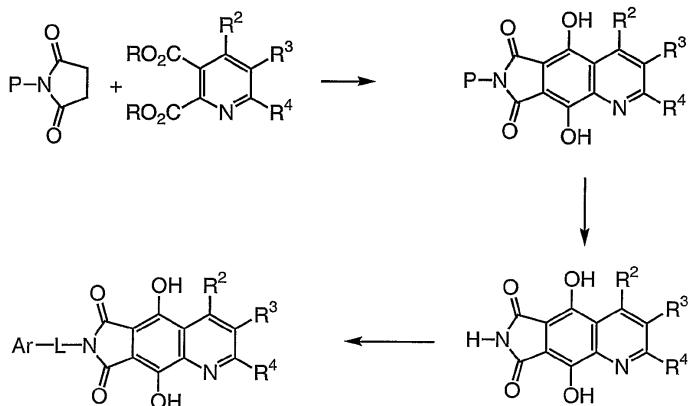
보호기를 신중하게 사용함으로써 반응성 관능기를 차단하여 반응을 부위선택적(regioselectively)으로 지향시킬 수 있다 (Greene, 외 (1991). "Protective Groups in Organic Synthesis", 제2판, John Wiley & Sons). 예컨대, 8-히드록실기 및 기타의 히드록실 치환기에 대한 유용한 보호기들로는 메틸, MOM (메톡시메틸), 트리알킬실릴, 벤질, 벤조일, 트리틸 및 테트라히드로파라닐을 들 수 있다. 예컨대 2-위치를 이용하는 것과 같이, 특정한 아릴 위치를 치환되지 않도록 할 수 있다.

화학식 I 화합물

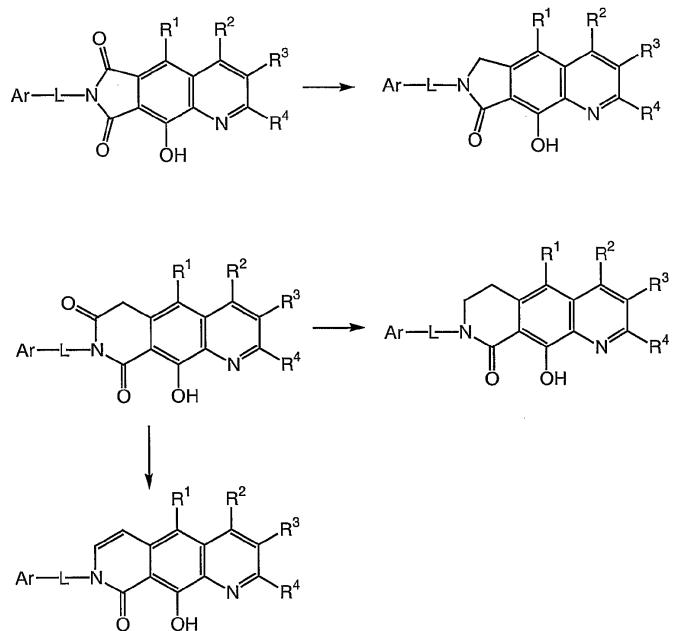
화학식 I의 화합물의 예시적인 합성 방법을 이하의 반응식 1-10 및 15-17에 설명한다. 본 발명의 화학식 I 화합물의 한가지 합성 방법은, 반응식 1에 따라, 숙신이미드 화합물을 피리딘 디카르복실레이트 화합물로 고리화시킴으로써 트리시클릭 화합물을 얻는 것이다 (Murray 및 Semple, *Synthesis* (1996) 11: 80-82; Jones 및 Jones, *Jour. Chem.Soc., Perkin Transactions I*(1973) 26-32).

반응식 1

또는, 질소 상에 불안정한 보호기 (P)를 갖는 숙신이미드를 피리딘 디카르복실레이트 화합물과 반응시킬 수 있다. P는 트리알킬실릴과 같은, 산에 불안정한 보호기일 수 있다. 트리알킬실릴기 역시 플루오라이드 시약을 이용하여 제거할 수 있다. P가 제거된 후, 다양한 Ar-L기들을 반응식 2에 따라 공유적으로 부착시킬 수 있다.

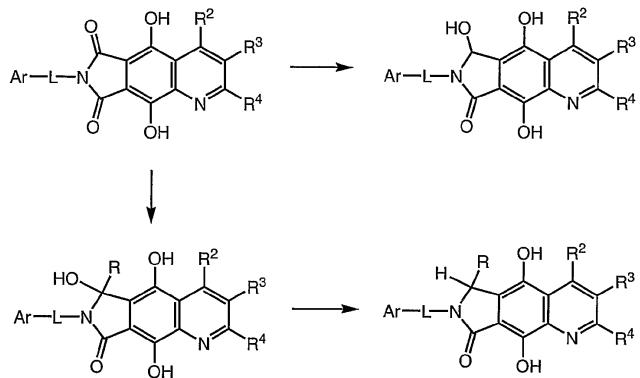
반응식 2

이미드 화합물들을 용해 금속 환원제, 예컨대 Zn, 또는 히드라이드 시약, 또는 NaBH_4 를 이용하여 환원시킴으로써 락탐을 형성한다. 반응식 3에 도시된 부위선택적 전환에는 다음이 포함된다:

반응식 3

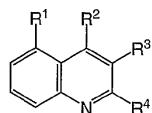
이미드 화합물들은 온화한 조건 하에서 히드록시락탐으로 환원될 수도 있다. 소듐 보로히드라이드 및 세륨염이나 사마륨염을 이용한 환원은 반응식 4의 상부에서처럼, 비대칭 이미드 상의 부위선택성을 증가시키는 것으로 나타났다 (Mase 외

J. Chem. Soc. Perkin Communication 1 (2002) 707-709). 그리냐르 시약과 아세틸렌계 음이온 (Chihab-Edine 외 Tetrahedron Lett. (2001) 42:573-576) 역시 이미드 카르보닐에 부위선택성을 부여하여 반응식 4의 하부에서와 같이 알킬-히드록시락탐 화합물을 형성한다. 폐놀계 산소기는 수율 반응 필요 여부에 따라 보호시키거나 탈보호킬 수 있다.

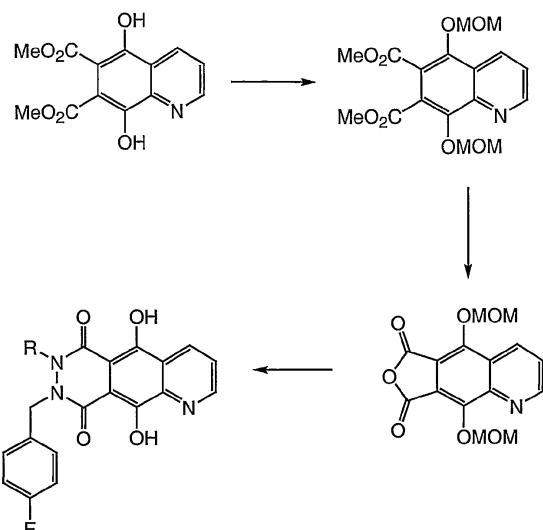
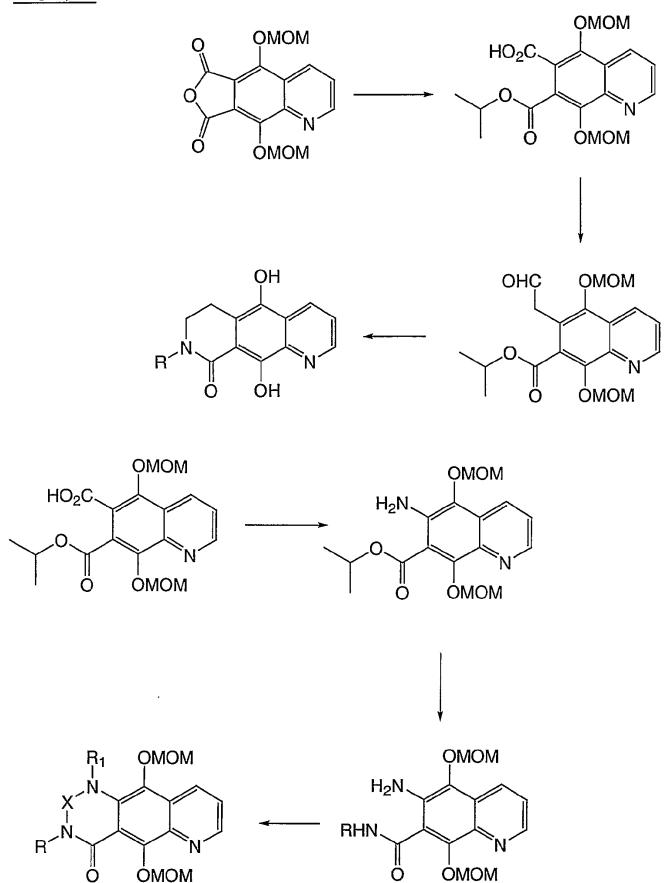


반응식 4

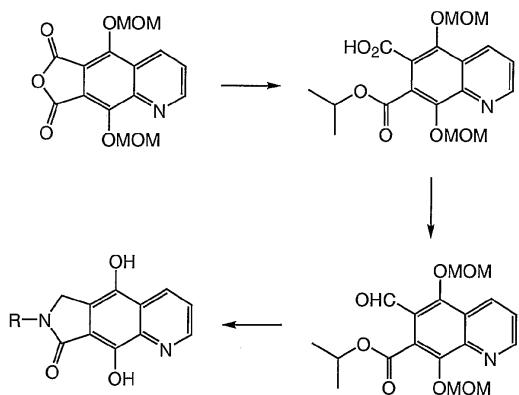
본 발명의 화합물의 또 다른 합성 경로는 하기 일반식을 갖는 치환된 퀴놀린 중간체를 통해 진행된다 (Clemence, 외 미국특허 제5,324,839호; Billhardt-Troughton, 외 미국특허 제5,602,146호; Matsumura, J. Amer. Chem. Soc. (1935) 57: 124- 128):



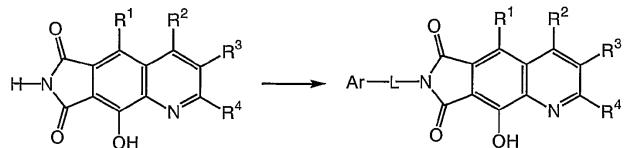
5,8-디히드록시 퀴놀린 화합물은 반응식 5에 따라 제조될 수 있다:

반응식 5반응식 5

하기의 시클릭 무수물은 예컨대, MOM이 메톡시메틸이고 X가 예컨대 C(=O), CRC(=O), C(=O)C(=O) 및 SO₂인 반응식 6의 경로를 통해, 부위선택적으로 에스테르화되어 본 발명의 화합물을 만들 수 있다. Ornstein 외, Jour. Med. Chem. (1989) 32:827-833 참조. 5원 락탐 합성에도 동일한 화학을 제어할 수 있다:

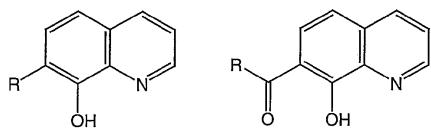
반응식 7

시클릭 이미드는 간편하게 알킬화, 아실화시키거나 또는 다른 방식으로 반응시켜 Ar-L기를 갖는 광범한 화합물을 형성 시킬 수 있다:

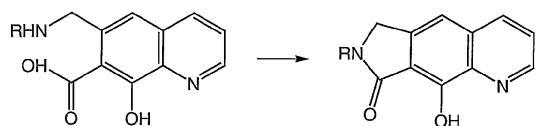


Ar-L기는 예컨대 벤질 브로마이드 ($\text{Ar}=\text{페닐}, \text{L}=\text{CH}_2$)와 같은 알킬화제 또는 4-메톡시페닐 설포닐 클로라이드 ($\text{Ar}=4\text{-메톡시페닐}, \text{L}=\text{S}(\text{=O})_2$)와 같은 설폰화제와 같이, 하나의 반응기로서 부착될 수 있다. 또는, Ar-L기는 다단계 공정으로 부착될 수도 있다. 예컨대, 이미드 질소를 2,2-디피리딜 디설파이드와 같은 황화 시약과 반응시켜 N-설파이드 중간체 ($\text{Ar}=2\text{-피리딜}, \text{L}=\text{S}$)를 만들 수 있다. 이러한 중간체를 더 변형시켜 L이 S, $\text{S}(\text{=O})$ 또는 $\text{S}(\text{=O})_2$ 인 다양한 Ar-L기를 만들 수 있다.

본 발명의 화합물들의 또 다른 합성 경로는 아릴 치환된 화합물들을 비롯하여, 다음 화학식을 갖는, 7-치환, 8-퀴놀리놀 중간체를 통해 진행된다 (Zhuang 외, WO02/6734; Vaillacourt 외, 미국특허 제6,310,211호; Hodel, 미국특허 제3,113,135호):

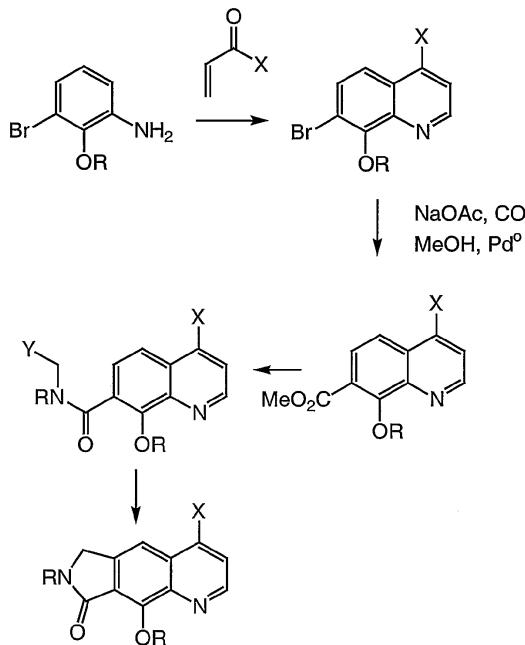


공지의 합성 전환법을 이용하여, 퀴놀린 고리계상에 적절한 아릴 치환기를 선택함으로써 세번째 5-7원 고리의 애늘화에 의해 화학식 I의 화합물을 만들 수 있다. 예컨대, 카르복실산과 기타 활성화 아실기를 아민과 커플링시켜 카르복사미드를 만드는 방법은 기술분야에 잘 알려져 있다 (March J. Advanced Organic Chemistry, 3판, John Wiley & Sons, 1985, pp. 370-376). 고리화를 한가지 예시하면 다음과 같다:



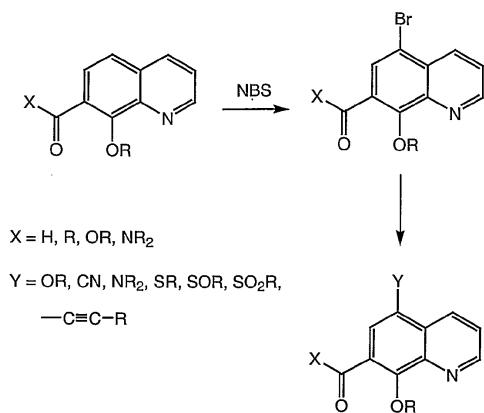
하기의 반응식 8은 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물의 또 다른 합성 경로를 도시한다. 이 경로는 2-O-보호된, 3-할로 아닐린 화합물을 α,β -불포화 카르보닐 화합물을 이용하여 고리화시킴으로써 관능화된 퀴놀린을 얻는 것이다. α,β -불포화 카르보닐 화합물은 예컨대, 알데히드 ($\text{X}=\text{H}$), 케톤 ($\text{X}=\text{R}$), 에스테르 ($\text{X}=\text{OR}$), 아미드 ($\text{X}=\text{NR}_2$), 아실 할라이드 ($\text{X}=\text{Cl}$) 또는 무수물일 수 있다. 팔라듐 촉매를 경유한 카르보닐화에 의해 에스테르를 얻을 수 있고 이를 아미드 관능화 및

고리화시켜, 5, 6, 또는 7원 고리를 형성하는 것이 가능하다. 페놀계 산소의 R기는 합성 경로의 한 단계에서 제거될 수 있는 트리알킬실릴 또는 테트라하이드로페라닐과 같은 불안정한 보호기이거나, 잠재적인 인테그라제 억제제 화합물 중에 유지되는 치환기일 수 있다.

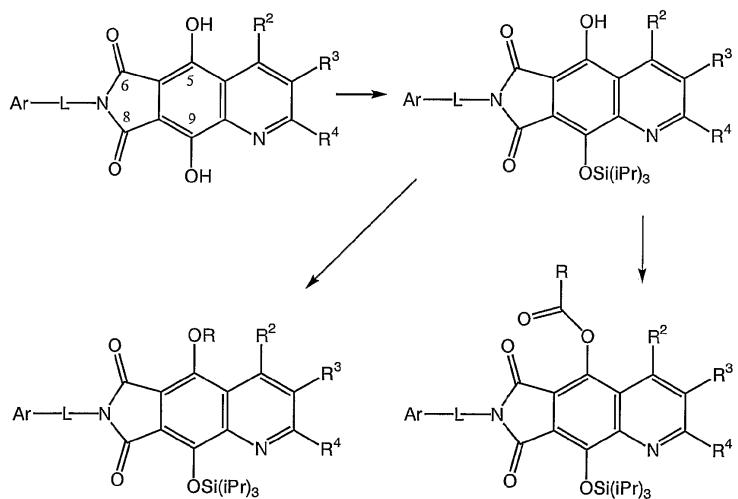
반응식 8

할로 쿠놀린 중간체는 하기 반응식

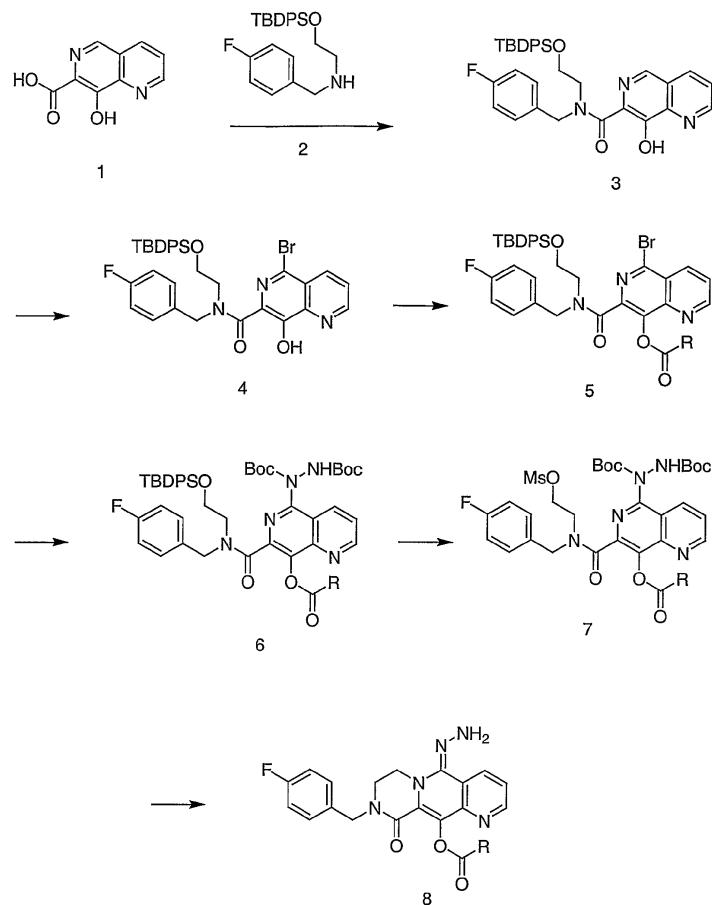
9에서 설명된 바와 같이, 친핵성 방향족 치환 및 스즈키형 반응을 융통성있게 수행할 수 있다. 아릴 할라이드 화합물과 아세틸렌계 및 비닐계 팔라듐 카탈리스트의 스즈키 커플링은 상대적으로 온화한 조건 하에서의 탄소-탄소 결합 형성 반응이다. 몇몇 경우에 있어서, 2 위치가 소망되는 아릴 위치와 직접 반응하는 것을 차단할 필요가 있을 수 있다.

반응식 9

5,9-디히드록시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온을 갖는 화학식 I 화합물을 5,9-디히드록시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온에서 C9페놀을 선택적으로 보호시킴으로써 제조하였다. C9 페놀을 TIPS기로 보호하고 이어서 C5 페놀을 알킬화 또는 아실화시킬 수 있었다 (반응식 10).

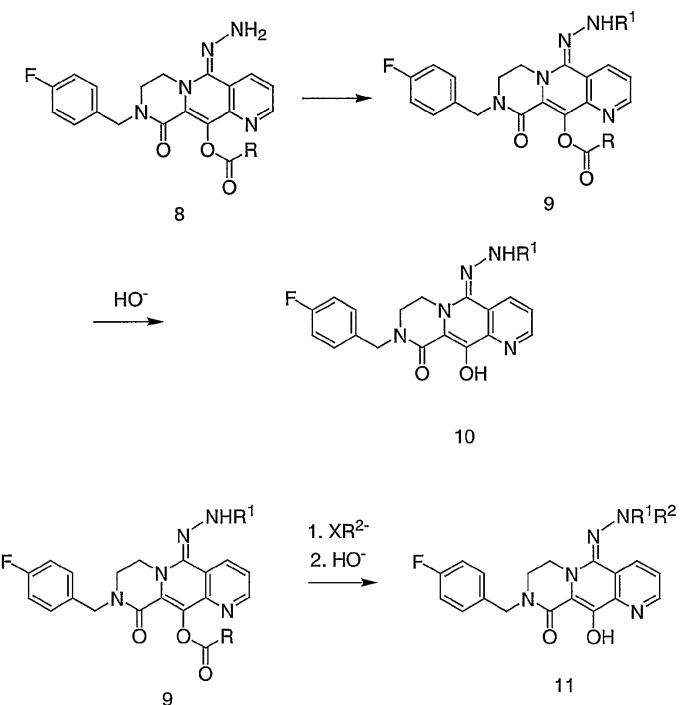
반응식 10화학식 III의 화합물

화학식 III의 화합물은 반응식 11-14에 설명된 다음 방법에 따라 제조할 수 있다.

반응식 11

WO2/30930, p.173에 설명된 바와 같은 펩타이드 커플링법에 의해, 산 1(WO2/30930, p.173)을 아민 2 (T. Morie, 외, *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 1994, 877-882; D. Wenninger, 외, 뉴클레오사이드 Nucleotides, 16, 1997, 977-982에 설명된 방법에 따라 제조됨)와 반응시켜 아미드 3을 만들 수 있다. NBS를 이용하여 브롬화시킴으로써 화합물 4를 생성시

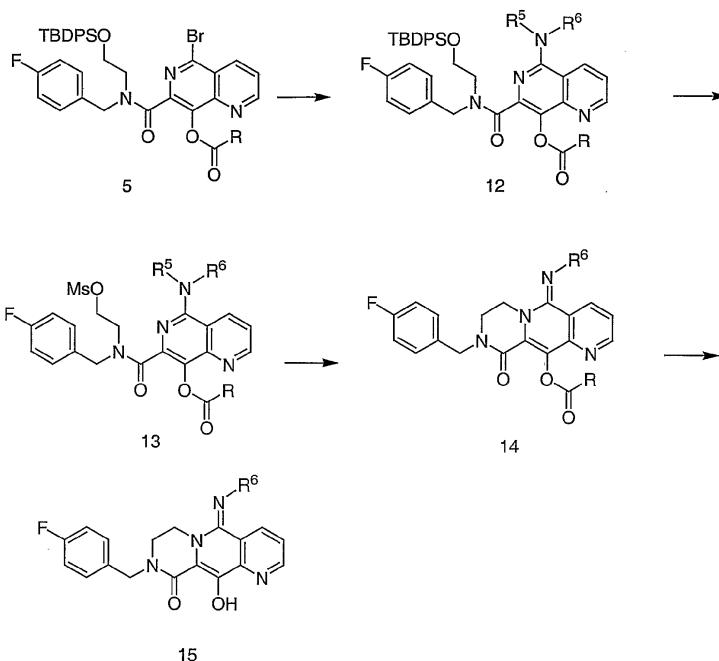
킨다. 폐놀을 피발로일과 같은 부피가 큰 아실기로 보호시킨다. J.B. Arreburn 외 Org. Lett., 3, 2001, 1351-1354의 방법을 이용하여비스-boc 보호된 히드라진에 의해 나프티리딘의 C5에서 브롬을 대체시킬 수 있다. TBAF를 이용하여 실릴 보호기를 제거하고 (T. Green 및 P.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", p.142 Wiley Science, 1999), 형성된 알코올을 메탄설포닐 클로라이드와 반응시킴으로써 메실레이트 7을 형성한다. 화합물 7을 TFA로 처리한 다음 염기성 조건 하에서 히드라지노 메실레이트를 가열함으로써 히드라조노 트리아자 안트라센 8을 얻는다.



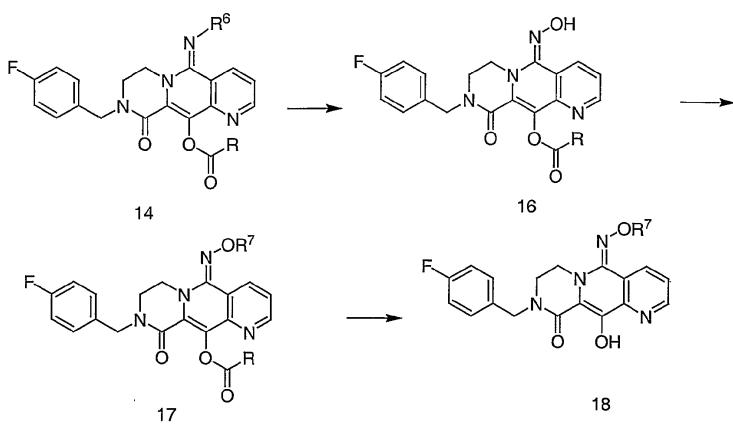
반응식 12

화합물 8을 여러가지 다양한 유도체로 전환시킨다. 예컨대, 산 클로라이드나 활성화된 카르복실산과의 반응에 의해 카르바존 9 ($R^1=COR^3$)를 생산한다. 8을 클로로 포르메이트 ClCOOR³와 반응시킴으로써 카르바메이트 9 ($R^1=COOR^3$)를 얻는다. 이소시아네이트 또는 N,N-디알킬 클로로포름아미드를 인용하여 세미카르바존 9 ($R^1=CONR^2R^3$)를 얻는다. 티오세미 카르바존 9 ($R^1=CSNR^3R^4$)는 티오이소시아네이트를 이용하여 생성된다. M.L. Matier 외, J. Med. Chem., 15, 1972, 538-541에 설명된 공정을 이용함으로써, 화합물 8을 설파모일 클로라이드와 반응시킴으로써 설포닐 우레아 9 ($R^1=SO_2NR^3R^4$)를 얻는다. 화합물 8을 설포닐 클로라이드와 반응시키면 간단한 설폰아미드가 생산된다. 화합물 9를 비누화에 의해 제거하여 화합물 10을 얻는다.

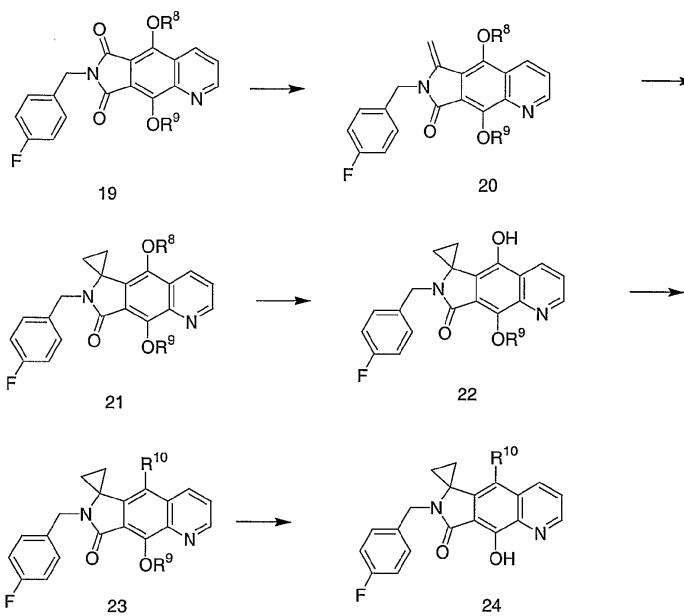
또는, 많은 히드라존 유도체 9를 알킬화시킨 다음 비누화시켜 화합물 11을 얻는다.

반응식 13

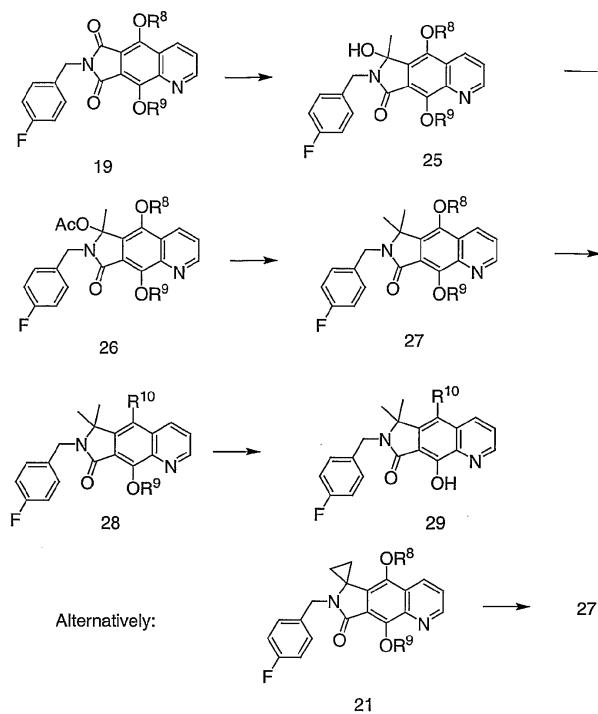
반응식 11로부터의 화합물 5를 L.A. Carpino 외, Org. Lett., 3, 2001, 2793-2795에 설명된 것과 유사한 방식으로, 치환된 히드록시아민 또는 아민 ($R^5=\text{Boc}$; $R^6=\text{OR}^a$ 또는 알킬)과 반응시켜 유도체 12를 얻는다. 화합물 12의 실릴 보호된 히드록실을 화합물 13 중의 메실레이트와 같은 이탈기로 전환시키고, 가열 조건 및 염기 존재 하에서 고리화를 수행하여 화합물 14를 얻는다. 화합물 14를 가수분해에 의해 최종적으로 탈보호시켜 화합물 15를 얻는다.

반응식 14

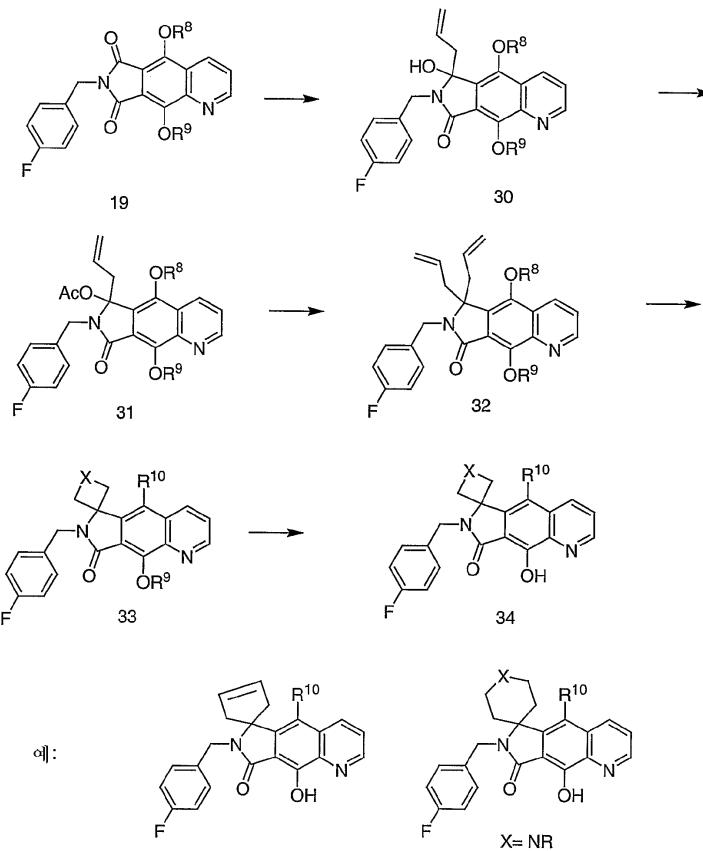
화합물 14 중의 R^6 가 OR^a 이거나 R^a 가 제거 가능한 경우, 옥심 16이 얻어지며 이를 여러가지 시약으로 관능화시켜 화합물 17을 얻을 수 있다. 에스테르기를 가수분해하여 화합물 18을 얻는다. 예컨대, 미코노부 조건 하에서 화합물 16을 알킬 할라이드 ($R^7-\text{X}$) 또는 알코올로 처리하면, 에테르 18이 얻어진다. 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트를 적용하면, 카르바메이트 또는 티오카르바메이트 18 ($R^7:\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^8$ 또는 $\text{C}(=\text{S})\text{NHR}^8$)이 생성된다. 클로로포르메이트 $\text{ClC}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 를 화합물 16과 반응시키면 $\text{N,N}-\text{이치환된 카르바메이트} 18$ ($R^7:\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$)가 얻어진다. 마찬가지로, 화합물 16을 설파모일 클로라이드로 처리하여 설파메이트 18 ($R^7:\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$)를 얻는다.

반응식 15

반응식 15는 화학식 I의 일구체예인, 퀴놀린에 응합된 스키로-시클로프로판-함유 락탐을 제조하는 방법을 설명한다. 다양하게 보호된 폐놀 19가 이용되는데, 여기서 R^8 은 트리메틸실릴에틸 에테르와 같은 제거가능한 에테르기이고 R^9 은 디페닐메틸 또는 t-부틸 에테르와 같은 부피가 큰 기(bulky group)일 수 있다. 화합물 19를 메틸마그네슘 브로마이드로 처리한 다음 아미날을 탈수시킴으로써, C6의 카르보닐을 올레핀 부위선택적으로 전환시킴으로써 화합물 20을 얻는다. 시몬스-스미쓰 반응에 의한 카르벤 삽입(예컨대, Y. Biggs 외, JOC, 57, 1992, 5568-5573)에 의해 시클로프로판 21을 얻는다. 여러 실시예에 설명된 방법을 이용한 TBAF에 의한 R^8 의 선택적 제거 및 그에 이은 관능화에 의해 화합물 24를 얻는다.

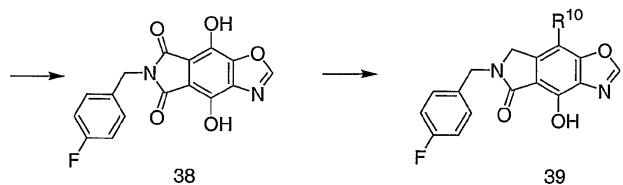
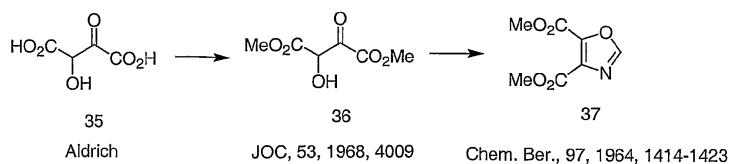
반응식 16

C.U.Kim 등, Tetrahedron Letters, 35, 1994, 3017-3020에 의해 보고된 방법에 따라, 화합물 19를 그리냐르 시약과 반응시킨 다음 아미날 25를 아세테이트 26으로 전환시키고 화합물 26을 $\text{Me}_3\text{Al}/\text{TMSOTf}$ 로 처리함으로써 화합물 27을 얻어, 디메틸 치환된 락탐을 제조할 수 있다. C.K. Cheung 등의 JOC, 54, 1989, 570-573의 방법에 설명된 바와 같이, 시클로프로판 21을 PtO_2/H_2 로 환원시킴으로써 화합물 27을 얻는 또 다른 방법도 이용가능하다.

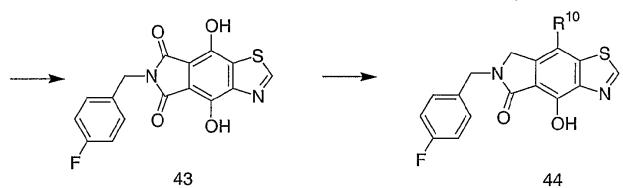
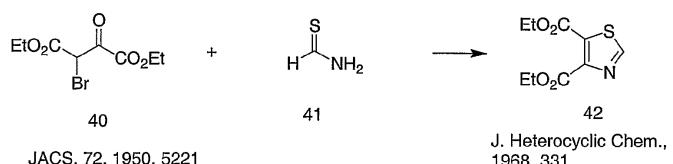


반응식 17

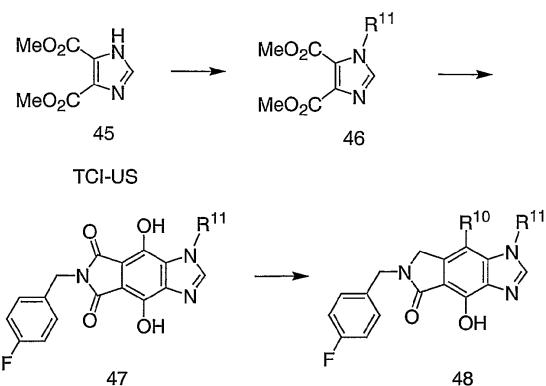
반응식 17에 따라 변형 락탐의 다른 버전을 얻을 수 있다. 화합물 19를 알릴 그리냐르 시약으로 처리하여 30을 얻는다. 아세테이트 31을 형성시킴으로써 아미날 30을 활성화시킨 다음 화합물 31을 TMSOTf와 같이 루이스산 매개된 알릴 트리메틸실란으로 처리함으로써 화합물 32를 얻는다. Grubb's RCM (ring closure metathesis: 폐환 전위)을 이용하여 고리화시킬 수 있다 (P.Schwab 외, Angew. Chem. Intl. 34, 1995, 2039). 또는, 화합물 32의 말단 올레핀을 알데히드로 전환시키고 환원적으로 아민화시켜 스파로-피페리딘을 얻을 수도 있다.



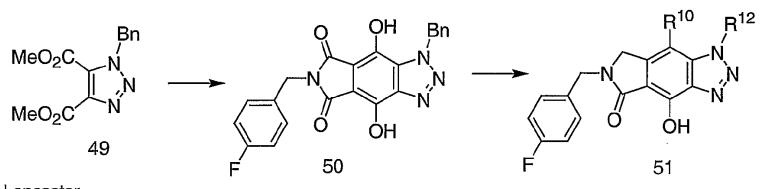
반응식 18



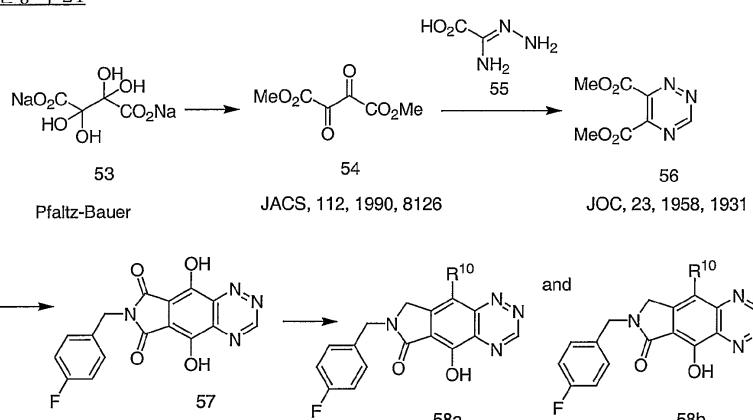
반응식 19

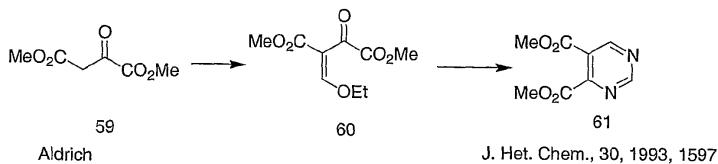


반응식 20

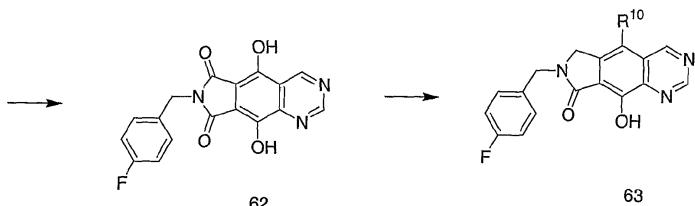
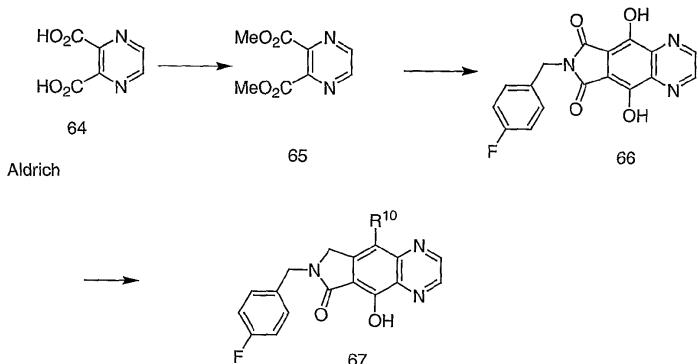


반응식 21



반응식 22

J. Het. Chem., 30, 1993, 1597

반응식 23반응식 24

많은 트리시클릭 화합물들은 9-히드록시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온, 즉 화합물 IV와는 다른 혼테로사이클을 가질 수 있다. 화합식 IV의 화합물의 몇가지 예 및 그 제조 방법은 상기 반응식 18-24에 도시되어 있다.

중간체 포스포네이트 에스테르 Iaa-IVcc의 제조.

차트 1에 중간체인 포스포네이트 에스테르 Iaa 내지 IVcc의 구조를 도시하였으며, 여기서 치환기 R^1, R^2, R^3, R^4, A^1 및 A^2 는 상기 정의한 바와 같다. A^{1a} 및 A^{2a} 기는 치환기 링크- $P(O)(OR^5)_2$ 가 부착된 것을 제외하고 A^1 및 A^2 와 동일하다. 치환기 R^5 는 수소, 알킬, 알케닐, 아르알킬 또는 아릴이다. 여기 설명된 바와 같은 화합물 Iaa에서 Vcc로의 후속적인 화학적 변경에 의해 본 발명의 최종 화합물들을 합성할 수 있다.

중간체 화합물들인 Iaa 내지 IVcc는 이하의 구조들에서 "link"(링크)라고 표시된 다양한 링킹기에 의해 핵에 연결된 포스포네이트 부분 $(R^5O)_2P(O)$ 를 포함한다. 차트 2는 구조식 Iaa-IVcc에 존재하는 링킹기들을 예시한 것이다.

반응식 A1-A33은 본 발명의 중간체 포스포네이트 화합물 Iaa-IVcc 및 이들의 합성에 필요한 중간체 화합물들의 합성 예를 설명한다.

포스포네이트 치환기들의 도입에 대해 설명된 방법들은 기질 I-V 중에서 전환 가능한, 당업자들에 의해 이해 가해질 수 있는 변경을 포함한다. 예컨대, 포스포네이트 Iaa를 제조하는 반응 시퀀스는 적절한 변형을 가하면 포스포네이트 IIaa, IIIaa, 또는 IVaa의 제조시 적용가능하다. 포스포네이트기를 OH, NH₂, CH₂Br, COOH, CHO 등과 같은 반응성 치환기에 부착하기 위한 하기 방법들은 각각 스캐폴드 I-V에 적용가능하다.

반응식 A34는 포스포네이트 디에스테르, 모노에스테르 및 산을 상호전환시키기 위한 방법을 설명한다.

차트 1. 포스포네이트 에스테르 Iaa-IVcc의 구조.

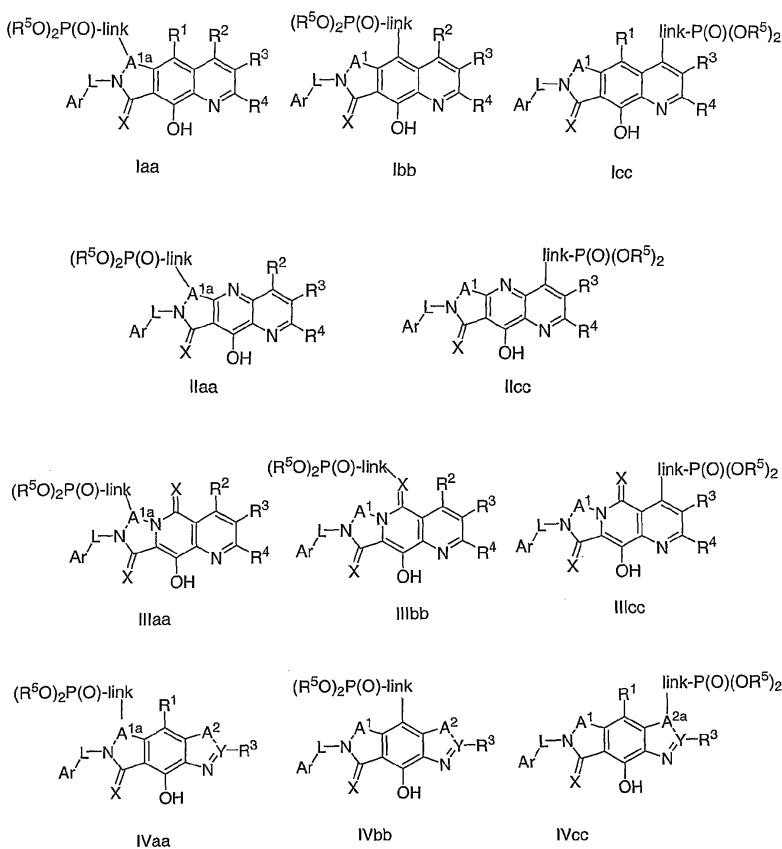
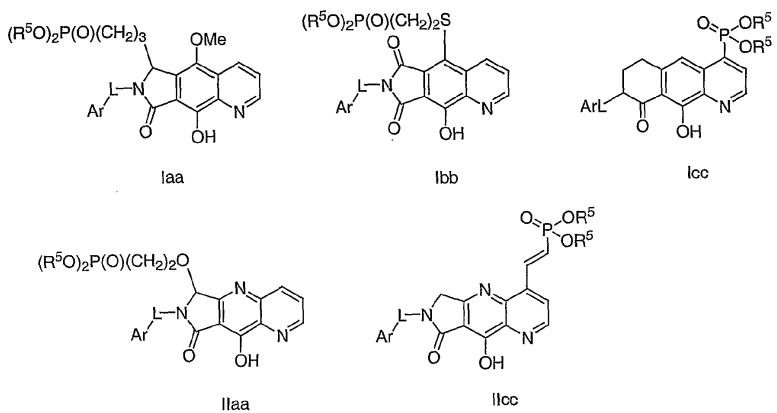
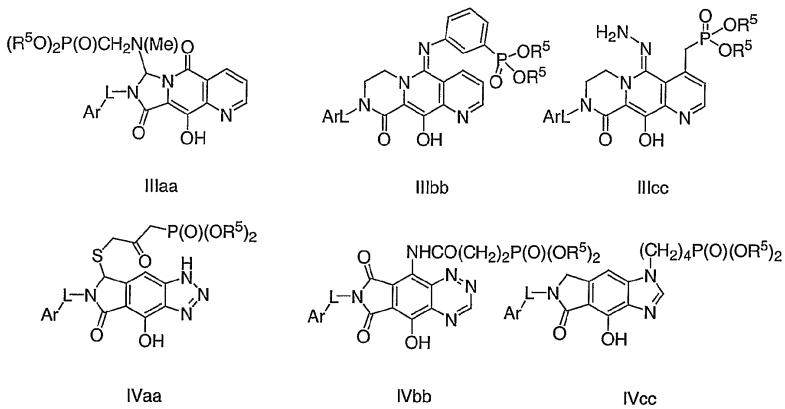


차트 2. 포스포네이트 결합의 예시





반응성 치환기의 보호

사용된 반응 조건에 따라, 당업자들의 지식에 따라, 반응 진행에 앞서 보호에 의해, 원치 않는 반응으로부터 특정의 반응성 치환기들을 보호하고, 그 후 치환기를 탈보호시킬 필요가 있을 수 있다. 관능기의 보호 및 탈보호는 예컨대 Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, 제2판, 1990)에 예시되어 있다. 보호될 수 있는 반응성 치환기는 예컨대, [OH], [SH] 등에서와 같이 첨부된 반응식에 도시되어 있다.

중간체 포스포네이트 에스테르 Iaa의 제조

반응식 A1-A5는 중간체 포스포네이트 에스테르 Iaa의 제조 방법을 설명한다.

반응식 A1에 도시된 바와 같이, 트리시클릭 화합물 A1.1 중에 존재하는 폐놀계 히드록실 치환기를 보호시켜 유도체 A1.2를 얻는다. 히드록실기의 보호는 Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, 제2판, 1990, p.10)에 설명되어 있다. 예컨대, 히드록실 치환기들을 트리알킬실릴옥시, 메톡시메틸, 벤질 또는 3차-부틸에테르로 보호시킨다. Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, 제2판, 1990, p.10ff)에 예시된 바와 같이, 폐놀을 클로로트리알킬실란 및 이미다졸과 같은 염기와 반응시킴으로써 트리알킬실릴기를 도입시킨다. 이어서 보호된 생성물 A1.2를 강염기 존재 하에, 브로모알킬 포스포네이트 A1.3과 반응시켜 알킬화 생성물 A1.4를 얻는다. 반응을 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디글라임, 테트라하이드로퓨란 등과 같은 극성 유기 용매 중, 소듐 히드라이드, 알칼리금속 알록사이드, 리튬 헥사메틸디실라잔 등과 같은 염기의 존재 하에, 주변 온도 내지 약 100°C에서 수행하여, 알킬화된 생성물 A1.4를 얻는다. 이어서 폐놀계 히드록실기를 탈보호시켜 폐놀 A1.5를 얻는다. 히드록실기의 탈보호방법은 Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, 제2판, 1990 10ff)에 설명되어 있다.

예컨대, Tet. Lett., 2865, 1974에 설명된 바와 같이 주변 온도에서, 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-5H-1,7-디아자-안트라센-6,8-디온 A1.6을 디메틸포름아미드 중에서 1몰 당량의 클로로트리이소프로필실란과 이미다졸과 반응시켜 7-(4-플루오로-벤질)-9-트리이소프로필실라닐옥시-5H-1,7-디아자-안트라센-6,8-디온 A1.7을 얻는다. 이 생성물을 디메틸포름아미드 용액 중 약 60°C에서 1몰 당량의 디알킬 2-브로모에틸 포스포네이트 A1.8(Aldrich) 및 리튬 헥사메틸 디실라자이드와 반응시켜 알킬화 생성물 A1.9를 얻는다. 이어서, J. Org. Chem., 51, 4941, 1986에 설명된 바와 같이, 테트라하이드로퓨란 중에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 반응시킴으로써 실릴 보호기를 제거하여 폐놀계 생성물 A1.10을 얻는다.

4-플루오로벤질 치환된 폐놀 A1.6 대신 상이한 폐놀 A1.1 및/또는 상이한 포스포네이트 A1.3을 이용하는 상기 공정을 이용하여, 대응 생성물 A1.5를 얻었다.

반응식 A2는 헤테로아릴고리의 아릴에 의해 포스포네이트기가 부착되어 있는 구조식 Iaa의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다.

이 공정에서는, 히드록시 치환된 프탈이미드 유도체 A2.1(화학식 I)을 상기한 바와 같이 보호시켜 생성물 A2.2를 얻는다. 이 화합물을 브로모아릴 마그네슘 브로마이드 그리냐르 시약 A2.3과 반응시켜 (여기서 Ar¹기는 방향족 또는 헤테로방

향족기이고, 예컨대, 벤젠 또는 티오펜임) 카르비놀 A2.4를 얻는다. 이 물질을 디알킬 포스파이트 A2.5 및 팔라듐 촉매와 반응시켜 포스포네이트 A2.6을 얻는다. 아릴 브로마이트와 디알킬 포스파이트 간의 커플링 반응에 의한 아릴포스포네이트의 제조는 *J. Med Chem.*, 35, 1371, 1992에 설명되어 있다. 반응은 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소 용매 중, 약 100°C에서 테트라카이스(트리페닐포스포니)팔라듐(O)와 같은 팔라듐(O) 촉매, 및 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 3급 염기의 존재 하에서 수행된다. 이어서, 히드록실기를 탈보호시켜 폐놀계 생성물 A2.7을 얻는다. 임의로, 생성물 A2.7 중 벤질계 히드록실 치환기를 반응식 4에 설명된 바와 같은 환원 공정에 의해 제거시킨다. 벤질계 히드록실기는 수소 또는 수소 공여체 존재 하, 탄소상 10% 팔라듐을 이용하거나, 또는 예컨대 트리에틸실란과 보론 트리플루오라이드 에테레이트를 사용하는 화학적 환원에 의해 제거시킨다.

예컨대, 대응하는 디올을 실릴화시켜 제조된 7-(3,5-디클로로-벤질)-5,9-비스-트리이소프로필실라닐옥시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 A2.9를 0°C, 에테르 중에서 1몰 당량의 4-브로모페닐 마그네슘 브로마이드 A2.10과 반응시켜 카르비놀 A2.11을 얻는다. 이어서, *J. Med. Chem.*, 35, 1371, 1992에 설명된 바와 같이, 후자의 화합물을 환류하에 톨루엔 용액 중에서 디알킬 포스파이트 A2.5, 트리에틸아민 및 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(O)와 반응시켜 포스포네이트 생성물 A2.12를 얻는다. 예컨대 테트라부틸 암모늄 플루오라이드와의 반응에 의한 탈실릴화에 의해, 디올 생성물 A2.13이 얻어진다. 임의로, 실시 예 18에 설명된 방법에 따라, 생성물 A2.12를 예컨대 주변 온도에서 디클로로메탄 용액과 약 4몰 당량의 트리에틸실란 및 보론 트리플루오라이드 에테레이트와 반응시킴으로써 환원시켜 탈보호 후 환원 생성물 A2.14를 얻을 수 있다.

3,5-디클로로벤질-치환된 폐놀 유도체 A2.9 대신 상이한 폐놀 유도체 A2.1 및/또는 상이한 브로모아릴 그리냐르 시약 A2.3을 이용하여, 상기 공정들을 이용하여, 대응하는 생성물 A2.7과 A2.8을 얻었다.

반응식 A3는 포스포네이트기가 알킬렌 사슬에 의해 부착되어 있는 구조식 Iaa의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다.

이 시퀀스에서, 예컨대 커티스 재배치 (Advanced Organic Chemistry, Part B, F.A. Carey 및 R.J. Sundberg, Plenum, 2001, p.646)에 의해, 대응하는 6-아미노퀴놀린 에스테르 A3.1을 환원적 아민화 조건 하에서 디알킬 포르밀알킬 포스포네이트 A3.2와 반응시킨다. 환원적 아민화 공정에 의한 아민의 제법은 예컨대, Comprehensive Organic Transformations (R.C. Larock, VCH, p.421) 및 Advanced Organic Chemistry, Part B (F.A. Carey 및 R.J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 269)에 설명되어 있다. 이 공정에서, 아민 성분과 알데히드 또는 케톤 성분은 *J. Org. CHem.*, 55, 2552, 1990에 설명된 바와 같이, 임의로 티타늄 테트라이소프로포사이드와 같은 루이스산 존재 하에서, 예컨대 보란, 소듐 시아노보로히드라이드, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 또는 디이소부틸알루미늄 히드라이드와 같은 환원제 존재 하에 함께 반응시킨다. 이어서 생성물 A3.3은 아민 ArBNH₂ A3.4 또는 그의 유도체와의 반응에 의해 아미드 A3.5로 변환된다. 에스테르의 아미드로의 전환은 Comprehensive Organic Transformations (R.C. Larock, VCH, 1989, p. 987)에 설명된 바에 따른다. 반응물들을 공비 조건 하에서 소듐 메톡사이드와 같은 염기 존재하, 또는 아민의 트리알킬주석 유도체 또는 디알킬 알루미늄 존재 하에 결합시킨다. 에스테르를 아미드로 전환시키는데 있어서 트리메틸알루미늄을 사용하는 것은 *J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 34, 1999, 1995 및 *Syn. Comm.*, 25, 1401, 1995에 설명되어 있다. 디클로로메탄 또는 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에서 반응을 수행한다. 이어서 아미드 생성물 A3.5를 포스젠이나 그의 기능적 등가물, 트리포스젠 또는 디알킬 카르보네이트와 같은 시약, 또는 디요오도메탄과 같은 시약과 반응시킴으로써 D가 CO 또는 CH₂인 고리화 생성물 A3.6을 얻는다. 테트라히드로퓨란과 같은 비양자성 용매 중, 포타슘 카보네이트 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 염기의 존재 하에 반응시킨다.

예컨대, 대응하는 MOM-보호된 카르복실산의 커티스 재배치에 의해 제조된 아민 A3.7을 이소프로판을 용액 중에서, *Zh. Obschei. Khim.*, 1987, 57, 2793에 설명된 바와 같이 제조된 디알킬 포르밀메틸 포스포네이트 A3.8, 소듐 시아노보로히드라이드 및 아세트산과 반응시켜 환원적 아민화 생성물 A3.9를 얻는다. 이 생성물을 환류하 톨루엔 중에서 과량의 3,4-디클로로벤질아민 및 소듐 메톡사이드와 반응시켜 아미드 A3.10을 얻는다. 후자의 화합물을 디클로로메탄 중에서 1몰 당량의 트리포스젠 및 N,N-디메틸아미노페리딘과 반응시켜 고리화 생성물 A3.11을 얻는다. 이어서, MOM 보호기를 예컨대 *J. Chem. Soc., Chem. Co.*, 298, 1974에 설명된 바와 같이 촉매량의 메탄올성 염화수소와 반응시킴으로써 제거하여 디히드록시 생성물 A3.12를 얻는다.

상기 공정을 이용하고, 단, 아민 A3.7 대신 상이한 아민 A3.1 및/또는 상이한 알데히드 A3.2, 및/또는 상이한 아민 A3.4를 이용하여, 대응 생성물 A3.6을 얻는다.

반응식 A4는 포스포네이트기가 알킬렌 사슬 또는 아릴, 헤테로아릴 또는 아르알킬기 및 헤테로원자 O, S, 또는 N에 의해 부착되어 있는, 구조식 Iaa의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 시퀀스에서는, 트리시클릭 아미날 A4.1을 산 촉매 존재 하에 히드록시, 머캅토 또는 아미노-치환된 디알킬 포스포네이트 A4.2(여기서 X는 O, S, NH 또는 N-알킬이고 R은 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 아르알킬임)와 반응시킨다. 반응은 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중, 주변 온도에서, p-톨루엔설폰산 또는 트리플루오로아세트산 및 과량의 시약 A4.2의 존재 하에 수행한다. 이어서, 히드록실기를 탈보호시켜 폐놀계 생성물 A4.4를 얻는다.

예컨대, 7-(4-플루오로-벤질)-6-히드록시-5-메톡시-9-트리이소프로필실라닐옥시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 A4.5 (실시예 20, 반응식 15)를 주변 온도에서, 디클로로메탄 용액 중, 디알킬 2-머캅토에틸 포스포네이트 A4.6 (Zh. Obschei. Khim., 1973, 43, 2364) 및 트리플루오로아세트산과 반응시켜 티오에테르 생성물 A4.7을 얻고, 이를 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 이용하여 탈보호시켜 폐놀 A4.8을 얻는다.

추가 실시예로서, 4-플루오로 유사체 A4.5와 유사하게 제조된 6-히드록시-5-메톡시-7-(4-트리플루오로메틸-벤질)-9-트리이소프로필실라닐옥시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 A4.9를 동 조건 하에서 디알킬 3-머캅토페닐 포스포네이트 A4.10과 반응시켜 티오에테르 A4.11을 얻고 이를 탈보호시켜 폐놀 A4.12를 얻는다. 포스포네이트 시약 A4.10은 반응식 A2에 설명된 바와 같이, 디알킬 포스파이트 및 30브로모티오페놀의 S-보호된 유도체, 예컨대, S-트리틸 유도체와의 팔라듐 (O) 촉매된 커플링 반응 및, 그 후의 황 보호기의 제거에 의해 얻어진다. 티올의 보호 및 탈보호는 Protective Groups in Organic Synthesis, (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, 제2판, 1990, p. 277)에 설명되어 있다.

상기 공정을 이용하여, 단 카르비놀 A4.5와 A4.9 대신 상이한 카르비놀 A4.1 및/또는 상이한 알코올, 티올, 또는 아민 A4.2를 이용하여 대응 생성물 A4.4를 얻는다.

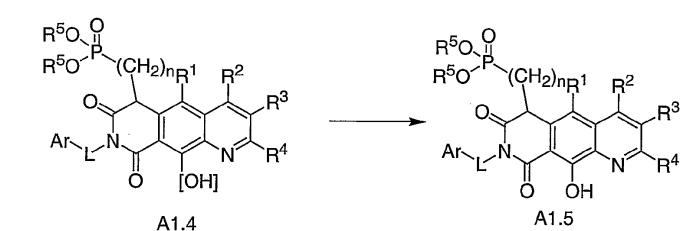
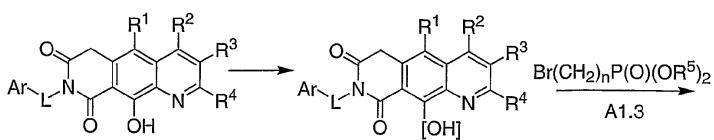
반응식 A5는 포스포네이트기가 알킬렌 또는 아릴메틸렌 사슬에 의해 7원 고리에 부착되어 있는 구조식 Iaa의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 시퀀스에서는, 반응식 A3에 설명된 바와 같이, 적절하게 보호된 퀴놀린 산 에스테르 A5.1을 커티스 재배치 처리하여 아민 A5.2를 얻는다. 이어서 생성물을 반응식 A3에 설명된 바와 같이 R이 알킬기 또는 아릴기인 포스포네이트 알데히드 A5.3을 이용하여 환원적으로 아민화시켜 아민 생성물 A5.4를 얻는다. 이어서, 이 물질을 글리신 유도체 A5.5와 커플링시켜 아미드 A5.6을 얻는다. 카르복실산과 유도체로부터의 아미드의 제조는 예컨대 Organic Functional Group Preparations (S.R. Sandler 및 W. Karo, Academic Press, 1968, p. 274), 및 Comprehensive Organic Transformations (R.C. Larock, VCH, 1989, p. 972 ff)에 설명되어 있다. 예컨대 디시클로헥실카르보디이미드 또는 디이소프로필카르보디이미드와 같은 활성화제 존재 하, 임의로 히드록시벤즈트리아졸, N-히드록시숙신이미드 또는 N-히드록시페리돈의 존재 하에, 피리딘, DMF 또는 디클로로메탄과 같은 비양자성 용매 중에서 카르복실산을 아민과 반응시켜 아미드를 얻는다. 또는, 카르복실산을 산 염화물, 무수물, 혼합 무수물, 이미다졸리드 등과 같은 활성화 유도체로 먼저 전환시킨 다음 예컨대 피리딘과 같은 유기 염기 존재 하에 아민과 반응시켜 아미드를 얻을 수도 있다. 카르복실산을 대응하는 산 염화물로 전환시키는 것은, 임의로 촉매량의 디메틸포름아미드 존재 하에, 디클로로메탄과 같은 불활성 유기 용매 중에서 카르복실산을 예컨대 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 같은 시약으로 처리함으로써 수행할 수 있다. 이어서, 생성물 A5.6을 소듐 메톡사이드와 같은 염기성 촉매 존재 하에 톨루엔 중, 환류 온도하에 가열시키거나, 또는 Syn. Comm., 25, 1401, 1995에 설명된 바와 같이 트리메틸알루미늄과의 반응에 의해 고리화시킴으로써, 히드록실기의 탈보호 후, 디아제핀디온 유도체 A5.7을 얻는다.

예컨대, MOM-보호된 아민 A3.7을 디알킬 포스포노아세트알데히드 A5.8(Aurora) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드와의 반응에 의해 환원적으로 아민화시킴으로써 아민 A5.9를 얻는다. 이어서 이 생성물을 디시클로헥실 카르보디이미드 존재 하, 디메틸포름아미드 용액 중에서 (4-플루오로-벤질아미노)-아세트산 A5.10과 커플링시켜 아미드 A5.11을 얻는다. 상기한 바와 같이, 디클로로메탄 중에서 트리메틸알루미늄과의 반응에 의해 이 물질을 디아제핀 유도체 A5.12로 전환시킨다. 전술한 바와 같이 MOM 보호기를 제거한 다음 폐놀계 생성물 A5.13이 얻어진다.

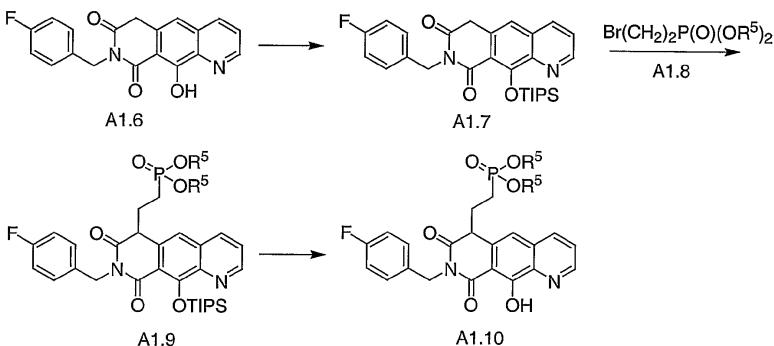
아민 A3.7 대신 상이한 아민 A5.2, 및/또는 상이한 알데히드 A5.3 및/또는 상이한 카르복실산 A5.5를 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용함으로써, 대응하는 생성물 A5.7이 얻어진다.

반응식 A1. 포스포네이트 Iaa.

방법

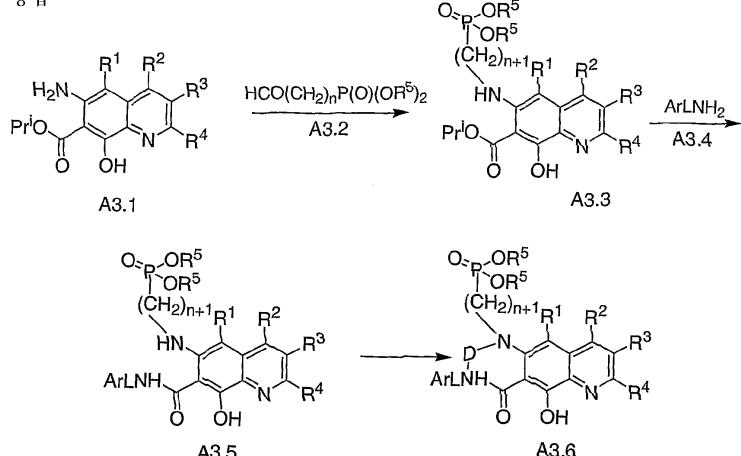


실시예 A1

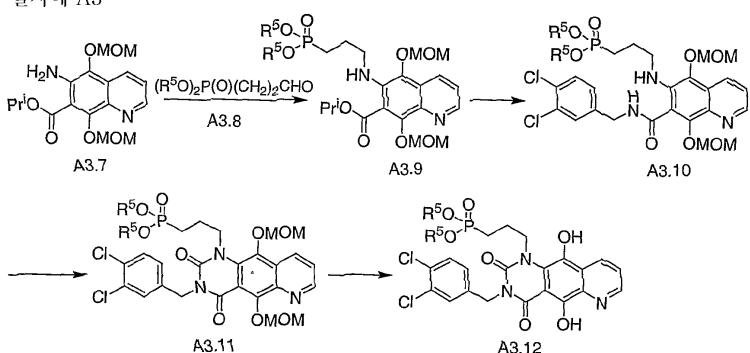


반응식 A3. 포스포네이트 Iaa.

방법

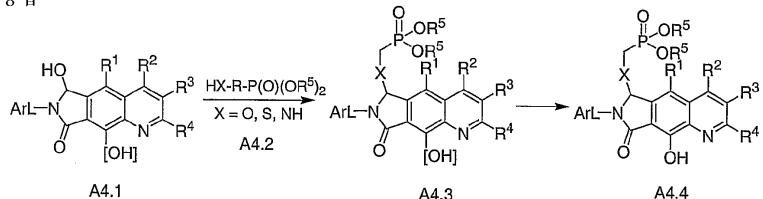


실시예 A3

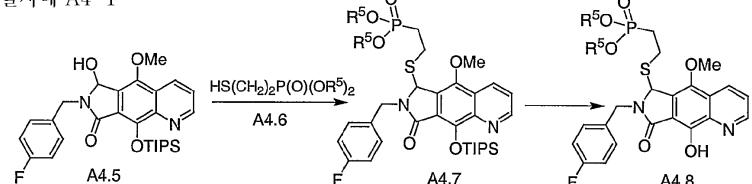


반응식 A4. 포스포네이트 Iaa.

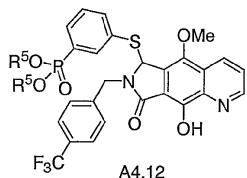
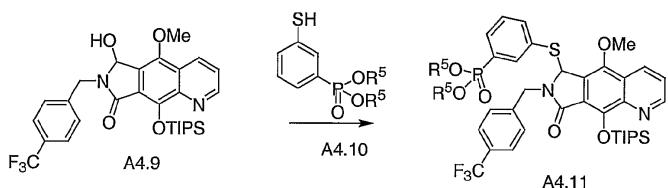
방법



실시예 A4-1

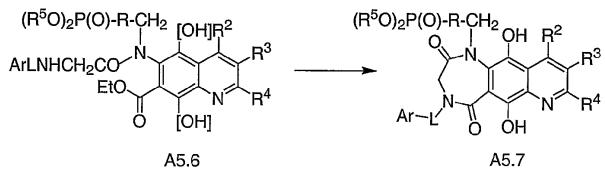
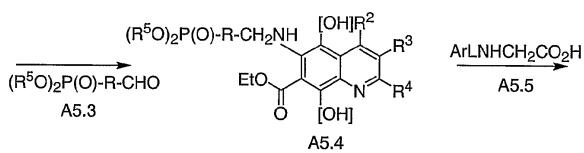
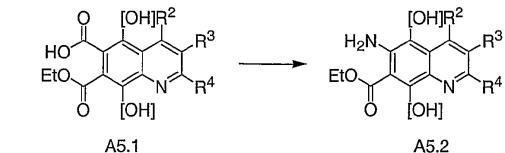


실시예 A4-2

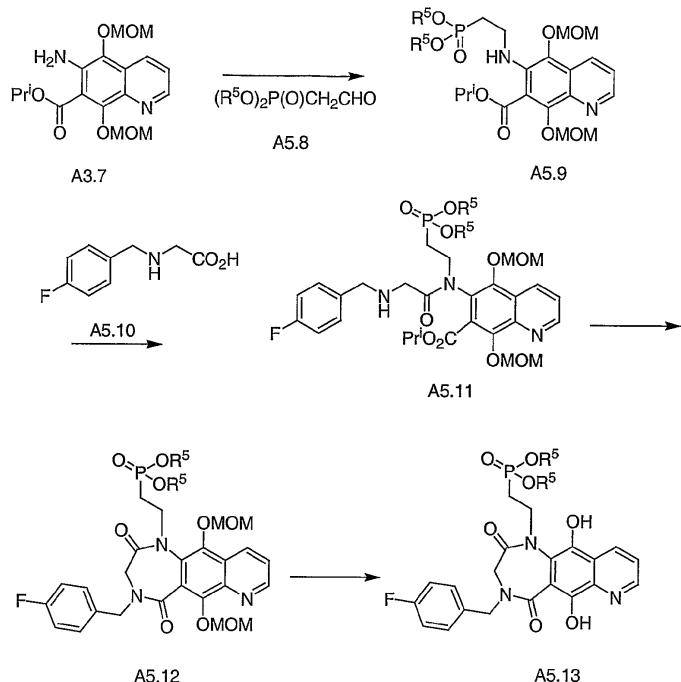


반응식 A5. 포스포네이트 Iaa.

방법



실시 예 A5



중간체 포스포네이트 에스테르 Ibb의 제조.

반응식 A6-A16은 일반식 Ibb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다.

반응식 A6은, 포스포네이트기를 포화 또는 불포화 알킬렌 사슬, 또는 카르복실, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리가 인코포레이션된 알킬렌 사슬에 의해 포스포네이트기를 링크시키는, 포스포네이트 에스테르의 두 가지 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 예컨대 모노-보호된 폐놀 A6.1을 R이 알킬렌, 시클로알킬, 알케닐, 아르알킬, 헤테아릴알킬 등인 브로모-치환된 알킬 포스포네이트 A6.2, 또는 유사체 히드록실-치환된 디알킬 포스포네이트 A6.3과 반응시킨다. 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기 용매 중에서, 임의로 촉매량의 요오드화 칼륨 존재 하에 폐놀과 브로모 화합물 A6.2 사이의 반응을 수행함으로써 에테르 생성물 A6.4를 얻는다. 또는, 에테르 화합물 A6.4를 폐놀 A6.1과 히드록시 화합물 A6.3과의 미코노부 반응에 의해 얻는다. 미코노부 반응에 의한 방향족 에테르의 제조는 예컨대, Comprehensive Organic Transformations (R. C. Larock, VCH, 1989, p. 448) 및 Advanced Organic Chemistry, Part B (F. A. Carey 및 R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 153-4 및 in Org. React., 1992, 42, 335)에 설명되어 있다. 폐놀과 알코올 성분을 예컨대 테트라하يد로퓨란과 같은 비양자성 용매 중에서 디알킬 아조디카르복실레이트와 트리아릴포스핀의 존재 하에 함께 반응시켜 에테르 또는 티오에테르 생성물을 얻는다. 이 공정은 또한 Org. React., 1992, 42, 335-656에도 설명되어 있다. 이어서 폐놀계 히드록실기를 탈보호시켜 폐놀 A6.5를 얻는다.

예컨대, 7-(4-플루오로-벤질)-5-히드록시-9-트리에틸실라닐옥시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 A6.6 (실시예 12, 반응식 11)을 디메톡시에탄 용액 중, 주변 온도에서 1몰 당량의 디알킬 4-브로모-2-부테닐포스포네이트 A6.7 (J. Med. Chem., 1992, 35, 1371) 및 탄산칼륨과 반응시켜 에테르 생성물 A6.8을 얻고 이를 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 이용하여 탈보호시킴으로써 폐놀 A6.9를 얻는다.

부가적인 실시예로서, 상기와 유사하게 제조된 7-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-5-히드록시-9-트리에틸실라닐옥시-페롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 A6.10을 테트라하이드로퓨란 용액 중에서 디알킬 3-히드록시프로필 포스포네이트 A6.11(Acros), 디에틸 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀과 반응시켜 에테르 생성물 A6.12를 얻고 이를 탈보호시켜 페놀 A6.13을 얻는다.

페놀 A6.6과 A6.10 대신, 페놀 A6.1, 및/또는 상이한 브로마이드 A6.2, 또는 알코올 A6.3을 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응 생성물 A6.5를 얻는다.

반응식 A7은 포스포네이트가 아릴 또는 헤테로아릴기에 의해 링크되어 있는 구조식 Ibb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다.

이 공정에서는, 모노-보호된 폐놀 A7.1(화학식 I)을 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중, 트리플루오로메탄설포닐 클로라이드 또는 무수물이나, 트리메틸실릴 트리플레이트 및 트리에틸실란과, 각각의 경우 트리에틸아민과 같은 3차 염기 존재하에 반응시킨다. 이어서, 트리플레이트를 Ar¹이 방향족 또는 헤테로방향족 부분인 브로모-치환된 아릴보로네이트 A7.3과 커플링시켜, 커플링된 생성물 A7.4를 얻는다. 아릴 트리플레이트 및 아릴 보론산의 스즈키 커플링은 Palla^dium Reagents 및 Catalysts (J. Tsuji, Wiley 1995, p. 218)에 설명되어 있다. 시약을 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐과 같은 팔라듐(O) 촉매 및 중탄산나트륨과 같은 염기 존재 하, 톨루엔 또는 디옥산과 같은 불활성 용매 중에서 반응물들을 결합시켰다. 커플링된 생성물 A7.4를 전술한 바와 같이 (반응식 A2) 디알킬 포스파이트 A7.5와 반응시켜 포스포네이트 에스테르 A7.6을 얻고 이를 탈보호시켜 폐놀 A7.7을 얻었다.

예컨대, 트리플루오로-메탄설폰산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 A7.8 (실시예 46)을 70°C에서 디옥산 용액 중 1몰 당량의 3-브로모페닐 보론산 A7.9(Maybridge), 중탄산나트륨 및 촉매량의 트리-(o-톨릴)포스핀과 반응시켜 커플링된 화합물 A7.10을 얻는다. 이 물질을 반응식 A2에 설명된 바와 같이 디알킬 포스파이트 및 팔라듐(O) 촉매와 반응시켜 포스포네이트 생성물 A7.10을 얻는다. 예컨대 Tet. Lett., 25, 3909, 1984에 설명된 바와 같이 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산 및 아니솔 처리에 의해 벤즈히드릴 보호기를 제거하여 폐놀 A7.11을 얻었다.

폐놀 A7.8 대신, 폐놀 A7.1 및/또는 상이한 보론산 A7.3을 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A7.7을 얻었다.

반응식 A8은 포스포네이트기가 산소, 황 또는 질소 및 지방족 또는 방향족 부분에 의해 링크되어 있는, 구조식 bb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다.

이 방법에서는, 상기한 바와 같이 (반응식 A7) 모노보호된 폐놀 A8.1(화학식 1)을 대응하는 트리플레이트 A8.2로 전환시킨다. 이어서 이 생성물을 R이 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌 또는 아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아릴 부분인 여러가지 카르비놀, 티올 또는 아민 A8.3을 이용하여 친핵 치환 반응시킨 다음 탈보호시킨 후, 에스테르, 티오에스테르 또는 아민 생성물 A8.4를 얻었다. 치환 반응은 약 80°C의 주변 온도에서 N-메틸 모르폴린 등과 같은 3급 유기염기 존재하에 디클로로에탄 또는 디옥산과 같은 불활성 용매 중에서 수행한다.

예컨대, 트리플루오로-메탄설폰산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 A8.5 (실시예 56)를 디옥산 중에서 50°C에서 1몰 당량의 디알킬 메틸아미노메틸 포스포네이트 A8.6 및 디이소프로필에틸아민과 반응시켜, 아민 생성물 A8.7을 얻는다. 탈보호시켜 폐놀 A8.8을 얻는다.

트리플레이트 A8.5 대신, 상이한 트리플레이트 A8.2, 및/또는 상이한 카르비놀, 티올 또는 아민 A8.3을 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A8.4를 얻는다.

반응식 A9는 포스포네이트기가 메틸아미노기 및 탄소 링크 R (여기서 R기는 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아릴 부분임)에 의해 부착되어 있는 구조식 Ibb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 화합물은 상술한 바와 같이 (반응식 A3) 실시예 49에 설명된 방법에 따라 제조된 알데히드 A9.1과 디알킬 아미노알킬 또는 아릴 포스포네이트 A9.2 사이의 환원적 알킬화 반응에 의해 얻어진다. 아민화 생성물 A9.3을 탈보호시켜 폐놀 A9.3을 얻는다.

예컨대, 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르보알데히드 A9.5 (실시예 49)를 이소프로판올 중 아미노프로필 포스포네이트 A9.6(Arcors), 소듐 시아노보로히드라이드 및 아세트산과 반응시켜 아민화 생성물 A9.7을 얻고, 이를 탈보호시켜 폐놀 A9.8을 얻는다.

알데히드 A9.5 대신 상이한 알데히드 A9.1, 및/또는 상이한 아민 A9.2를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A9.4를 얻는다.

반응식 A10은 포스포네이트기가 아미드 결합과 탄소 링크 R (여기서 R기는 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬, 또는 헤테로아릴 부분임)에 의해 부착되어 있는 구조식 Ibb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 시퀀스에서는, 예컨대 실시예 49에서 제조된 알데하이드 A10.1을 산화시켜 대응하는 카르복실산 A10.2를 얻는다. 알데하이드를 대응하는 카르복실산으로 전환시키는 것은 Comprehensive Organic Transformations (R.C. Larock, VCH, 1989, p. 838)에 설명되어 있다. 반응은, 예컨대 과망간산칼륨, 삼산화루테늄, 산화은 또는 소듐 클로라이트와 같은 다양한 산화제를 이용하여 수행한다. 이어서, 카르복실산을 반응식 A5에 설명된 바와 같이 아민 A10.3과 커플링시켜 아미드를 얻고, 이를 탈보호시켜 폐놀계 아미드 A10.4를 얻는다.

예컨대, 실시예 49에 설명된 방법에 따라 제조된 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-클로로-벤질)-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르브알데하이드 A10.5를 Tet. Lett., 5685, 1968에 설명된 바와 같이 아세토니트릴 중 산화은으로 처리하여 대응하는 카르복실산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-클로로-벤질)-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복실산 A10.6을 얻는다. 이 재료를 디메틸포름아미드 용액 중에서 1몰 당량의 디알킬 아민오텐 포스포네이트 A10.7 (Aurora) 및 디시클로헥실 카르보디이미드와 커플링시켜 아미드를 얻고 이것을 탈보호시켜 폐놀계 생성물 A10.8을 얻는다.

알데하이드 A10.5 대신, 상이한 알데하이드 A10.1, 및/또는 상이한 아민 A10.3을 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A10.4를 얻는다.

반응식 A11은 포스포네이트기가 메틸렌기에 의해 부착되어 있는 구조식 Ibb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 실시예 50에서 설명된 방법에 따라 제조된 히드록시메틸-치환된 O-보호된 폐놀 A11.1을 대응하는 브로모메틸 유도체 A11.2로 전환시킨다. 알코올의 대응하는 브로마이드로의 전환은 예컨대, Comprehensive Organic Transformations (R.C. Larock, VCH, 1989, p. 356ff)에 설명되어 있다. 예컨대, 벤질 알코올은 J. Am. Chem. Soc., 92, 2139, 1970에 설명된 바와 같이, 브롬과 트리페닐 포스파이트와의 반응, 또는 트리메틸실릴 클로라이드와 리튬 브로마이드와의 반응, 또는 사브롬화탄소 및 트리페닐포스핀과의 반응에 의해 브로모 화합물로 전환될 수 있다. 얻어진 브로모메틸 화합물 A11.2를 Arbuzov 반응시 트리알킬 포스파이트 A11.3으로 처리한다. 아르부조프 반응에 의해 포스포네이트를 제조하는 것은 Handb. Organophosphorus Che., 1992, 115-72에 설명되어 있다. 약 80-130°C에서 브로모 화합물을 과량의 포스파이트와 함께 가열하여 포스포네이트 생성물을 얻고 이를 탈보호시켜 폐놀계 포스포네이트 A11.4를 얻는다.

예컨대, 실시예 50의 방법에 따라 제조된 9-벤즈히드릴옥시-5-히드록시메틸-7-(4-메톡시-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 A11.5를 디클로로메탄 중에서 1몰 당량의 사브롬화탄소 및 트리페닐포스핀과 반응시켜 9-벤즈히드릴옥시-5-브로모메틸-7-(4-메톡시-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 A11.6을 얻는다. 이 생성물을 120°C에서 과량의 트리알킬 포스파이트 A11.3과 함께 가열한다. 얻어진 포스포네이트를 탈보호시켜 폐놀계 생성물 A11.7을 얻는다.

카르비놀 A11.5 대신, 상이한 카르비놀 A11.1 및/또는 상이한 포스파이트 A11.3을 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A11.4를 얻는다.

반응식 A12는 포스포네이트기가 메틸렌옥시 및 다양한 알킬 부분에 의해 부착되어 있는 구조식 Ibb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 실시예 50의 방법에 따라 제조된 보호된 히드록시메틸-치환된 트리시클릭 폐놀 A12.1을 R이 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 브로모-치환된 포스포네이트 A12.2를 이용하여 알킬화시킨다. 디메틸아세트아미드, 디옥산 등과 같은 극성 양자성 유기 용매 중, 소듐 하이드라이드, 리튬 헥사메틸디실라자이드 또는 포타슘 3급 부록사이드와 같은 강염기 존재 하에, 카르비놀을 1몰 당량의 브로모 화합물과 반응시킨다. 이렇게 얻어진 에테르 A12.3을 탈보호시켜 폐놀 A12.4를 얻는다.

예컨대, 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-5-히드록시메틸-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 A12.5 (실시예 50)를 디메티포름아미드 용액 중에서 주변 온도 하에 1몰 당량의 리튬 헥사메틸디실라자이드와 반응시킨 다음, 1몰 당량의 디알킬 4-(브로모메틸)벤질 포스포네이트 A12.6과 반응시켜 (Tet., 1998, 54, 9341), 알킬화된 생성물 A12.7을 얻는다. 이어서 탈보호시켜 폐놀 A12.8을 얻는다.

카르비놀 A12.5 대신, 상이한 카르비놀 A12.1 및/또는 상이한 브로모 화합물 A12.2를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A12.4를 얻는다.

반응식 A13은 포스포네이트기가 아릴 또는 헤테로아릴 에테닐 또는 에틸 결합에 의해 부착되어 있는 구조식 Ibb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 서명한다. 이 공정에서는, 실시예 59에 설명된 방법에 따라, 비닐-치환된 OH-보호된 페놀 A13.1을 팔라듐-촉매된 헥크 반응에 의해, Ar¹이 방향족 또는 헤테로방향족 고리인 디브로모-치환된 방향족 또는 헤테로방향족 시약 A13.2와 커플링시킨다. 헥크 반응에 의한, 아릴 할라이드와 올레핀과의 커플링은 예컨대, Advanced Organic Chemistry, (F.A., Carey 및 R.J., Sundberg, Plenum, 2001, p.503ff) 및 Acc. Chem. Res., 12, 146, 1979에 설명되어 있다. 아릴 브로마이드와 올레핀을 디메틸포름아미드 또는 디옥산과 같은 극성 용매 중, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 같은 팔라듐(0) 촉매 또는 팔라듐(II) 아세테이트와 같은 팔라듐(II) 촉매 및, 임의로 트리에틸아민 또는 탄산칼륨과 같은 염기 존재 하에 커플링시킨다. 커플링된 생성물 A13.3을 반응식 A7에 설명된 바와 같이, 디알킬 포스파이트 A13.4 및 팔라듐 촉매와 반응시키고, 페놀계 히드록실을 탈보호시킴으로써 에테닐 포스포네이트 에스테르 A13.5를 얻는다. 이 생성물을 촉매적 또는 화학적으로 환원시켜 포화된 유사체 A13.6을 얻는다. 환원 반응은, Comprehensive Organic Transformations (R.C. Larock, VCH, 1989, p.5)에 설명된 바와 같이 디이미드나 디보란을 이용함으로써 화학적으로, 또는 수소 또는 수소 공여체 존재 하에 탄소 촉매상 팔라듐을 이용함으로써 촉매적으로, 수행한다.

예컨대, 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-5-비닐-6,7-디히드로-피롤[3,4-g]퀴놀린-8-온 A13.7(실시예 59)를 디메틸포름아미드 중에서 2,5-디브로모티오펜 A13.8 및 촉매량의 팔라듐(II) 아세테이트 및 트리에틸아민과 반응시킴으로써, 커플링 생성물 A13.9를 얻는다. 이어서 이 물질을 상기한 바와 같이, 디알킬 포스파이트와 커플링시키고, 페놀을 탈보호시켜, 에테닐티에닐 포스포네이트 A13.10을 얻는다. 후자의 화합물을 Angew. Chem. Int. Ed., 4,271,1965에 설명된 바와 같이, 디에틸 아조디카르복실레이트를 염기성 가수분해시켜 제조한 디이미드와 반응시켜, 포화 생성물 A13.11을 얻는다.

비닐-치환된 화합물 A13.7 대신, 상이한 유사체 A13.1 및/또는 상이한 디브로모 화합물 A13.2를 사용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A13.5를 얻는다.

반응식 A14는 포스포네이트기가 아미드 결합을 갖는 알콕시 사슬에 의해 부착되어 있는, 구조식 Ibb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 모노-보호된 페놀 A14.1(실시예 6)을 메틸 브로모알킬 카르복실레이트 A14.2를 인용하여 알킬화시킨다. 알킬화 반응을 유사 조건 하에서 반응식 A6에 설명된 바와 같이 수행하여 에스테르 에테르 A14.3을 얻는다. 이 에스테르기를 가수분해시켜 카르복실산 A14.4를 얻는다. 에스테르를 카르복실산으로 전환시키기 위한 가수분해 방법은 예컨대 Comprehensive Organic Transformations (R.C. Larock, VCH, 1989, p. 981)에 설명되어 있다. 이 방법은 돼지간 에스테라제와 같은 효소를 이용하고, 수용성 유기 용매 중, 수산화리튬과 같은 수성 유기 용매 혼합물 중에서 아칼리 금속 수산화물을 사용하는 것과 같은 화학적 방법을 이용한다.

얻어진 카르복실산을 반응식 A10에 설명된 바와 같이, R이 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 아미노-치환된 포스포네이트 A14.5와 커플링시켜, 아미드 A14.6을 얻는다. 이를 탈보호시켜 페놀 A14.7을 얻는다.

예컨대, 실시예 6의 방법에 따라 제조된 5-히드록시-9-메톡시메톡시-7-(4-메틸-벤질)-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 A14.8을 디메틸포름아미드 용액 중, 메틸 브로모아세테이트 A14.9와 세슘 카르보네이트와 반응시킴으로써 에테르 A14.10을 얻는다. 이어서, 에스테르기를 1몰 당량의 수산화리튬과 수성 글라임 중에서 반응시킴으로써 가수분해시켜 카르복실산 A14.11을 얻는다. 이어서 상기 카르복실산을 디이소프로필 카르보디이미드 존재 하, 디메틸포름아미드 용액 중에서 디알킬 2-아미노에틸 포스포네이트 A14.12와 커플링시켜 (J. Org. Chem., 2000, 65,676) 아미드 A14.13을 얻는다. J. Am. Chem. Soc., 55, 3040, 1933에 설명된 바와 같이 촉매량의 황산을 함유하는 50% 수성 아세트산을 이용하여 탈보호시킴으로써 페놀 A14.14을 얻는다.

페놀 A14.8 대신, 상이한 페놀 A14.1, 및/또는 상이한 브로모에스테르 A14.2, 및/또는 상이한 아민 A14.5를 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A14.7을 얻는다.

반응식 A15는 포스포네이트기가 아미드 결합을 포함하는 알킬렌 사슬에 의해 부착되어 있는 구조식 Ibb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 예컨대 실시예 86의 방법에 따라 제조된 보호된 페놀 A15.1의 말론산 에스테르 유도체를 가수분해 및 탈카르복실화시킴으로써 대응하는 아세트산 유도체 A15.2를 얻는다. 말론산 에스테르의 가수분해 및 탈카르복실화는 예컨대, Advanced Organic Chemistry, Part B (F.A. Carey 및 R.J. Sundberg, Plenum,

2001, p.15)에 설명되어 있다. 에스테르 가수분해는 통상적인 염기성 조건 하에서 수행되며, 탈카르복실화는 자발적 또는 온화한 가열 하에 산성화킨 후에 발생한다. 얻어진 아세트산 유도체를 전술한 바와 같이, 디알킬 아미노-치환된 포스포네이트 A15.3과 커플링시켜 아미드 생성물을 얻고, 이를 탈보호시켜 폐놀 A15.4를 얻는다.

예컨대, 2-[9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일]-말론산 디메틸 에스테르 A15.5 (실시예 86)를 주변 온도에서 수성 디메톡시에탄 중 2몰 당량의 수산화리튬과 반응시키고, 반응 혼합물을 pH 4.0으로 산성화시킨 다음 가열환류시켜 탈카르복실화시켜 아세트산 유도체 A15.6을 생산한다. 이어서 상기 카르복실산을 수용성 카르보디이미드 존재 하에 아세토니트릴 용액 중에서 디알킬 4-아미노페닐 포스포네이트 A15.7 (Epsilon)과 커플링시키고 탈보호시킨 후 폐놀계 아미드 A15.8을 얻는다.

말론산 에스테르 A15.5 대신 상이한 말론산 에스테르 A15.1, 및/또는 상이한 아민 A15.3을 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여 대응하는 생성물 A15.4를 얻는다.

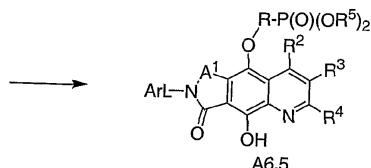
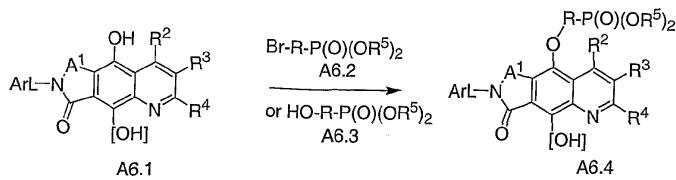
반응식 A16은 포스포네이트기가 알콕시기에 의해 부착되고 핵이 벤즈아제핀 부분을 포함하는 구조식 Ibb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 방법에서는, 퀴놀린 모노에스테르 A16.1을 탈카르복실화시켜 에스테르 A16.2를 얻는다. 카르복실산을 탈카르복실화시키는 것은 Advanced Organic Chemistry, Part B, (F.A. Carey 및 R.J. Sundberg, Plenum, 2001, p.676) 및 Advanced Organic Chemistry (J. Marsh, McGraw Hill, 1968, p.435)에 설명되어 있다. 카르복실산은 구리 분말 및 퀴놀린 존재 하에, 열적으로 탈카르복실화시키거나, 또는 N-히드록시프탈이미드 또는 N-히드록시티오퍼리딘을 이용하여 에스테르로 전환시킨 다음 수소 공여체 존재 하에 광분해시킨다. 이어서, 탈카르복실화 생성물 A16.2를, 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매 중, 트리에틸아민 또는 탄산칼륨과 같은 염기 존재 하에 알릴 브로마이드와 반응시킴으로써 알릴 에테르 A16.3으로 전환시킨다. 알릴 에스테르를 열에 의해 클라이젠 재배치시킴으로써 알릴 치환된 폐놀 A16.4를 얻는다. 알릴 아릴 에테르의 클라이젠 재배치는 Advanced Organic Chemistry, Part B, (F.A. Carey 및 R.J. Sundberg, Plenum, 2001, p.394) 및 Advanced Organic Chemistry (J. Marsh, McGraw Hill, 1968, p.830)에 설명되어 있다. 반응은 고비점 용매 중에서 수행하거나 또는 약 200°C에서 무용매 하에 수행한다. 이어서 유리 폐놀계 히드록실기를 보호시켜 이중보호된 생성물 A16.5를 얻는다. 후자의 화합물을 히드로보레이션(hydroboration)시킴으로써 카르비놀 A16.6을 얻는다. 알켄의 히드로보레이션은 예컨대, Advanced Organic Chemistry, Part B, (F.A. Carey 및 R.J. Sundberg, Plenum, 2001, p.226)에 설명되어 있다. 올레핀을 디보란 또는 치환된 보란, 예컨대 9-BBN 또는 카테킬 보란과 반응시키고, 얻어진 보란을 예컨대 과산화수소, 산소, 소듐 퍼옥시카르보네이트 또는 3급 산화아민을 이용하여 산화시킨다. 얻어진 카르비놀 A16.6을 치환된 아민 A16.7로 전환시킨다. 전환은 2단계로 수행된다. 제1공정에서는, 카르비놀을 예컨대 메탄설포닐 클로라이드, p-톨루엔설포닐 클로라이드 또는 트리페닐포스핀/사브롬화탄소와 반응시킴으로써, 메실레이트, 토실레이트 또는 브로마이드와 같은 이탈기로 전환시킨다. 제2공정에서는, 활성화된 중간체를 N-메틸피롤리디논 또는 아세토니트릴과 같은 극성 용매 중에서 아민 ArBNH₂와 반응시켜 생성물 A16.7을 얻는다. 아미노에스테르를 고리화시켜 아제핀 유도체 A16.8을 얻는다. 고리화 반응은 상기한 방법(반응식 A5)과 유사한 조건 하에서 수행한다. 예컨대, 아미노에스테르를 자일렌 중에서 환류 온도 하에, 촉매량의 소듐 이소프로록사이드 존재 하에 가열시킨다. 이중보호된 아제핀 유도체 A16.8을 선택적으로 탈보호시켜 폐놀 A16.9를 얻는다. 선택적 탈보호 공정은 보호기의 특성에 따라 달라진다. 예컨대, 폐놀 A16.1이 벤질히드릴 유도체로서 보호될 경우, 폐놀 A16.4는 예컨대, TIPS 유도체로서 보호된다. 이 경우 아제핀 A16.8의 탈보호는 테트라하드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드 처리에 의해 수행된다. 폐놀 A16.9를 R이 알킬렌 또는 알케닐 사슬이고, 임의로 아릴 또는 헤테로아릴기를 갖는 디알킬 히드록시 치환된 포스포네이트 A16.10과 반응시킨다. 반응은 반응식 A6에 설명된 바와 같이, 미쪼노부 반응 조건 하에서 수행한다. 얻어진 에테르를 탈보호시켜 폐놀 A16.11을 얻는다.

예컨대, 대응하는 카르복실에스테르로부터, 상기와 같이 제조된 8-벤즈히드릴옥시-7-메틸-퀴놀린-5-올 A16.12를 알릴화를 경유하여 상기한 바와 같이 재배치 및 히드로보레이션/산화처리함으로써, 3-(8-벤즈히드릴옥시-7-메틸-5-트리이소프로필실란일옥시-퀴놀린-6-일)-프로판-1-올 A16.13으로 전환시킨다. 후자의 화합물을 활성화 유도체로 전환시키고, 이를 상기와 같이 3-클로로-4-플루오로벤지라민 A16.14와 반응시켜 [3-(8-벤즈히드릴옥시-7-메틸-5-트리이소프로필실란일옥시-퀴놀린-6-일)-프로필]-(3-클로로-4-플루오로벤질)아민 16.15를 얻는다. 상기한 바와 같은 조건을 이용하여, 트리메틸알루미늄과 반응시킴으로써 생성물을 고리화시켜 11-벤즈히드릴옥시-9-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-5-트리이소프로필실란일옥시-6,7,8,9-테트라하드로-1,9-디아자-시클로헵타[b]나프탈렌-10-온 A16.16을 얻는다. 이 화합물을 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 반응시킴으로써 탈보호시켜 11-벤즈히드릴옥시-9-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-5-히드록시-6,7,8,9-테트라하드로-1,9-디아자-시클로헵타[b]나프탈렌-10-온 A16.17을 얻는다. 이 생성물을 테트라하드로퓨란 중에서 디알킬 히드록시에틸 포스포네이트 A16.18, 디에틸 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀과 반응시키고 탈보호시켜 폐놀계 에테르 A16.19를 얻는다.

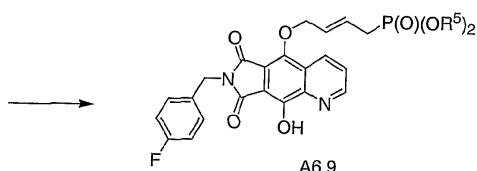
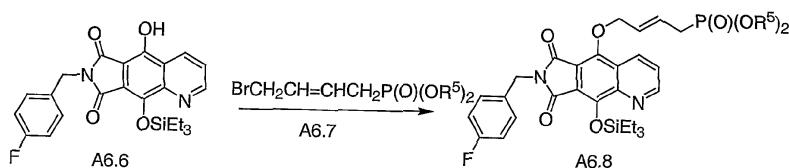
페놀 A16.12 대신, 상이한 페놀 A16.2 및/또는 상이한 히드록시에스테르 A16.10 및/또는 상이한 아민 ArBNH₂를 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A16.11을 얻는다.

반응식 A6. 포스포네이트 Ibb.

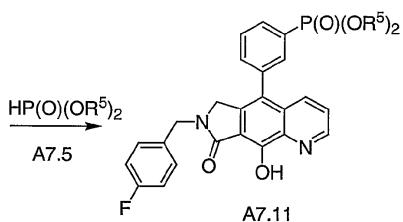
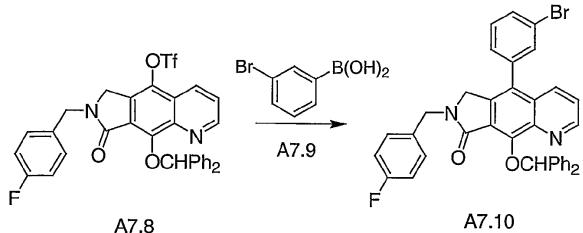
방법



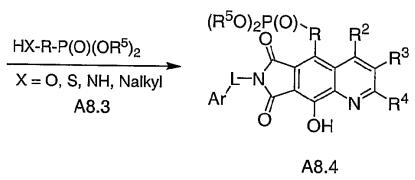
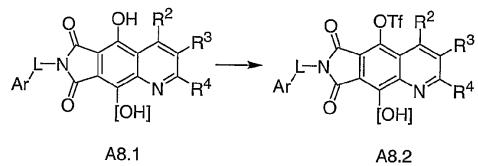
실시예 A6-1



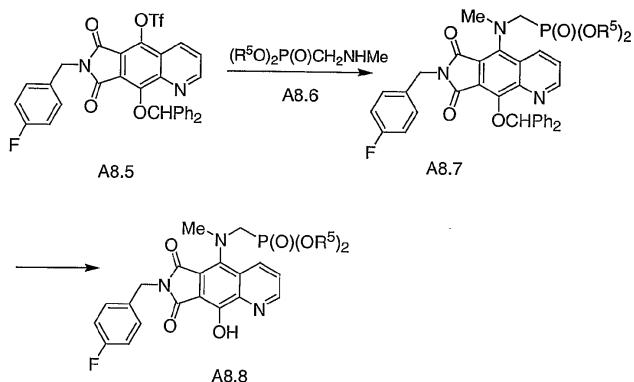
실시예 A7



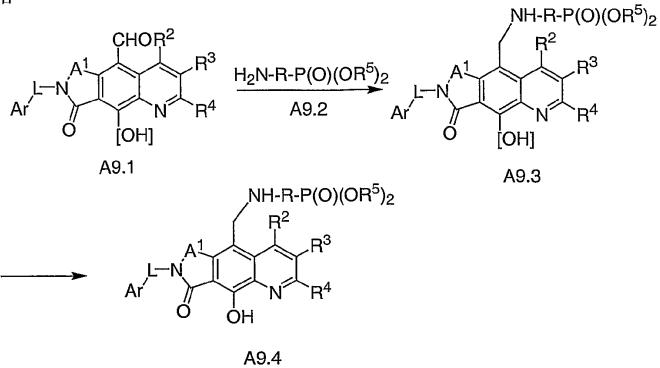
반응식 A8. 포스포네이트 IIb..
방법



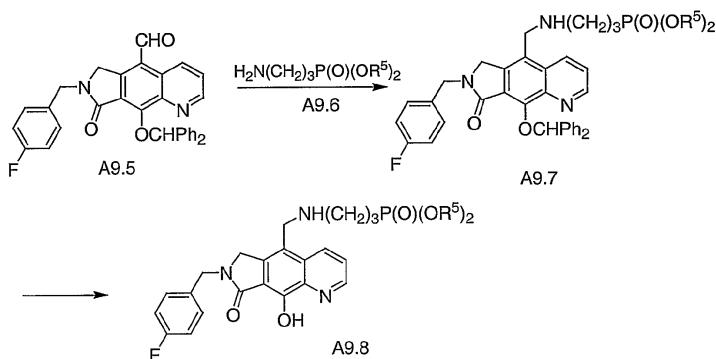
설시 예 A8



반응식 A9. 포스포네이트 IIb..
방법

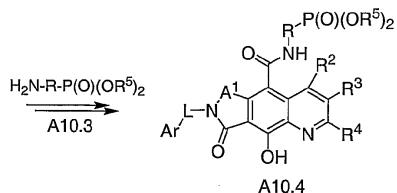
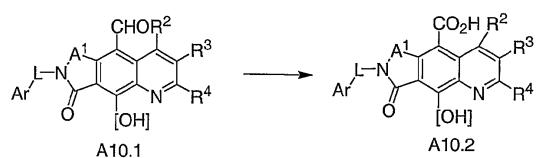


설시 예 A9

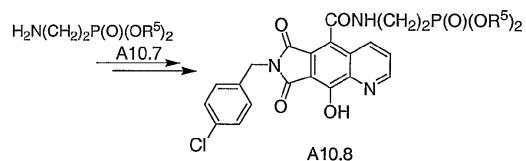
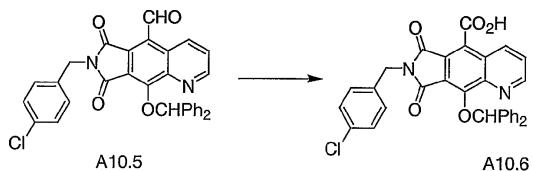


반응식 A10. 포스포네이트 Iaa.

방법

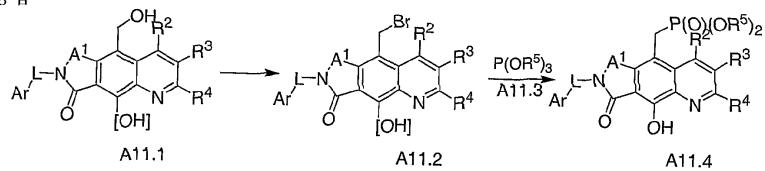


실시예 A10

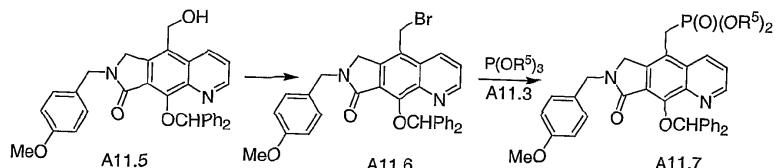


반응식 A11. 포스포네이트 Ibb.

방법

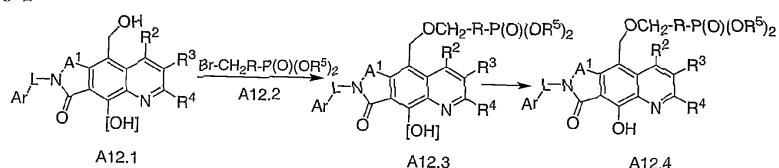


실시예 A11

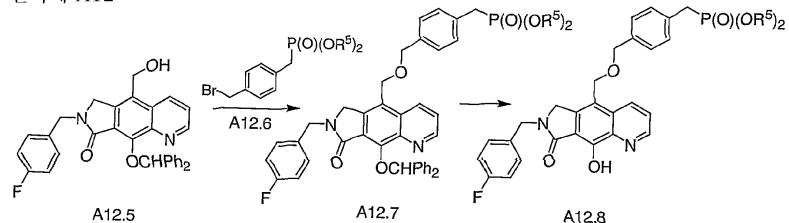


반응식 A12. 포스포네이트 Ibb.

방법

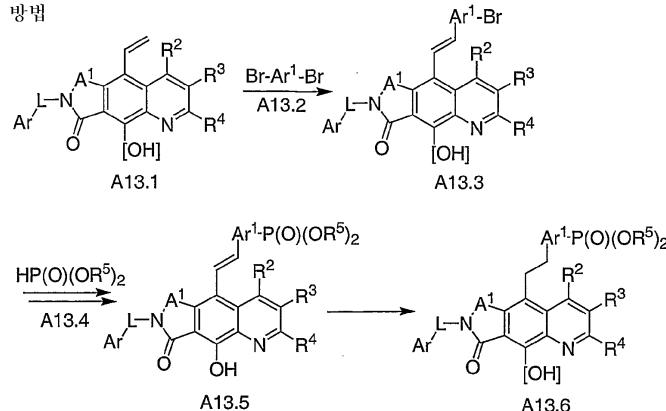


실시예 A12

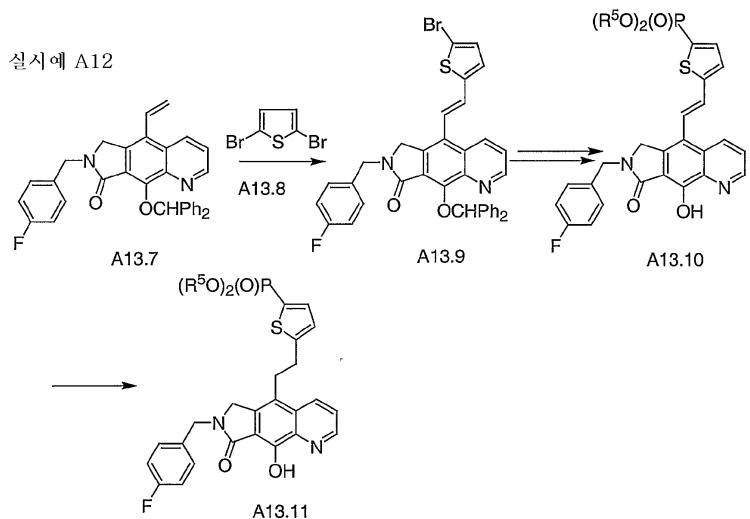


반응식 A13. 포스포네이트 Ibb.

방법

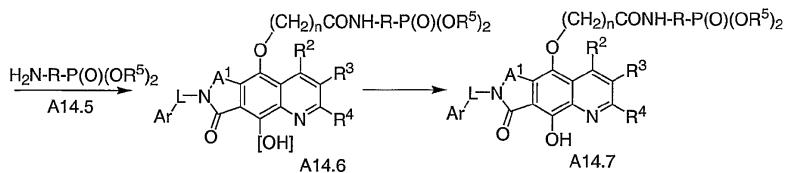
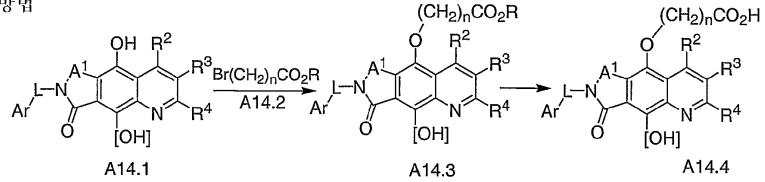


실시예 A12

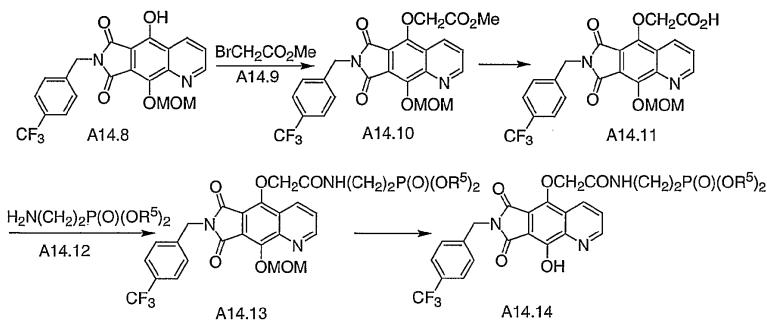


반응식 A14. 포스포네이트 Ibb.

방법

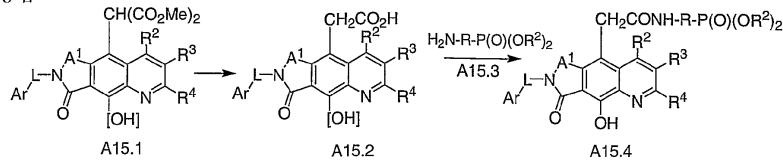


실시예 A14

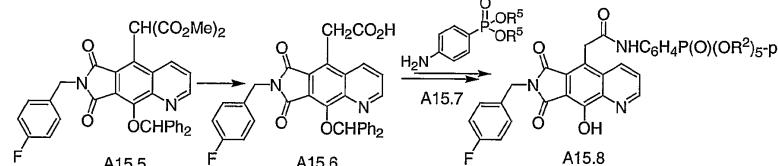


반응식 A15. 포스포네이트 Ibb.

방법

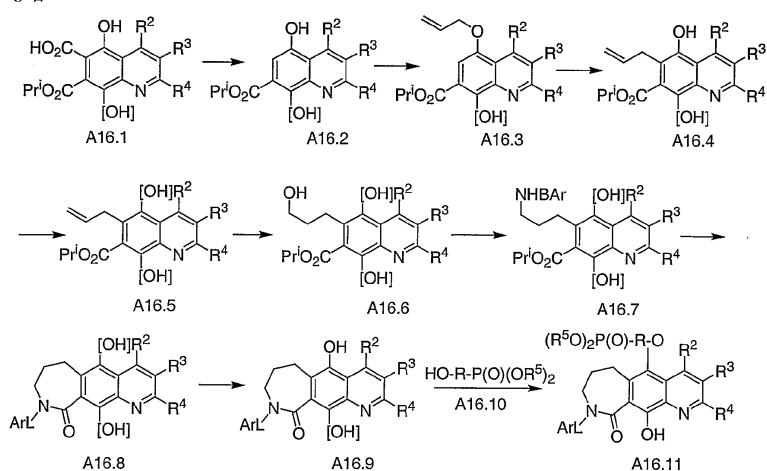


실시예 A15

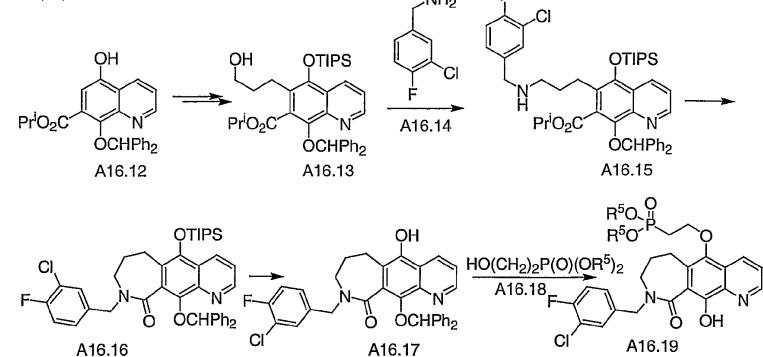


반응식 A16. 포스포네이트 Ibb.

방법



실시예 A16



중간체 포스포네이트 에스테르 Icc의 제조

반응식 A17은 포스포네이트기가 1-탄소 링크, 또는 헤테로원자가 임의로 포함되어 있는 포화 또는 불포화 다탄소 사슬에 의해 부착된 구조식 Icc의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서, 4-메틸-치환된 퀴놀린 A17.3은 A17.2와 치환된 아닐린 A17.1 간의 되브너-폰 밀러 축합 수단에 의해 제조된다. 되브너-폰 밀러 반응에 의한 퀴놀린의 제조는 Heterocyclic Chemistry (T.L. Gilchrist, Longman, 1992, p. 158)에 설명되어 있다. 반응은 디메틸아세트아미드와 같은 불활성 용매 중에서 동 몰량의 반응물을 가열함으로써 수행된다. 이어서, 브로모히드록시퀴놀린 A17.3을 반응식 8에 설명된 바와 같은 반응 시퀀스에 의해 보호된 트리시클릭 화합물 A17.4로 전환시킨다. 예컨대, 약 60°C에서 에틸 아세테이트와 같은 불활성 용매 중 예컨대 N-브로모모숙신아미드 또는 N-브로모아세트아미드와의 반응 후자 화합물의 벤질 브롬화에 의해 브로모메틸 유도체 A17.5가 생성된다. 이 화합물을 상기와 같이 (반응식 A11)아르부조프 반응으로 트리알킬 포스파이트와 반응시킨 다음 탈보호시켜 포스포네이트 에스테르 A17.8을 얻는다.

또는, 반응식 A12에 설명된 조건 하에서, 브로모메틸 유도체 A17.5를, R기가 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 히드록시, 머캅토 또는 아미도 치환된 포스포네이트 A17.6과 반응시킨 다음 탈보호시켜, 에테르, 티오에테르 또는 아미노 생성물 A17.7을 얻었다.

또는, 염기성 조건 하에서 메틸 치환된 트리시클릭 화합물 A17.4를 디알킬 포르밀 치환된 포스포네이트 A17.9와 축합시킨다. 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매 중에서, 소듐 하이드라이드 또는 리튬 테트라메틸 피페리딘과 같은 강염기 존재 하에, 동물량의 반응물과 축합반응시킨다. 이 공정 후 탈보호시킴으로써 불포화 폐놀 A17.10을 얻는다. 이어서 상기와 같이 (반응식 A13) 이중결합을 환원시켜 포화 유사체 A17.11을 얻는다.

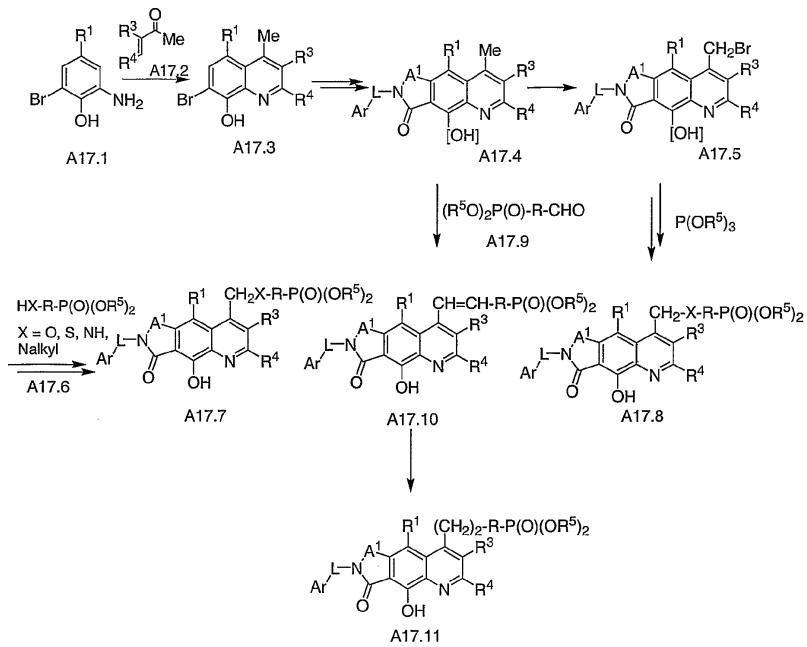
예컨대, 벤조산 7-시클로펜-3-테닐메틸-4-메틸-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-9-일 에스테르 A17.12를 N-브로모석신아미드와 에틸 아세테이트 환류 하에 반응시킴으로써 벤조산 4-브로모메틸-7-시클로펜-3-테닐메틸-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-9-일 에스테르 A17.13을 얻는다. 이 화합물을 과량의 트리알킬 포스파이트와 함께 120°C로 가열시켜 탈보호 후 폐놀계 포스포네이트 에스테르 A17.14를 얻는다.

부가 실시예로서, 대응하는 메틸 화합물을 브롬화시켜 제조한 4-브로모메틸-7-(4-플루오로-벤질)-9-트리이소프로필실라닐옥시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 A17.15를 아세토니트릴 중 디알킬 2-머캅토에틸 포스포네이트 A17.16 (Zh.Obschei. Khim., 1973, 2793)과 세슘 카보네이트와 반응시켜 티오에테르 생성물 A17.17을 얻는다. 탈보호시켜 대응하는 폐놀 A17.18을 얻는다.

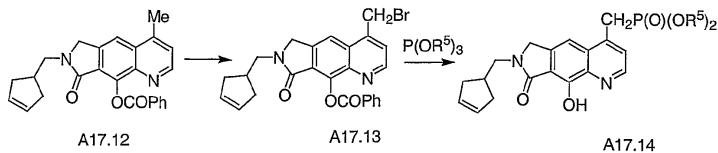
부가 실시예로서, 7-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-9-메톡시메톡시-4-메틸-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 A17.19를, 리튬 테트라메틸피페라이드 존재 하에, 디옥산 용액 중에서 디알킬 포르밀메틸 포스포네이트 A17.20 (Aurora)과 반응시켜 불포화 생성물 A17.21을 얻는다. 이어서 상기 생성물을 탈보호시켜 폐놀 A17.22를 얻고; 이중결합을 환원시켜 포화된 유사체 A17.23을 얻는다.

출발 물질 A17.12, A17.15 및 A17.19 대신, 상이한 출발 물질 A17.4 또는 A17.5 및/또는 상이한 카르비놀, 티올 또는 아민 A17.6 또는 알데히드 A17.9를 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A17.7, A17.8, A17.10 및 A17.11을 얻는다.

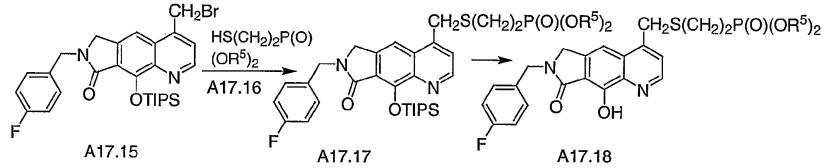
반응식 A17. 포스포네이트 Ibb. 방법



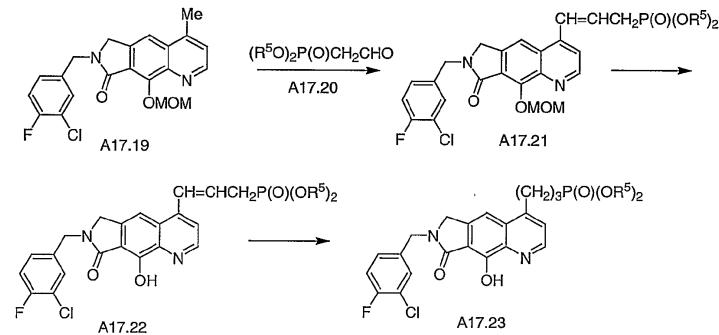
실시예 A17-1



실시예 A17-2



실시예 A17-3



중간체 포스포네이트 에스테르 IIaa의 제조

반응식 A18 및 A19는 구조식 IIaa의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 반응식 A18은 포스포네이트기가 알콕시, 알킬티오 또는 알킬아미노기에 의해 부착되어 있는 구조식 IIaa의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 알콕시에텐 트리에스테르 A18.1 (JP 61289089) 및 3-아미노피리딘 A18.2를 JP61289089 및 GB1509695에 설명된 바와 같이 함께 반응시켜 피리딜아미노 트리에스테르 A18.3을 얻는다. 약 150°C의 온도에서 동물량의 반응물을 이용하여 반응을 수행한다. 이어서, 생성물을 고리화시켜 1,5-나프티리딘 유도체 A18.4를 얻는다. 반응을 약 250°C에서 디페닐 에테르와 같은 고비점 용매 중에서 수행한다. 이어서 디에스테르를 무수물로 전환시키고 후자의 화합물을 아민 ArBNH₂와의 반응 및 폐놀계 히드록시기의 보호에 의해 시클릭 이미드 A18.5로 전환시킨다. 이 물질을 실시 예 20에 설명된 바와 같이, 예컨대 소듐 보로하이드라이드를 사용하여 환원시킴으로써, 히드록시락탐 A18.6을 얻는다. 후자의 화합물을 반응식 A4에 설명된 바와 같이, 산 촉매 존재 하에 R이 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 히드록시, 머캅토 또는 아미노 치환된 포스포네이트 A18.7과 반응시킨 다음 폐놀계 히드록시기를 탈보호시켜, 에테르, 티오에테르 또는 아미노 생성물 A18.8을 얻는다.

예컨대, 트리에스테르 A18.1을 3-아미노피리딘 A18.9와 반응시켜 피리딜아미노 트리에스테르 A18.10을 얻는다. 이 생성물을 250°C에서 디페닐 에테르 중에서 가열시켜 1,5-나프티리딘 A18.11을 얻는다. 후자의 화합물을 상기와 같이, 7-(4-플루오로벤질)-6-히드록시-9-트리이소프로필실라닐옥시-6,7-디히드로-페롤로[3,4-b][1,5]나프티리딘-8-온 A18.12로 전환시킨다. 이어서 히드록시락탐을 실시 예 23과 유사한 반응에 의해, 디클로로메탄 용액 중에서 디알킬 4-히드록시부틸 포스포네이트 A18.13 (J. Med. Chem., 1996, 39, 949) 및 트리플루오로아세트산과 반응시켜, 포스포네이트 생성물 A18.14를 얻는다.

피리딘 A18.9 대신, 상이한 피리딘 A18.2 및/또는 상이한 포스포네이트 A18.7을 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A18.8을 얻는다.

반응식 19는 포스포네이트기가 다양한 탄소 결합에 의해 부착되어 있고 핵이 1,3,5,9-테트라아자안트라센인 구조식 IIaa의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 1,5-나프티리딘 A18.4를 폐놀-보호된 유사체 A19.1로 전환시킨다. 이어서 상기 생성물을 예컨대, 수성 유기용매 혼합물 중, 수산화리튬과 같은 1몰 당량의 염기와 반응시킴으로써, 선택적 부분 가수분해 처리하여, 카르복시 에스테르 A19.2를 얻는다. 이 생성물을 반응식 A3에 설명된 바와 같이 커티스 재배치로 처리하여, 아민 A19.3을 얻는다. 생성물을 반응식 A3에 설명된 바와 같이, R기가 어시클릭 또는 시

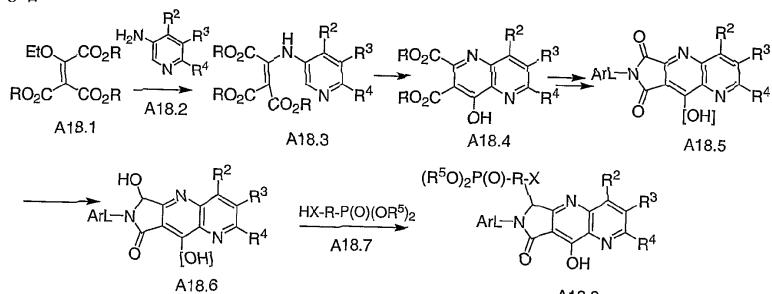
클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 포르밀 치환된 포스포네이트 A19.4와 반응시킴으로써 환원적으로 아민화시켜, 아민 A19.5를 얻는다. 이어서 에스테르기를 전술한 바와 같이 (반응식 A3) 아민 ArBNH₂와의 반응에 의해, 아미드 A19.6으로 전환시킨다. 생성물을 고리화시키고, 포스겐 또는 그의 등가물 또는 디요오도메탄 또는 유사한 시약과 각각 반응시킴으로써, 폐놀계 히드록실을 탈보호시켜, A가 예컨대 CO 또는 CH₂인 트리시클릭 생성물 A19.7을 얻는다.

예컨대, 3-아미노피리딘과 1,2,2-트리스-(카르보메톡시)-1-에톡시에텐과의 반응에 의해 반응식 A18에 설명된 바와 같이 제조된 2-아미노-4-하드록시-[1,5]나프티리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 A19.8을 상기와 같이 2-아미노-4-벤질옥시-[1,5]나프티리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 A19.9로 전환시킨다. 아민을 이소프로판올 용액 중에서 디알킬 3-포르밀페닐 포스포네이트 A19.10 (J. Med. Che., 1984, 27, 654) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드와 반응시켜 아민 A19.11을 얻는다. 이어수 후자의 화합물의 에스테르기를 전술한 바와 같이 3,5-디클로로페네틸아민-트리메틸 알루미늄과의 반응에 의해 아민으로 전환시킴으로써, 아민 A19.12를 얻는다. 이어서 상기 생성물을 80°C에서 피리딘 용액 중 트리포스젠과 반응시켜 고리화 생성물 A19.13을 얻는다. 생성물을 탈보호시켜 페놀 A19.14를 얻는다.

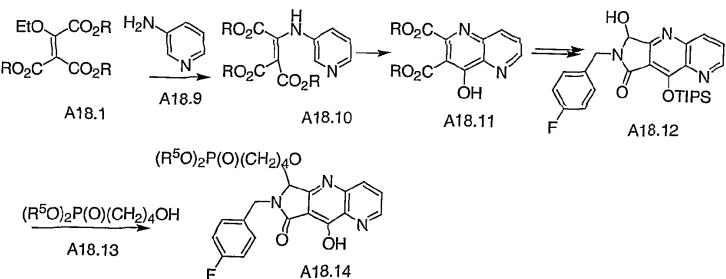
아민 A19.9 대신, 상이한 아민 A19.3 및/또는 상이한 포르밀 포스포네이트 A19.4를 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A19.7을 얻는다.

반응식 A18. 포스포네이트 IIa.

8

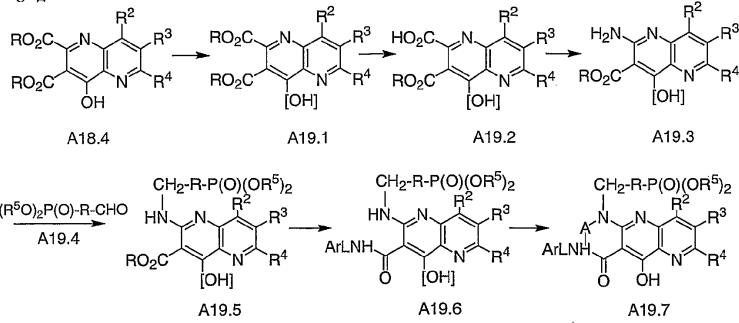


실시예 A18

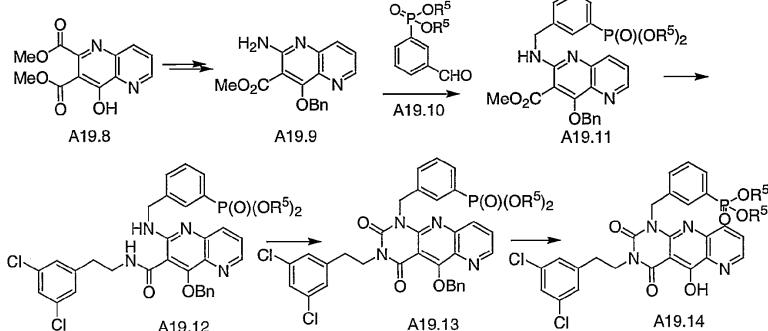


반응식 A19. 포스포네이트 IIaa.

방법



실시예 A19



중간체 포스포네이트 에스테르 IIcc의 제조.

반응식 A20은 포스포네이트기가 1탄소 또는 다탄소 결합 또는 헤테로원자와 다양한 탄소 결합에 의해 부착되어 있는 구조식 IIcc의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 반응식 A18에 설명된 바와 같이, 트리에스테르 A18.1을 3-아미노-4-메틸피리딘 A20.1과 반응시켜 치환된 피리딘 생성물 A20.2를 얻는다. 이어서, 후자의 화합물을 전술한 바와 같이, 메틸치환된 트리시클릭 화합물 A20.3으로 전환시킨다. 이 화합물을 N-브로모숙신이미드와의 반응에 의해 벤질계 브롬화시켜, 브로모메틸 생성물 A20.4를 얻는다. 이 화합물을 반응식 A11에 설명된 바와 같이, 트리알킬 포스파이트를 이용하여 아르부조프 반응시킨 다음 탈보호시켜 포스포네이트 A20.5를 얻는다.

또는, 반응식 A17에 설명된 공정을 이용하여, 브로모메틸 화합물 A20.4를 X가 O, S, NH 또는 N-알킬이고 R이 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 포스포네이트 A20.6과 반응시킨 다음, 폐놀계 히드록실을 탈보호시켜, 에테르, 티오에테르, 또는 아민 생성물 A20.7을 얻는다.

또는, 메틸 화합물 A20.3을 상기와 같이 반응식 A17에 설명된 바와 같이, R이 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 포르밀-치환된 포스포네이트 A20.8과 염기-촉매된 축합반응시킨 다음 폐놀계 히드록실을 탈보호시켜, 불포화 생성물 A20.9를 얻는다. 반응식 A17에 설명된 바와 같이 이중결합을 환원시켜 포화된 유사체 A20.10을 얻는다.

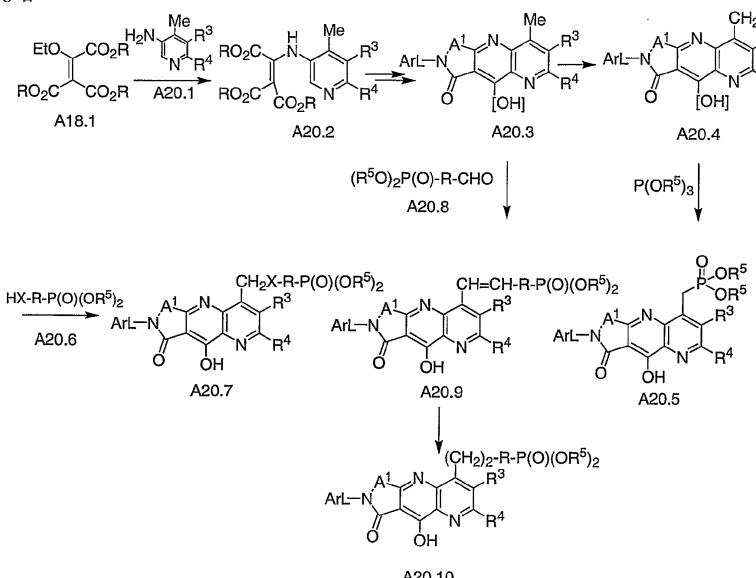
예컨대, 트리에스테르 A18.1과 3-아미노-4-메틸피리딘 A20.11 사이의 축합에 의해 피리딘 생성물 A20.12를 얻는다. 이어서, 이 화합물을 상기와 같이, 7-[1-(4-플루오로-페닐)-1-메틸-에틸]-4-메틸-9-트리이소프로필실라닐옥시-페롤로[3,4-b][1,5]나프티리딘-6,8-디온 A20.13으로 전환시킨다. 후자의 화합물을 테트라히드로퓨란 중에서 디알킬 포르밀에틸 포스포네이트 A20.14 (Zh. Obschei. Khim., 1987, 57, 2793) 및 리튬 테트라메틸피페리다이드와 반응시킨 다음 탈보호시켜 불포화 생성물 A20.15를 얻는다. 생성물을 상기와 같이 디이미드를 이용하여 환원시켜 (반응식 A13) 포화된 유사체 A20.16을 얻는다.

부가 실시예로서, 전술한 공정에 따라 제조된 7-[1-(4-플루오로-페닐)-시클로프로필]-4-메틸-9-트리이소프로필실라닐옥시-페롤로[3,4-b][1,5]나프티리딘-6,8-디온 A20.17을 환류 에틸 아세테이트 중에서 N-브로모숙신이미드와 반응시켜, 4-브로모메틸-7-[1-(4-플루오로-페닐)-시클로프로필]-9-트리이소프로필실라닐옥시-페롤로[3,4-b][1,5]나프티리딘-6,8-디온 A20.18을 얻는다. 이 생성물을 과량의 트리알킬 포스파이트와 함께 120°C까지 가열시킨 다음 탈보호시켜 포스포네이트 A20.19를 얻는다.

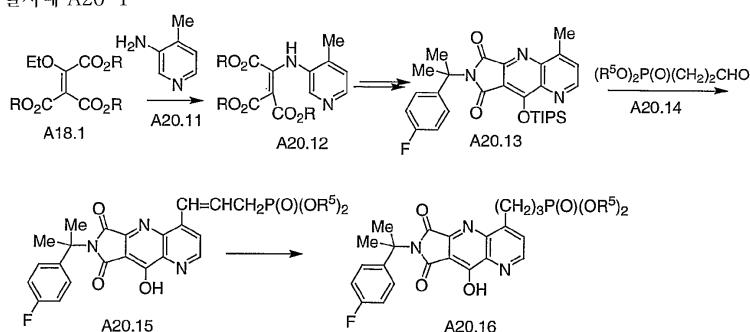
부가적인 실시예로서, 상기한 공정에 따라 제조된 4-브로모메틸-7-(3-클로로-4-플루오로-벤질)-9-트리이소프로필실란일옥시-피롤로[3,4-b][1,5]나프티리딘-6,8-디온 A20.20을 디메틸포름아미드 용액 중에서 디알킬 메틸아미노메틸포스포네이트 A20.21 (AsInEx) 및 탄산칼륨과 반응시킨 다음 탈보호시켜 치환 생성물 A20.22를 얻는다.

출발 물질 A20.13, A20.17 및 A20.20 대신, 상이한 출발 물질 A20.3 또는 A20.4 및/또는 상이한 카르비놀, 티올 또는 아민 A20.6 또는 알데하이드 A20.8을 이용한 것을 제외하고, 상기 공정을 이용함으로써, 대응하는 생성물 A20.5, A20.7, A20.9 및 A20.10을 얻는다.

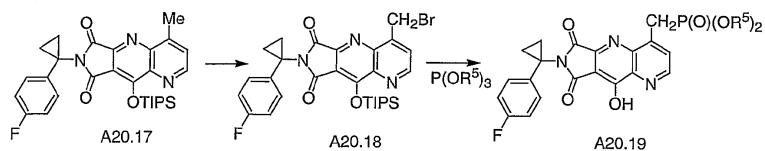
반응식 A20. 포스포네이트 IIcc.
방법



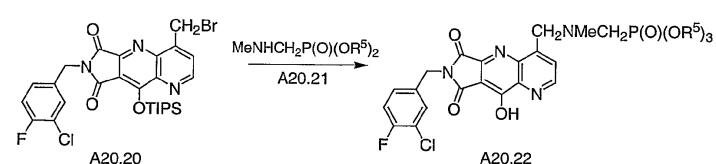
실시예 A20-1



실시예 A20-2



실시예 A20-3



중간체 포스포네이트 에스테르 IIIaa의 제조.

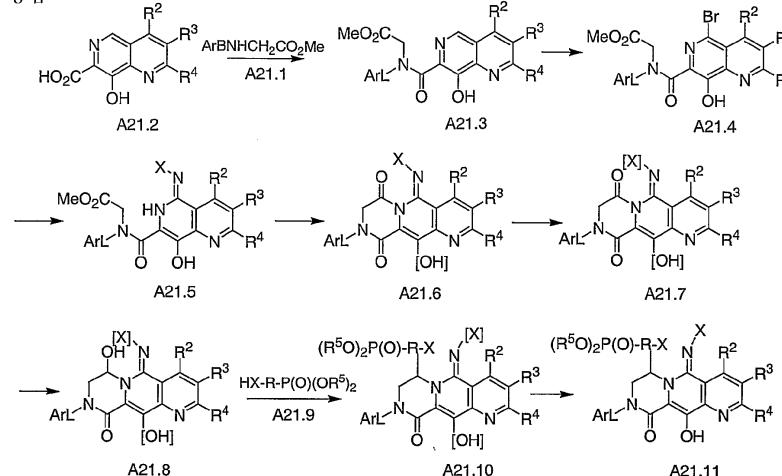
반응식 A21은 포스포네이트기가 헤테로원자 및 다양한 탄소 링크에 의해 부착되어 있는 구조식 IIIaa의 포스포네이트의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서, 아민 ArBNH₂ A21.1의 카르보메톡시메틸 유도체를 WO0230930에 설명된 바와 같이 제조된 1,6-나프티리딘 카르복실산 A21.2와 전술한 방법을 이용하여 커플링시켜, 아미드 A21.3을 얻는다. 예컨대 N-브로모숙신이미드를 이용한 브롬화에 의해 5-브로모 유도체 A21.4를 얻는다. 폐놀계 히드록실기를 보호한 다음 실시예 69에 설명된 바와 같이 브롬을 히드라진 또는 히드록실아민 친핵체로 대체시켜, X가 NH₂ 또는 OH인 5-이미노 유도체 A21.5를 얻는다. 환류 자일렌 중 포타슘 3차 부톡사이드를 이용하거나 또는 트리메틸알루미늄을 이용하여 락탐을 형성시킴으로써, 트리시클릭 생성물 A21.6을 얻고, X 치환기를 보호시켜 생성물 A21.7을 얻는다. 이 물질을 예컨대 실시예 20에 설명된 바와 같이 소듐 보로하이드라이드로 처리함으로써 환원시켜, 아미놀 A21.8을 얻는다. 반응식 A4에 설명된 바와 같이 트리플루오로아세트산과 같은 산의 존재 하에, 후자의 화합물을 R기가 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 히드록시, 머캅토, 또는 아미노-치환된 포스포네이트 A21.9와 반응시켜, 에테르, 티오에테르 또는 아민 생성물 A21.10을 얻는다. 이어서 탈보호시켜 폐놀 A21.11을 얻는다.

예컨대, (4-플루오로-벤질아미노)-아세트산 메틸 에스테르 A21.12를 디이소프로필 카르보디이미드 존재 하에, 테트라히드로퓨란 용액 중에서, 1몰 당량의 8-히드록시-[1,6]나프티리딘-7-카르복실산 A21.13 (WO0230930)과 커플링시켜, [(4-플루오로-벤질)-(8-히드록시-[1,6]나프티리딘-7-카르보닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르 A21.14를 얻는다. 상기한 바와 같이, 후자의 화합물을 브롬화, 치환 및 고리화에 의해, 9-벤질옥시-7-(4-플루오로-벤질)-10-히드라조노-6,7-디히드로-10H-1,7,10a-트리아자-안트라센-5,8-디온 A21.15로 변환시킨다. 이어서 히드라조노 화합물을 N,N-디벤질 유도체 A21.16으로 전환시킨다. 아민을 예컨대 트리에틸아민이나 탄산나트륨과 같은 염기 존재 하에 아세토니트릴 또는 수성 에탄올과 같은 극서어 용매 중에서 벤질 브로마이드로 처리함으로써 디벤질아민으로 전환시키는 것은 Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, 제2판, 1990, p. 364)에 설명되어 있다. 트리벤질화된 화합물을 이소프로판을 중 제한된 양의 소듐 보로하이드라이드를 이용하여 환원시킴으로써 아미날 A21.17을 얻는다. 이 화합물을 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산 및 디알킬 2-머캅토에틸 포스포네이트 A21.18 (Zh.Obschei.Khim., 1973, 43, 2364)과 반응시켜 티오에테르 A21.19를 얻는다. Tet. Lett., 28, 515, 1987에 설명된 바와 같이 암모늄 포르메이트 존재 하에 탄소상 5% 팔라듐을 이용하여 탈벤질화시킴으로써 히드라조노 폐놀 A21.20을 얻는다.

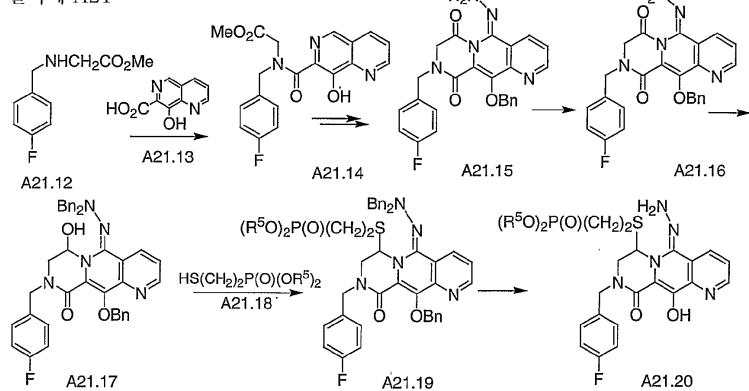
아미드 A21.14 대신, 상이한 아미드 A21.3 및/또는 상이한 포스포네이트 A21.9를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용함으로써, 대응하는 생성물 A21.11을 얻는다.

반응식 A21. 포스포네이트 IIIaa.

방법



실시예 A21



중간체 포스포네이트 에스테르 IIIbb의 제조.

반응식 A22-A24는 구조식 IIIbb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다.

반응식 A22는 포스포네이트기가 다양한 탄소 결합에 의해 부착되어 있는 구조식 IIIbb의 포스포네이트 제조 방법을 설명한다. 이 시퀀스에서는, 전술한 바와 같이, 나프티리딘 카르복실산 A21.2를 아민 유도체 A22.1과 커플링시킨 다음 실시예 28과 유사한 공정을 이용하여 아미드 A22.2를 형성시킨다. 상기한 바와 같이, 브롬화에 의해 5-브로모 유도체 A22.3을 얻고 폐놀계 히드록실을 탈보호시켜 화합물 A22.4를 얻는다. R이 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 아미노-치환된 포스포네이트 A22.5와의 반응에 의해 브롬을 치환시켜, 아민 A22.6을 얻는다. 반응을 탄산칼륨과 같은 염기 존재 하에 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기 용매 중에서 수행한다. 알코올계 히드록실기를 탈보호시켜 카르비놀 A22.7을 얻고 이를 예컨대 반응식 11에 설명된 바와 같이 활성화 및 고리화시켜 트리시클릭 생성물 A22.8을 얻은 다음 탈보호시켜 폐놀 A22.9를 얻는다.

예컨대, 아세트산 5-브로모-7-[(4-플루오로-벤질)-프로필-카르바모일]-[1,6]나프티리딘-8-일 에스테르 A22.10을 1몰 당량의 디알킬 아미노프로필 포스포네이트 A22.11(Acros)와 반응시켜 아민 A22.12를 얻는다. 알코올계 히드록실기를 탈보호시킨 다음 예컨대 메실레이트로 전환시킴으로서 활성화시킨 다음, 염기성 조건 하에서 고리화시키고 폐놀계 히드록실을 탈보호시켜 에놀 A22.13을 얻는다.

브로마이드 A22.10 대신, 상이한 브로마이드 A22.4 및/또는 상이한 아미노포스포네이트 A22.5를 이용한 것을 제외하고, 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A22.9를 얻는다.

반응식 A23은 포스포네이트기가 질소 및 다양한 탄소 결합에 의해 부착되어 있는 구조식 IIIbb의 포스포네이트의 제조 방법을 설명한다. 이 시퀀스에서는, 트리시클릭 이민 A23.1 (반응식 12)을 디알킬 브로모알킬 포스포네이트 A23.2와 반응시켜 알킬화 생성물 A23.3을 얻는다. 반응을 디이소프로필에틸아민 또는 2,6-루티딘과 같은 염기 존재 하에, 아세토니트릴 또는 디메틸설폐사이드와 같은 극성 유기 용매 중에서 수행한다.

또는, 이민 A23.1을 R이 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 포르밀-치환된 포스포네이트 A23.4와 반응시킴으로써 히드라존 A23.5로 전환시킨다. 에탄올과 같은 극성 유기 용매 중에서, 임의로 아세트산과 같은 촉매량의 산의 존재 하에, 동물량의 반응물과의 반응에 의해 히드라존을 제조한다. 필요에 따라, 히드라존 생성물 A23.5를 예컨대 소듐 보로하이드라이드로 처리함으로써 디히드로 유도체 A23.6을 얻는다.

예컨대, 아세트산 7-(4-플루오로-벤질)-10-히드라조노-8-옥소-6,7,8,10-테트라하이드로-5H-1,7,10a-트리아자-안트라센-9-일 에스테르 A23.7 (반응식 12)을 탄산칼륨을 함유하는 디메틸포름아미드 용액 중 60°C에서 1몰 당량의 디알킬 2-브로모에틸 포스포네이트 A23.8 (Aldrich)와 반응시켜 알킬화 생성물을 얻고 이를 탈보호시켜 에놀 A23.9를 얻는다.

부가 실시예로서, 히드라존 A23.7을 에탄올 용액 중에서 주변 온도 하에 1몰 당량의 디알킬 2-포르밀페닐 포스포네이트 A23.10 (Epsilon)과 반응시켜 히드라존 생성물 A23.11을 얻는다. 이소프로판올 중에서 소듐 시아노보로하이드라이드 처리에 의해 이중결합을 환원시켜 에놀 생성물 A23.12를 얻는다.

히드라존 A23.7 대신, 상이한 히드라존 A23.1, 및/또는 상이한 브로모포스포네이트 A23.2, 또는 포르밀 포스포네이트 A23.4를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A23.3, A23.5 및 A23.6을 얻는다.

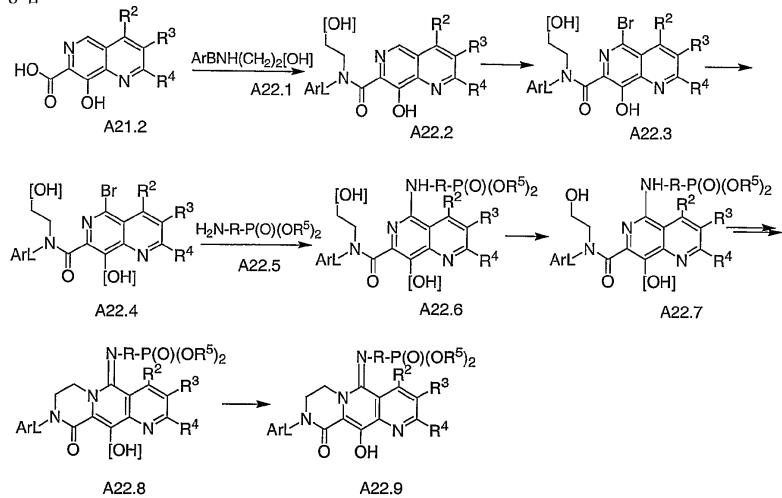
반응식 A24는 포스포네이트기가 히드록시이미노 결합에 의해 부착되어 있는 구조식 IIIbb의 포스포네이트의 제조 방법을 설명한다. 이 시퀀스에서는, 트리시클릭 옥심 A24.1 (반응식 14)를 R이 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 브로모 치환된 포스포네이트 A24.2와 반응시킨다. 반응은 소듐 하이드라이드 또는 리튬 헥사메틸디실라자이드와 같은 염기 존재 하에 극성 유기 용매 중에서 수행한다. 탈보호시켜 에놀 A24.4를 얻는다.

예컨대, 아세트산 7-(4-플루오로-벤질)-10-히드록시이미노-8-옥소-6,7,8,10-테트라하이드로-5H-1,7,10a-트리아자-안트라센-9-일 에스테르 A24.5 (반응식 14)를 디메틸포름아미드 용액 중에서, 1몰 당량의 소듐 하이드라이드와 반응시킨 다음, 1몰 당량의 디알킬 4-(브로모메틸)페닐 포스포네이트 A24.6 (Tet., 1998, 54, 9341)과 반응시킨 다음 탈보호시켜 이미노에테르 A24.7을 얻는다.

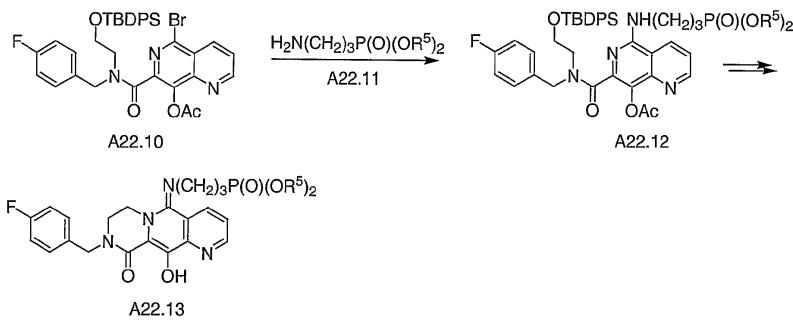
옥심 A24.5 대신, 상이한 옥심 A24.1 및/또는 상이한 포스포네이트 A24.2를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A24.4를 얻는다.

반응식 A22. 포스포네이트 IIIbb.

방법

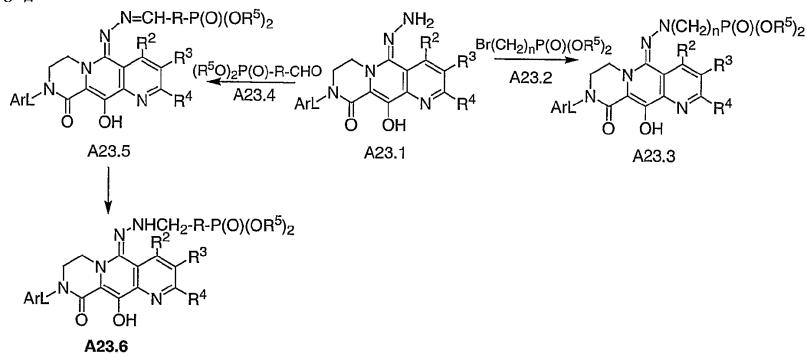


실시예 A22

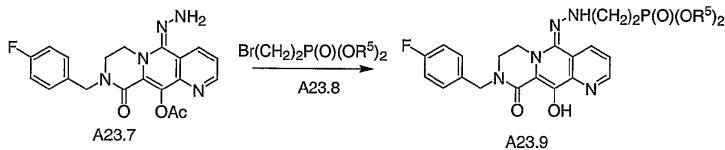


반응식 A23. 포스포네이트 IIIbb.

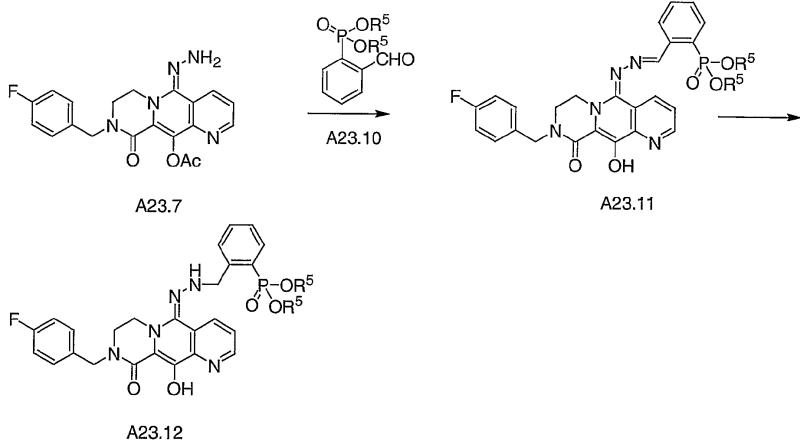
방법



실시 예 A23-1

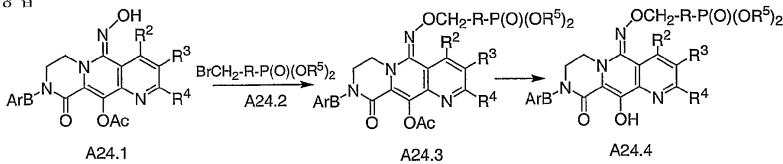


실시 예 A23-2

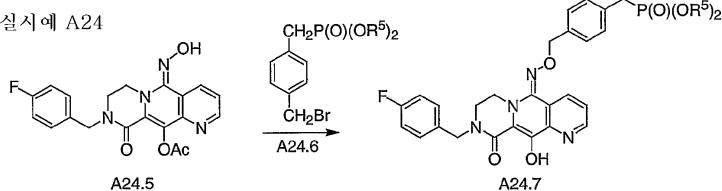


반응식 A24. 포스포네이트 IIIbb.

방법



실시 예 A24



중간체 포스포네이트 에스테르 IIIcc의 제조.

반응식 A25는 구조식 IIIcc의 포스포네이트의 제조 방법을 설명한다. 피리딘-2,3-디카르복실산 무수물 (A25.1, R=H)을 나프티리딘 A25.2, R=H로 전환시키는 것은 Wo 0255079에 설명되어 있다. 동일한 공정을 이용하여, 4-메틸피리딘-2,3-디카르복실산 무수물 A25.1, R=Me (J. Org. Chem., 1961, 26, 808)를 나프티리딘 A25.2, R=Me로 전환시킨다. 이 화합물을 반응식 12에 설명된 바와 같이, 이민 A25.3으로 전환시킨다. 히드록실 및 아미노기를 보호시킴으로써 유도체

A25.4를 얻는다. 이 생성물을 반응식 A20에 설명된 바와 같이, 염기 조건 하에서, R기가 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 포르밀-치환된 포스포네이트 A25.5와 축합시킨다. 탈보호 후, 필요에 따라 생성물 A25.6을 반응식 A20에 설명된 바와 같이 환원시켜, 포화된 유사체 A25.17을 얻는다.

또는 메틸-치환된 트리사이클 A25.4를 예컨대 N-브로모모숙신이미드와의 반응에 의해 브롬화시켜 브로모메틸 생성물 A25.7을 얻는다.

화합물을 트리알킬 포스파이트를 이용하여 아르부조프 반응시키고, 탈보호하여 포스포네이트 A25.8을 얻는다.

또는, 브로모메틸 화합물 A2.7을 전술한 바와 같이 (반응식 20) R기가 어시클릭, 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤�테로아릴 부분인 디알킬 히드록시, 머캅토 또는 아미노-치환된 포스포네이트 A25.18과 반응시킨 다음 탈보호시켜 에테르, 티오에테르 또는 아민 생성물 A25.9를 얻는다.

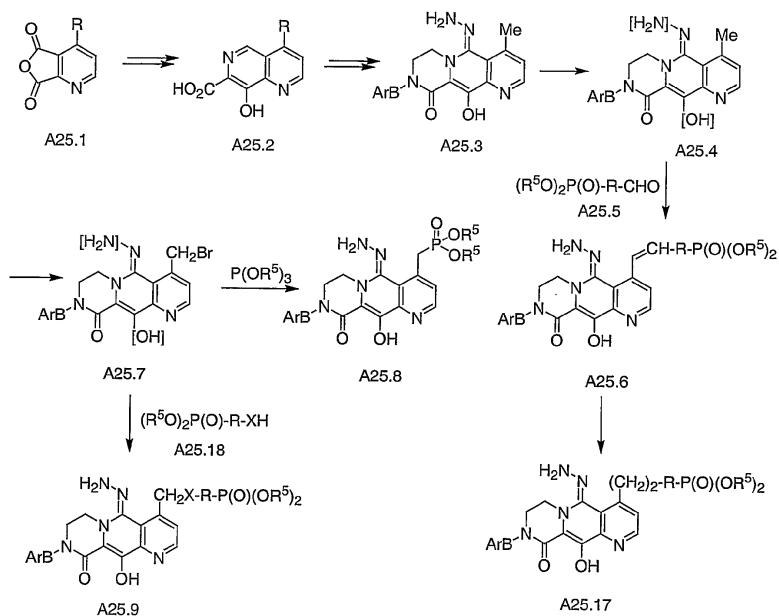
예컨대, 상기한 바와 같이 제조된 아세트산 7-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-10-히드라조노-4-메틸-8-옥소-6,7,8,10-테트라하이드로-5H-1,7-10a-트리아자-안트라센-9-일 에스테르 A25.10을 J. Org. Chem., 43, 2320, 1978에 설명된 바와 같이 1몰 당량의 무수프탈산과의 반응에 의해 프탈이미도 유도체로 전환시킨다. 보호된 생성물을 혼사를로로 에탄 중에서 N-브로모모숙신이미드와 반응시켜 브로모메틸 유도체 A25.12를 얻는다. 이 화합물을 과량의 트리알킬 포스파이트와 함께 120°C로 가열시켜 포스포네이트 A25.13을 얻는다. J. Org. Che., 43, 2320, 1978에 설명된 바와 같이 예컨대, 에탄올계 히드라진을 이용하여 탈보호시킴으로써, 포스포네이트 A25.14를 얻는다.

부가적인 실시예로서, 프탈이미도-보호된 메틸-치환된 트리사이클 A25.11을 디옥산 용액 중에서 디알킬 포르밀포스포네이트 A25.12 (Tet., 1994, 50, 10277) 및 리튬 테트라메틸 피페리다이드와 반응시켜 보호기를 제거한 후, 불포화 포스포네이트 A25.13을 얻는다. 이어서, 이중결합을 환원시켜 포화 유사체 A25.14를 얻는다.

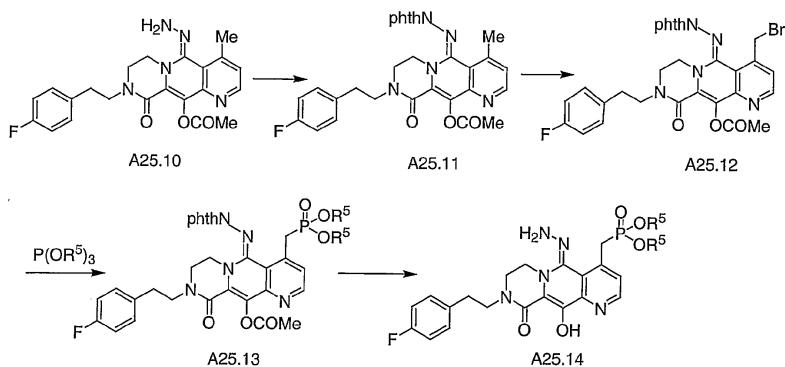
부가적인 실시예로서, 브로모메틸 유도체 A25.12를 아세토니트릴 용액 중에서 1몰 당량의 디알킬 2-머캅토프로필 포스포네이트 A25.15 (WO 007101) 및 디이소프로필에틸아미노와 반응시킨 다음 탈보호시켜, 포스포네이트 A25.16을 얻는다.

출발 물질 A25.10, A25.11 또는 A25.12 대신, 상이한 출발 물질 A25.4 및 A25.7, 및/또는 상이한 알데히드 A25.5 또는 알코올, 티올 또는 아민 A25.18을 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A25.6, A25.8, A25.9 및 A25.17을 얻는다.

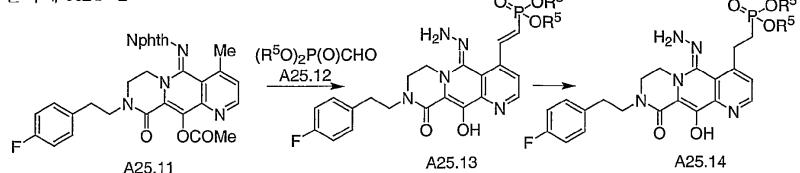
반응식 A25. 포스포네이트 IIIcc.
방법



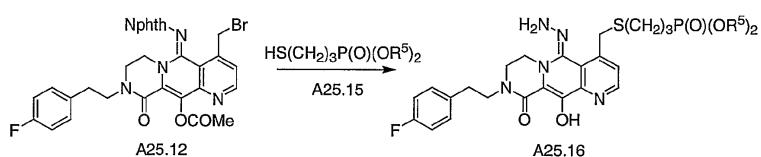
실시예 A25-1



실시예 A25-2



실시예 A25-3



중간체 포스포네이트 에스테르 IVaa의 제조.

반응식 A29 및 반응식 A30은 구조식 IVaa의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다.

반응식 A29는 포스포네이트가 아민 결합의 에테르, 티오에테르에 의해 부착되어 있는 화합물의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 반응식 1 및 실시예 2에 설명된 바와 같이, 치환된 숙신이미드 A29.1을 해테로시클릭 디에스테르 A29.2와 축합시킨 다음 보호시켜 트리시클릭 생성물 A29.3을 얻는다. 이어서, 소듐 보로하이드라이드를 이용하여 환원시킴으

로써 아미날 A29.4를 얻고, 이를, R기가 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 히드록시, 머캅토 또는 아미노-치환된 포스포네이트 A29.5와 산-촉매 반응시킨 다음 탈보호시켜, 에테르, 티오에테르 또는 아민 생성물 A29.6을 얻는다.

예컨대, 4-플루오로페닐시클로프로필아민 (J. Med. Chem., 1996, 39, 1485) 및 무수 숙신산으로부터 제조된 1-[2-(4-플루오로-페닐)-시클로프로필]-피롤리딘-2,5-디온 A29.7을 4,5-디카르보메톡시이속사졸 A29.8 (Chem. Ber., 97, 1414, 1964)과 반응시킨 다음 보호시켜 6-[2-(4-플루오로-페닐)-시클로프로필]-4,8-비스-메톡시메톡시-옥사졸로 [4,5-f]이소인돌-5,7-디온 A29.9를 얻는다. 소듐 보로하이드라이드를 환원시켜 아미날 A29.10을 얻고, 이를 디클로로메탄 중에서 디알킬 3-머캅토프로필 포스포네이트 A29.11 (WO 0077101) 및 트리플루오로아세트산과 반응시켜 포스포네이트 티오에테르 A29.12를 얻는다.

출발 물질 A29.7 및 A29.8 대신, 상이한 출발 물질 A29.1 및 A2.2 및/또는 상이한 포스포네이트 A29.5를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A29.6을 얻는다.

중간체 포스포네이트 에스테르 IVaa의 제조.

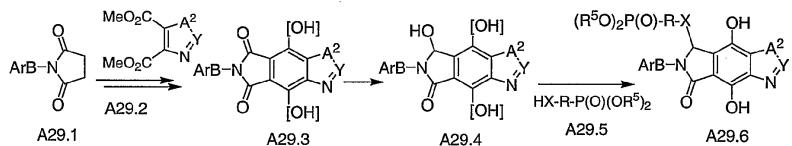
반응식 A30은 포스포네이트가 다양한 탄소 결합에 의해 부착되어 있는 구조식 IVaa의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 예컨대 반응식 1 및 실시예 2에 설명된 공정을 이용하여, 염기성 촉매 하에서, 디메틸 숙시네이트 A30.1을 헤테로시클릭 디에스테르 A30.2와 반응시킨 다음 폐놀계 히드록실기를 보호시켜 디에스테르 A30.3을 얻는다. 수성 디메톡시에탄 중에서 예컨대 1몰 당량의 수산화리튬과 반응시킴으로써 부분적으로 염기적으로 가수분해시켜 단기산(monoacid) A30.4를 얻는다. 카르복실산을 호몰로제이션시켜 대응하는 아세트산 A30.5를 얻는다. 이 변환은 아른트 아이스테르트 반응에 의해 수행한다. Advanced Organic Chemistry, Part B (F.A. Carey 및 R.J. Sundberg, Plenum, 2001, p.641) 및 Advanced Organic Chemistry, (J. Marsh, McGraw Hill, 1968, p. 809)에 설명된 이 공정에서는, 카르복실산을 산 클로라이드로 전환시키고, 이를 디아조메탄과 반응시켜 대응하는 디아조케톤을 얻는다. 알코홀계 용매 중에서 디아조케톤을 은-촉매된 울프 재배치시켜 아세트산 에스테르를 생산하고 이를 가수분해시켜 아세트산 A30.5를 얻는다. 이 물질을 아민 A30.6과 커플링시켜 아미드 A30.7을 얻는다. 예컨대 자일렌 중에서 환류시킴으로써, 후자의 화합물을 소듐 메톡사이드를 이용하여 염기-촉매된 열적 고리화반응시킴으로써, 고리화된 생성물 A30.8을 얻는다. 이 후자의 화합물을 상기와 같이 (반응식 A10), R기가 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴인 디알킬 브로모-치환된 포스포네이트 A30.9를 이용하여 알킬화시킨 다음 탈보호시켜 포스포네이트 A30.10을 얻는다.

예컨대, 디메틸 숙시네이트 및 메틸 1-메틸이미다졸-4,5-디카르복실레이트 A30.11 (Eqypt. J. Chem., 1985, 28, 139) 사이의 축합반응 후 폐놀계 히드록실기를 보호시켜, 4,7-비스-메톡시메톡시-1-메틸-1H-벤조이미다졸-5,6-디카르복실산 디메틸 에스테르 A30.12를 얻는다. 이어서, 부분적으로 가수분해시킴으로써 모노카르복실산 A30.13을 얻고, 이 화합물을 아른트 아이스테르트 호몰로제이션 처리하여 대응하는 아세트산 A30.14를 얻는다. 디시클로헥실 카르보디이미드의 존재 하에, 카르복실산을 시클로헥실메틸아민 A30.15와 커플링시켜 아미드 A30.16을 얻는다. 상기와 같이 고리화시켜 6-시클로헥실메틸-4,9-비스-메톡시메톡시-1-메틸-1,5,6,8-테트라히드로-1,3,6-트리아자시클로펜타[b]나프탈렌-7-온 A30.17을 얻는다. 이어서 이 생성물을 디옥산 용액 중에서 디알킬 브로모메틸 포스포네이트 A30.18 (Aldrich) 및 리튬 헥사메틸디실라자이드와 반응시킨 다음 탈보호시켜 포스포네이트 A30.19를 얻는다.

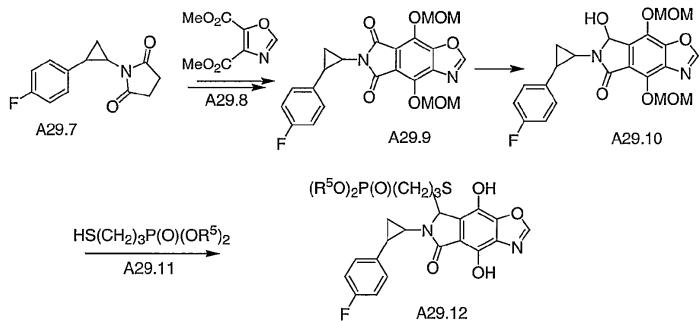
출발 물질 A30.1 및 A30.11 대신, 상이한 출발 물질 A30.1 및 A30.2 및/또는 상이한 포스포네이트 A30.9를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A30.10을 얻는다.

반응식 A29. 포스포네이트 IVaa.

방법

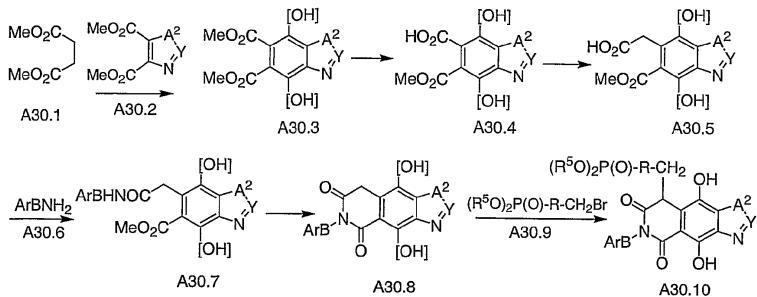


실시예 A29

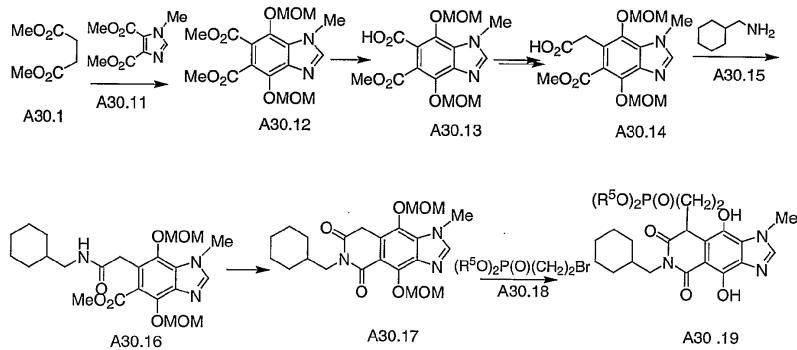


반응식 A30. 포스포네이트 IVaa.

방법



실시예 A30



중간체 포스포네이트 에스테르 IVbb의 제조.

반응식 A31 및 A32는 구조식 IVbb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 반응식 A31은 포스포네이트가 다양한 탄소 결합에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 이중 보호된 폐놀 A29.3을 선택적으로 탈보호시켜 폐놀 A31.1을 얻는다. 생성물을 트리플레이트 A31.2로 전환시키고, 이 물질을 반응식 48에 설명된 바와 같이 염기 존재 하에, R기가 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌, 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬 히드록시, 머캅토 또는 아미노-치환된 포스포네이트 A31.3과 반응시켜 치환 생성물 A31.4를 얻은 다음 이를 탈보호시켜 폐놀 A31.5를 얻는다.

예컨대, 2-나프틸메틸숙신이미드 A31.6을 디메틸 피리딘 4,5-디카르복실레이트 A31.7 (Chem. Ber., 1975, 108, 3877)과 반응시킨 다음 반응식 1 및 실시예 2에 설명된 바와 같이 분별 보호 및 트리플레이트 형성시켜, 트리플루오로-메

탄설폰산 7-나프탈렌-2-일메틸-6,8-디옥소-9-트리이소프로필실라닐옥시-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴나졸린-5-일 에스테르 A31.8을 얻는다. 이 화합물을 디클로로메탄 중에서 디알킬 3-히드록시페닐 포스포네이트 A31.9 (Aurora) 및 트리에틸아민과 반응시켜 포스포네이트 A31.10을 얻는다.

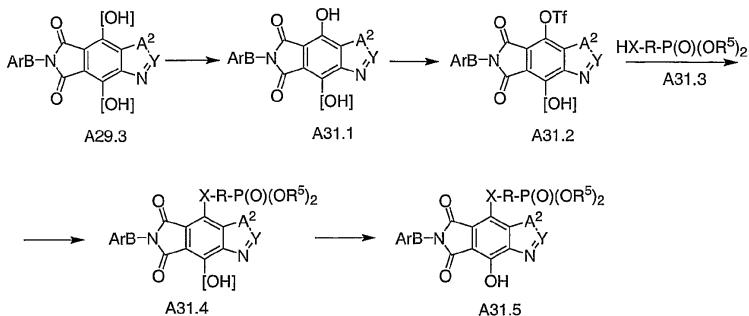
출발 물질 A31.6과 A31.7 대신, 상이한 출발 물질 A29.3 및/또는 상이한 포스포네이트 A31.3을 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A31.5를 얻는다.

반응식 A32는 포스포네이트가 에테르 결합에 의해 부착되어 있는 구조식 Vbb의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 염기성 조건 하에서 디메틸 숙시네이트 A32.1을 헤테로사이클릭 디카르복실산 에스테르 A32.2와 축합시켜 비시클릭 생성물 A32.3을 얻는다. 에스테르기를 가수분해시킨 후, 무수물을 형성한 다음 폐놀계 히드록실기를 선택적으로 보호시켜 생성물 A32.4를 얻는다. 이어서, 이 무수물을 치환된 히드라진 A32.5와 반응시켜 트리시클릭 생성물 A32.6을 얻는다. 이어서 선택적 탈보호화에 의해 폐놀 A32.7을 얻고, 이 화합물을 R기가 어시클릭 또는 시클릭 포화 또는 불포화 알킬렌 또는 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴 부분인 디알킬히드록시 치환된 포스포네이트와, 반응식 A6에 설명된 바와 같은 미挫노부 반응 조건 하에서 반응시킨 다음 탈보호시켜 폐놀 A32.9를 얻는다.

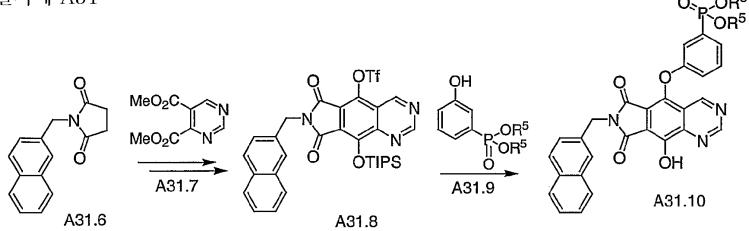
예컨대, 실시예 12와 유사한 공정에 따라, 디메틸 숙시네이트와 디메틸 1,3,4-트리아진-5,6-디카르복실레이트 32.10 간의 축합 반응 (J. Org. Chem., 23, 1931, 1958) 후 선택적 실릴화에 의해 6-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-10-트리이소프로필실라닐옥시-6,7-디히드로-1,2,4,6,7-펜타아자-안트라센-5,8-디온 A32.11이 얻어진다. 이 생성물을 테트라히드로퓨란 중에서 디알킬 히드록시에틸 포스폰에 1 트 32.12(Epsilon)과 반응시켜 디에틸 아조디카르복실레이트 및 트리페닐 포스핀을 얻고 이를 탈보호시켜 폐놀계 포스포네이트 A32.13을 얻는다.

출발 물질 A32.10 대신, 상이한 출발 물질 A32.2 및/또는 상이한 포스포네이트 32.8을 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응 생성물 A32.9를 얻는다.

반응식 A31. 포스포네이트 IVbb.
방법

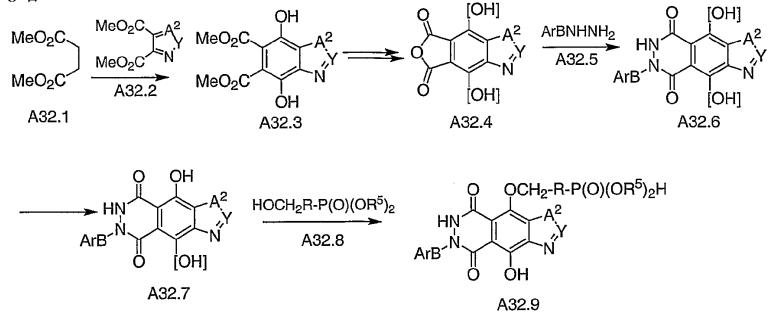


실시예 A31

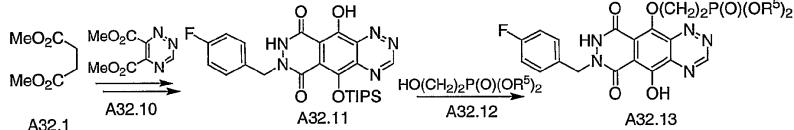


반응식 A32. 포스포네이트 IVbb.

방법



설시에 A32



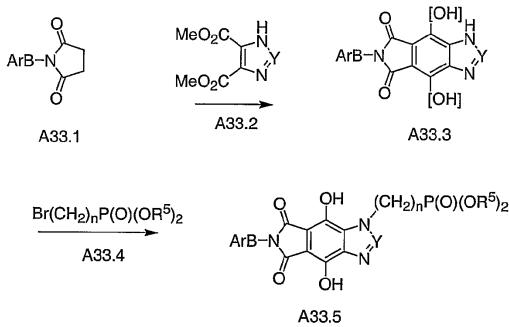
중간체 포스포네이트 에스테르 IVcc의 제조.

반응식 A33은 포스포네이트가 탄소 결합에 의해 부착되어 있는 구조식 IVcc의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 치환된 숙신이미드 A33.1을 헤테로시클릭 디에스테르 A33.2와 반응시킨 다음 보호시켜 비시클릭 생성물 A33.3을 얻는다. 생성물의 아미노기를 디알킬 브로모-치환된 포스포네이트 A33.4와의 반응에 의해 알킬화시켜 탈보호시킨 후 폐놀계 포스포네이트 A33.5를 얻는다.

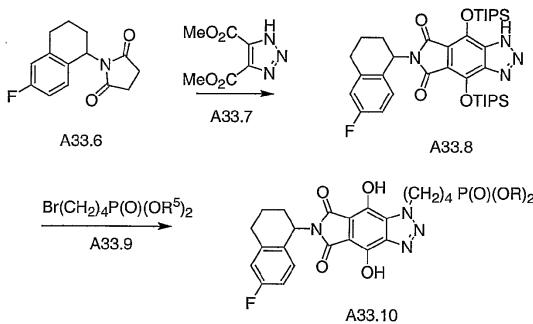
예컨대, 2-아미노-7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (미국특허 제5,538,988호) 및 무수 숙신산과의 반응에 의해 제조된 1-(6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-1-일)-피롤리딘-2,5-디온 A33.6을 디메틸 1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실레이트 A33.7 (Interchim)과 반응시킨 다음 폐놀계 히드록실기를 실릴화시켜 6-(6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-1-일)-4,8-비스-트리이소프로필실라닐옥시-1H-피롤로[3',4':4,5]벤조[1,2-d][1,2,3]트리아졸-5,7-디온 A33.8을 얻는다. 이 생성물을 디메틸포름아미드 용액 중에서 1몰 당량의 소듐 하이드라이드 및 디알킬 4-브로모부틸 포스포네이트 A33.9 (Syn., 1994, 9,909)와 반응시킨 다음 탈보호시켜 포스포네이트 A33.10을 얻는다.

출발 물질 A33.6 및 A33.7 대신 상이한 출발 물질 A33.1과 A33.2 및/또는 상이한 포스포네이트 A33.4를 사용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 A33.5를 얻는다.

반응식 A33. 포스포네이트 IVcc.
방법



실시 예 A33



포스포네이트 R-링크-P(O)(OR⁵)₂, R-링크-P(O)(OR⁵)(OH) 및 R-링크-P(O)(OH)₂의 상호전환.

반응식 A1-A33은 R⁵가 같거나 다른, 일반식 R-링크-P(O)(OR⁵)₂의 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한다.

포스포네이트 에스테르 Iaa-IVcc 또는 그의 전구체에 부착된 R⁵기들을 수립된 화학적 변환을 이용하여 변경할 수 있다. 포스포네이트의 상호전환 반응은 반응식 A34에 설명하였다. 반응식 A34에서 R기는 화합물 Iaa-IVcc 또는 그의 전구체에서 치환기 링크-P(O)(OR⁵)₂가 부착되어 있는 치환기를 나타낸다. R⁵기는 후술하는 공정을 이용하여, 전구체 화합물, 또는 에스테르 Iaa-IVcc를 이용함으로써 변경시킬 수 있다. 주어진 포스포네이트 변환에 이용되는 방법은 치환기 R⁵의 특성에 따라 다르다. 포스포네이트 에스테르의 방법 및 가수분해는 Organic Phosphorus Compounds, G.M. Kosolapoff, L. Maeir, 편, Wiley, 1976, p. 9ff에 설명되어 있다.

포스포네이트 디에스테르 A34.1을 대응하는 포스포네이트 모노에스테르 A34.2 (반응식 A34, 반응 1)로 전환시키는 것은 몇 가지 방법에 의해 수행가능하다. 예컨대, R⁵가 벤질과 같은 아르알킬기은 에스테르 A34.1은 J. Org. Chem., 1995, 60, 2946에 설명된 바와 같이, 디아자비시클로옥탄 (DABCO) 또는 퀴누클리딘과 같은 3급 유기 염기와 반응시킴으로써 모노에스테르 화합물 A34.2로 전환시킬 수 있다. 반응은 약 110°C에서 톨루엔이나 자일렌과 같은 불활성 탄화수소 용매 중에서 수행한다. R⁵가 폐닐과 같은 아릴기, 또는 알릴과 같은 알케닐기인 디에스테르 S34.1의 모노에스테르 A34.2로의 전환은, 수성 테트라하이드로퓨란 중 아세토니트릴 또는 수산화리튬 중에서 수성 수산화나트륨과 같은 염기로 처리함으로써 수행된다. R⁵기 중 하나는 벤질과 같은 아르알킬이고 다른 하나는 알킬인 포스포네이트 디에스테르 A34.1을, 예컨대 탄소 상 팔라듐 촉매를 이용하여, 수소첨가시킴으로써, R⁵가 알킬인 모노에스테르 A34.2로 전환시킬 수 있다. R⁵기가 두 개 모두 알릴과 같은 알케닐인 포스포네이트 디에스테르는, 예컨대, 알릴 카르복실레이트 절단을 위해, J. Org. Chem., 38, 3224, 1973에 설명된 공정을 이용함으로써, 필요에 따라 디아자비시클로옥탄 존재 하에 환류 하 수성 에탄올 중에서 클로로트리스(트리페닐포스핀)로듐 (윌킨슨 촉매)을 이용한 처리에 의해, R⁵가 알케닐인 모노에스테르 A34.2로 전환시킬 수 있다.

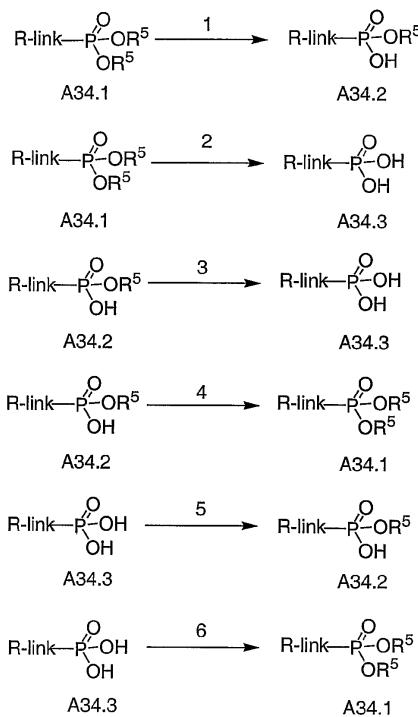
포스포네이트 디에스테르 A34.1 또는 포스포네이트 모노에스테르 A34.2를 대응하는 포스폰산 A34.3 (반응식 A34, 반응 2 및 3)으로 전환시키는 것은 J. Chem. Soc., Chem. Comm., 739, 1979에 설명된 바와 같이 디에스테르 또는 모노에

스테르를 트리메틸실릴 브로마이드와 반응시킴으로써 수행할 수 있다. 이 반응은 필요에 따라 비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드와 같은 실릴화제 존재 하에 주변 온도에서 예컨대 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 수행한다. R⁵가 벤질과 같은 아르알킬인 포스포네이트 모노에스테르 A34.2는 팔라듐 촉매를 이용하여 수소첨가시키거나 또는 디옥산과 같은 에테르계 용매 중에서 염화수소로 처리함으로써 대응하는 포스폰산 A34.3으로 전환시킬 수 있다. R⁵가 알릴과 같은 알케닐인 포스포네이트 모노에스테르 A34.2를 예컨대 Helv. Chem. Acta, 68, 618, 1985에 설명된 공정을 이용하여 15% 수성 아세토니트릴 또는 수성 에탄올과 같은 수성 유기 용매 중에서 월킨슨 촉매와 반응시킴으로써, 포스폰산 A34.3으로 전환시킬 수 있다. R⁵가 벤질인 포스포네이트 에스테르 A34.1의 팔라듐 촉매된 히드록세놀리시스는 J. Org. Chem., 24, 434, 1959에 설명되어 있다. R⁵가 페닐인 포스포네이트 에스테르 A34.1의 백금-촉매된 수소첨가 공정은 J. Am. Chem. Soc., 78, 2336, 1956에 설명되어 있다.

포스포네이트 모노에스테르 A34.2를 새로 도입된 R⁵기가 알킬, 아르알킬, 클로로에틸과 같은 할로알킬 또는 아르알킬인 포스포네이트 디에스테르 A34.1으로 전환시키는 것 (반응식 A34, 반응 4)은 커플링제 존재 하에, 기질 A34.2를 히드록시화합물 R⁵OH와 반응시키는 몇몇 반응에 의해 수행할 수 있다. 적절한 커플링제는 카르복실레이트 에스테르의 제조에 사용되는 것들로서, 디시클로헥실카르보디이미드와 같은 카르보디이미드 (이 경우 반응은 피리딘과 같은 염기성 유기 용매 중에서 수행하는 것이 바람직함), 또는 (벤조트리아졸-1-릴옥시)트리페놀리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PYBOP, Sigma) (이 경우 반응은 디이소프로필에틸아민과 같은 3급 유기 염기의 존재 하에 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매 중에서 수행함), 또는 알드리티올-2 (Aldrich) (이 경우 반응은 트리페닐포스핀과 같은 3급 포스핀 존재 하에 피리딘과 같은 염기성 용매 중에서 수행됨)을 들 수 있다. 또는, 포스포네이트 모노에스테르 A34.2를 디에스테르 A34.1로 전환시키는 것은 상기와 같이 (반응식 A6) 미挫노부 반응을 이용하여 수행할 수 있다. 트리페닐 포스핀과 같은 트리아릴포스핀 및 디에틸 아조디카르복실레이트 존재 하에 기질을 히드록시화합물 R⁵OH와 반응시킨다. 또는, 포스포네이트 모노에스테르 A34.2는 R⁵가 알케닐 또는 아르알킬인 할라이드 R⁵Br과 모노에스테르를 반응시킴으로써, 도입된 R⁵기가 알케닐 또는 아르알킬인 포스포네이트 디에스테르 A34.1로 변환시킬 수 있다. 알킬화 반응은 탄산세슘과 같은 염기 존재 하에 디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴과 같은 극성 유기 용매 중에서 수행한다. 또는, 포스포네이트 모노에스테르는 2단계 공정에 의해 포스포네이트 디에스테르로 변환될 수 있다. 제1공정에서는, 포스포네이트 모노에스테르 A34.2를 Organic Phosphorus Compounds, G.M. Kosolapoff, L. Maeir 편, Wiley, 1976, p. 17에 설명된 바와 같이, 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드 등과 반응시켜 클로로 유사체 RP(O)(OR⁵)Cl로 전환시키고, 이렇게 얻어진 생성물 RP(O)(OR⁵)Cl을 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에, 히드록시화합물 R⁵OH와 반응시켜, 포스포네이트 디에스테르 A34.1을 얻는다.

포스폰산 R-링크-P(O)(OH)₂는 성분 R⁵OH 또는 R⁵Br을 단지 1몰 비율만으로 사용한 것을 제외하고, 포스포네이트 디에스테르 R-링크-P(O)(OR⁵)₂ A34.1의 제조에 사용된 상기 방법에 의해, 포스포네이트 모노에스테르 RP(O)(OR⁵)(OH) (반응식 A34, 반응 5)로 전환될 수 있다. 포스폰산 R-링크-P(O)(OH)₂ A34.3은 알드리티올-2-(Aldrich) 및 트리페닐포스핀과 같은 커플링제의 존재 하에, 히드록시화합물 R⁵OH과 커플링 반응시킴으로써 포스포네이트 디에스테르 R-링크-P(O)(OR⁵)₂ A34.1 (반응식 A34, 반응 6)으로 변환시킬 수 있다. 이 반응은 피리딘과 같은 염기성 용매 중에서 수행한다. 또는, 약 70°C에서 피리딘 중 예컨대 디시클로헥실카르보디이미드를 이용하느 커플링 반응에 의해, 포스폰산 A34.3을 R⁵가 아릴인 포스폰산 에스테르 A34.1로 변환시킬 수 있다. 포스폰산을 탄산세슘과 같은 염기 존재 하, 환류 온도 하에서 아세토니트릴 용액과 같은 극성 유기 용매 중에서 알케닐 브로마이드 R⁵Br과 반응시켜, 포스폰산 에스테르 A34.1을 얻는다.

반응식 A34

카르보알콕시-치환된 포스포네이트 비스아미데이트, 모노아미데이트, 디에스테르 및 모노에스테르의 제조

포스폰산을 아미데이트와 에스테르로 변환시키는데 몇 가지 방법을 사용할 수 있다. 일군의 방법에서는, 포스폰산을 포스포릴 클로라이드와 같은 분리된 활성화 중간체로 전환시키거나 또는 포스폰산을 아민 또는 히드록시 화합물과의 반응을 위해 *in situ*로 활성화시킨다.

포스폰산을 포스포릴 클로라이드로 전환시키는 것은 예컨대 J. Gen. Chem. USSR, 1983, 53, 480, Zh. Obschei Khim., 1958, 28, 1063, 또는 J. Org. Chem., 1994, 116, 3251 또는 J. Org. Chem., 1994, 59, 6144에 설명된 바와 같이 티오닐 클로라이드와의 반응에 의해 수행하거나, 또는 J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3251 또는 J. Org. Chem., 1994, 59, 6144에 설명된 바와 같이 옥살릴 클로라이드와의 반응에 의해하거나, 또는 J. Org. Chem., 2001, 66, 329 또는 J. Med. Chem., 1995, 38, 1372에 설명된 바와 같이 오염화인과의 반응에 의해 수행할 수 있다. 이어서, 얻어진 포스포릴 클로라이드를 염기 존재 하에 아민 또는 히드록시 화합물과 반응시켜 아미데이트 또는 에스테르 생성물을 얻는다.

포스폰산을 J. Chem., Soc., Chem. Comm., 1991, 312 또는 뉴클레오사이드 Nucleotides 2000, 19, 1885에 설명된 바와 같이 카르보닐 디이미다졸과의 반응에 의해, 활성화 이미다졸릴 유도체로 전환시킨다. 활성화 설포닐옥시 유도체는 포스폰산을, J. Med. Chem. 1995, 38, 4958에 설명된 바와 같이 트리클로로메틸설포닐 클로라이드와 반응시키거나, 또는 Tet. Lett., 1996, 7857, 또는 Bioorg. MEd. CChem. Lett., 1998, 8, 663에 설명된 바와 같이, 트리이소프로필벤젠설포닐 클로라이드와 반응시킴으로써 얻는다. 이어서, 활성화된 설포닐옥시 유도체를 아민 또는 히드록시 화합물과 반응시켜 아미데이트 또는 에스테르를 얻는다.

또는, 포스폰산과 아민 또는 히드록시 반응물들을 디이미드 커플링제의 존재 하에 결합시킨다. 디시클로헥실 카르보디이드 존재 하에서의 커플링 반응에 의한 포스폰 아미데이트와 에스테르의 제조는 예컨대 J. Chem., Soc., Chem. Comm., 1991, 312 또는 J. Med. Chem., 1980, 23, 1299 또는 Coll. Czech. Chem. Comm., 1987, 52, 2792에 설명되어 있다. 포스폰산의 활성화 및 커플링을 위한 에틸 디메틸아미노프로필 카르보디이미드의 사용은 Tet. Lett., 2001, 42, 8841 또는 뉴클레오사이드 Nucleotides, 2000, 19, 1885에 설명되어 있다.

부가적인 몇 가지 커플링 시약이 포스폰산으로부터 아미데이트 및 에스테르를 제조하는데 설명되었다. 이들 시약으로는 J. Org. Chem., 1995, 60, 5214, 및 J. Med. Chem., 1997, 40, 3842에 설명된 바와 같은 알드리티올-2 및 PYBOP 및 BOP, J. Med. Chem., 1996, 39, 4958에 설명된 바와 같은 메시틸렌-2-설포닐-3-니트로-1,2,4-트리아졸(MSNT), J. Org. Chem., 1984, 49, 1158에 설명된 바와 같은 디페닐포스포릴 아자이드, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 1013

에 설명된 바와 같은 1-(2,4,6-트리아이소프로필벤젠설포닐-3-니트로-1,2,4-트리아졸 (TPSNT), Tet. Lett., 1996, 37, 3997에 설명된 바와 같은 브로모트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BroP), 뉴클레오사이드 Nucleotides 1995, 14, 871에 설명된 바와 같은 2-클로로-5,5-디메틸-2-옥소-1,3,2-디옥사포스파닌, 및 J. Med. Chem., 1988, 31, 1305에 설명된 바와 같은 디페닐 클로로포스페이트를 들 수 있다.

포스폰산은 트리아릴 포스핀 및 디알킬 아조디카르복실레이트 존재 하에 포스폰산 및 아민 또는 히드록시 반응물을 결합시키는 미코노부 반응에 의해 아미데이트와 에스테르로 전환된다. 이 공정은 Org. Lett., 2001, 3, 643 또는 J. Med. Chem., 1997, 40, 3842에 설명되어 있다.

포스폰계 에스테르는 적절한 염기 존재 하에서 포스폰산과 할로 화합물간의 반응에 의해서도 얻어진다. 이 방법은 예컨대, Anal. Chem., 1987, 59, 1056, 또는 J. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 1993, 19, 2303, 또는 J. Med. Chem., 1995, 38, 1372, 또는 Tet. Lett., 2002, 43, 1161에 설명되어 있다.

반응식 1-5는 포스포네이트 에스테르와 포스폰산을 카르보알콕시-치환된 포스포로비스아미데이트 (반응식 1), 포스포로아미데이트 (반응식 2), 포스포네이트 모노에스테르 (반응식 3) 및 포스포네이트 디에스테르 (반응식 4)로 전환시키는 것을 설명한다.

반응식 1은 포스포네이트 디에스테르 1.1을 포스포로비스아미데이트 1.5로 전환시키는 다양한 방법을 설명한다. 전술한 바와 같이 제조된 디에스테르 1.1을 모노에스테르 1.2 또는 포스폰산 1.6으로 가수분해시킨다. 이러한 변환에 이용된 방법들은 상기에 설명되어 있다. 모노에스테르 1.2를 R²가 H 또는 알킬이고 R⁴기가 예컨대, CHCH₃, CHPR^I, CH(CH₂Ph), CH₂CH(CH₃) 등과 같은 알킬렌 부분이거나, 천연 또는 변형된 아미노산 중에 존재하는 기이고, R⁵기는 알킬인 아미노에스테르 1.9와의 반응에 의해 모노아미데이트 1.3으로 전환시킨다. 반응물들을 필요에 따라 히드록시벤즈트리아졸과 같은 활성화제의 존재 하에, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3575에 설명된 바와 같이 디시클로헥실 카르보디이미드와 같은 카르보디이미드와 같은 커플링제 존재 하에 결합시켜 아미데이트 생성물 1.3을 얻는다. 아미데이트-형성 반응은 또한 J. Org. Chem., 1995, 60, 5214에 설명된 바와 같은 BOP, 알드리티올, PYBOP 및 아미드 및 에스테르 제조시 사용되는 유사한 커플링제와 같은 커플링제 존재 하에서도 수행된다. 또는, 반응물 1.2와 1.9는 미코노부 반응에 의해 모노아미데이트 1.3으로 변환된다. 미코노부 반응에 의한 아미데이트의 제조는 J. Med. Che., 1995, 38, 2742에 설명되어 있다. 동물량의 반응물들을 트리아릴 포스핀과 디알킬 아조디카르복실레이트 존재 하에 테트라히드로퓨란과 같은 불활성 용매 중에서 결합시킨다. 이렇게 얻어진 모노아미데이트 에스테르 1.3을 아미데이트 포스폰산 1.4으로 변환시킨다. 가수분해 반응에 사용된 조건은 전술한 바와 같이 R¹기의 특성에 따라 달라진다. 포스폰산 아미데이트 1.4를 상기와 같이 아미노에스테르 1.9와 반응시켜, 아미노 치환기들이 서로 같거나 다른, 비스아미데이트 생성물 1.5를 얻는다.

이 공정의 한가지 예를 반응식 1, 실시예 1에 나타내었다. 이 공정에서는, J. Org. Chem., 1995, 60, 2946에 설명된 바와 같이, 디벤질 포스포네이트 1.14를 톨루엔 중에서 디아자비시클로옥坦 (DABCO)와 반응시켜 모노벤질 포스포네이트 1.15를 얻는다. 이어서, 생성물을 피리딘 중에서 동물량의 에틸 알라니네이트 1.16 및 디시클로헥실 카르보디이미드와 반응시켜 아미데이트 생성물 1.17을 얻는다. 이어서, 예컨대 팔라듐 촉매를 이용하여 히드로게놀리시스에 의해 벤질기를 제거하여 단기산 생성물 1.18을 얻는다. 이 화합물을 J. Med. Chem., 1995, 38, 2742에 설명된 바와 같이 에틸 류시네이트 1,19, 트리페닐 포스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트와 미코노부 반응으로 반응시켜, 비스아미데이트 생성물 1.20을 얻는다.

에틸 류시네이트 1.19 또는 에틸 알라니네이트 1.16 대신 상이한 아미노에스테르 1.9를 사용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 1.5를 얻는다.

또는, 상기한 커플링 반응을 이용하여 포스폰산 1.6을 비스아미데이트 1.5로 전환시킨다. 반응을 1단계 공정으로 수행하거나 (이 경우, 생성물 1.5 중에 존재하는 질소 관련 치환기들은 서로 동일함), 또는 2 단계 공정으로 수행한다 (이 경우, 질소 관련 치환기들은 서로 다를 수 있다).

이 방법의 일례는 반응식 1, 실시예 2이다. 이 공정에서는, 예컨대 J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1991, 1063에 설명된 바와 같이 포스폰산 1.6을 피리딘 용액 중에서 과량의 에틸 페닐알라니네이트 1.21 및 디시클로헥실 카르보디이미드와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 1.22를 얻는다.

에틸 폐닐알라니네이트 대신 상이한 아미노에스테르 1.9를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용함으로써, 대응 생성물 1.5를 얻는다.

또 다른 구체예에서는, 포스폰산 1.6을 Lv가 클로로, 이미다졸릴, 트리이소프로필벤젠설포닐옥시 등과 같은 이탈기인 모노 또는 비스-활성화된 유도체 1.7로 전환시킨다. 포스폰산을 클로라이드 1.7 ($Lv=Cl$)로 전환시키는 것은 Organic Phosphorus Compounds, G.M. Kosolapoff, L. Maeir 편, Wiley, 1976, p. 17에 설명된 바와 같이 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드 등과의 반응에 의해 수행된다. 포스폰산을 모노이미다졸리드 1.7 ($Lv=이미다졸릴$)로 전환시키는 것은 J. Med. Chem., 2002, 45, 1284 및 J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312에 설명되어 있다. 또는, 뉴클레오사이드s and Nucleotides, 2000, 10, 1885에 설명된 바와 같이, 트리이소프로필벤zen설포닐 클로라이드와의 반응에 의해 활성화시킨다. 이어서 활성화된 생성물을 염기 존재 하에 아미노에스테르 1.9와 반응시켜 비스아미데이트 1.5를 얻는다. 반응을 1단계로 수행하거나 (이 경우 생성물 1.5 중에 존재하는 질소 치환기들은 동일함) 또는 중간체 1.11을 경유하여 2 단계로 수행한다 (이 경우, 질소 치환기들은 서로 다를 수 있다).

이들 방법들을 반응식 1, 실시예 3 및 실시예 5에 예시하였다. 반응식 1, 실시예 3에 설명된 방법에서는, 포스폰산 1.6을 Zh. Obschei Khim., 1958, 28, 1063에 설명된 바와 같이 10몰 당량의 티오닐 클로라이드와 반응시켜 디클로로 화합물 1.23을 얻는다. 이 생성물을 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하, 아세토니트릴과 같은 극성 비양자성 용매 중 환류 온도 하에서 부틸 세리네이트 1.24와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 1.25를 얻는다.

부틸 세리네이트 1.24 대신, 상이한 아미노에스테르 1.9를 사용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용함으로서, 대응 생성물 1.5를 얻는다.

반응식 1, 실시예 5에 설명된 공정에서는, 포스폰산 1.6을 J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1991, 312에 설명된 바와 같이, 카르보닐 디이마졸과 반응시켜 이미다졸리드 1.32를 얻는다. 생성물을 주변 온도에서 아세토니트릴 용액 중 1몰 당량의 에틸 알라니네이트 1.33과 반응시켜 모노치환된 생성물 1.34를 얻는다. 이어서, 후자의 화합물을 카르보닐 디이마졸과 반응시켜 활성화된 중간체 1.35를 얻고, 이를 동일 조건 하에서, 에틸 N-메틸알라니네이트 1.33a와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 1.36을 얻는다.

에틸 알라니네이트 1.33 또는 에틸 N-메틸알라니네이트 1.33a 대신 상이한 아미노에스테르 1.9를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 1.5를 얻는다.

중간체 모노아미데이트 1.3은 전술한 공정을 이용하여, 모노에스테르 1.2를 먼저 Lv가 할로, 이미다졸릴 등과 같은 이탈기인 활성화 유도체 1.8로 전환시킴으로써, 모노에스테르 1.2로부터 제조하기도 한다. 이어서, 생성물 1.8을 피리딘과 같은 염기 존재 하, 아미노에스테르 1.9와 반응시켜 중간체 모노아미데이트 생성물 1.3을 얻는다. 이 후자의 화합물을 R¹기를 제거하고 생성물을, 상기와 같이 아미노에스테르 1.9와 커플링시킴으로써 비스아미데이트 1.5를 얻는다.

포스폰산을 클로로 유도체 1.26으로 전환시킴으로써 활성화시키는 이 공정의 일례는 반응식 1, 실시예 4에 도시되어 있다. 이 공정에서는, 포스폰 모노벤질 에스테르 1.15를 디클로로메탄 중에서 Tet. Let., 1994, 35, 4097에 설명된 바와 같이, 티오닐 클로라이드와 반응시켜, 포스포릴 클로라이드 1.26을 얻는다. 이어서, 이 생성물을 주변 온도에서 아세토니트릴 용액 중, 1몰 당량의 에틸 3-아미노-2-메틸프로피오네이트 1.27과 반응시켜 모노아미데이트 생성물 1.28을 얻는다. 후자의 화합물을 에틸아세테이트 중에서 탄소상 5% 팔라듐 촉매를 이용하여 수소첨가시킴으로써 단기산 생성물 1.29를 얻는다. 생성물을 테트라하이드로퓨란 중에서 동물량의 부틸 알라니네이트 1.30, 트리페닐 포스핀, 디에틸아조디카르복실레이트 및 트리에틸아민을 이용하여 미코노부 커플링 공정으로 처리하여 비스아미데이트 생성물 1.31을 얻었다.

에틸 3-아미노-2-메틸프로피오네이트 1.27 또는 부틸 알라니네이트 1.30 대신 상이한 아미노에스테르 1.9를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응 생성물 1.5를 얻는다.

활성화된 포스폰산 유도체 1.7은 또한 디아미노 화합물 1.10을 경유하여 비스아미데이트 1.5로 전환시킨다. 포스포릴 클로라이드와 같은 활성화된 포스폰산 유도체를 암모니아와의 반응에 의해, 대응하는 아미노 유사체 1.10으로 전환시키는 것은, Organic Phosphorus Compounds, G.M. Kosolapoff, L. Maeir, 편, Wiley, 1976에 설명되어 있다. 디아미노 화합물 1.10을 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기 용매 중, 디메틸아미노피리딘 또는 포타슘 카보네이트와 같은 염기 존재 하에 높은 온도에서 할로에스테르와 반응시킴으로서, 비스아미데이트 1.5를 얻는다.

이 공정의 일례를 반응식 1, 실시예 6에 나타내었다. 이 방법에서는, 디클로로포스포네이트 1.23을 암모니아와 반응시켜 디아미드 1.37을 얻는다. 반응은 수성, 수성 알코올성 또는 알코올성 용액 중에서 환류 온도에서 수행한다. N-메틸파롤리 디논과 같은 극성 유기 용매 중, 약 150°C에서, 탄산칼륨과 같은 염기 존재 하에, 임의로 촉매량의 요오드화칼륨 존재 하에서, 얻어진 디아미노 화합물을 2몰 당량의 에틸 2-브로모-3-메틸부티레이트 1.38과 반응시킴으로써 비스아미데이트 생성물 1.39를 얻는다.

에틸 2-브로모-3-메틸부티레이트 1.38 대신 상이한 할로에스테르 1.12를 사용한 것을 제외하고, 상기 공정을 이용하여 대응하는 생성물 1.5를 얻는다.

반응식 1에 나타낸 공정들은 또한 아미노에스테르 부분이 상이한 관능기를 갖는 비스아미데이트의 제조에도 적용가능하다. 반응식 1, 실시예 7은 티로신으로부터 유도된 비스아미데이트의 제조를 설명한다. 이 공정에서는 실시예 5에 설명된 바와 같이, 모노이미다졸리드 1.32를 프로필 티로시네이트 1.40과 반응시켜, 모노아미데이트 1.41을 얻는다. 생성물을 카르보닐 디이미다졸과 반응시켜 이미다졸리드 1.42를 얻고, 이 물질을 추가 몰 당량의 프로필 티로시네이트와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 1.43을 얻는다.

프로필 티로시네이트 1.40 대신, 상이한 아미노에스테르 1.9를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용함으로써, 대응 생성물 1.5를 얻는다. 상기 공정의 두 단계를 통해 사용된 아미노에스테르들은 같거나 다를 수 있으므로, 같거나 다른 아미노 치환기를 갖는 비스아미데이트가 제조된다.

반응식 2는 포스포네이트 모노아마 | 데이트의 제조 방법을 설명한다.

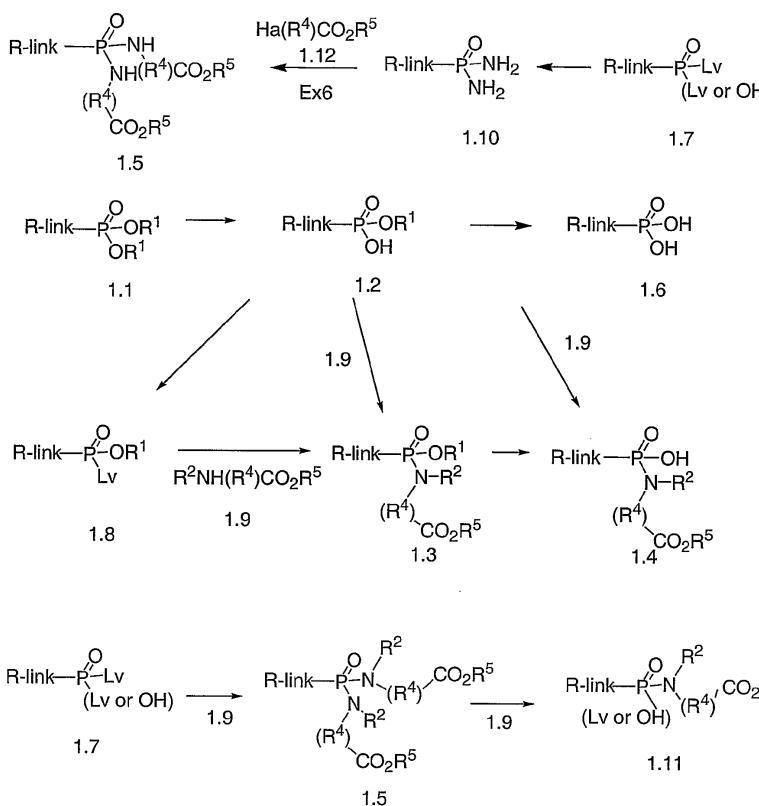
한가지 방법에서, 포스포네이트 모노에스테르 1.1을 반응식 1에 설명된 바와 같이, 활성화 유도체 1.8로 전환시킨다. 이 화합물을 상기와 같이, 염기 존재 하에 아미노에스테르 1.9와 반응시켜 모노아미데이트 생성물 2.1을 얻는다.

이 공정을 반응식 2, 실시예 1에 도시한다. 이 방법에서는, J. Gen. Chem. USSr., 1983, 32, 367에 설명된 바와 같이, 모노페닐 포스포네이트 2.7을 예컨대 티오닐 클로라이드와 반응시켜 클로로 생성물 2.8을 얻는다. 이 생성물을 반응식 1에 설명된 바와 같이, 에틸 알라니네이트 2.9와 반응시켜 아미데이트 2.10을 얻는다.

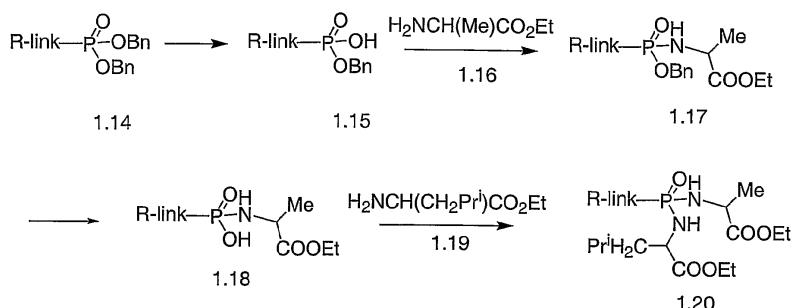
에틸 알라니네이트 2.9 대신, 상이한 아미노에스테르 1.9를 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응 생성물 2.1을 얻는다.

도는, 포스포네이트 모노에스테르 1.1을 반응식 1에 설명된 바와 같이 아미노에스테르 1.9와 커플링시켜 아미데이트 2.1을 얻는다. 이어서, 필요한 경우, R¹ 치환기를 초기 절단시켜 포스폰산 2.2를 얻는다. 이 변환 공정은 R¹기의 특성에 따라 달라지며, 상기 설명한 바와 같다. 아민과 포스폰산을 커플링시키기 위해 반응식 1에 설명된 것과 동일한 커플링 공정 (카르보디이미드, 알드리티올-2, PYBOP, 미코노부 반응 등)에 따라, 포스폰산을 R³가 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬 등인 히드록시 화합물 R³OH과의 반응에 의해, 에스테르 아미데이트 생성물 2.3으로 변환시킨다.

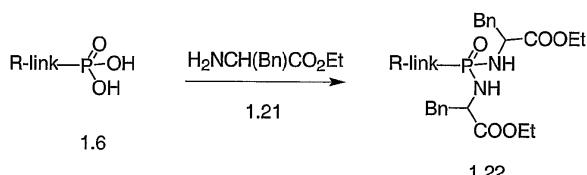
반응식 1



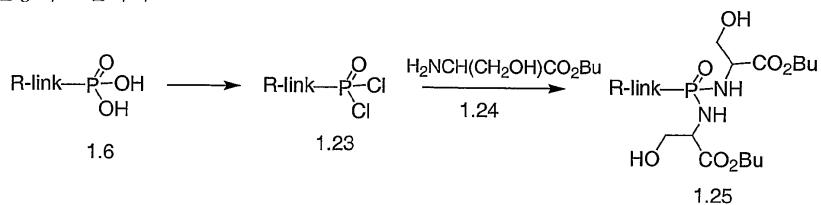
반응식 1 실시예 1



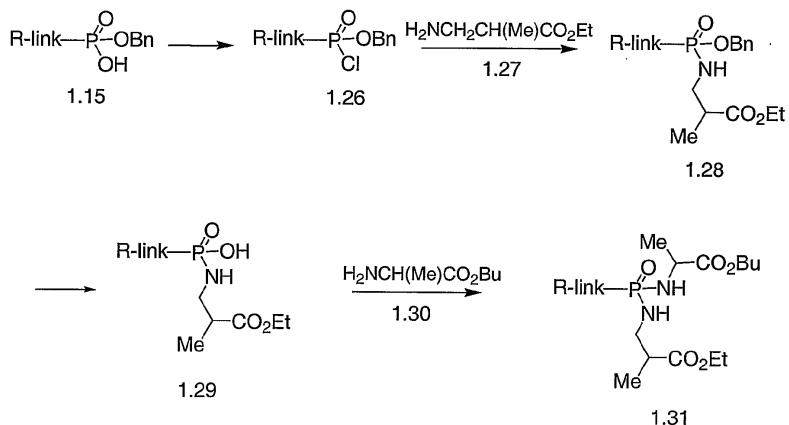
반응식 1 실시예 2



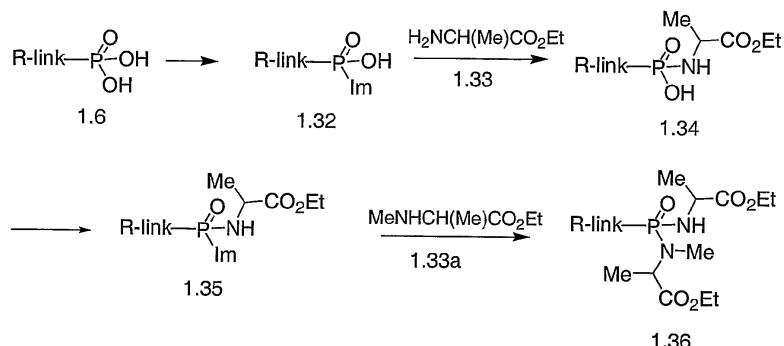
반응식 1 실시예 3



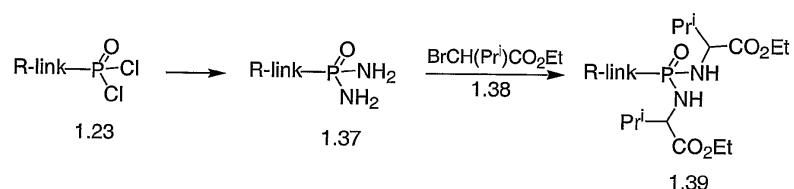
반응식 1 실시예 4



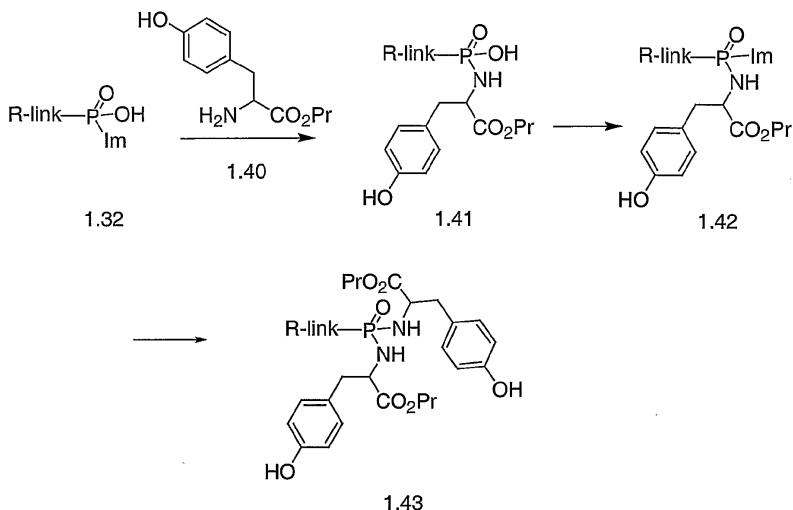
반응식 1 실시예 5



반응식 1 실시예 6



반응식 1 실시예 7



반응식 2, 실시예 2 및 3에 이 방법을 예시한다. 실시예 2에 도시된 시퀀스에서는, 모노벤질 포스포네이트 2.11을 상기한 방법들 중 한가지를 이용하여, 에틸 알라니네이트와의 반응에 의해 모노아미데이트 2.12로 변환시킨다. 이어서, 벤질기를 탄소 촉매 상 5% 팔라듐을 이용하여 에틸아세테이트 용액 중에서 촉매적으로 수소첨가함으로서 제거하여, 포스폰산 아미데이트 2.13을 얻는다. 이 생성물을 Tet. Lett., 2001, 42, 8841에 설명된 바와 같이, 주변 온도에서 디클로로메탄 용액 중, 동물량의 1-(디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 및 트리플루오로에탄을 2.14와 반응시킴으로써 아미데이트 에스테르 2.15를 얻는다.

반응식 2, 실시예 3에 도시된 시퀀스에서, 모노아미데이트 2.13을 주변 온도에서 테트라히드로퓨란 용액 중, 동물량의 디시클로헥실 카르보디이미데이트 및 4-히드록시-N-메틸피페리딘 2.16과 커플링시켜, 아미데이트 에스테르 생성물 2.17을 얻는다.

에틸 알라니네이트 생성물 2.12 대신, 상이한 단기산 2.2를 이용하고, 트리플루오로에탄을 2.14 또는 4-히드록시-N-메틸피페리딘 2.16 대신, 상이한 히드록시 화합물 R³OH를 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응 생성물 2.3을 얻는다.

또는, 활성화된 포스포네이트 에스테르 1.8을 암모니아와 반응시켜 아미데이트 2.4를 얻는다. 이어서, 이 생성물을 반응식 1에 설명된 바와 같이, 염기 존재 하에 할로에스테르 2.5와 반응시켜 아미데이트 생성물 2.6을 얻는다. 적절한 경우, R¹ 기의 특성을 상기 공정을 이용하여 변경시킴으로써, 생성물 2.3을 얻는다. 이 방법을 반응식 2, 실시예 4에 설명한다. 이 시퀀스에서는, 반응식 1에 설명된 바와 같이, 모노페닐 포스포릴 클로라이드 2.18을 암모니아와 반응시켜 아미노 생성물 2.19를 얻는다. 이어서 이 물질을 170°C에서 N-메틸피롤리디논 용액 중에서 부틸 2-브로모-3-페닐프로피오네이트 2.20 및 탄산칼륨과 반응시켜, 아미데이트 생성물 2.21을 얻는다.

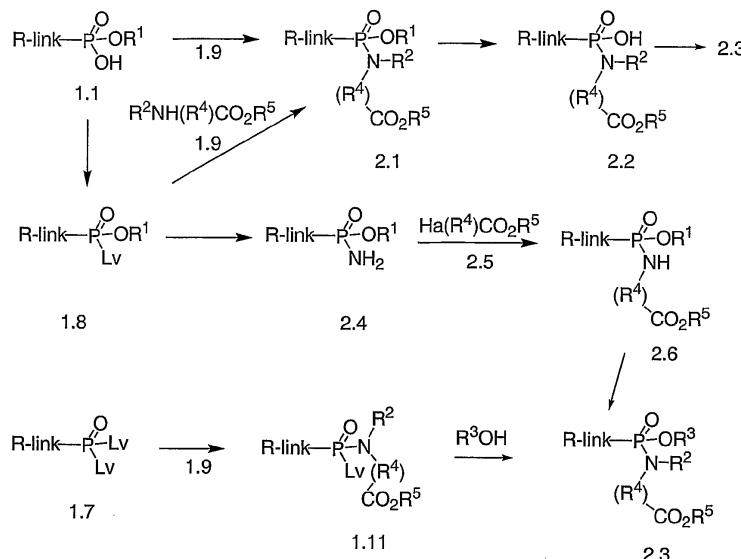
부틸 2-브로모-3-페닐프로피오네이트 2.20 대신, 상이한 할로에스테르 2.5를 사용한 것을 제외하고 이들 공정을 이용하여, 대응 생성물 2.6을 얻는다.

모노아미데이트 생성물 2.3은 또한 이중 활성화된 포스포네이트 유도체 1.7로부터도 제조된다. 이 공정에서는, Synlett., 1998, 1, 73에 설명된 바와 같이, 그 예시물을 제한량의 아미노에스테르 1.9와 반응시켜 모노-치환된 생성물 1.11을 얻는다. 후자의 화합물을 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기 용매 중에서, 디이소프로필에틸아민과 같은 염기 존재 하에, 히드록시 화합물 R³OH와 반응시켜, 모노아미데이트 에스테르 2.3을 얻는다.

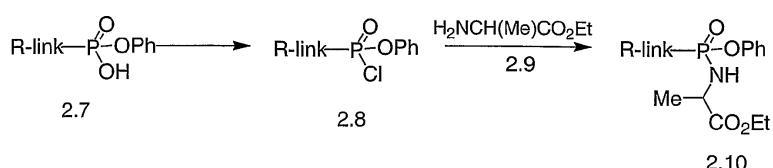
이 방법을 반응식 2, 실시예 5에 설명하였다. 이 방법에서, 포스포릴 디클로로라이드 2.22를 디클로로메탄 용액 중에서, 1 몫 당량의 에틸 N-메틸 티로시네이트 2.23 및 디메틸아미노피페리딘과 반응시켜, 모노아미데이트 2.24를 얻는다. 이 생성물을 탄산 칼륨을 함유하는 디메틸포름아미드 중에서 페놀 2.25와 반응시켜 에스테르 아미데이트 생성물 2.26을 얻는다.

에틸 N-메틸 티로시네이트 2.23 또는 폐놀 2.25 대신 아미노에스테르 1.9 및/또는 히드록시 화합물 R³OH를 이용한 것을 제외하고 이 공정을 이용하여, 대응 생성물 2.3을 얻는다.

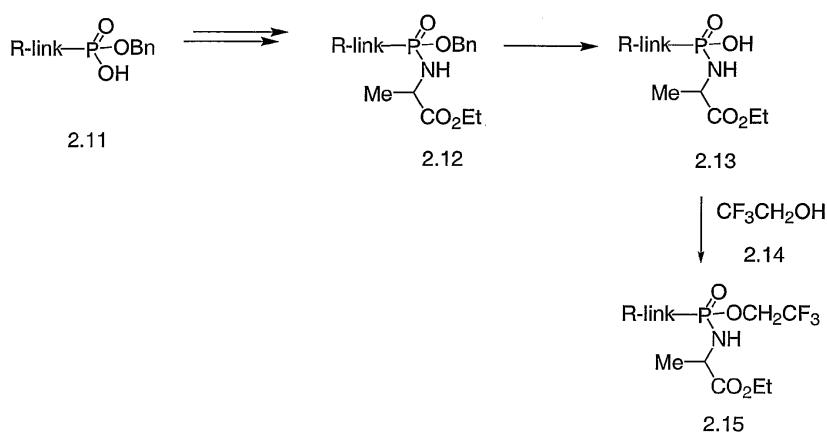
반응식 2



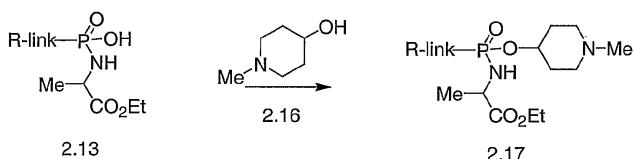
반응식 2 실시예 1



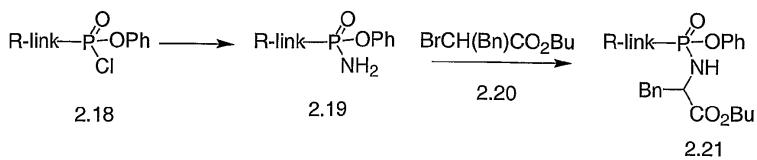
반응식 2 실시예 2



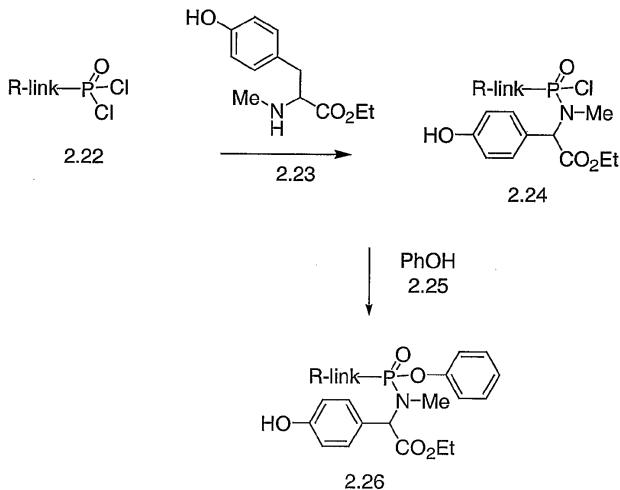
반응식 2 실시예 3



반응식 2 실시예 4



반응식 2 실시예 5



반응식 3은 에스테르기들 중 하나가 카르보알콕시 치환기를 포함하는 카르보알콕시-치환된 포스포네이트 디에스테르의 제조 방법을 설명한다.

한 공정에서, 상기와 같이 제조된 포스포네이트 모노에스테르 1.1을 상기한 방법들 중 하나를 이용하여, R⁴기와 R⁵기가 반응식 1에 설명된 바와 같은, 히드록시에스테르 3.1과 커플링시킨다. 예컨대, 동물량의 반응물들을 디시클로헥실 카르보디이미드와 같은 카르보디이미드 존재 하에 Aust. J. Chem., 1963, 609에 설명된 바와 같이, Tet. 1999, 55, 12997에 설명된 바와 같이 임의로 디메틸아미노페리딘 존재 하에, 커플링시킨다. 반응을 주변 온도에서, 불활성 용매 중에서 수행한다. 이 공정은 반응식 3, 실시예 1에 도시되어 있다. 이 방법에서는, 모노페닐 포스포네이트 3.9를 디클로로메탄 용액 중에서 디시클로헥실 카르보디이미드 존재 하에 에틸 3-히드록시-2-메틸프로피오네이트 3.10과 커플링시켜 포스포네이트 혼합된 디에스테르 3.11을 얻는다.

에틸 3-히드록시-2-메틸프로피오네이트 3.10 대신 상이한 히드록시에스테르 3.1을 이용하는 것을 제외하고, 이 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 3.2를 얻는다.

포스포네이트 모노에스테르 1.1을 혼합된 디에스테르 3.2로 전환시키는 것은 Org. Lett., 2001, 643에 설명된 바와 같이, 히드록시에스테르 3.1을 이용하는 미쯔노부 커플링 반응에 의해서도 수행 가능하다. 이 방법에서는, 반응물 1.1과 3.1을 테트라하이드로퓨란과 같은 극성 용매 중에서 트리아릴포스핀 및 디알킬 아조디카르복실레이트 존재 하에 결합시켜 혼합된 디에스테르 3.2를 얻는다. R¹ 치환기는 전술한 방법을 이용하여 절단함으로서, 다양하게 변하여 단기산 생성물 3.3을 제공한다. 이 생성물을 예컨대 전술한 방법을 이용하여 히드록시 화합물 R³OH와 커플링시킴으로써 디에스테르 생성물 3.4를 얻는다.

혼합된 디에스테르 3.2는 또한 활성화된 모노에스테르 3.5의 중개를 통해 모노에스테르 1.1로부터도 얻어진다. 이 공정에서는, 모노에스테르 1.1을 예컨대 J. Org. Chem., 2001, 66, 329에 설명된 바와 같이 오염화인과 반응시키거나, 또는 뉴클레오사이드 s and Nucleotides, 2000, 19, 1885에 설명된 바와 같이 피리딘 중 트리이소프로필벤젠설포닐 클로라이드와, 또는 티오닐 클로라이드나 옥살릴 클로라이드 (LV=Cl)과 반응시키거나, 또는 J. Med. Chem., 2002, 45, 1284에 설명된 바와 같이 카르보닐 디이미다졸과 반응시킴으로써, 활성화 화합물 3.5로 전환시킨다. 얻어진 활성화 모노에스테르를 전술한 바와 같이, 히드록시에스테르 3.1과 반응시켜 혼합 디에스테르 3.2를 얻는다.

이 공정은 반응식 3, 실시예 3에 도시되어 있다. 이 시퀀스에서는, 모노페닐 포스포네이트 3.9를 70°C 아세토니트릴 용액 중에서, 10당량의 티오닐 클로라이드와 반응시켜, 포스포릴 클로라이드 3.19를 얻는다. 생성물을 트리에틸아민을 함유하는 디클로로메탄 중에서 에틸 4-카르바모일-2-히드록시부티레이트 3.20과 반응시켜 혼합 디에스테르 3.21을 얻는다.

에틸 4-카르바모일-2-히드록시부티레이트 3.20 대신 상이한 히드록시에스테르 3.1을 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응 생성물 3.2를 얻는다.

혼합된 포스포네이트 디에스테르는 또한, R³O기를 히드록시에스테르 부분이 이미 인코포레이션되어 있는 중간체 3.3으로 인코포레이션하는 별법에 의해서도 얻어진다. 이 공정에서는, 단기산 중간체 3.3을 Lv가 클로로, 이미다졸 등과 같은 이탈기인 활성화 유도체 3.6으로 전술한 바와 같이 전환시킨다. 활성화된 중간체를 염기 존재 하에 히드록시 화합물 R³OH와 반응시켜 혼합된 디에스테르 생성물 3.4를 얻는다.

이 방법은 반응식 3, 실시예 4에 설명되어 있다. 이 시퀀스에서, 포스포네이트 단기산 3.22를 J. Med. Chem., 1995, 38, 4648에 설명된 바와 같이, 콜리딘을 함유하는 테트라하이드로퓨란 중 트리클로로메탄설포닐 클로라이드와 반응시켜, 트리클로로메탄설포닐옥시 생성물 3.23을 얻는다. 이 화합물을 트리에틸아민을 함유하는 디클로로메탄 중에서 3-(모르폴리노메틸)페놀 3.24와 반응시켜, 혼합된 디에스테르 생성물 3.25를 얻는다.

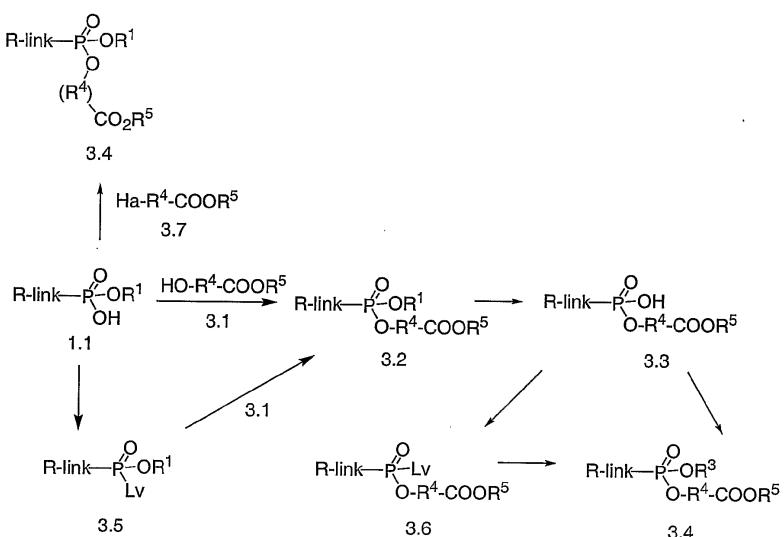
3-(모르폴리노메틸)페놀 3.24 대신, 상이한 카르비놀 R³OH를 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용함으로써, 대응 생성물 3.4를 얻는다.

포스포네이트 에스테르 3.4는 또한, 모노에스테르 1.1 상에서 수행되는 알킬화 반응에 의해서도 얻어진다. 단기산 1.1과 할로에스테르 3.7 간의 반응은 Anal. Chem., 1987, 59, 1056에 설명된 바와 같이 디이소프로필에틸아민과 같은 염기 존재 하에 극성 용매 중에서, 또는 J. Med. Chem., 1995, 38, 1372에 설명된 바와 같이 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에 극성 용매 중에서, 또는 Syn. Comm., 1995, 25, 3565에 설명된 바와 같이 18-크라운-6의 존재 하에 벤젠과 같은 비극성 용매 중에서 수행된다.

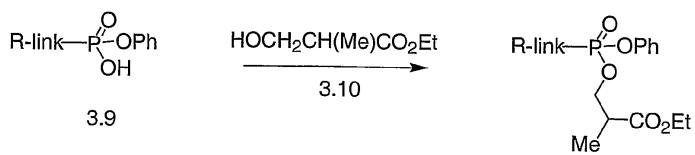
이 방법은 반응식 3, 실시예 5에 설명되어 있다. 이 공정에서는, 단기산 3.26을 80°C에서 디메틸포름아미드 중에서 에틸 2-브로모-3-페닐프로파오네이트 3.27과 디이소프로필에틸아민과 반응시켜 혼합된 디에스테르 생성물 3.28을 얻는다.

에틸 2-브로모-3-페닐프로파오네이트 3.27 대신 상이한 할로에스테르 3.7을 이용한 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응 생성물 3.4를 얻는다.

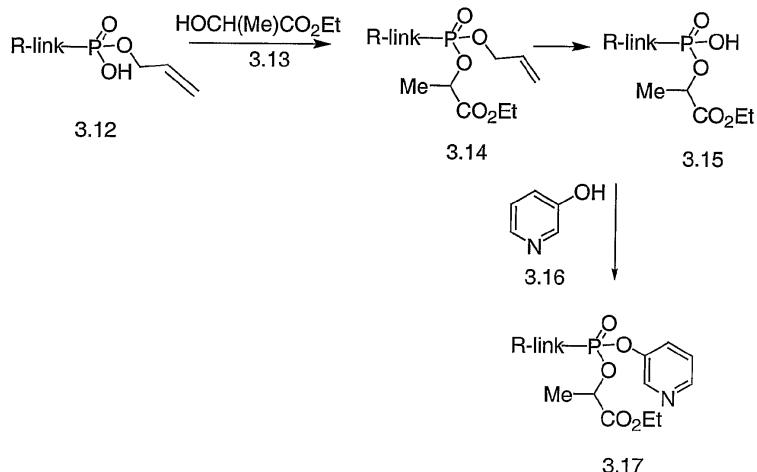
반응식 3



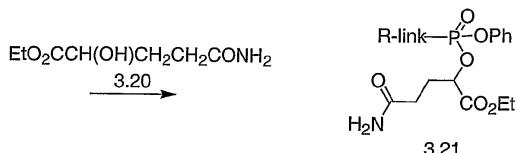
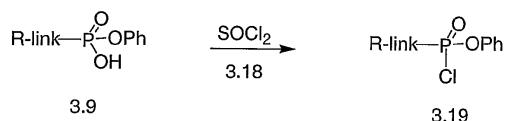
반응식 3 실시예 1



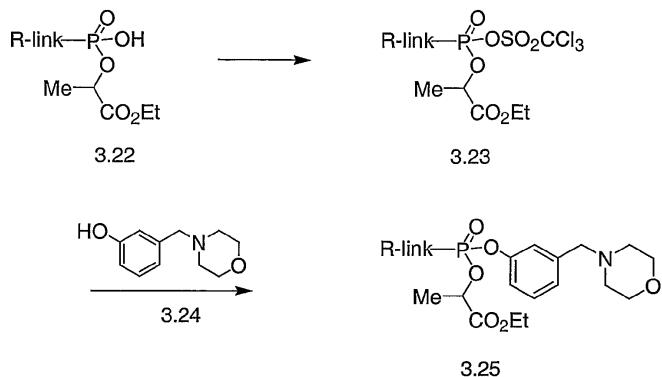
반응식 3 실시예 2



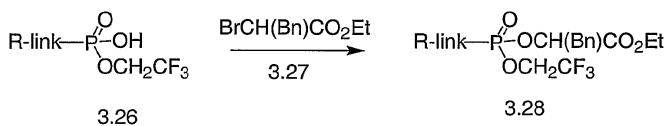
반응식 3 실시예 3



반응식 3 실시예 4



반응식 3 실시예 5



반응식 4는 두개의 에스테르 치환기가 모두 카르보알콕시기를 포함하는, 포스포네이트 디에스테르의 제조 방법을 설명한다.

이 화합물들은 포스폰산 1.6으로부터 직간접적으로 제조된다. 한가지 대체방안에서는, 포스폰산을 디시클로헥실 카르보디이미드 또는 유사 시약을 이용하는 커플링 반응과 같은 반응식 1-3에 전술된 조건을 이용하거나, 또는 미조노부 반응 조건 하에서 히드록시에스테르 4.2와 커플링시킴으로써, 에스테르 치환기들이 서로 동일한 디에스테르 생성물 4.3을 얻는다.

이 방법을 반응식 4, 실시예 1에 도시한다. 이 공정에서는, 포스폰산 1.6을 약 70°C에서 피리딘 중 알드리티올-2- 및 트리페닐 포스핀의 존재 하에 3몰 당량의 부틸 락테이트 4.5와 반응시켜 디에스테르 4.6을 얻는다.

부틸 락테이트 4.5 대신 상이한 히드록시에스테르 4.2를 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여 대응 생성물 4.3을 얻는다.

또는, 디에스테르 4.3은 포스폰산 1.6을 할로에스테르 4.1로 알킬화시킴으로써도 얻어진다. 이 알킬화 반응은 에스테르 3.4의 제조에 대해 사용된 반응식 3의 방법에 따라 수행된다.

이 방법은 반응식 4, 실시예 2에 도시되어 있다. 이 공정에서는, Anal. Chem., 1987, 59, 1056에 설명된 바와 같이, 포스폰산 1.6을 약 80°C에서 디메틸포름아미드 중, 과량의 에틸 3-브로모-2-메틸프로피오네이트 4.7 및 디이소프로필에틸아민과 반응시켜 디에스테르 4.8을 생산한다.

에틸 3-브로모-2-메틸프로피오네이트 4.7 대신 상이한 할로에스테르 4.1을 사용한 것을 제외하고, 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 4.3을 얻었다.

포스폰산의 활성화 유도체 1.7을 히드록시에스테르 4.2로 전위 반응시킴으로써도 디에스테르 4.3을 얻는다. 이 전위 반응은 과량의 히드록시에스테르 존재 하에 수행되어 에스테르 치환기들이 동일한 디에스테르 생성물 4.3을 얻거나 또는 제한량의 상이한 히드록시에스테르를 이용하여 순차적으로 수행하여 에스테르 치환기가 다른 디에스테르 4.3을 얻는다.

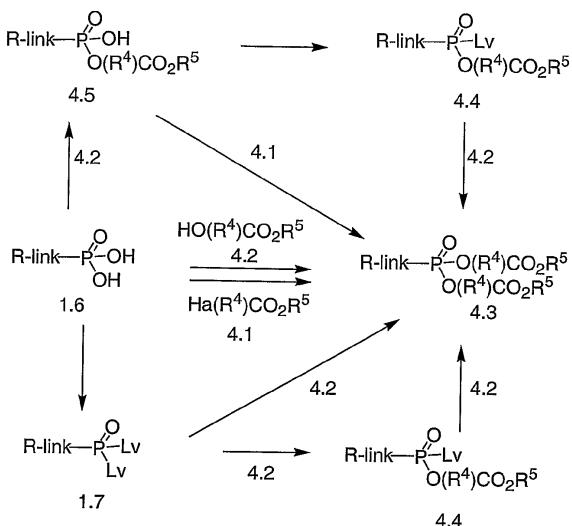
이 방법은 반응식 4, 실시예 3 및 4에 도시되어 있다. 실시예 3에 도시된 바와 같이, 포스포릴 디클로라이드 2.22를 탄산칼륨을 함유하는 테트라히드로퓨란 중에서 3몰 당량의 에틸 3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로피오네이트 4.9와 반응시켜 디에스테르 생성물 4.10을 얻는다.

에틸 3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로피오네이트 4.9 대신 상이한 히드록시에스테르 4.2를 이용하는 것을 제외하고 상기 공정을 이용하여, 대응하는 생성물 4.3을 얻는다.

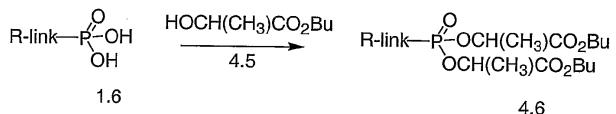
반응식 4, 실시예 4는 동물량의 포스포릴 디클로라이드 2.22와 에틸 2-메틸-3-히드록시프로피오네이트 4.11간의 전위 반응에 의해 모노에스테르 생성물 4.12를 얻는 것을 설명한 것이다. 이 반응은 디이소프로필에틸아민 존재 하에 70°C에서 아세토니트릴 중에서 수행한다. 생성물 4.12를 동일 조건 하에서 1몰 당량의 에틸 락테이트 4.13과 반응시켜 디에스테르 생성물 4.14를 얻는다.

에틸 2-메틸-3-히드록시프로피오네이트 4.11과 에틸 락테이트 4.13 대신 상이한 히드록시에스테르 4.2를 이용하여 순차 반응시키는 것을 제외하고 상기 공정을 이용함으로써, 대웅 생성물 4.3을 얻는다.

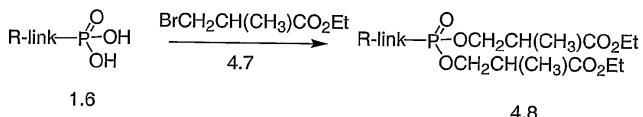
반응식 4



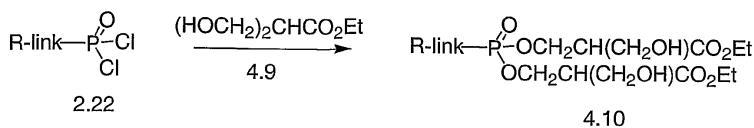
반응식 4 실시예 1



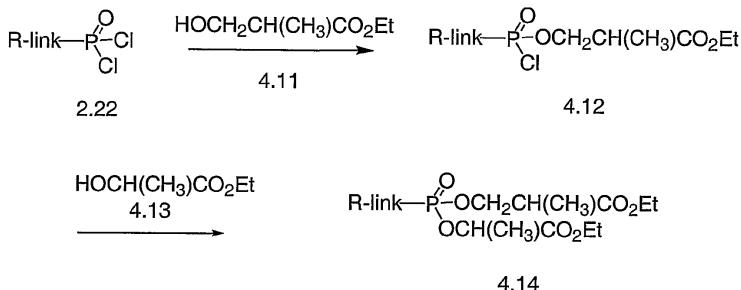
반응식 4 실시예 2



반응식 4 실시예 3

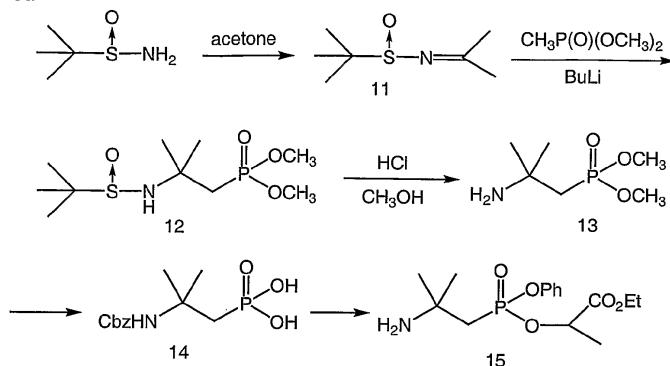


반응식 4 실시예 4

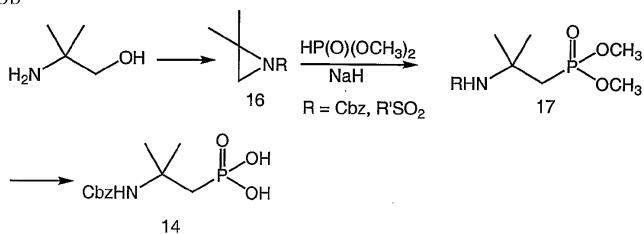


2,2-디메틸-2-아미노에틸포스폰산 중간체는 반응식 4의 공정에 의해 제조할 수 있다. 2-메틸-2-프로판선판아미드를 아세톤과 축합시켜 설피닐 이민 11을 얻는다 (*J. Org. Chem.* 1999, 64, 12). 디메틸 메틸포스포네이트 리튬을 화합물 11에 첨가하여 화합물 12를 얻는다. 화합물 12를 산성 메탄분해시켜 아민 13을 얻는다. 아민을 Cbz기로 보호하고 메틸기를 제거하여 포스폰산 14를 얻고 이를 앞서 보고된 방법들을 이용하여 소망 화합물 15 (반응식 5a)로 전환시킨다. 화합물 14의 또 다른 합성 예를 반응식 5b에 설명하였다. 시판되는 2-아미노-2-메틸-1-프로판올을 문헌 방법 (*J. Org. Chem.* 1992, 57, 5813; *Syn. Lett.* 1997, 8, 893)에 따라 아지리딘 16으로 전환시킨다. 포스파이트에 의해 아지리딘을 개환시켜 화합물 17을 얻는다 (*Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1623). 화합물 17을 재보호시켜 화합물 14를 얻는다.

반응식 5a



반응식 5b

HIV-인테그라제 억제제 화합물의 생물학적 활성.

본 발명의 대표적인 화합물들 생물학적 활성을 HIV-인테그라제 스트랜드 전달 촉매의 억제, 및 세포독성을 측정하는 항HIV 분석 등에 의한 방법을 통해 테스트하였다. Wolfe, 외 *J. Virol.* (1996) 70: 1424-1432; Hazuda 외, *Nucleic Acids Res.* (1994) 22: 1121-22; Hazuda 외 *J. Virol.* (1997) 71: 7005-7011; Hazuda 외 *Drug Design and Discovery* (1997) 15: 17-24; 및 Hazuda 외 *Science* (2000) 287: 646-650. 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성은 기술분야에 잘 알려진 약학적 모델을 이용하여 측정 가능하다. 본 발명의 화합물들 중 다수가 HIV역전사된 DNA의 인테그레이션을 억제

하는 것으로 입증되었지만, HIV 복제나 증식에 영향을 미치는 다른 작용 메카니즘이 존재할 수도 있다. 본 발명의 화합물들은 HIV-인테그라제나 또는 HIV 감염, AIDS 또는 ARC와 관련된 다른 효소들의 억제를 통해 활성을 나타내는 것일 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물들은 바이러스성 질병에 대해서도 유의적인 활성을 나타낼 수 있다. 따라서, 실시예 x-y에 구체화된 특정 분석은 본 발명을 특정 작용 메카니즘으로 한정짓는 것은 아니다.

약학적 포뮬레이션 및 투여 경로

본 발명의 화합물들은 일반적인 실무에 따라 선택될, 통상적인 담체 및 부형제와 함께 조성될 수 있다. 타블렛은 부형제, 글라이던트, 층전제, 결합제 등을 함유한다. 수성 포뮬레이션은 멸균 형태로 제조되며, 경루 투여를 제외한 다른 방식으로 전달하고자 할 경우 일반적으로 등장성으로 만들어진다. 포뮬레이션은 임의로 "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)에 제시된 바와 같은 부형제들을 필요에 따라 함유할 수 있고, 여기에는 아스코르브산과 기타 항산화제, EDTA와 같은 칼레이트화제, 텍스트린과 같은 탄수화물, 히드록시알킬셀룰로스, 히드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등이 포함된다.

본 발명의 화합물들과 그의 생리학적으로 허용가능한 염들 (이하 집합적으로 활성 성분이라 칭함)은 치료하고자 하는 증상에 적당한 모든 경로를 통해 전달될 수 있으며, 적절한 경로에는 경구, 직장, 비내, 국소 (눈속, 볼내, 설하를 포함), 질내 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 경막내 및 경막외를 포함) 경로가 포함된다. 바람직한 투여 경로는 예컨대 피전달자의 상태에 따라 달라질 수 있다.

활성 성분들은 단독으로 투여될 수도 있지만, 약학적 포뮬레이션으로서 제공되는 것이 바람직하다. 수의용과 인간용의 두가지 모두를 위한 포뮬레이션은 상기한 적어도 한가지의 활성 성분들을 한가지 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 포함하다. 담체(들)은 그 포뮬레이션의 다른 성분들과 양립가능해야하며 피전달자에게 유해하여서는 아니된다는 의미로 "허용가능"하여야 한다.

포뮬레이션은 경구, 직장, 비내, 국소 (눈속, 볼내, 설하를 포함), 질내 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 경막내 및 경막외를 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 이 포뮬레이션은 단위제형으로서 제공될 수도 있고, 제약분야에 공지인 방법에 따라 제조될 수도 있다. 이러한 방법은 한가지 이상의 보조 성분들을 구성하는 담체와 활성 성분을 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 포뮬레이션은 활성성분과 액상 담체 또는 미세화시킨 고형 담체 또는 두가지 모두를 균질하고도 밀접하게 결합시킨 다음, 필요에 따라 생성물을 성형시켜 제조한다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 포뮬레이션은 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카쉐 또는 타블렛; 분말제 또는 과립제; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 혼탁액이나 용액; 또는 수중유형 액상 에멀젼 또는 유중수형 액상 에멀젼과 같은 불연속적인 단위 제형으로서 제공될 수 있다. 활성 성분들은 또한 환제, 연질약 또는 페이스트제로서 제공될 수도 있다.

타블렛은 임의로 한가지 이상의 보조 성분들을 압착 또는 성형시킴으로써 제조가능하다. 압착 타블렛은 필요에 따라, 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 계면활성제 또는 분산제와 함께, 분말제나 과립제와 같은 자유유동형의 활성 성분들을 적절한 기계에 의해 압착시킴으로써 제조할 수 있다. 성형된 타블렛은 불활성 액상 희석제로 습윤시킨, 분말화된 화합물의 혼합물을 적절한 기계 중에서 성형시킴으로써 제조가능하다. 타블렛은 임의로 코팅 또는 스코어링시킬 수 있고, 내부의 활성 성분들을 서서히 또는 조절적으로 방출되도록 조성시킬 수도 있다.

눈 또는 다른 외부 조직, 예컨대 입과 피부 감염의 경우, 활성 성분을 예컨대 0.075 내지 20% w/w (활성 성분을 0.1% 내지 20%의 양으로 0.1% w/w씩 증분시키면서, 예컨대, 0.6% w/w, 0.7% w/w 등), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 함유한느 국소용 연고 또는 크림으로서 포뮬레이션을 적용하는 것이 바람직하다. 또는, 활성 성분들을 수중유형 크림 베이스와 크림 중에 조성시킬 수도 있다.

소망될 경우, 크림 베이스의 수성상은 예컨대, 폴리히드릭 알코올 적어도 30% w/w, 즉, 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 슬리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG400을 포함) 및 이들의 혼합물과 같은 두가지 이상의 히드록실기를 갖는 알코올을 포함할 수도 있다. 국소용 포뮬레이션은 소망에 따라, 피부 또는 기타 병소를 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수도 있다. 이러한 피부 침투 증강제의 예로는 디메틸셀록사이드 및 관련 유사체를 들 수 있다.

본 발명의 에멀젼의 오일상은 공지 방식으로 공지 성분들로부터 구성될 수 있다. 오일상은 단지 유화제 (또는 에멀젼트라고도 알려짐)만을 함유할 수도 있지만, 적어도 하나의 유화제를 지방이나 오일 또는 지방과 오일 두가지 모두와 혼합하여 포함하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 친수성 유화제를 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함시키는 것

이 좋다. 오일과 지방을 모두 포함시키는 것도 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들)이 있거나 없는 유화제(들)을은 소위 유화 왁스를 만들며, 이 왁스는 오일 및 지방과 함께 소위 유화용 연고를 만들며, 이것은 크림 포뮬레이션의 오일 분산상을 형성한다.

본 발명의 포뮬레이션 중에서 사용하는데 적당한 에멀젼트와 에멀젼 안정화제로는 TweenTM60, SpanTM80, 세토스테아릴 알코올, 벤질 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 소듐 라우릴 살레이트를 들 수 있다.

포뮬레이션용으로 적절한 오일 또는 지방의 선택은 약학적 에멀젼 포뮬레이션에서 많이 사용되는 대부분의 오일에서의 활성 화합물들의 용해도가 매우 낮기 때문에, 소망되는 화장 특성을 달성하는가에 기초한다. 따라서, 크림은 튜브나 기타 용기로부터의 누출방지를 위해 점도가 적절한, 끈적이지 않고, 묻어나지 않으며, 세정이 가능한 제품인 것이 바람직하다. 직쇄 또는 분기상 사슬, 일염기 또는 이염기 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 테실 올리에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP로 알려진 분지쇄 에스테르 혼합물을 사용할 수 있으며, 마지막 세가지가 바람직한 에스테릉다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 조합적으로 사용될 수 있다. 또는, 백색 연질 파라핀 및/또는 액상 파라핀 또는 기타 미네랄 오일과 같은 고용점 지질도 이용할 수 있다.

눈에 국소 투여하는데 적합한 포뮬레이션은 점적제도 포함하는데 여기서 활성 성분은 적절한 담체, 특히 활성 성분용 수성 용매 중에 용해되거나 혼탁되어 있다. 활성 성분은 이러한 포뮬레이션 중에서 바람직하게는 0.5 내지 20%, 유리하게는 0.5 내지 10%, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재하는 것이 좋다.

입으로 국소 투여하는데 적합한 포뮬레이션에는 활성 성분이 풍미첨가된 베이시스, 대개 수크로스와 아카시아 또는 트라가칸트 중에 들어 있는 로젠파; 활성 성분이 젤라틴과 글리세린 또는 수크로스와 아카시아와 같은 불활성 베이시스 중에 들어있는 파스틸; 및 활성 성분이 적절한 액상 담체 중에 들어 있는 구강청정제가 포함된다.

직장 투여용 포뮬레이션은 예컨대 코코아 버터나 살리실레이트를 포함하는 적절한 베이스와 함께 좌제형으로서 제공될 수 있다.

담체가 고체인 코속으로 투여하는데 적합한 포뮬레이션은 입도가 예컨대 20 내지 500 마이크론 (입도가 20 내지 500 마이크론 범위에서 5 마이크론씩, 예컨대 30 마이크론, 35 마이크론 씩 등으로 증분됨)인 조절의 분말을 포함하며, 이것은 코로 들이쉴 때, 즉, 코에 부말 용기를 바짝 들이대고, 용기로부터 비강으로 급속히 흡입함으로써 투여된다. 담체가 액체인, 예컨대 비내 스크레이 또는 코에 사용하기 위한 점적제용으로 적절한 포뮬레이션에는 활성 성분의 수성 또는 유성 용액이 포함된다. 에어로졸 투여에 적합한 포뮬레이션은 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있으며, 폐포자 폐렴을 치료하기 위한 펜타미딘과 같은 기타 치료제와 함께 전달될 수 있다.

질내 투여에 적합한 포뮬레이션은 활성 성분에 더해, 기술 분야에서 적절한 것으로 알려진 담체를 함유하는 폐싸리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포말, 또는 스프레이 포뮬레이션으로서 제공될 수 있다.

비경구 투여에 적합한 포뮬레이션으로는 항산화제, 완충액, 정균제 및 그 포뮬레이션을, 의도된 피전달자의 혈액과 등장성이 되도록 만들어주는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 혼탁제 및 농후제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁액을 들 수 있다. 이 포뮬레이션들은 예컨대 밀봉 앰플 및 바이알과 같은 단위 투여용 또는 다중 투여용 용기 중에 제공되어, 사용직전 예컨대 주사용수와 같은 멸균 액상 담체만을 부가하면 되는 것으로 냉동건조(동결건조) 조건 하에서 보관될 수 있다. 임시처방적 주사 용액 및 혼탁액은 전술한 유형의 멸균 분말, 과립 및 타블렛으로부터 제조될 수 있다. 포뮬레이션의 바람직한 단위 투여량은 활성 성분을 상기 설명된 일일 투여 또는 일일 단위 서브 투여량만큼 함유하는 것, 또는 그의 적절한 분획이다.

상기에서 특히 언급한 성분들에 더해, 본 발명의 포뮬레이션은 문제의 포뮬레이션 유형과 관련된 기술분야에 통상적인 다른 제제들을 포함할 수 있으며, 예컨대 경구 투여용으로 적합한 것들은 풍미제를 포함할 수 있다.

본 발명은 또한 수의용 담체와 함께 상기 정의된 적어도 한가지 활성 성분을 포함하는 수의용 조성물을 제공한다. 수의용 담체는 이 조성물의 투여 목적에 유용한 물질로서 수의분야에서 허용되거나 불활성이며, 활성 성분과 양립 가능한 고체상, 액상 또는 가스상 물질일 수 있다. 이들 수의용 조성물은 경구적으로, 비경구적으로 또는 여하한 소망되는 경로를 통해 투여될 수 있다.

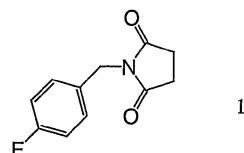
본 발명의 화합물은 본 발명의 한가지 이상의 화합물들을 활성 성분으로서 함유하는 조절방출형 약학적 포뮬레이션 ("조절방출형 포뮬레이션")을 제공하는데 이용될 수 있는데, 이러한 조절방출형 약학적 포뮬레이션에서는 활성 성분의 방출이 주어진 본 발명 화합물의 약동학적 또는 독성 프로파일을 개선시키거나 투여빈도를 낮추도록 조절 또는 제어될 수 있다. 불연속 단위가 본 발명의 한가지 이상의 화합물들을 포함하고 있는, 경구 투여용으로 적합화된 조절방출형 포뮬레이션은 상법에 따라 제조될 수 있다. 조절방출형 포뮬레이션은 여러가지 다양한 미생물 감염, 특히 인간의 세균, 인간의 기생충 원생동물 또는 플라스모디움 (Plasmodium), 뉴모시스티스 (Pneumocystis), 헤르페스 바이러스 (CMV, HSV 1, HSV2, VZV 등), 레트로바이러스, 아데노바이러스 등에 의한 다양한 미생물 감염을 치료 또는 예방하는데 이용될 수 있다. 조절방출형 포뮬레이션은 HIV 감염 및 관련질환, 예컨대 결핵, 말라리아, 폐포자 폐렴, CMV 망막염, AIDS, AIDS-관련 합병증 (ARC:AIDS-related complex), 및 진행성 일반화된 림프절병증 (PGL:progressive generalized lymphadenopathy), 및 다발성 골수염, 및 트로피칼 경직성 하반신마비와 같은 AIDS-관련 신경 증상을 치료하는데 이용될 수 있다. 본 발명에 따라 조절방출된 포뮬레이션과의 기타 인간 레트로바이러스 감염은 인간 T-세포 림프친화성 바이러스 (HTLV-1) 및 IV 및 HIV-2 감염을 포함한다. 본 발명은 따라서 상기한 인간 또는 수의 질환 및 미생물 감염의 치료나 예방에 적합한 약학적 포뮬레이션을 제공한다.

복합 요법.

본 발명의 화합물은 감염 또는 상기한 증상의 치료나 예방을 위한 기타의 치료제와 병용될 수 있다. 이러한 부가적인 치료제의 예로는 바이러스, 기생충 또는 세균 감염 또는 관련 증상이나 종양 또는 관련 증상을 치료 또는 예방하는데 효과적인 제제들을 들 수 있고, 여기에는, 3'-아지도-3'-데옥시티미딘 (지도부딘, AZT), 2'-데옥시-3'-티아시티딘 (3TC), 2',3'-디데옥시-2',3'-디데히드로아데노신 (D4A), 2',3'-디데옥시-2',3'-디데히드로티미딘 (D4T), 카르보버 (카르보시클릭 2', 3'-디데옥시-2',3'-디데히드로구아노신), 3'-아지도-2',3'-디데옥시우리딘, 5-플루오로티미딘, (E)-5-(2-브로모비닐)-2'-데옥시우리딘 (BVDU), 2-클로로데옥시아데노신, 2-데옥시코포르마이신, 5-플루오로우라실, 5-플루오로우리딘, 5-플루오로-2'-데옥시우리딘, 5-트리플루오로메틸-2'-데옥시우리딘, 6-아자우리딘, 5-플루오로오로트산, 메토트렉세이트, 트리아세틸우리딘, 1-(2'-데옥시-2'-플루오로-1-β-아라비노실)-5-요오도시티딘(FIAC), 테트라하이드로-이미다조(4,5, 1-jk)-(1,4)-벤조디아제핀-2(1H)-티온(TIBO), 2'-노르-시클릭GMP, 6-메톡시퓨린 아라비노사이드(ara-M), 6-메톡시퓨린 아라비노사이드 2'-O-발레레이트, 시토신 아라비노사이드 (ara-C), 2',3'-디데옥시뉴클레오사이드, 예컨대 2',3'-디데옥시시티딘 (ddC), 2',3'-디데옥시아데노신 (ddA) 및 2', 3'-디데옥시이노신 (ddI), 어시클릭 뉴클레오사이드, 예컨대, 어시클로버, 펜시클로버, 팜시클로버, 간시클로버, HPMPC, PMEA, PPEG, PMPA, PMPDAP, FPMPA, HPMPA, HPMPDAP, (2R,5R)-9-> 테트라하이드로-5-(포스포노메톡시)-2-퓨라닐아데닌, (2R,5R)-1->테트라하이드로-5-(포스포노메톡시)-2-퓨라닐티민, 기타의 항바이러스제, 예컨대, 리바비란 (아데닌 아라비노사이드), 2-티오-6-아자우리딘, 투베르시딘, 오린트리카르복실산, 3-데아자네오플라노신, 네오플라노신, 리만티딘, 아다만틴, 및 포스카르넷 (트리소듐 포스포노포르메이트), 항균제, 예컨대 정균성 플루오로퀴놀론 (시프로플록사신, 퍼플록사신 등), 아미노글리코사이드 정균성 항생제 (스트렙토마이신, 젠타마이신, 아미카신 등), β-락타마제 억제제 (세팔로스포린, 페니실린 등), 기타 항균제, 예컨대 테트라사이클린, 이소니아지드, 리팜핀, 세포페라존, 클레이트로마이신 및 아지트로마이신, 항기생충제 또는 항진균제, 예컨대, 살파디아진, 퀴나피라민, 퀴닌, 플루코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 암포테리신 B, 5-플루오로시토신, 클로트리마졸, 헥사데실포스포콜린 및 니스타틴, 신장 배설 억제제, 예컨대 프로베니시드, 뉴클레오사이드 전달 억제제, 예컨대 디피리다몰, 딜라제펩 및 니트로벤질티오이노신, 면역조절제, 예컨대 FK506, 사이클로스포린 A, 티모신 α-1, 시토카인, 예컨대 TNF 및 TGF-β, IFN-α, IFN-β, IFN-γ과 같은 인터페론, 다양한 인터류킨을 비롯한 인터류킨, 대식세포/과립구 콜로니 자극 인자, 예컨대, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, 시토카인 길항제, 예컨대 항-TNF 항체, 항인터류킨 항체, 가용성 인터류킨 수용체, 단백질 키나제 C 억제제등을 들 수 있다.

실시예

실시예 1 N-4-플루오로벤질-숙신이미드 1

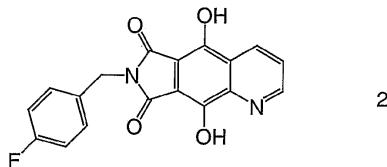


건조튜브(drying tube), 냉각기 및 기계적 교반기가 장치된 3구 플라스크 내에서 갓 분쇄한 탄산칼륨 K_2CO_3 (31 g, 225 mmol)을 건조 아세톤(200ml)에 가하였다. 숙신이미드 (7.43 g, 75mmol) 및 4-플루오로벤질브로마이드 (11.21 mL, 90

mmol)를 가하였다. 혼합물을 19 시간 동안 환류하고, 셀라이트를 통과시켜 여과하였다. 아세톤을 감압 제거하고, EtOAc로 희석한 다음, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 브라인(brine)으로 세정하고, 건조($MgSO_4$), 여과 및 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물(crude product)을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여(EtOAc/헥산) N-4-플루오로벤질-숙신이미드 1을 백색 고체 상태로 얻었다 (13.22 g, 85%).

1H NMR($CDCl_3$) δ 7.4 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.6 (s, 1H), 2.7 (s, 4 H).

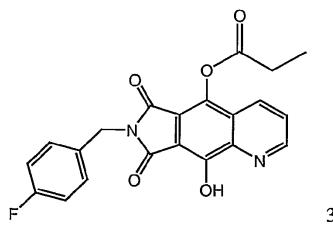
실시예 2 5,8-디히드록시-[6,7]-N-(4-플루오로벤질)-숙신이미도-퀴놀린 2



N-4-플루오로벤질-숙신이미드 1 (8 g, 38.6 mmol)과 2,3-페리딘 카르복실산 디메틸 에스테르 (7.9 g, 40.6 mmol)를 기계적 교반기 및 냉각기가 장치된 3구 플라스크 내에서 건조 테트라히드로퓨란(THF, 78 mL)과 건조 메탄올(MeOH, 1.17 mL)에 용해시켰다. 수소화나트륨 (NaH , 미네랄 오일에 대하여 60%, 3.4 g, 85 mmol)을 네 부분으로 나누어 서서히 가하였다. 혼합물을 기포 발생이 멈출 때까지 교반하고, 24 시간 동안 환류하였다. 그 다음, 얼음 중탕 내에서 15분 동안 교반하면서 상기 혼합물에 HCl (30mL, 6 M)을 가하였다. 디에틸에테르 (100 mL)를 가하였다. 침전을 여과하고, 디에틸에테르와 H_2O 로 세정한 다음, 100°C에서 진공 건조하였다. 그 다음, 조생성물을 1 L의 환류 디옥산에서 재결정하고, 100°C에서 진공 건조하여 5,8-디히드록시-[6,7]-N-(4-플루오로벤질)-숙신이미도-퀴놀린 2 (8.6 g, 66%)를 얻었다.

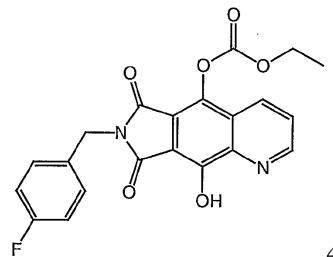
1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.05 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.17 (t, 2H), 4.73 (s, 2H). mp: 281.9–284.0.

실시예 3 5-O-프로파노에이트, 8-히드록시-[6,7]-N-(4-플루오로벤질)-숙신이미도-퀴놀린 3



5,8-디히드록시-[6,7]-N-(4-플루오로벤질)-숙신이미도-퀴놀린 2를 프로파노일 클로라이드로 아실화하여 5-O-프로파노에이트, 8-히드록시-[6,7]-N-(4-플루오로벤질)-숙신이미도-퀴놀린 3을 얻었다.

실시예 4 카본산 에틸 에스테르 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 4

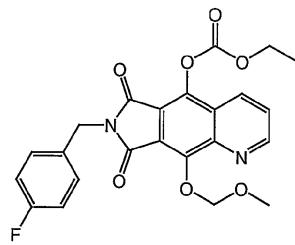


5,8-디히드록시-[6,7]-N-(4-플루오로벤질)-숙신이미도-퀴놀린(300mg, 0.887 mmol) 2를 1,4-디옥산 (5 mL) 및 물 (20 mL)에 혼탁시켰다. NaOH 수용액 (0.567 M, 3.1 mL)을 서서히 가하여 적색 용액을 생성시키고, 얼음-물 중탕에서 냉

각시켰다. 에틸 클로로포메이트 (0.093 mL, 0.975 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 디클로로메탄과 1N HCl 수용액을 상기 혼합물에 가하였다. 수층을 디클로로메탄으로 2 차례 추출하였다. 유기층을 모은 다음 브라인으로 세정하고, 건조($MgSO_4$)하여 농축하였다. 조생성물을 EtOAc로 재결정하여 카본산 에틸 에스테르 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 4 (136 mg, 37%)를 황색 고체 상태로 얻었다.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (t, 2H), 7.4 (t, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.5 (q, 2H), 1.5 (t, 3H); MS: 409(M-1)

실시예 5 카본산 에틸 에스테르 7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시메톡시-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 5

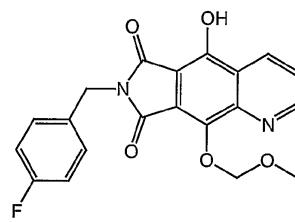


5

카보네이트 (23.6 mg, 0.08 mmol) 4를 아세토니트릴 (2 mL)에 용해시켰다. 클로로메틸 메틸 에테르 (0.013mL, 0.17 mmol)와 Cs_2CO_3 (74 mg, 0.23 mmol)를 연속 가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였을 때, 대부분의 출발 물질이 소모된 것을 TLC로 확인하였다. 디클로로메탄을 가하고, 용액을 1N HCl 및 브라인으로 세정하고, 건조하여 ($MgSO_4$) 농축하였다. 조생성물을 실리카겔 칼럼 상에서 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피하여, 생성물 카본산 에틸 에스테르 7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시메톡시-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 5를 백색 고체 상태로 얻었다 (18 mg, 70%).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.9 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.5 (q, 2H), 3.7 (s, 1H), 1.5 (t, 3H).

실시예 6 7-(4-플루오로-벤질)-5-히드록시-9-메톡시메톡시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 6

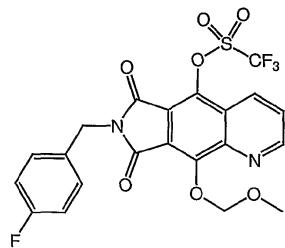


6

에틸 카보네이트 메톡시메틸 에테르 5 (70.9 mg, 0.156 mmol)의 THF (7.6 mL) 용액에 K_2CO_3 (215 mg, 1.56 mmol) 수용액(5 mL)과 4-디메틸아미노피리딘 (3.8 mg, 0.03 mmol)을 실온에서 가하였다. 황색 용액을 실온 및 질소 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 대부분의 THF를 30-40°C에서 감압 제거하고, 남은 용액을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N HCl과 브라인으로 세정한 다음, 건조($MgSO_4$) 및 농축시켜 고체 조생성물 (51Mg, 85%)을 얻고, 이를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 생성물 7-(4-플루오로-벤질)-5-히드록시-9-메톡시메톡시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 6을 황색 고체 상태로 얻었다 (34mg).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.7 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.8 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 3.7 (s, 1H). MS: 383 (M+ 1); 381 (M-1).

실시예 7 트리플루오로-메탄설폰산 7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시메톡시-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 7



7

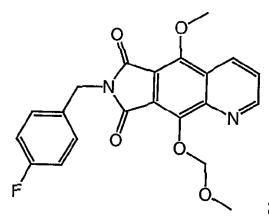
메톡시메틸 에테르 6 (13.7 mg, 0.036 mmol)의 디클로로메탄 (1 mL) 용액에 -78°C에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.019 mL, 0.1 mmol)과 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (0.012 mL, 0.054 mmol)을 연속적으로 가하였다. 얻어지는 용액을 같은 온도에서 30분 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 회석한 다음, 물과 브라인으로 세정하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 혼합물을 실리카겔 칼럼 상에서 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피하여, 생성물 트리플루오로-메탄설폰산 7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시메톡시-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 7 (6 mg, 33%)을 얻었다.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.9 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 3.7 (s, 1H). ^{19}F NMR ($CDCl_3$) -72.8.

모노페놀 6 (0.0444 g, 0.116 mmol)을 건조 디클로로메탄 2 mL에 용해시켜 동일한 반응을 반복하였다. 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 0.348 mmol)을 가하였다. -78°C로 냉각시킨 다음, 트리플루오로아세트산 무수물(triflic anhydride) (0.029mL, 0.342 mmol)을 가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완결을 TLC로 확인하고, 디클로로메탄으로 회석시킨 다음, 1M HCl 및 $NaHCO_3$ 용액으로 세정하고, 건조($MgSO_4$) 및 농축하여 생성물 트리플루오로-메탄설폰산 7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시메톡시-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 7 (0.06 g, 0.116 mmol, 100%)을 얻고, 이를 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.15 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.01 (t, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); MS: 537 (M+ Na).

실시예 8 7-(4-플루오로-벤질)-5-메톡시-9-메톡시메톡시-페롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 8

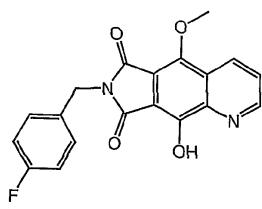


8

메톡시메틸 에테르 6 (0.02g, 0.052mmol)을 0°C에서 건조 디클로로메탄 2 mL에 용해시켰다. 과량의 디아조메탄 디에틸에테르 용액을 가하였다. 20분 동안 교반하였을 때 출발 물질 6이 모두 소모되었다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켜 조생성물 7-(4-플루오로-벤질)-5-메톡시-9-메톡시메톡시-페롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 8 (0.0223g, 0.0527mmol)을 얻었다.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (dd, 1H), 8.7 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (t, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.8 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.4 (s, 3H), 3.7 (s, 3H). MS: 397 (M+ 1); 419 (M+ 23).

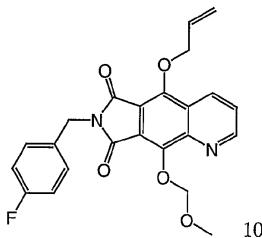
실시예 9 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-5-메톡시-페롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 9



조(crude) 디에테르 8 (0.0223g, 0.0527mmol)를 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 10 당량의 트리플루오로아세트산을 가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 톨루엔 (2회)과 공비하여(azeotroped) 생성물 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-5-메톡시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 9을 얻고, 이를 1:1 디에틸에테르/헥산 8 mL에서 분쇄하고 여과하여 화합물 9 (0.0161g, 0.0456mmol, 2단계 수율 83%)를 얻었다.

¹H NMR (CDCl_3) δ 9.0 (br s, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.4 (s, 3H). MS: 353 ($M+1$).

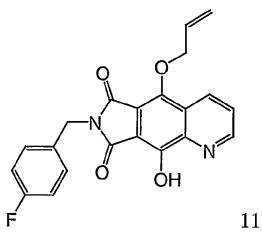
실시예 10 5-알릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시메톡시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 10



메톡시메틸 에테르 6 (0.0172g, 0.045mmol)을 건조 디메틸포름아미드(DMF) 1.5 mL에 용해시켰다. 가루로 만든 K_2CO_3 (0.0186g, 0.135 mmol)를 가하고, 이어서 알릴 브로마이드 (0.0077 mL, 0.09 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 하루밤 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 100 mL로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정하고, 건조(MgSO_4) 및 농축하여 조생성물 10을 얻었다. 조생성물 10을 에틸 아세테이트와 헥산으로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, 백색 고체 알릴 메톡시메틸 디에테르 10을 얻었다 (0.0063g, 33%).

¹H NMR (CDCl_3) δ 9.1 (dd, 1H), 8.8 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 6.1 (m, 1H), 5.8 (s, 2H), 5.5 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.1 (d, 2H), 4.8 (s, 2H). MS: 423 ($M+1$); 445 ($M+23$).

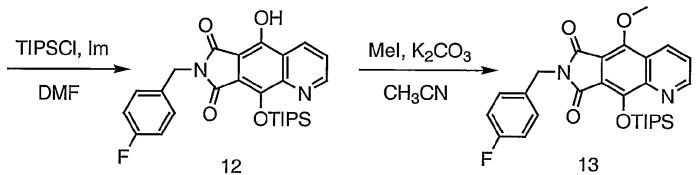
실시예 11 5-알릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 11



5-알릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시메톡시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 10을 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 10 당량의 트리플루오로아세트산을 가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1 시간 후에 다시 10 당량의 트리플루오로아세트산을 가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 하루밤 동안 교반하고, 진공하에서 농축한 다음, 톨루엔 (2회)과 함께 공비하여 조생성물 11을 얻고, 이를 1:1 디에틸에테르/헥산 2 mL에서 2 차례 분쇄하여 알릴 에테르 11 (0.0025g, 0.0066mmol, 44%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 6.1 (m, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.1 (d, 2H), 4.8 (s, 2H). MS: 379 (M+ 1).

실시예 12 7-(4-플루오로-벤질)-5-히드록시-9-트리이소프로필실라닐옥시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 12

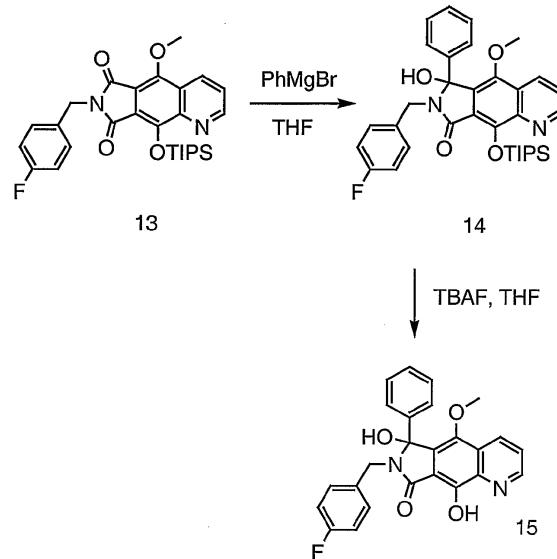


7-(4-플루오로-벤질)-5,9-디히드록시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 2 (1.039 g, 3.07 mmol)의 DMF (31 mL) 용액을 이미다졸 (314 mg, 4.62 mmol) 및 트리이소프로필실릴클로라이드(TIPSCl, 0.723 mL, 3.38 mmol)과 함께 N₂ 분위기 하에서 1.5일 동안 교반하였다. 대부분의 출발 물질이 위치 특이적(regiospecific) 모노 TIPS (트리이소프로필실릴) 보호 화합물로 전환되었다. 반응 중에 남은 고체 비스페놀을 여과하여, 재활용하였다. 모액을 건조시키고, 잔류물을 EtOAc에 혼탁시켰다. 유기층을 물로 세정하고 건조하였다. 얻어진 고체 12를 다음 반응에 사용하였다. EI MS(*m/z*) 495.6 [MH⁺], 517.4 [M+ Na].

실시예 13 7-(4-플루오로-벤질)-5-메톡시-9-트리이소프로필실라닐옥시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 13

모노 실릴화 반응으로부터의 혼합물 12를 무수 아세토니트릴 내에서 K₂CO₃ (1.64 g, 11.8 mmol) 및 요오도메탄 (4.2 g, 29.6 mmol)과 함께 40°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물 및 EtOAc을 가하여 워크업(worked up)하였다. 유기층을 H₂O로 세정하고, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 10% EtOAc-헥산 기울기로 용리시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 13을 황색 고체 상태로 얻었다 (2단계 수율 72%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (d, 18H, J=8 Hz), 1.53 (septet, 3H, J=7 Hz), 4.29 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 7.00 (t, 2H, J=8 Hz), 7.48 (dd, 2H, J=5, 8 Hz), 7.58 (dd, 1H, J=4, 8 Hz), 8.65 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 8.93 (dd, 1H, J=2, 4 Hz); EI MS (*m/z*) 509.7 [MH⁺], 531.4 [M+ Na].



실시예 14 7-(4-플루오로-벤질)-6-히드록시-5-메톡시-6-페닐-9-트리이소프로필실라닐옥시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 14

건조 THF 0.35 mL와 13의 혼합물 (36 mg, 0.071 mmol)을 0°C로 냉각시켰다. 3 M 페닐 마그네슘 브로마이드 에테르 용액 (0.078 mmol) 26 μL 분액을 혼합물에 가하고, 반응물의 온도가 실온까지 올라가도록 하였다. 반응 완결을 TLC로 확인하고 30 분 후에 워크업하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세정하였다. 20% EtOAc-헥산을 용매로 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 14 33 mg (80%)을 고체 상태로 얻었다.

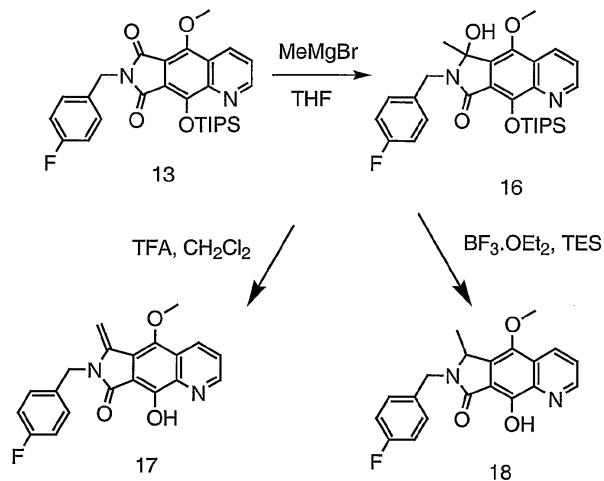
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 18H), 1.52–1.68 (m, 3H), 2.95 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.08 (d, 1H, J=15 Hz), 4.77 (d, 1H, J=15 Hz), 6.85 (t, 2H, J=9 Hz), 7.19–7.25 (m, 2H), 7.25–7.35 (m, 3H), 7.39–7.49 (m, 3H), 8.26 (d, 1H, J=8 Hz), 8.84 (br d, 1H, J=4 Hz); ¹⁹F NMR (282.6 MHz, CDCl₃) δ 76.2, 60.7; EI MS (m/z) 587.5 [MH⁺], 609.4 [M+Na].

실시예 15 7-(4-플루오로-벤질)-6,9-디히드록시-5-메톡시-6-페닐-6,7-디히드로-파롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 15

14 (27 mg, 0.046 mmol)의 THF (0.46 mL) 용액과 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (50 μL, 0.050 mmol)의 혼합물을 실온 및 N₂ 분위기 하에서 2시간 동안 교반하고, 반응 완결을 LCMS 분석으로 확인하였다. 유기 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 혼탁시켰다. 유기층을 물로 세정하고 건조시켰다. 고체를 헥산으로 세정하고, 건조하여 15 mg(76%)의 생성물 15를 밝은 오렌지색 고체 상태로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.54 (s, 3H), 4.36 (d, 1H, J=15 Hz), 4.48 (d, 1H, J=15 Hz), 6.84 (t, 2H, J=9 Hz), 7.17–7.23 (m, 2H), 7.24–7.26 (m, 3H), 7.35–7.46 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H, J=4, 9 Hz), 8.44 (d, 1H, J=9 Hz), 8.89 (d, 1H, J=3 Hz);

¹⁹F NMR (282.6 MHz, CDCl₃) δ 58.5; EI MS (m/z) 431.2 [MH⁺], 453.2 [M+Na].



실시예 16 7-(4-플루오로-벤질)-6-히드록시-5-메톡시-6-메틸-9-트리이소프로필실라닐옥시-6,7-디히드로-파롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 16

질소 분위기 하에서, 13 (90 mg, 0.18 mmol)을 건조 THF 0.885 mL에 용해시켰다. 3 M 메틸마그네슘 브로마이드의 에테르 용액 (71 μL, 0.213 mmol)을 가하였다. 반응 용액을 상온에서 2 시간 동안 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모된 것을 TLC로 확인하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 포화 NH₄Cl 수용액으로 세정하였다. 유기층을 진공하에서 1 mL까지 농축하고, 냉각시켜 용매로 결정화하여 생성물 16을 얻었다 (92 mg, 99%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (d, 18H, J=8 Hz), 1.55 (septet, 3H, J=8 Hz), 1.78 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.72 (ABqt, 2H, J=13 Hz), 6.99 (t, 2H, J=9 Hz), 7.38 (dd, 2H, J=6, 9 Hz), 7.52 (dd, 1H, J=4, 9 Hz), 8.42 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 8.87 (dd, 1H, J=2, 4 Hz); ¹⁹F NMR (282.6 MHz, CDCl₃) δ 60.8

실시예 17 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-5-메틸렌-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 17

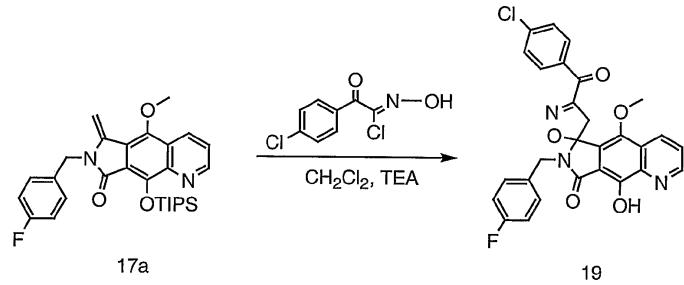
화합물 16 (10 mg, 0.019 mmol)의 CH_2Cl_2 (3mL) 용액과 TFA (30 μL , 0.389 mmol)를 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 분석하여 출발 물질이 생성물로 전환된 것을 확인하였다. 용매를 감압 제거하고, 고체 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 헥산에서 침전시켰다. 모액을 제거하고, 고체 잔류물을 헥산으로 세정하고, 이어서 Et_2O 로 세정하여 생성물 17을 고체 상태로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.04 (d, 1H, $J=2$ Hz), 5.63 (d, 1H, $J=2$ Hz), 6.90 (br s, 1H), 7.04 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.31 (dd, 2H, $J=5,8$ Hz), 7.71 (dd, 1H, $J=4,8$ Hz), 8.64 (dd, 1H, $J=2,9$ Hz), 9.11 (d, 1H, $J=3$ Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ 62.1; EI MS (m/z) 351.5 [MH^+], 383.3 [M+ Na].

실시예 18 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 18

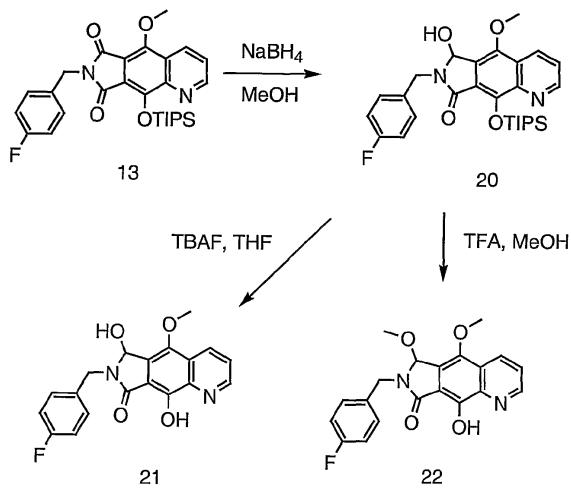
N_2 분위기 하에서, 16 (52 mg, 0.099 mmol)의 건조 CH_2Cl_2 (1.4 mL) 용액에 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (49 μL , 0.397 mmol)를 가하고, 이어서 트리에틸실란 (63 μL , 0.397 mmol)을 가하였다. 이 용액을 상온에서 하루 동안 교반하고, LCMS로 출발 물질이 목적 화합물로 전환된 것을 확인하였다. 용매를 제거하는 것에 의하여 반응물을 워크업하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 유기층을 물로 세정하고, 용매를 감압 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 1 mL에 용해시키고 헥산을 가하여 분쇄하여 생성물 18을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (d, 3H, $J=7$ Hz), 3.93 (s, 3H), 4.28 (d, 1H, $J=15$ Hz), 4.65 (q, 1H, $J=7$ Hz), 5.25 (d, 1H, $J=15$ Hz), 7.06 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.32 (dd, 2H, $J=6,8$ Hz), 7.67 (dd, 1H, $J=4,8$ Hz), 8.59 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=8$ Hz), 9.11 (br s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 16.9, 42.8, 54.5, 61.9, 113.9, 115.7, 116.0, 122.7, 126.6, 129.8, 129.9, 130.8, 132.1, 133.1, 136.7, 142.4, 147.8, 148.3, 162.3 (d, $J=245$ Hz), 168.1; ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ 62.5; EI MS(m/z) 353.5 [MH^+], 385.4 [M+ Na].

실시예 19 이소옥사졸 19

화합물 17의 엑소 고리(exocyclic) 올레핀은 고리 첨가 반응에 이용될 수 있다. 질소 분위기 하에서, TIPS 보호 유사체 (analog) 17a (17 mg, 0.033 mmol)를 건조 CH_2Cl_2 0.17 mL에 혼탁시켰다. 이 용액에 4-클로로페닐글리وك실-O-히드록사밀 클로라이드 (7.3 mg, 0.034 mmol) 및 TEA(4.7 L, 0.034 mmol)를 가하였다. 이 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc를 가하여 워크업하고, 유기층을 물로 세정하였다. 유기층을 감압 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 헥산으로 희석하였다. 이 용액을 여과하고, 모액을 건조하여 생성물 19 18 mg (100%)을 백색 고체 상태로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.31 (d, 1H, $J=19$ Hz), 3.94 (s, 3H), 4.01 (d, 1H, $J=19$ Hz), 4.36 (d, 1H, $J=16$ Hz), 4.96 (d, 1H, $J=15$ Hz), 6.95 (t, 2H, $J=9$ Hz), 7.29 (dd, 2H, $J=5,9$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.65 (dd, 1H, $J=4,8$ Hz), 8.29 (d, 2H, $J=9$ Hz), 8.45 (dd, 1H, $J=2,9$ Hz), 8.99 (dd, 1H, $J=2,4$ Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ 62.8; EI MS (m/z) 532.6 [MH^+].

실시예 20 7-(4-플루오로-벤질)-6,9-디히드록시-5-메톡시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 20

13 (0.699 g, 1.38 mmol)의 건조 MeOH:CH₂Cl₂ 1:1 용액 14 mL에 용해시킨 용액에, N₂ 분위기 하에서, 소듐 보로하이드라이드 (NaBH₄, 156 mg, 4.13 mmol)를 가하였다. 5 시간 후에 반응 혼합물을 건조하고, 잔류물을 실리카 컬럼에 로딩하였다. 생성물을 10% EtOAc-헥산으로 용리시켜 생성물 20을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (d, 9H, J=8 Hz), 1.16 (d, 9H, J=7 Hz), 1.52 (septet, 3H, J=8 Hz), 3.72 (d, 1H, J=11 Hz), 4.11 (s, 3H), 4.23 (d, 1H, J=15 Hz), 4.85 (d, 1H, J=15 Hz), 5.79 (d, 1H, J=11 Hz), 6.97 (t, 2H, J=9 Hz), 7.27 (dd, 2H, J=6, 9 Hz), 7.43 (dd, 1H, J=4, 8 Hz), 8.43 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 8.81 (dd, 1H, J=2, 4 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.8, 18.2, 41.3, 61.6, 78.6, 115.3, 115.6, 116.6, 122.3, 126.0, 126.8, 130.1, 130.2, 131.1, 132.8, 143.1, 143.8, 148.3, 162.1 (d, J=244 Hz), 165.2; EI MS (m/z) 511.5 [MH⁺], 533.4[M+ Na].

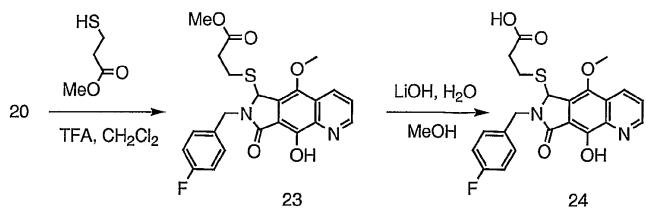
실시예 21 7-(4-플루오로-벤질)-6,9-디히드록시-5-메톡시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 21

20 (35 mg, 0.069 mmol)의 용액을 N₂ 분위기 하에서 0.69 mL의 건조 THF 및 75 μL의 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (TBAF, 0.075 mmol) 내에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 용액을 EtOAc로 희석하고, 유기층을 물로 세정하였다. 유기 용매를 진공 제거하여 황색 잔류물을 얻었다. 이 고체를 헥산으로 세정하고 건조하여 27 mg(100%)의 생성물 21을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.13 (s, 3H), 4.46 (d, 1H, J=15 Hz), 5.04 (d, 1H, J=15 Hz), 6.01 (s, 1H), 7.09 (t, 2H, J=9 Hz), 7.42–7.47 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H, J=4, 9 Hz), 8.61 (d, 1H, J=8 Hz), 8.89 (d, 1H, J=3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 41.1, 79.3, 60.0, 111.6, 115.0, 115.4, 122.4, 125.1, 125.9, 129.6, 130.0, 131.5, 132.9, 139.5, 142.8, 148.8, 161.8 (d, J=245 Hz), 166.7; ¹⁹F NMR (282.6 MHz, CDCl₃) δ 59.4; EI MS (m/z) 355.4 [MH⁺].

실시예 22 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-5,6-디메톡시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 22

CH₂Cl₂:MeOH의 1:1 용액에 대한 21 (6.7 mg, 0.019 mmol)의 용액을 TFA(3 μL, 0.038 mmol)와 함께 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 반응 완결을 LCMS로 관찰하였다. 이 용액을 진공하에서 건조하고, 잔류물을 헥산으로 세정하여 7 mg의 생성물 22를 얻었다. EI MS(m/z) 355.4 [MH⁺].



실시예 23 3-[7-(4-플루오로-벤질)-9-하드록시-5-메톡시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6-일설파닐]-프로피온산 메틸 에스테르 23

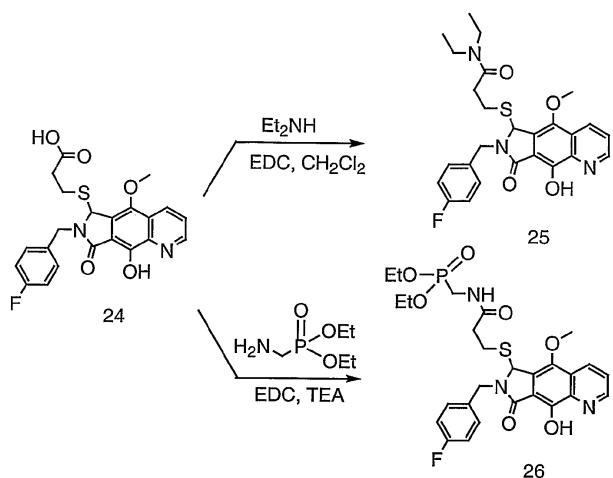
20 (215 mg, 0.422 mmol)의 CH_2Cl_2 (4.2 mL) 용액과 TFA (98 μL , 1.26 mmol)를 메틸-3-머캅토프로피오네이트 (56 μL , 0.506 mmol)에 가하였다. 이 용액을 상온에서 5 시간 동안 교반하고, LCMS 분석으로 출발 물질이 생성물로 완전히 전환된 것을 확인하였다. 이 용액을 감압하에서 건조하고, CH_2Cl_2 로 3 차례 공비하여 생성물 23을 황색 고체 상태로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.30–2.38 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.42 (d, 1H, $J=15$ Hz), 5.33 (d, 1H, $J=15$ Hz), 5.49 (s, 1H), 7.05 (t, 2H, $J=9$ Hz), 7.38 (dd, 2H, $J=5, 8$ Hz), 7.59 (dd, 1H, $J=4, 9$ Hz), 8.53 (d, 1H, $J=8$ Hz), 8.91–9.01 (m, 1H); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ 62.6; EI MS(mz) 457.3 [MH^+], 479.2 [$\text{M}+\text{Na}$].

실시예 24 3-[7-(4-플루오로-벤질)-9-하드록시-5-메톡시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6-일설파닐]-프로피온산 24

$\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{THF}$ 1:2:3 용액 3.29 mL에 대한 23 (150 mg, 0.329 mmol)의 용액을 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (69 mg, 1.65 mmol)와 함께 1 시간 동안 교반하고, LCMS로 출발 물질이 생성물로 완전히 전환된 것을 확인하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 건조하고, 잔류물을 물에 혼탁시킨 다음, 1N NaOH 수용액으로 pH를 11로 조절하였다. 수층을 EtOAc 로 2회 세정하였다. 수층의 pH를 1N HCl를 사용하여 5로 조절하고, 생성물을 연속 추출 조건에서 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 진공 건조하여 생성물 24를 오렌지색 고체 상태로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.1 (s, 1H), 2.25–2.45 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.43 (d, 1H, $J=15$ Hz), 5.32 (dd, 1H, $J=3, 14$ Hz), 5.49 (s, 1H), 7.03 (t, 2H, $J=9$ Hz), 7.35 (dd, 2H, $J=5, 8$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J=4, 8$ Hz), 8.52 (dd, 1H, $J=2, 8$ Hz), 8.98 (dd, 1H, $J=2, 5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 21.4, 33.6, 41.9, 61.8, 61.9, 112.3, 115.7, 116.0, 123.1, 125.0, 126.5, 130.4, 130.5, 131.8, 131.8, 139.3, 142.6, 148.3, 149.6, 162.4 (d, $J=245$ Hz), 167.2, 175.3; ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ 62.6; EI MS(tnlz) 441.4 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$, 883.1 [2 $\text{M}-2\text{H}$] $^-$.



실시예 25 N,N-디에틸-3-[7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-5-메톡시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6-일설파닐]-프로피온아미드 25

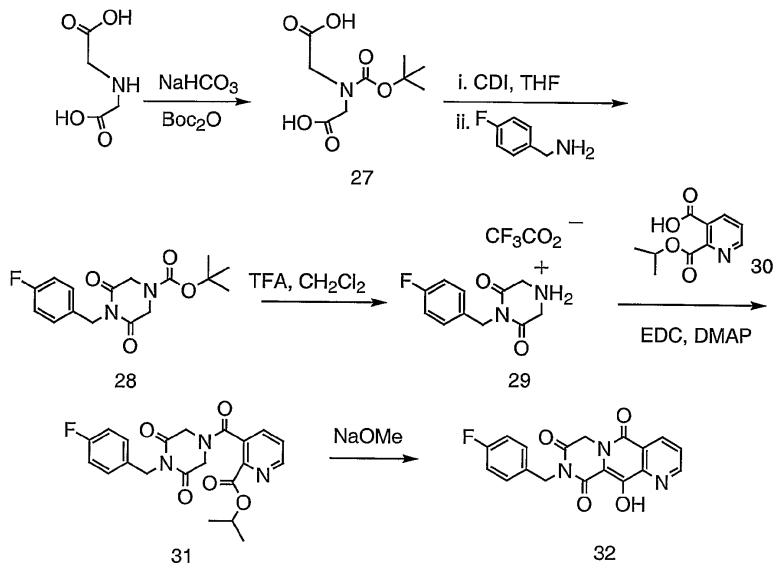
24 (10.7 mg, 0.024 mmol)의 CH₂Cl₂ (0.24 mL) 용액을 EDC (14 mg, 0.73 mmol) 및 디에틸아민 (10 μL, 0.097 mmol)과 함께 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물 25를 5-95% A를 사용하여 역상 HPLC로 정제하였다. 완충액 A는 CH₃CN-1% HOAc를 함유하였고, 완충액 B는 H₂O-1% HOAc를 함유하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.984 (t, 3H, J=6 Hz), 1.05 (t, 3H, J=7 Hz), 2.23-2.45 (m, 4H), 3.04 (q, 2H, J=7Hz), 3.29 (q, 2H, J=8 Hz), 4.06 (s, 3H), 4.47 (d, 1H, J=14 Hz), 5.31 (d, 1H, J=15 Hz), 5.50 (s, 1H), 7.05 (t, 2H, J=9 Hz), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 8.53 (d, 1H, J=9 Hz), 8.95-9.00 (m, 1H); EI MS(m/z) 520.2 [MH⁺], 1016.9 [2M+ Na].

실시예 26 ({3-[7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-5-메톡시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6-일설파닐]-프로피오닐아미노}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 26

24 (15 mg, 0.035 mmol)의 CH₂Cl₂ (0.35 mL) 용액에 디에틸 (아미노메틸) 포스포네이트 (27 mg, 0.105 mmol), EDC (20 mg, 0.105 mmol) 및 TEA (15 μL, 0.105 mmol)를 가하였다. 이 용액을 실온에서 1일 동안 교반하고, 동일한 양의 아미노메틸 포스포네이트, EDC 및 TEA를 가하였다. 반응물을 하루 더 교반하고, 출발 물질이 완전히 목적 화합물로 전환된 것을 LCMS로 관찰하였다. 생성물 26을 5-95% A를 사용하여 역상 HPLC로 정제하였다. 완충액 A는 CH₃CN-1% HOAc를 함유하였고, 완충액 B는 H₂O-1% HOAc를 함유하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.40 (m, 6H), 2.37-2.45 (m, 4H), 3.60-3.72 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06-4.18 (m, 4H), 4.44 (d, 1H, J=15 Hz), 5.33 (d, 1H, J=14 Hz), 5.49 (s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 1H), 8.50-8.57 (br d, 1H), 8.97 (br s, 1H); ³¹P (121.4 MHz, CDCl₃) δ 22.7; ¹⁹F NMR (282.6 MHz, CDCl₃) δ 62.6; EI MS(m/z) 590.4 [M-H]⁻, 614.2 [M+ Na].



실시예 27 (tert-부톡시카르보닐-카르복시메틸-아미노)-아세트산 27

이미노디아세트산 (5.1 g, 38.3 mmol)과 탄산수소나트륨 (NaHCO₃, 12.9 g, 153 mmol)의 혼합물을 물 50 mL에 용해시켰다. 기포가 가라앉으면, 50 mL의 THF를 가하고, 이어서 10.0 g (46.0 mmol)의 BOC₂O를 가하였다. 혼합물을 상온에서 2일 동안 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모된 것을 ESI로 감지하였다. THF를 제거하여 반응물을 워크업하고, 수증을

Et_2O 로 2차례 세정하였다. 수층의 pH를 진한 염산을 사용하여 1로 조정하였다. 생성물을 EtOAc 로 추출하고, 용매를 진공 제거하여 생성물을 백색 고체 상태로 얻었다. 생성물을 EtOAc 에서 결정화하여 정제하여 8.04 g (90%)의 화합물 27의 깨끗한 결정을 얻었다.

ES MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ 232.1.

실시예 28 4-(4-플루오로-벤질)-3,5-디옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 28

27 (547 mg, 2.35 mmol)과 카르보닐 디이미다졸 (837 mg, 5.16 mmol)의 건조 THF (4.7 mL) 용액을 N_2 분위기 하에서 5분 동안 환류하였다. 반응물을 실온까지 냉각시킨 다음, 4-플루오로벤질 아민 (0.295 mL, 2.58 mmol)을 가하고, 혼합물을 하루밤 동안 환류하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 농축하고, EtOAc 에 다시 용해시켰다. 유기층 0.5N HCl 수용액으로 세정하고, 용매를 진공 제거하였다. 생성물을 CH_2Cl_2 로 용리시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물 28을 투명한 오일 상태로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 4.39 (s, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.99 (t, 2H, $J=9$ Hz), 7.40 (dd, 2H, $J=5, 9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 28.1, 42.0, 47.1, 82.3, 115.2, 115.5, 131.1, 131.2, 132.0, 153.0, 162.7 (d, $J=245$ Hz), 168.0; ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ 62.5; EI MS(m/z) 340.5 [$\text{M}+\text{Na}$].

실시예 29 4-(4-플루오로-벤질)-3,5-디옥소-피페라진-1-이움; 트리플루오로-아세테이트 29

28 (26 mg, 0.080 mmol)의 CH_2Cl_2 (2 mL) 용액을 TFA 1 mL와 함께 1.5 시간 동안 교반하고, 생성물로 완전히 전환된 것을 TLC로 확인하였다. 이 용액을 진공 건조하여 백색 고체를 얻었다. 생성물을 CH_2Cl_2 로 재결정하여 정제하였다.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.18 (s, 4H), 4.95 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.01 (dt, 2H, $J=2, 9$ Hz), 7.41 (ddd, 2H, $J=2, 5, 9$ Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ -77.5, 60.0.

실시예 30 피리딘-2,3-디카르복실산 2-이소프로필 에스테르 30

2,3-피리딘 카르복실산 무수물 (100 g, 0.67 mol)과 i-PrOH 500 mL의 혼합물을 Ornstein, P. 등 J. Med. Chem. (1989) 32, 4, 827의 절차에 따라 1일 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 진공 건조하여 생성물 30을 백색 고체 상태로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.37 (d, 6H, $J=7$ Hz), 5.27 (septet, 1H, $J=6$ Hz), 7.63 (dd, 1H, $J=5, 8$ Hz), 8.34 (dd, 1H, $J=1, 8$ Hz), 8.71 (d, 1H, $J=5$ Hz); EI MS (m/z) 210.0 [MH^+].

실시예 31 3-[4-(4-플루오로-벤질)-3,5-디옥소-피페라진-1-카르보닐]-피리딘-2-카르복실산 이소프로필 에스테르 31

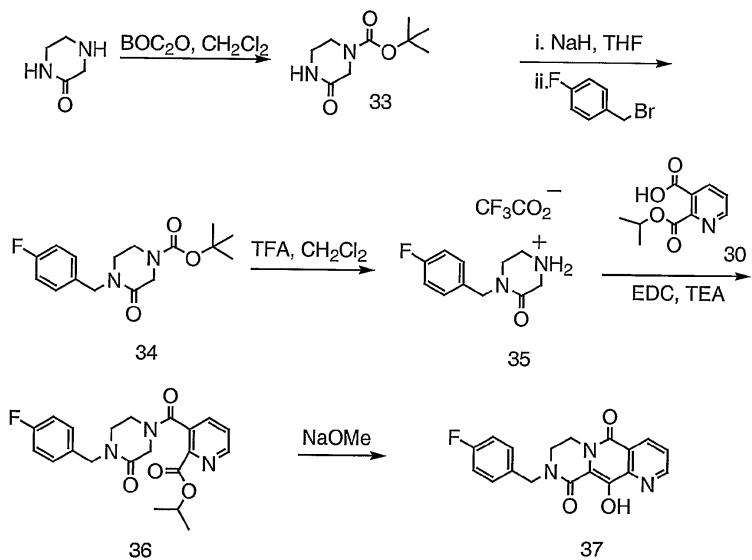
화합물 29 (54 mg, 0.16 mmol), 화합물 30 (34 mg, 0.16 mmol), EDC (92 mg, 0.48 mmol), 디메틸아미노피리딘 (20 mg, 0.16 mmol), 트리에틸아민(67 μL , 0.48 mmol)의 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{DMF}$ 1:1 혼합물 1.6 mL에 대한 용액을 상온에서 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 칼럼에 직접 로딩하고, 생성물을 1:1 헥산- EtOAc 부터 EtOAc , 이어서 10% MeOH- EtOAc 까지의 기울기로 용리시켰다. 생성물 31을 투명한 오일 상태로 얻었다.

EI MS (m/z) 414.7 [MH^+], 436.4 [$\text{M}+\text{Na}$].

실시예 32 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-1,7,10a-트리아자-안트라센-6, 8,10-트리온 32

건조 0.5 M NaOMe 0.3mL에 대한 31 (5 mg, 0.01 mmol)의 용액을 상온에서 15분 동안 교반하였더니 황색 침전이 형성되었다. 용매를 진공 제거하고, 고체를 CH₂Cl₂-1N HCl의 혼합물에 용해시켰다. 층을 분리시키고, 수층을 CH₂Cl₂로 세정하였다. 유기 용매를 제거하여 백색이 도는 고체를 얻었다. 생성물 32를 CH₂Cl₂ 및 헥산을 사용하여 분쇄하여 정제하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.01 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.02 (dt, 2H, J=2.9 Hz), 7.51 (ddd, 2H, J=2, 5.9 Hz), 7.79 (dd, 1H, J=8, 5Hz), 8.61 (dd, 1H, J=8, 2Hz), 9.13 (dd, 1H, J=4, 2Hz), 12.35 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 42.4, 46.1, 107.0, 115.5, 115.8, 126.7, 127.1, 130.8, 131.4, 131.5, 132.5, 143.2, 148.4, 153.7, 156.0, 162.2 (d, J=249 Hz), 163.9, 164.0; EI MS (m/z) 354.6 [MH⁺].



실시예 33 3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 33

피페라진-2-온 (1.037 g, 10.4 mmol)과 CH₂Cl₂ 52 mL의 혼합물에 BOC₂O (2.5 g, 11.4 mmol)를 가하였다. 반응물을 3시간 후에 균일화되었고, 출발 물질이 완전히 소모되었다. 반응물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 유기층을 물로 세정하였다. 용매를 진공 건조하여 백색 고체 상태의 생성물 33을 정량적인 양으로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 3.35–3.44 (m, 2H), 3.64 (t, 2H, J=5 Hz), 4.10 (s, 2H), 6.41 (br s, 1H).

실시예 34 4-(4-플루오로-벤질)-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 34

33 (1.6 g, 8.1 mmol)의 건조 THF 16.2 mL에 대한 불균일 용액에 N₂ 분위기 하에서 95% NaH 0.211 g (8.80 mmol)을 가하였다. 거품이 가라 앉은 다음에 4-플루오로벤질브로마이드 (1.2 mL, 9.7 mmol)를 위 용액에 적가하였다. 1시간 후에, 반응 완결을 TLC로 확인하고, 물을 가하여 반응을 중결시킨 다음, 유기층을 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 물로 세정하고, 용매를 진공 건조하였다. 생성물을 1:1 EtOAc-헥산 용매 시스템을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2.3 g(93%)의 생성물 34를 백색 고체 상태로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 3.24 (t, 2H, J=5 Hz), 3.60 (t, 2H, J=5 Hz), 4.16 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.03 (t, 2H, J=9 Hz), 7.26 (dd, 2H, J=5.8 Hz); ¹⁹F NMR (282.6 MHz, CDCl₃) δ 62.2.

실시예 35 4-(4-플루오로-벤질)-3-옥소-피페라진-1-이움 트리플루오로아세테이트 염 35

$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{TFA}$ 1:1 용액 6 mL에 대한 34 (1.4 g, 4.5 mmol)의 용액을 상온에서 2시간 동안 교반하고, 출발 물질이 모두 소모된 것을 TLC로 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 건조하여 1.5 g의 35를 끈적한 오일 상태로 얻고, 이를 정제하지 않은 상태로 다음 반응에 사용하였다.

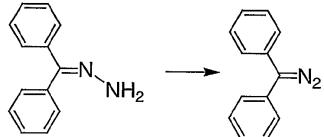
실시예 36 3-[4-(4-플루오로-벤질)-3-옥소-피페라진-1-카르보닐]-피리딘-2-카르복실산 이소프로필 에스테르 36

35 (1.46 g, 4.55 mmol)를 20 mL의 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{DMF}$ 1:1 용액에 용해시켰다. 이 용액에 0.95 g (4.55 mmol)의 30, EDC (1.74 g, 9.10 mmol) 및 트리에틸아민 (1.90 mL, 13.7 mmol)을 가하였다. 이 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였을 때 반응이 완결되었다. 이 용액을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 물로 세정하였다. 이어서 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액으로 세정하고, 용매를 제거하였다. 황색 잔류물을 $\text{EtOAc}-10\% \text{ MeOH}$ 를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1.8 g (100%)의 생성물 36을 투명한 오일 상태로 얻었다. EI MS (m/z) 400.5 [MH^+], 422.3 [$\text{M}+\text{Na}$].

실시예 37 7-(4-플루오로-벤질)-9-하드록시-6,7-디하드로-5H-1,7,10a-트리아자-안트라센-8,10-디온 37

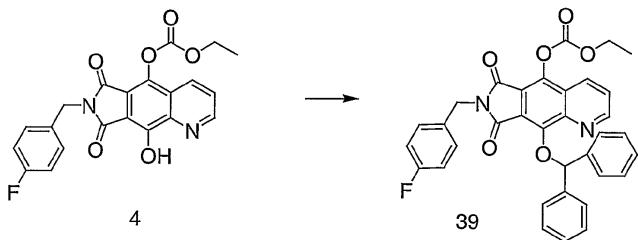
36 (0.900 g, 2.26 mmol)의 건조 MeOH (12 mL) 용액에 N_2 분위기 하에서 0.5 M 소듐 메톡사이드 (NaOMe) 12.5 mL를 가하였다. 이 용액을 상온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 반응물을 워크업하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시켰다. 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액으로 세정하고 건조하여 610 mg의 생성물 37을 황색 고체 상태로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (t, 2H, $J=6$ Hz), 4.308 (t, 2H, $J=5$ Hz), 4.77 (s, 2H), 7.09 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.34 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J=5, 8$ Hz), 8.73 (d, 1H, $J=8$ Hz), 9.12 (d, 1H, $J=3$ Hz), 13.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 38.8, 43.9, 49.5, 111.9, 115.9, 116.2, 124.7, 130.0, 130.1, 131.0, 136.4, 146.8, 147.2, 154.7, 157.3, 163.0 (d, $J=245$ Hz), 163.7; ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ 63.2; EI MS(m/z) 340.5 [MH^+], 362.3 [$\text{M}+\text{Na}$].



실시예 38 디페닐디아조메탄 38

벤조페논 하이드라존 (25 g, 122.3 mmol)과 황산나트륨 (무수) (26 g, 183.5 mmol)을 에테르 (무수, 400mL)에 혼탁시켰다. 이 혼합물에, 수산화칼륨 (분말) 포화 에탄올 용액 (10 mL)를 가하고, 이어서 산화수은 (66.2g, 305.8 mmol)을 가하여 적색 용액을 생성시켰다. 이 용액을 상온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 200 mL의 헥산에 다시 용해시킨 다음, 냉장실(cold room)에 하루밤 동안 두었다. 응고된 용액을 증발 건조하여 디페닐디아조메탄 38을 적색 고체 상태로 얻었다 (24.7 g, 99.7 %).



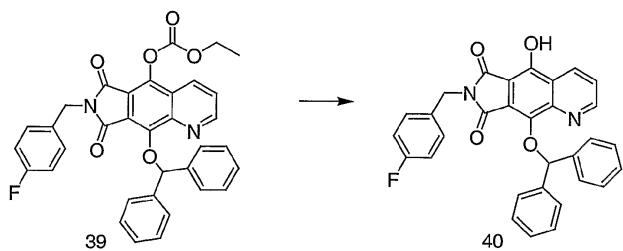
실시예 39

모노 카보네이트 4 (8.9 g, 21.7 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (400 mL)에 용해시켰다. 디페닐디아조메탄 38 (8.4g, 43.4 mmol)을 한번에 가하였다. 이 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산=3/7)로 모니터하였다. 반응 완결 후에, 반응액을 실온으로 냉각시켰다. 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 칼럼 상에서 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피하여 생성물 39를 백색 고체 상태로 얻었다 (10.1g, 80%).

¹H NMR(CDCl₃): δ 9.1 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.6 (d, 4H), 7.4 (dd, 2H), 7.2–7.3 (m, 6H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.4 (q, 2H), 1.4 (t, 3H). MS: 577(M+ 1), 599 (M+ 23).

모노-카보네이트 4 (2 g, 0.4878 mmol)를 9 mL의 디클로로에탄에 용해시켜 반응을 반복하였다. 이 용액에 디페닐디아조메탄 (0.189 g, 0.9756 mmol)을 가하고, 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 모두 소모된 다음, 용매를 제거하여 농축하고, 크로마토그래피(25% 에틸 아세테이트/헥산)하여, 생성물 39 (0.2653 g, 0.4598 mmol, 94%)를 얻었다.

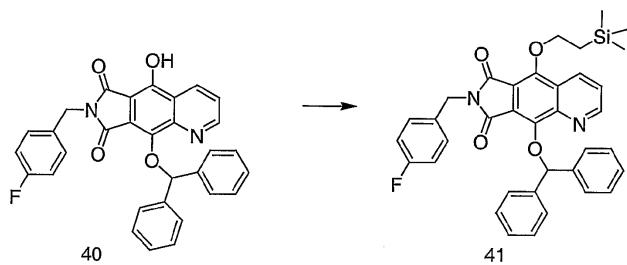
¹H NMR(CDCl₃) δ 9.14 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (m, 5H), 7.43 (dd, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.02 (dd, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.45 (q, 2H), 1.47 (t, 3H). MS: 577(M+ 1)



실시예 40

물(120 mL)에 대한 K₂CO₃ (24.2 g, 175.2 mmol) 용액과 4-디메틸아미노파리딘 (4.24 g, 35.0 mmol)을 에틸 카보네이트 39 (10.1 g, 17.5 mmol)의 THF (180 mL) 용액에 가하였다. 이 혼합물을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 대부분의 THF를 30–40°C에서 감압 제거하고, 남은 용액을 디클로로메탄으로 회석하였다. 이 용액을 1N HCl로 pH 약 4까지 산성화하였다. 유기층을 분리하여 브라인으로 세정하고, 건조(MgSO₄) 및 농축하여 황색 고체 조생성물 40 (9.9 g, 100%)을 얻었다.

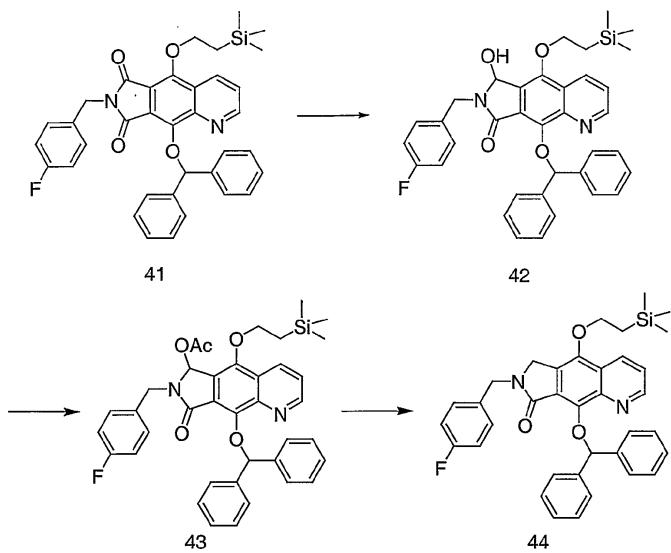
¹H NMR(CDCl₃) δ 9.1 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.4 (s, 1H, (OH)), 7.8 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.6 (dd, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.2–7.3 (m, 6H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H). LC/MS: 527 (M+ 23).



실시예 41

2-(트리메틸실릴) 에탄올 (2.4 mL, 16.7 mmol), 트리페닐포스핀 (3.5 g, 13.4 mmol)과 디에틸 아조디카르복실레이트 (92.1 mL, 13.4 mmol)를 폐놀 40 (3.37 g, 6.7 mmol)의 무수 THF (70 mL) 용액에 가하였다. 이 용액을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하였다. 용매를 증발시키고, 잔류 오일을 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물 41 (3.3 g, 82%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.1 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.6 (d, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.2–7.3 (m, 6H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (t, 2H), 1.2 (t, 2H). MS: 605(M+ 1), 627 (M+ 23).



실시예 42

화합물 41 (3.3 g, 5.46 mmol)을 THF (40mL), 이소프로판올 (20mL) 및 물 (10 mL)의 혼합물에 용해시키고, 얼음 중탕에서 0°C로 냉각시켰다. 이 용액에 리튬 보로하이드라이드 (373.0 mg, 16.4 mmol)를 서서히 가하였다. 이 혼합물을 질소기체 분위기 하에서 0°C에서 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하였다. 1N HCl (30 mL) 용액을 가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (2x50mL)로 2 차례 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO_3 수용액으로 세정하고, Mg_2SO_4 로 건조한 다음, 증발시켜 42를 오일 상태로 얻었다(3.3 g).

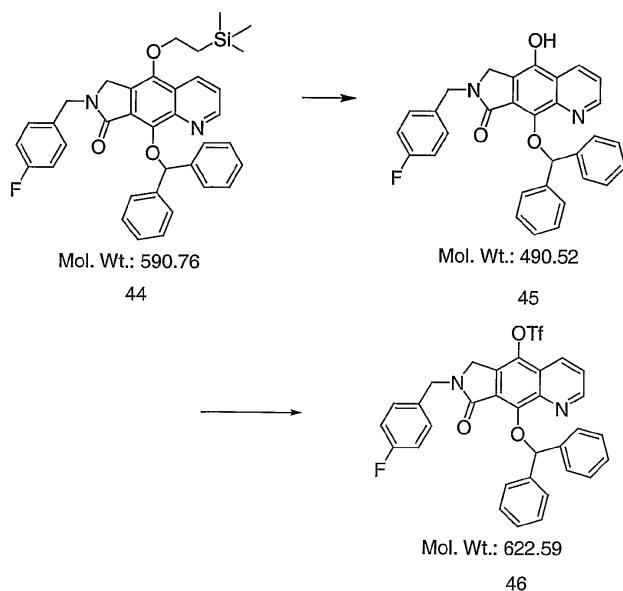
실시예 43

조생성물 42 무수 디클로로메탄 (50mL)에 용해시켰다. N-디메틸아미노페리딘 (66.7 mg, 0.546 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (2.85 mL, 16.4 mmol) 및 아세트산 무수물 (1.03 mL, 109 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하였다. 반응을 1N HCl (30 mL)로 종결시키고, CH_2Cl_2 로 2차례 (2x50 mL) 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO_3 로 세정하고, 건조(Mg_2SO_4) 및 농축하여 조생성물 43 (3.5 g)를 얻었다.

실시예 44

조생성물 43을 질소 기체 분위기 하에서 무수 디클로로메탄 (60mL)에 용해시켰다. 이 용액에 2,6-루티딘 (3.2 mL, 23.7 mmol)과 트리에틸실란 (10 mL)을 가하고, 이어서 트리메틸실릴 트리플레이트 (1.5 mL, 8.2 mmol)를 서서히 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하였다. 반응을 1N HC1 (30 mL)을 가하여 종결시키고, 반응물을 CH_2Cl_2 로 2회 추출하였다(2x50mL). 유기층을 포화 NaHCO_3 로 세정하고, 건조(Mg_2SO_4) 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 으로 용리시키면서 크로마토그래피하여, 44 (1.4 g, 41로부터 3단계 수율 43.4%)를 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (d, 4H), 7.4 (dd, 1H), 7.1–7.3 (m, 8H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.1 (t, 2H), 1.1 (t, 2H), 0.1 (s, 9H). MS: 591 (M+ 1).

실시예 45

9-벤즈하이드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-5-(2-트리메틸실라닐-에톡시)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 44 (300.8 mg, 0.509 mmol)의 무수 THF (20 mL) 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 수화물 (500 mg, 1.02 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물이 적색으로 변하였고, 이를 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산=3/7)로 모니터하였다. 반응 완결 후에, 반응액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 1N HC1, 포화 NaHCO₃ 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축하여 조생성물 45 (280 mg)를 얻었다.

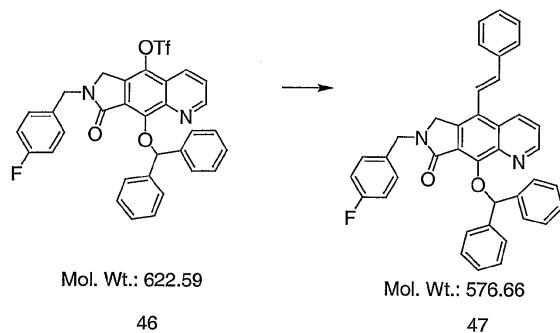
락탐 44 (0.026g, 0.044 mmol)의 THF (0.441 mL) 용액에 트리에틸아민 (0.025 mL, 0.176 mmol) 및 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 THF 용액 (0.066 mL)을 가하여, 반응을 반복하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 30분 동안 교반하고, MS로 반응 완결 여부를 모니터하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH₄Cl로 세정하고, 건조(MgSO₄)하여 진공 농축하였다. 조생성물 45를 추가 정제 또는 특성 확인 과정 없이 다음 반응에 이용하였다: MS: 491 (M+ 1).

대안으로서, THF(1 mL)에 용해시킨 9-벤즈하이드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-5-(2-트리메틸실라닐-에톡시)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 44 (30 mg, 0.051 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 수화물 (1M THF 용액, 150 μ L)을 가하였다. 반응 혼합물이 적색으로 변하였고, 이를 실온 및 비활성 분위기 하에서 1/2 시간 동안 교반하여, 9-벤즈하이드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-5-히드록시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 45를 생성하였다. 반응 완결 여부를 TLC로 확인하였다.

실시예 46

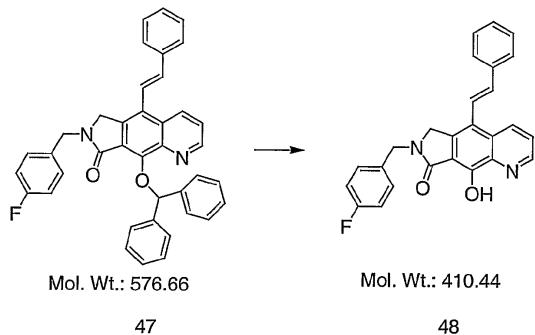
조(crude) 화합물 45를 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 세슘 카보네이트 (200 mg, 0.611 mmol) 및 N-페닐트리플루오로메탄 살폰아미드 (220 mg, 0.611 mmol)를 가하였다. 이 혼합물을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터하였다 (EtOAc/헥산=3/7). 반응 완결 후에, 반응물을 EtOAc (50mL)로 희석하고, 1N HC1, 포화 NaHCO₃ 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)하여 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피하여, 순수한 생성물 46 (135 mg, 2단계 수율 42.6%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.1 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (d, 4H), 7.6 (dd, 1H), 7.2-7.4 (m, 8H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.4 (s, 2H). MS: 623 (M+ 1), 645 (M+ 23).

실시예 47

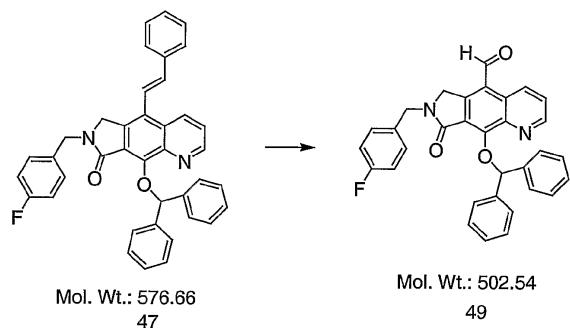
트리플레이트 46 (66.6 mg, 0.107 mmol)의 톨루엔 (2.8 mL)/에탄올 (1.2 mL)/물 (0.8 mL) 용액에 탄산칼륨 (37 mg, 0.268 mmol), 트랜스-페닐비닐보론산(24.5 mg, 0.160 mmol) 및 테트라카이스 (트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (18.5 mg, 0.016 mmol)을 가하였다. 플라스크 내의 혼합물을 아르곤을 3 차례 불어 넣고, 아르곤 분위기 하에서 3 시간 동안 120°C로 가열하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 희석한 다음, 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피하여, 생성물 47 (51.4 mg, 83%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃): δ 9.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (d, 4H), 7.2–7.5 (m, 14H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (dd, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.4 (s, 2H). MS: 577 (M+ 1), 599 (M+ 23).

실시예 48

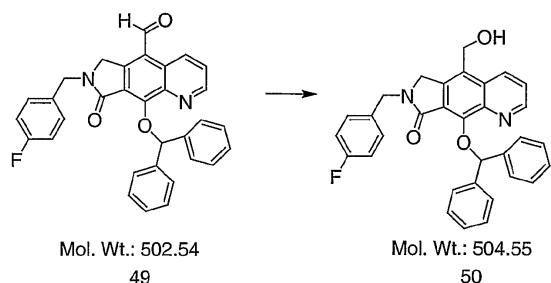
실온 및 질소 기체 분위기 하에서 화합물 47 (12 mg, 0.02 mmol)을 디클로로메탄 (1 mL)에 용해시켰다. 트리에틸실란 (200 μL)을 가하고, 이어서 TFA (100 μL)를 서서히 가하였다. 혼합물이 뿐옇고 어두워졌다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 제거하고, 조생성물을 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 황색 고체 48 (9 mg, 90%)을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.0 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.2–7.4 (m, 6H), 7.1 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.5 (s, 2H). MS: 411(M+ 1).

실시예 49

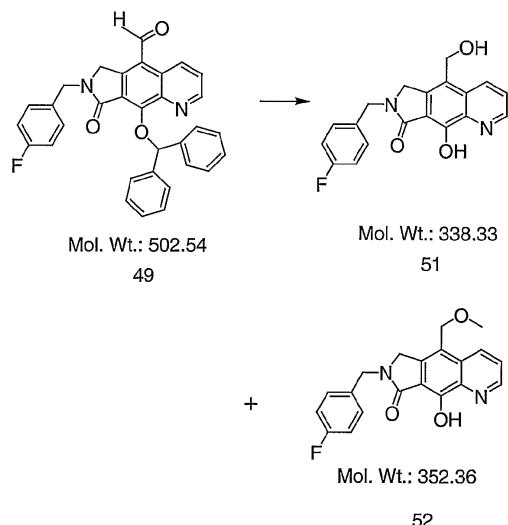
화합물 47 (405 mg, 0.7 mmol)의 디클로로메탄 (150 mL) 용액을 -78°C까지 냉각시켰다. 이 용액에, 오존 (O_3)을 30분에 걸쳐 서서히 통과시켰다. TLC로 반응 완결을 확인하였다. 이 혼합물에 질소를 10분 동안 버블링(bubbling)하여 O_3 를 몰아내었다. 그 다음, -78°C에서 디메틸 셀페이트 (10 mL)를 이 혼합물에 가하고, 혼합물을 교반하면서 서서히 실온까지 테워지게 하였다. 16 시간 경과 후에, 이 혼합물을 중발 건조하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 메탄올/디클로로메탄으로 용리시키면서 크로마토그래피로 정제하여 생성물 49 (166.5 mg)와 그 수화물형 (122 mg)을 얻었으며, 총 수율은 80.8%이었다.

1H NMR($CDCl_3$) δ 10.7 (s, 1H, CHO), 9.1 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 7.7 (d, 4H), 7.6 (dd, 2H), 7.2–7.4 (m, 8H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H). MS: 503 (M+ 1), 525 (M+ 23).

실시예 50

알데히드 49 (23 g, 0.046 mmol)를 실온에서 무수 THF (1 mL) 및 MeOH (0.1 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 소듐 보로하이드라이드 (5.2 mg, 0.14 mmol)를 서서히 가하였다. 이 혼합물을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완결을 TLC로 확인하였다. 이 혼합물을 물(5 mL)로 희석하였다. 불용성 물질을 여과하여 회수하고, 헥산으로 세정한 다음, 공기 건조하여 생성물 50 (13.5 mg, 59%)을 얻었다.

1H NMR (CD_3OD) δ 9.3 (d, 1H), 9.1 (d, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (d, 4H), 7.4 (dd, 2H), 7.3 (m, 6H), 7.1 (t, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.7 (s, 2H). MS: 505 (M+ 1), 527 (M+ 23).

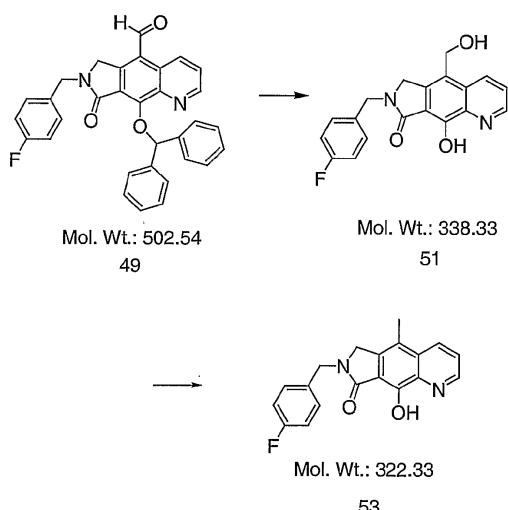
실시예 51

알데히드 49 (121Mg, 0.24 mmol)를 실온에서 무수 THF (5 mL) 및 MeOH (0.5 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 소듐 보로하이드라이드 (27 mg, 0.72 mmol)를 서서히 가하였다. 이 혼합물을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 30분 동안 교반하였다. 이 용액을 1N HCl (10 mL)로 희석하고, 10분 동안 교반하였다. 상을 분리시키고, 수증을 동결 건조하여 황색 고체를 얻고, 이를 물 및 에테르로 세정하였다. 이 고체를 건조하여 50 mg의 생성물 51을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.0 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.0 (s, 1H, PhOH), 4.8 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.5 (s, 2H). MS: 339 (M+ 1).

유기층을 농축하였다. 잔류물을 DMF (2 mL)에 용해시키고, Prep-HPLC로 정제하여, 10 mg의 생성물 52를 얻었다. HPLC 조건: 이동상 A(1% AcOH 수용액), 이동상 B (1% AcOH AcCN 용액); 기울기: 30분 동안에 20%에서 50%B까지; 유속: 20mL/min; 칼럼: Phenomenex, Luna 5μ, C18 (2), 150mm x 21.2 mm.

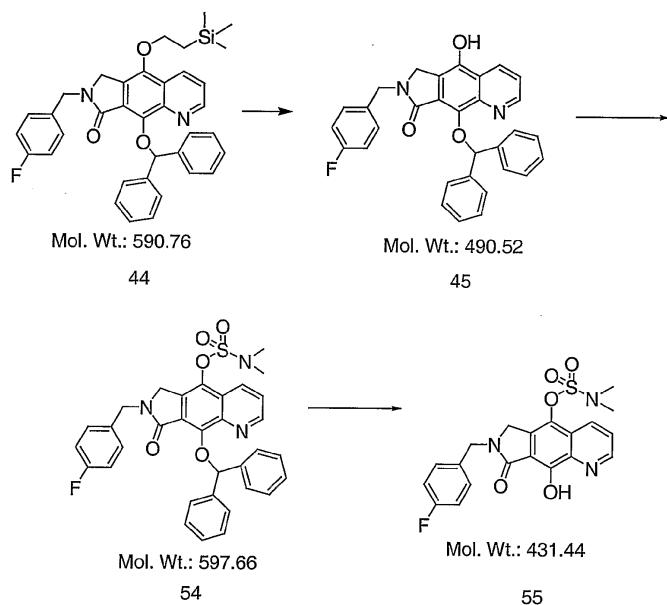
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.5 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.5 (s, 3H, under water peak). MS: 353 (M+ 1).

실시예 52

알데하이드 49 (118 mg, 0.23 mmol)를 실온에서 무수 THF (5 mL) 및 MeOH (0.5 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 소듐 보로하이드라이드 (27 mg, 0.72 mmol)를 서서히 가하였다. 이 혼합물을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 30분 동안 교반하였다. 이 용액을 1N HC1 (10 mL)로 희석하고, 10분 동안 교반하였다. 상을 분리시키고, 수층을 동결 건조하여, 생성물 51을 황색 고체로 얻었다.

알코올 51 (환원 반응으로부터의 조생성물)을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 디클로로메탄 (10 mL)에 혼탁시켰다. 트리에틸실란 (3 mL)을 가하고, 이어서 TFA (1 mL)를 서서히 가하였다. 혼합물은 균질화되었고, 이를 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 용매를 감압 제거하고, 조생성물을 2 mL의 DMF에 용해시킨 다음, prep-HPLC로 정제하여 순수한 생성물 53 (22.4 mg, 30%)을 얻었다. HPLC 조건: 이동상 A (1% TFA 수용액), 이동상 B (1% TFA AcCN 용액); 기울기: 20분 동안 5%에서 100% B까지; 유속: 20mL/min; 칼럼: Phenomenex, Luna 5 μ , C18 (2), 150mm x 21.2mm.

^1H NMR (CD_3OD) δ 9.0 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.4 (d, 4H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 2.5 (s, 3H). MS: 323 ($M+ 1$).



실시예 53

화합물 44 (350.0 mg, 0.592 mmol)의 무수 THF (20 mL) 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1M THF 용액, 651 μL , 0.651 mmol) 및 트리에틸아민 (330 μL , 2.37 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물은 적색이 되었고, 이를 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 1시간 동안 교반하였다. 화합물 45를 생성하는 반응을 TLC ($\text{EtOAc}/\text{헥산}=3/7$)로 모니터하였다.

실시예 54

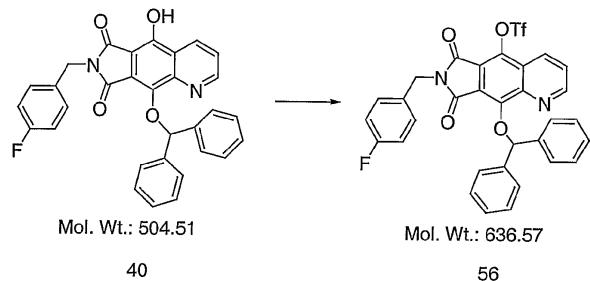
트리에틸아민 (330 μL , 2.37 mmol)을 반응 혼합물에 가하고, 이어서 촉매량의 DMAP 및 N,N-디메틸실파모일 클로라이드 (160 μL , 1.5 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후에, 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고, 1N HC1, 포화 NaHCO_3 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조 (MgSO_4) 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 으로 용리시키면서 크로마토그래피하여, 생성물 54 (205.4 mg, 2단계 수율 58%)를 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (d, 4H), 7.5 (dd, 1H), 7.1–7.3 (m, 8H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.0 (s, 3H). MS: 598 ($M+ 1$).

실시예 55

화합물 54 (205.4 mg, 0.344 mmol)를 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 디클로로메탄 (6 mL)에 용해시켰다. 트리에틸실란 (2 mL)을 가하고, 이어서 TFA (1 mL)를 서서히 가하였다. 혼합물이 뿌옇고 어두워졌으며, 이를 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 제거하고, 조생성물을 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 황색 고체 55, 169 mg, 93%를 얻었다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 9.0 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.1 (s, 6H). MS: 432 (M+ 1).

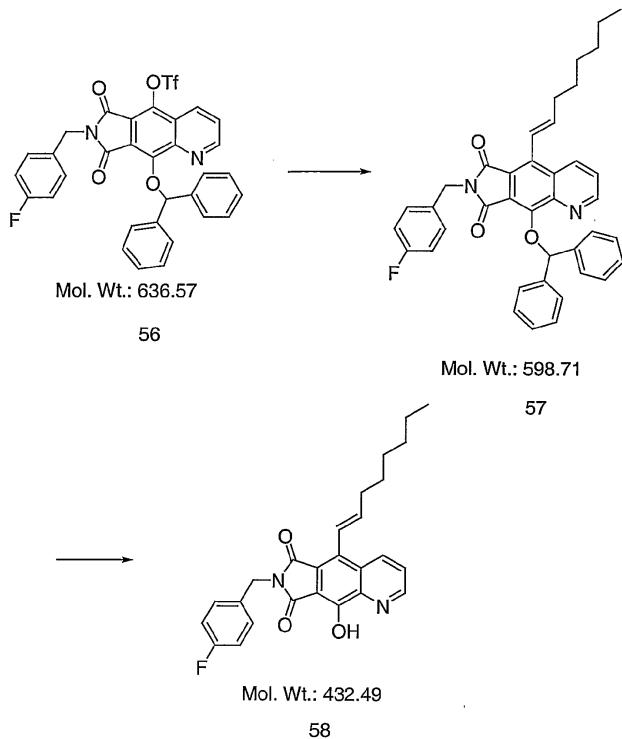


실시예 56

페놀 40 (1.0 g, 1.984 mmol) 및 DIEA (1.04 mL, 6.0 mmol)의 디클로로메탄 (20 mL) 용액을 -78°C까지 냉각시켰다. 질소 기체 하에서 이 용액에 트리플루오로메탄설�onium 무수물 (0.78 mL, 3.0 mmol)을 서서히 가하였다. 반응은 1시간 이내에 완결되었다. 반응을 1.5 mL의 메탄올로 종결시키고, 5분 동안 추가 교반하였다. 실온까지 데워지도록 한 다음, 이를 1N HC1, 포화 NaHCO₃ 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축하여 생성물 56 (1.2g, 95%)을 얻었다.

모노페놀 40 (0.1807 g, 0.358 mmol)을 4 mL의 건조 디클로로메탄에 용해시켜 반응을 반복하였다. 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.182 mL, 1.074 mmol)을 가하였다. -78°C까지 냉각시킨 후에, 트리플루오로아세트산 무수물 (0.14 mL, 0.537 mmol)을 가하고, 이 온도에서 20분 동안 교반하였다. 반응 완결을 TLC로 확인한 다음, 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정하고, 건조(MgSO₄) 및 유기물을 농축하여 생성물 (0.2518 g, 0.396 mmol, 100%)을 얻고, 이를 조생성물 상태로 건조 벤젠(10 mL) 용액으로 저장하였다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.2 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.068 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6 (d, 4H), 7.47 (dd, 1H), 7.27 (m, 7H), 7.19, dd, 2H), 4.87 (s, 2H). MS: 637(M+ 1)



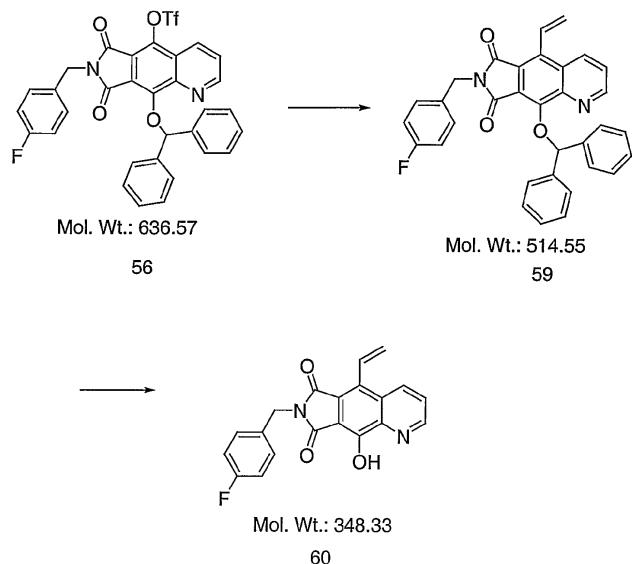
실시예 57

트리플레이트 56 (78.0 mg, 0.122 mmol)의 톨루엔 (2.8 mL)/에탄올 (1.2 mL)/물 (0.8 mL) 용액에 탄산칼륨 (42 mg, 0.306 mmol), 1-옥텐보론산 (29.0 mg, 0.184 mmol) 및 테트라카이스 (트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (21.0 mg, 0.018 mmol)을 가하였다. 플라스크 내의 혼합물을 아르곤을 3 차례 불어넣었다. 이를 아르곤 분위기 하에서 3시간 동안 120°C로 가열하였다. 실온까지 냉각시키고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피하여, 생성물 57 (11.4 mg, 15.6%)을 얻었다.

실시예 58

화합물 57 (6 mg, 0.01 mmol)을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 디클로로메탄 (1 mL)에 용해시켰다. 트리에틸실란 (200 μ L)을 가하고, 이어서 TFA (100 μ L)를 서서히加하였다. 혼합물을 뿌옇고 어두워졌으며, 이를 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 제거하고, 조생성물을 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 황색 고체 TFA 염 58, 3 mg, 57%를 얻었다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 9.0 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (dd, 2H), 6.2 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3–1.5 (m, 6H), 0.9 (t, 3H). MS: 433 (M+ 1).

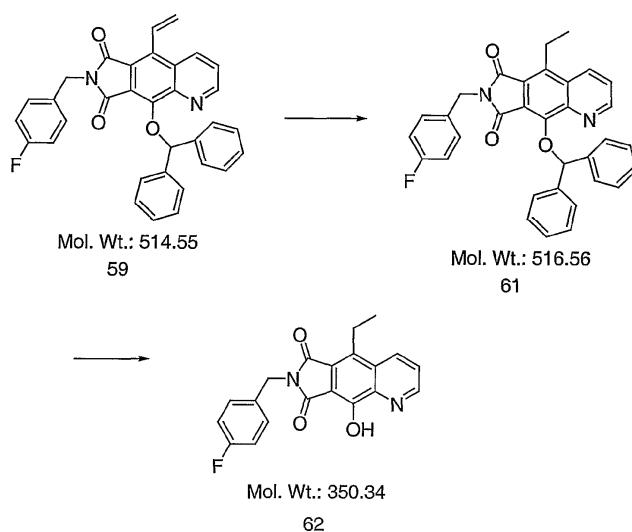
실시예 59

트리플레이트 56 (100 mg, 0.157 mmol)의 톨루엔 (2.8 mL)/에탄올 (1.2 mL)/물 (0.8 mL) 용액에 탄산칼륨 (54 mg, 0.392 mmol), 비닐보론산(17 mg, 0.235 mmol) 및 테트라카이스 (트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (27.0 mg, 0.023 mmol)을 가하였다. 플라스크 내의 혼합물을 아르곤을 3 차례 불어넣었다. 이 용액을 아르곤 분위기 하에서 3시간 동안 120°C로 가열하였다. 실온까지 냉각시키고, 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피하여 생성물 59 (32.3mg, 40%)를 얻었다.

실시예 60

화합물 59 (11Mg, 0.01 mmol)를 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 디클로로메탄 (1 mL)에 용해시켰다. 트리에틸실란 (200 μL)을 가하고, 이어서 TFA (100 μL)를 서서히 가하였다. 혼합물은 뿐옇고 어두워졌으며, 이를 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 제거하고, 조생성물을 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 황색 고체 TFA 염 60, 2.3 mg, 31.4%를 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.0 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 6.0 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 5.3 (s, 1H, OH), 4.8 (s, 2H). MS: 349 (M+ 1).



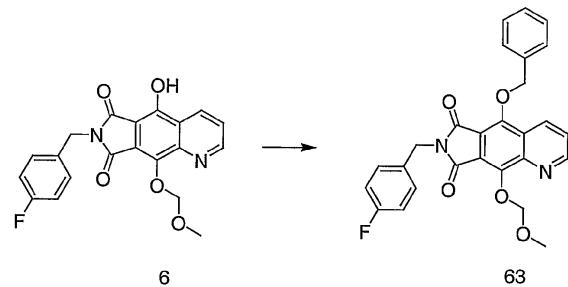
실시예 61

화합물 59 (157 g, 0.11 mmol)를 실온에서 무수 THF (5 mL) 및 MeOH (0.5 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 소듐 보로하이드라이드 (13 mg, 0.33 mmol)를 서서히 가하였다. 혼합물을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/헥산으로 용리시키면서(3/7) 실리카겔 prep-TLC로 정제하여, 생성물 61 (12.5mg, 22%)을 얻었다.

실시예 62

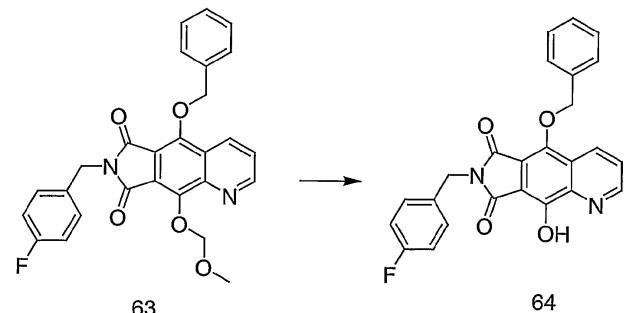
화합물 61 (11Mg, 0.01 mmol)을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 디클로로메탄 (1 mL)에 용해시켰다. 트리에틸실란 (200 μL)을 가하고, 이어서 TFA를 서서히 가하였다 (100 μL). 혼합물은 뿐옇고 어두워졌으며, 이를 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 제거하고, 조생성물을 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 황색 고체 TFA 염 62, 8 mg, 75%을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.0 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (m, 2H), 4.8 (s, 2H), 3.5 (q, 2H), 1.3 (t, 3H). MS: 451(M+ 1).

실시예 63

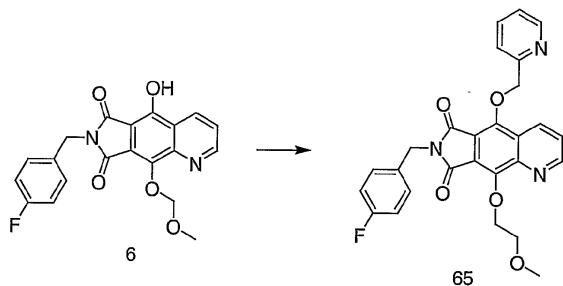
모노-페놀 6 (0.02 g, 0.052 mmol)을 1.5 mL 건조 디메틸포름아미드에 가하였다. 이 용액에 벤질 브로마이드 (0.0124 ml, 0.104 mmol) 및 K₂CO₃ (0.0215 g, 0.156 mmol)를 가하고, 50°C에서 교반하였다. 1.5 시간 경과 후에, 반응 완결을 TLC로 확인하였다. 에틸 아세테이트 100 mL로 희석하고, 포화 NH₄Cl 용액 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조(MgSO₄), 농축 및 크로마토그래피(25% 에틸 아세테이트/헥산)하여, 생성물 63 (0.013 g, 0.0275 mmol, 53%)을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.03 (dd, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.54 (m, 6H), 7.4 (m, 2H), 7.05 (dd, 2H), 5.8 (s, 2H), 5.6 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 3.7 (s, 3H). MS: 473(M+ 1)

실시예 64

벤질 에테르 (0.013 g, 0.0275 mmol)를 건조 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리플루오로아세트산 (0.0213mL, 0.275 mmol)을 가하고, 2.5 시간 동안 교반하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 틀루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 64 (0.0078 g, 0.0182 mmol, 66%)를 얻었다.

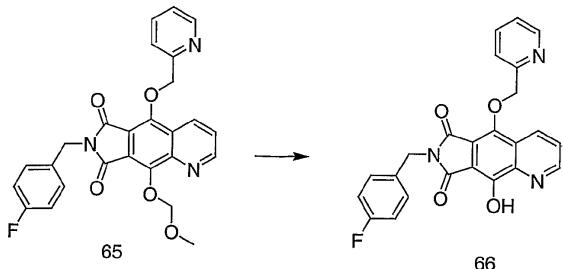
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.96 (dd, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.37 (m, 2H), 7.05 (dd, 2H), 5.6 (s, 2H), 4.88 (s, 2H). MS: 429($M+1$), 427($M-1$)



실시예 65

모노페놀 6 (0.04 g, 0.1047 mmol)을 건조 디메틸포름아미드 2 mL에 용해시켰다. 이 용액에 2-브로모메틸 피리딘 HBr 염 (0.0529 g, 0.209 mmol) 및 K_2CO_3 (0.144 g, 1.047 mmol)을 가하였다. 50°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고, 브라인 (포화 NaCl) 및 1M HCl 로 세정한 다음, 건조(MgSO_4) 및 농축하였다. 조생성물을 크로마토그래피하여 (20에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 65 (0.0032 g, 0.0067 mmol, 6.5%)를 얻었다.

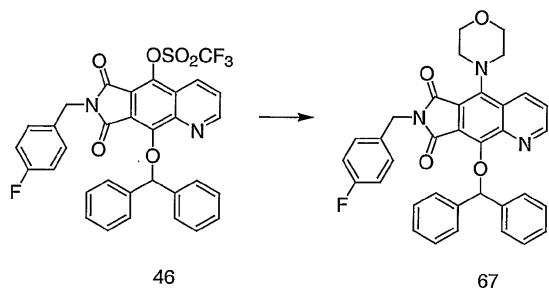
^1H NMR(CDCl_3) δ 9.03 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.0 (dd, 2H), 5.8 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). MS: 488($M+1$)



실시예 66

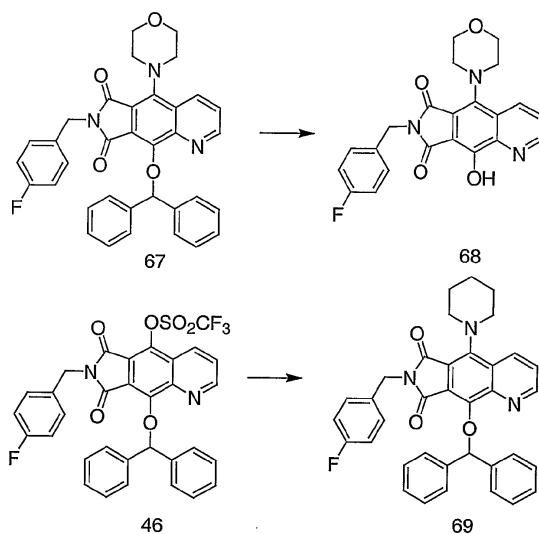
피리딜 에테르 65 (0.0032 g, 0.0067 mmol)를 건조 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리플루오로아세트산 (0.0052 mL, 0.0676 mmol)을 가하고, 12 시간 동안 교반하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 틀루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 66 (0.0012 g, 0.0028 mmol, 42%)을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.96 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.04 (dd, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.87 (s, 2H). MS: 430 ($M+1$), 428($M-1$)

실시예 67

트리플레이트 46의 벤젠 용액을 농축하여 0.0225 g (0.0353 mmol)을 얻고, 이를 디클로로에탄 3 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.0073mL, 0.0529 mmol)과 모르풀린 (0.0092 ml, 0.118 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 65°C에서 교반하였다. TLC로 확인한 결과 15 시간 후에도 반응이 완결되지 않아서, 0.118 mL의 모르풀린을 추가로 가하였다. 21 시간 동안 반응시킨 후에, 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 크로마토그래피하여 (10에서 25%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 67 (0.0061 g, 0.01, 30%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.09 (dd, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.49 (dd, 1H), 7.27 (m, 7H), 7.06 (dd, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.92 (dd, 4H), 3.92 (br m, 4H). MS: 574(M+1)

실시예 68

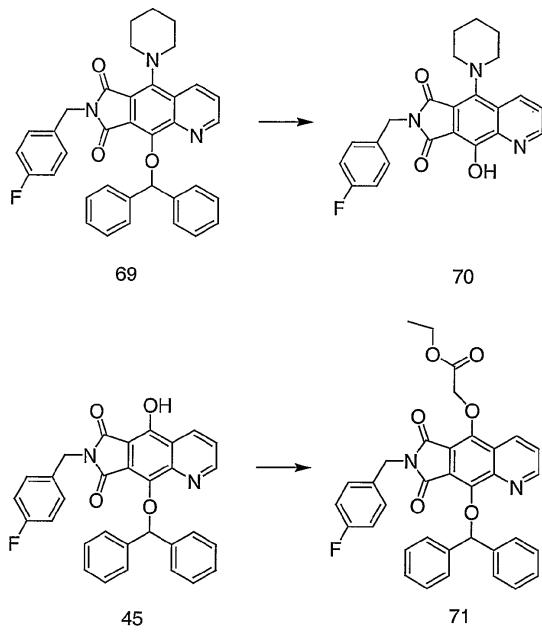
3차 아민 67을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시킨 다음, 헥산으로 응고시키고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 68 (0.002 g, 0.0049 mmol, 49%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.98 (m, 2H), 7.7 (dd, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.05 (dd, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.96 (dd, 4H), 3.35(brm, 4H). MS: 408 (M+ 1), 406(M-1)

실시예 69

트리플레이트 46의 벤젠 용액을 농축하여 0.045 g (0.0706 mmol)을 얻고, 이를 디클로로에탄 3 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.0147 mL, 0.1059 mmol) 및 모르폴린 (0.0209 mL, 0.2118 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 교반하였다. 15 시간 동안 교반한 후에, 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 크로마토그래피하여 (8에서 10%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 69 (0.0085 g, 0.01488, 44%)를 얻었다.

¹H NMR (CDCl_3) δ 9.068 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6 (d, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.06 (dd, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.24 (br s, 4H), 1.73 (br s, 6H). MS: 572(M+1)



실시예 70

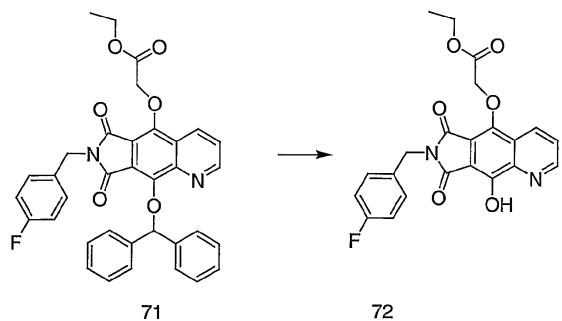
3차 아민 69를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 틀루엔과 공비시킨 다음, 헥산으로 응고시키고 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 70 (0.0043 g, 0.0106 mmol, 72%)을 얻었다.

¹H NMR (CDCl_3) δ 8.96 (dd, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.04 (dd, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.29 (br s, 4H), 1.77 (br s, 6H). MS: 406 (M+1), 404 (M-1)

실시예 71

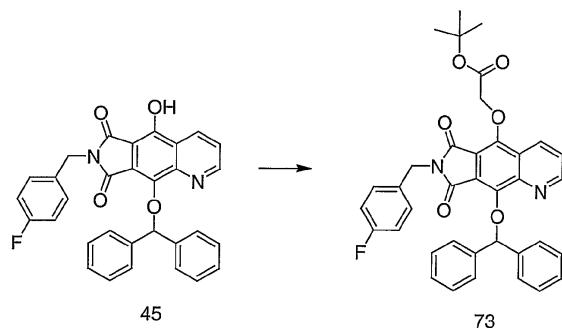
모노페놀 45 (0.03 g, 0.0595 mmol)를 건조 디메틸포름아미드 2 mL에 용해시켰다. 이 용액에 에틸 브로모아세테이트 (0.0131 mL, 0.119 mmol) 및 갓 분쇄한 K_2CO_3 (0.025 g, 0.178 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 농축하여 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10에서 25%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 71 (0.0321 g, 0.054 mmol, 91%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.1 (dd, 1H), 8.96 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.62 (d, 4H), 7.445 (m, 2H), 7.27 (m, 7 H), 7.059 (dd, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.23 (t, 3H). MS: 591 (M+ 1).

실시예 72

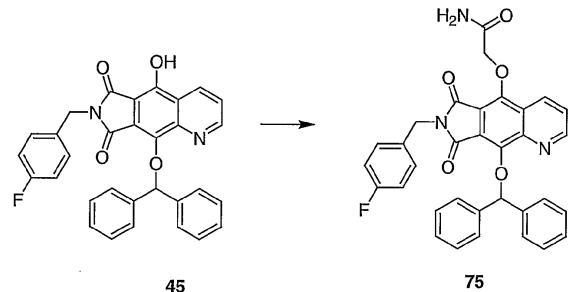
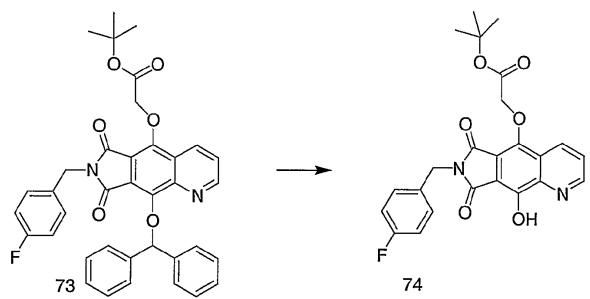
에틸 에스테르 71을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 틀루엔과 공비하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 72 (0.0209 g, 0.049 mmol, 91%)를 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.0 (m, 2H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.04 (dd, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 1.28 (t, 3H). MS: 425 ($M+1$), 423($M-1$)

실시예 73

모노페놀 45 (0.03 g, 0.0595 mmol)를 건조 디메틸포름아미드 2 mL에 용해시켰다. 이 용액에 *t*-부틸 브로모아세테이트 (0.0175 mL, 0.119 mmol) 및 갓 분쇄한 K_2CO_3 (0.025 g, 0.178 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 농축하여 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10에서 15%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 73 (0.0309 g, 0.05 mmol, 84%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.09 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.27 (m, 7 H), 7.05 (dd, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). MS: 619($M+1$)

실시예 74

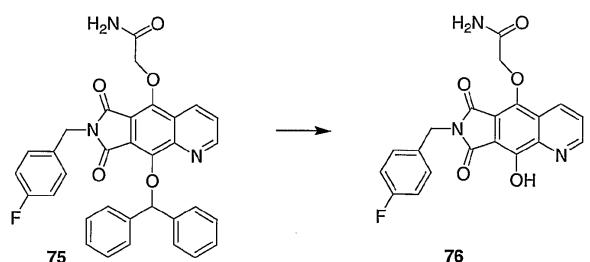
3차 부틸 에스테르 73을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 틀루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 74 (0.0189 g, 0.042 mmol, 84%)를 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.05 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.04 (dd, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 1.44 (s, 9H). MS: 453(M+ 1), 451(M-1)

실시예 75

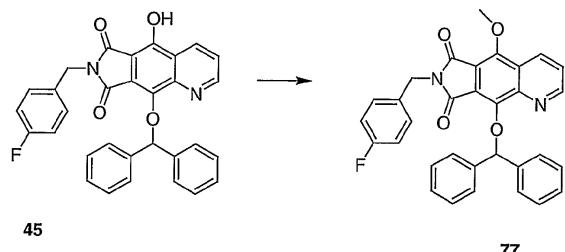
모노페놀 45 (0.04 g, 0.079 mmol)를 건조 디메틸포름아미드 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 2-브로모아세트아미드 (0.022 g, 0.158 mmol) 및 갓 분쇄한 K₂CO₃ (0.0345 g, 0.25 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 거의 소모될 때까지 60°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 농축하여 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 75 (0.0204 g, 0.0355 mmol, 46%)를 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.15 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.45 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.06 (dd, 2H), 5.73 (br s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.77 (s, 2H). MS: 562 (M+ 1)

실시예 76

아미드 75를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 76 (0.0095 g, 0.024 mmol, 67%)를 얻었다.

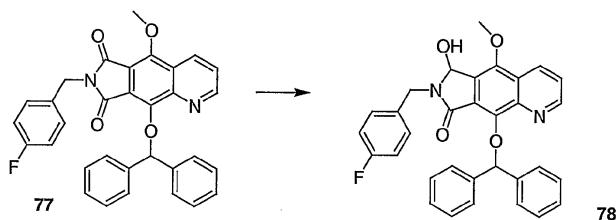
^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.08 (dd, 1H), 8.93 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.19 (dd, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.75 (s, 2H). MS: 396(M+ 1), 394(M-1)



실시예 77

모노페놀 45 (2.9 g, 5.75 mmol)를 건조 디메틸포름아미드 20 mL에 용해시켰다. 이 용액에 요오도메탄 (3.58 mL, 57.5 mmol) 및 갓 분쇄한 K_2CO_3 (3.17 g, 23 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 40°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 회석하고, 포화 NH_4Cl 용액과 2.5% LiCl 용액으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (15에서 55%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 77 (2.54 g, 4.9 mmol, 85%)을 얻었다.

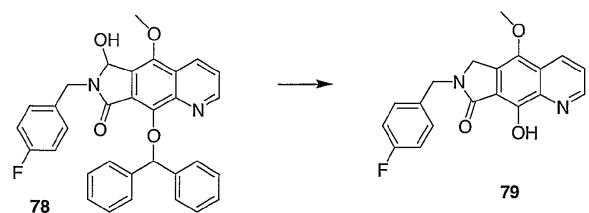
^1H NMR(CDCl_3) δ 9.1 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (m, 5H), 7.46 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.05 (dd, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.28 (s, 3H). MS: 519(M+ 1)



실시예 78

메틸 에테르 77을 건조 테트라하이드로퓨란 115 mL 및 건조 메탄올 25 mL에 용해시켰다. 이 용액에 3 당량의 0.5 M NaBH_4 (29.4 mL, 14.7 mmol)의 2-메톡시에틸 에테르 용액을 가하였다. 실온에서 15 시간이 경과한 후에, 농축하여 용매를 제거하고, 디클로로메탄으로 회석하고, NaCl 이 첨가된 1M HCl 용액으로 세정하고, 농축한 다음, 크로마토그래피하여 (15-66% 에틸 아세테이트/헥산) 오일을 얻었다. 헥산으로 분쇄하여 생성물 78 (1.3 g, 2.5 mmol, 68%)을 얻었다.

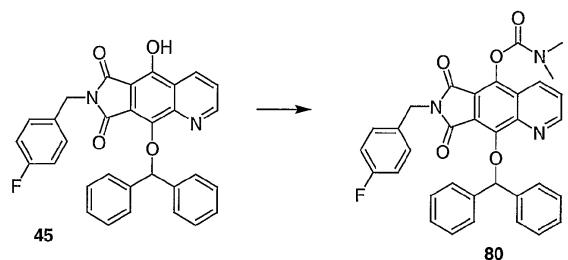
^1H NMR(CD_3SOCD_3) δ 9.08 (dd, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.42 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 6.9 (d, 1H), 5.92 (dd, 1H), 4.97 (d $J=15$ Hz, 1H), 4.45 (d $J=15$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H). MS: 521 (M+ 1)



실시예 79

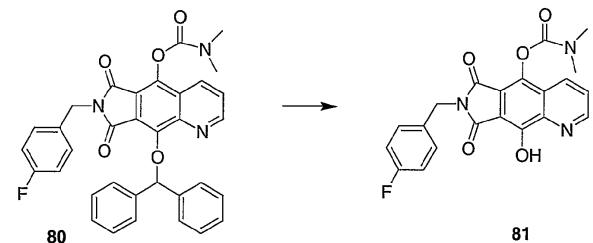
아민알(aminal) 78을 디클로로메탄 15 mL에 용해시켰다. 이 용액에 2 mL의 트리에틸실란 및 트리플루오로아세트산 1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 틀루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 환원(reduced) 생성물을 얻었다. 30 mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 0°C로 냉각하였다. 이 용액에 트리에틸실란 4 mL 및 트리메틸실릴트리플레이트 (1.36 mL, 7.5 mmol)를 가하였다. 3분 동안 격렬하게 교반한 다음, 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 용액으로 신속하게 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물 79를 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 (0.806 g, 2.38 mmol, 2 단계 수율 95%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.96 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS: 339 ($M+1$), 337 ($M-1$).

실시예 80

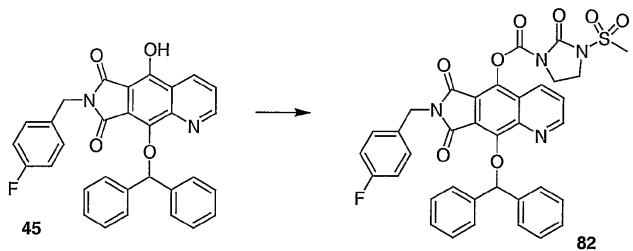
모노페놀 45 (0.02 g, 0.0396 mmol)를 건조 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 0°C에서 이 용액에 트리에틸아민 (0.0165 mL, 0.1188 mmol) 및 디메틸카바모일 클로라이드 (0.0054 mL, 0.0594 mmol)를 가하였다. 촉매량의 DMAP 역시 가하였다. 실온에서 하루밤 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 용액과 포화 NH_4Cl 용액으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하고, 크로마토그래피하여 (10% 메탄올/45% 에틸 아세테이트/45% 헥산) 생성물 80 (0.012 g, 0.0198 mmol, 50%)을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, 4H), 7.43 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.05 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.09 (s, 3H). MS: 576 ($M+1$)

실시예 81

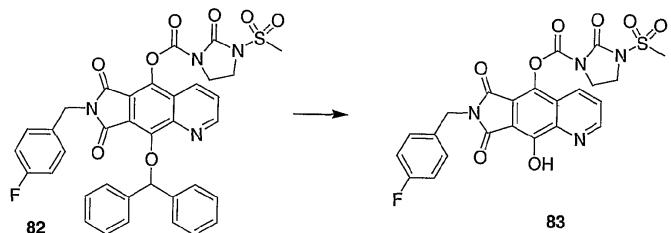
카바메이트 80 (0.012 g, 0.0198 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 틀루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 81 (0.0054g, 0.013mmol, 67%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12 (s, 3H). MS: 410($M+1$), 408 ($M-1$).

실시예 82

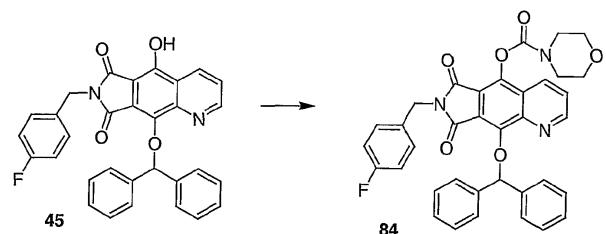
모노페놀 45 (0.035 g, 0.0694 mmol)를 건조 디클로로에탄 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.038 mL, 0.277 mmol)과 3-클로로카르보닐-1-메탄설포닐-2-이미다졸리딘온 (0.0314 g, 0.1388 mmol)을 가하였다. 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 용액과 포화 NH_4Cl 용액으로 세정한 다음, 건조(MgSO_4) 및 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10% 메탄올/45% 에틸 아세테이트/45% 헥산) 생성물 82 (0.036 g, 0.0518 mmol, 75%)를 얻었다.

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$ 9.16 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.61 (d, 4H), 7.40 (dd, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.05 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.2 (dd, 2H), 4.08 (dd, 2H), 3.92 (s, 3H). MS: 695(M+ 1).

실시예 83

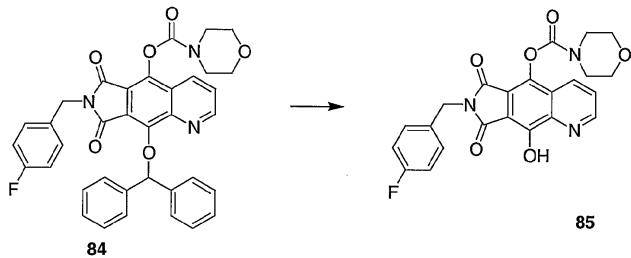
카바메이트 82 (0.036 g, 0.0518 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 83 (0.025 g, 0.047 mmol, 91%)를 얻었다.

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$ 9.04 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.04 (dd, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.22 (dd, 2H), 4.10 (dd, 2H). MS: 529(M+ 1), 527 (M-1).

실시예 84

모노페놀 45 (0.045 g, 0.089 mmol)를 건조 디클로로에탄 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.049 mL, 0.356 mmol)과 4-모르폴린 카르보닐 클로라이드 (0.0207 mL, 0.178 mmol)를 가하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 로 세정한 다음, 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (15%에서 60%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 84 (0.039 g, 0.063 mmol, 71%)를 얻었다.

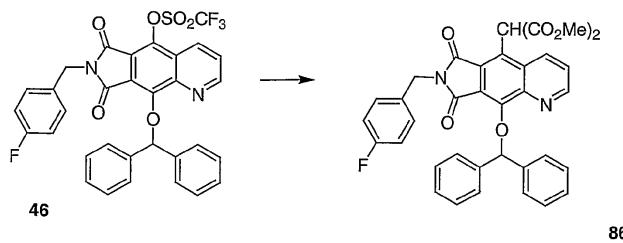
¹H NMR (CDCl₃) δ 9.13 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (dd, 4H), 7.4 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.05 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.84 (br s, 6H), 3.62 (br s, 2H). MS: 618 (M+ 1)



실시예 85

카바메이트 84 (0.039 g, 0.063 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 85 (0.014 g, 0.032 mmol, 51%)를 얻었다.

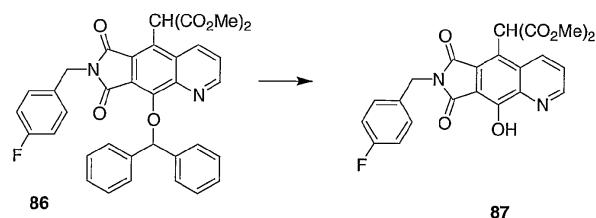
¹H NMR(CDCl₃) δ 9.0 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.04 (dd, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (br s, 6H), 3.66 (br s, 2H). MS: 452 (M+ 1), 450(M-1)



실시예 86

트리플레이트 46의 벤젠 용액을 농축하여 0.048 g (0.075 mmol)을 얻고, 이를 건조 테트라하이드로퓨란 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 갓 분쇄한 K₂CO₃ (0.069, 0.5 mmol)와 디메틸말로네이트 (0.017 mL, 0.15 mmol)를 가하고, 50°C에서 교반하였다. 15 시간 경과 후에, 출발 물질이 소모되었고, 반응 혼합물을 농축하여 오일을 얻었다. 크로마토그래피하여 (5%에서 30%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 86 (0.012 g, 0.0195 mmol, 26%)을 얻었다.

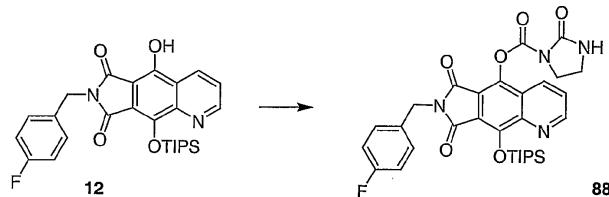
¹H NMR (CDCl₃) δ 9.09 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (d, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.07 (dd, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.72 (6H). MS: 619 (M+ 1)



실시예 87

디-에스테르 86 (0.008 g, 0.0129 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2회 분쇄하여 생성물 87 (0.0022 g, 0.0049 mmol, 38%)을 얻었다.

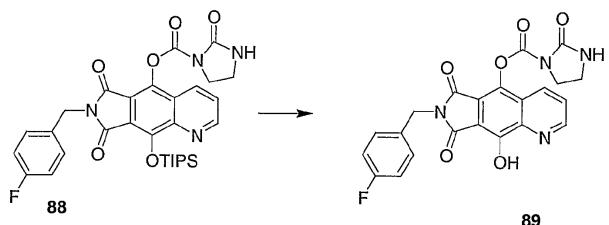
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.95 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.05 (dd, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.76 (s, 6H). MS: 453(M+ 1), 451(M-1)



실시예 88

모노-페놀 12 (0.03 g, 0.06 mmol)를 디클로로에탄 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.033 mL, 0.24 mmol)과 2-옥소-1-이미다졸리딘카르보닐 클로라이드 (0.0178 g, 0.12 mmol)를 가하였다. 촉매량의 DMAP를 가하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정한 다음, 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10% 에틸 아세테이트/헥산에서 10% 메탄올/45% 에틸 아세테이트/45% 헥산까지) 생성물 88 (0.0247 g, 0.0395 mmol, 68%)을 얻었다.

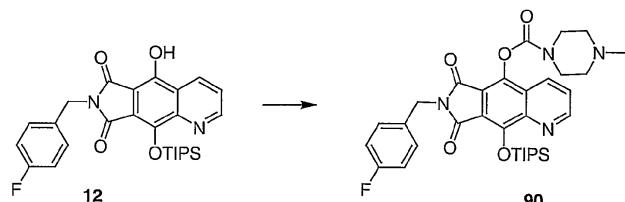
^1H NMR(CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.25 (dd, 2H), 3.69 (dd, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.14 (d, 18H). MS: 607 (M+ 1)



실시예 89

우레아 88 (0.024 g, 0.0395 mmol)을 건조 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리플루오로아세트산 10 당량 (0.03 mL, 0.395 mmol)을 가하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 89 (0.0119 g, 0.026 mmol, 67%)를 얻었다.

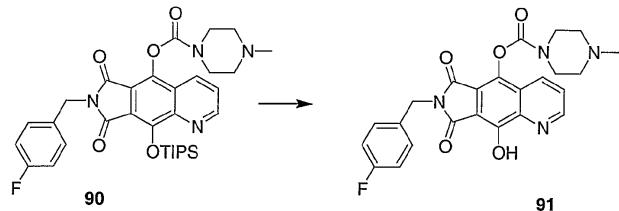
^1H NMR (CDCl_3) δ 9.00 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.28 (dd, 2H), 3.70 (dd, 2H). MS: 451 (M+ 1), 449 (M-1)



실시예 90

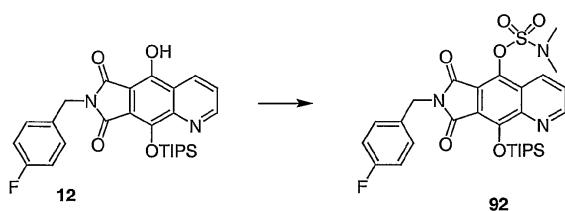
모노-페놀 12 (0.04 g, 0.08 mmol)를 1.5 mL 건조 테트라하이드로퓨란에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.0445 mL, 0.32 mmol), 비스펜타플루오로페닐 카보네이트 (0.063 g, 0.16 mmol) 및 촉매량의 디메틸아미노페리딘을 가하였다. 실온에서 교반하였다. 3 시간 후에, 메틸 피페라진 (0.04 mL, 0.36 mmol)을 가하였다. 2 시간 경과 후에, 생성물이 생성되고, TIPSC1이 제거된 것을 TLC로 확인하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정한 다음, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 디클로로에탄 1.5 mL에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.11 mL, 0.8 mmol)과 TIPSC1 (0.085 mL, 0.4 mmol)을 가한 다음, 50°C에서 교반하였다. 4 시간 동안 교반하였을 때 출발 물질이 모두 소모되었다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 브라인으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (50% 에틸 아세테이트/헥산에서 20% 메탄올/60% 에틸 아세테이트/20% 헥산까지) 생성물 90 (0.027 g, 0.0435 mmol, 2단계 수율 54%)을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.05 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.71 (br m, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.15 (d, 18H). MS: 621(M+ 1)

실시예 91

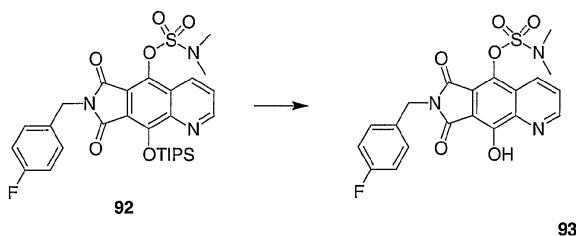
모노-카바메이트 90 (0.027 g, 0.0435 mmol)을 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리플루오로아세트산 (0.067 mL, 0.87 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하였다. 20 시간 경과 후에, 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 91 (0.0177 g, 0.038 mmol, 87%)을 얻었다.

^1H NMR(CD_3SOCD_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.45 (br m, 8H), 2.90 (s, 3H). MS: 465 (M+ 1), 463 (M-1)

실시예 92

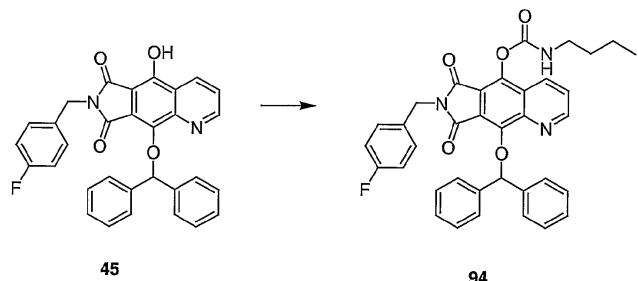
모노-페놀 12 (0.04 g, 0.08 mmol)를 디클로로메탄 1.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.044 mL, 0.32 mmol), 디메틸설피모일 클로라이드 (0.017 mL, 0.16 mmol) 및 촉매량의 디메틸아미노페리딘을 가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (25% 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 92 (0.017 g, 0.02828 mmol, 35%)를 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.95 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.24 (s, 6H), 1.55 (m, 3H), 1.14 (d, 18H). MS: 602 (M+ 1)

실시예 93

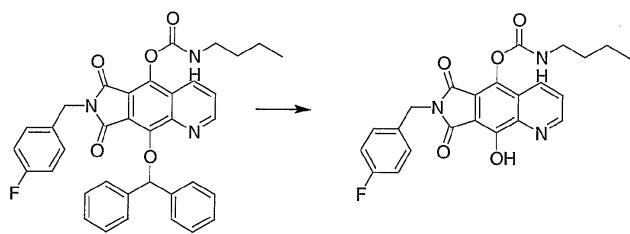
모노-카바메이트 92 (0.017 g, 0.02828 mmol)를 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리플루오로아세트산 (0.044 mL, 0.5657 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하였다. 20 시간 경과 후에, 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 93 (0.0081 g, 0.018 mmol, 64%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.00 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.24 (s, 6H). MS: 446 ($M+1$), 444($M-1$)

실시예 94

모노-페놀 45 (0.04 g, 0.08 mmol)를 테트라하이드로퓨란 1.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.052 mL, 0.3 mmol), 비스-펜타플루오로페닐 카보네이트 (0.047 g, 0.119 mmol) 및 촉매량의 디메틸아미노페리딜을 가하였다. 실온에서 교반하였다. 75분 경과 후에, 0°C로 냉각하고, n-부틸아민 (0.079 mL, 0.08 mmol)을 가하였다. 1.5 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 브라인 및 1M HCl로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (25%에틸 아세테이트/헥산 생성물 94 (0.0028 g, 0.0048 mmol, 6%)를 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.12 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, 4H), 7.43 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.043 (dd, 2H), 5.37 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.35 (q, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.01 (t, 3H). MS: 604 ($M+1$)

실시예 95

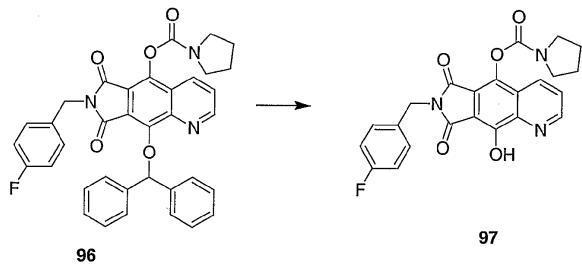
카바메이트 94 (0.006 g, 0.0099 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비하여 조생성물을 얻고, 이를 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 95 (0.0014 g, 0.003 mmol, 32%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 5.40 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.03 (t, 3H). MS: 438 ($M+1$), 436($M-1$)

실시예 96

모노페놀 45 (0.05 g, 0.099 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.03mL, 0.2 mmol)과 피롤리딘 카르보닐 클로라이드 (0.0214 mL, 0.2 mmol)를 가하였다. 30°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (20%에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 96 (0.033 g, 0.0555 mmol, 57%)을 얻었다.

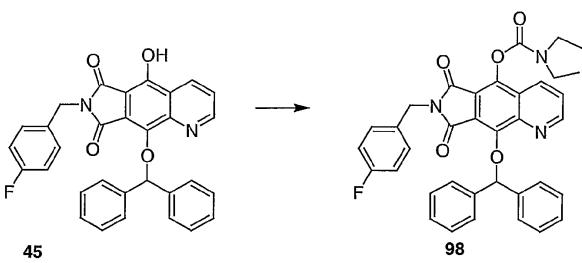
^1H NMR (CDCl_3) δ 9.11 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, 5H), 7.40 (dd, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.05 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.54 (dd, 2H), 2.05 (m, 4H). MS: 602 ($M+1$)



실시예 97

카바메이트 96 (0.033 g, 0.055 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 트리에틸실란 (0.2 mL)과 트리플루오로아세트산 (0.1 mL)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 교반하여, 10분 후에 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 이 혼합물을 진공 농축하고, 툴루엔과 공비하여 조생성물을 얻고, 이를 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 97 (0.0123 g, 0.028 mmol, 51%)을 얻었다.

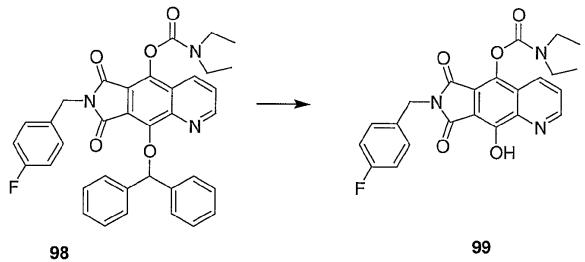
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.98 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.81 (dd, 2H), 3.57 (dd, 2H), 2.09 (m, 4H). MS: 436 ($M+1$), 434($M-1$)



실시예 98

모노페놀 45 (0.03 g, 0.06 mmol)를 1.5 mL의 디클로로메탄에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.033 mL, 0.238 mmol)과 디에틸카바모일 클로라이드 (0.015 mL, 0.119 mmol)를 가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액으로 세정한 다음, 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 크로마토그래피하여 (20%에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 98 (0.0237 g, 0.040 mmol, 66%)을 얻었다.

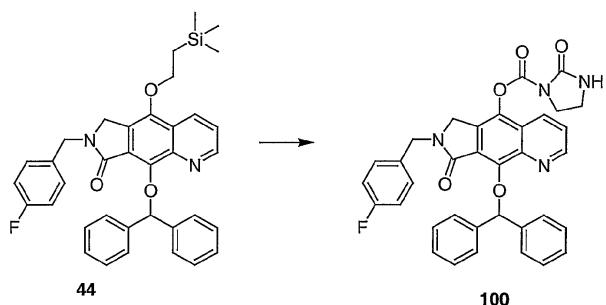
¹H NMR (CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (d, 4H), 7.40 (dd, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.01 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.50 (q, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.37 (t, 3H). MS: 604 (M+ 1)



실시예 99

카바메이트 98 (0.023 g, 0.04 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 트리에틸실란 (0.2 mL)과 트리플루오로아세트산 (0.1 mL)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 99 (0.01 g, 0.024 mmol, 60%)를 얻었다.

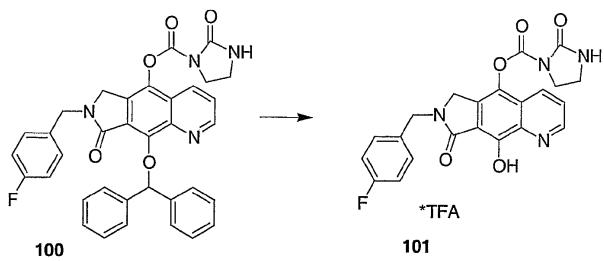
¹H NMR(CDCl₃) δ 8.98 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.03 (dd, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.67 (q, 2H), 3.48 (q, 2H), 1.46 (t, 3H), 1.32 (t, 3H). MS: 438 (M+ 1), 436(M-1)



실시예 100

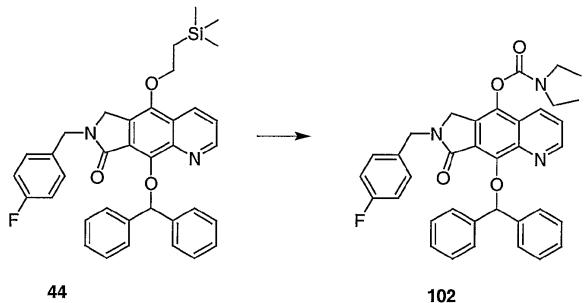
트리메틸실릴 에테르 44 (0.022 g, 0.0373 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.031 mL, 0.2238 mmol)과, 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라하이드로퓨란 용액 (0.0559 mL, 0.0559 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그 다음, 촉매량의 디메틸아미노피리딘과 2-옥소-1-이미다졸리딘카르보닐 클로라이드 (0.022 g, 0.1492 mmol)를 가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 NaHCO₃ 및 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (50% 에틸 아세테이트/헥산에서 1:1:1 메탄올:에틸 아세테이트:헥산까지) 생성물 100 (0.0197 g, 0.031 mmol, 88%)을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.04 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.04 (dd, 2H), 5.00 (s, 1H) 4.80 (s, 2H), 4.10 (dd, 2H), 3.64 (dd, 2H). MS: 603 (M+ 1)

실시예 101

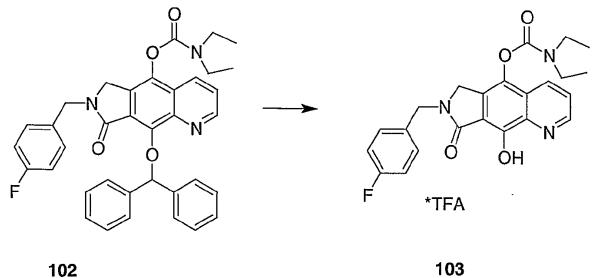
카바메이트 100 (0.019 g, 0.031 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 101 (0.006 g, 0.011 mmol, 35%)을 얻었다.

^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.22 (dd, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.41 (dd, 2H). ^{19}F NMR: -74.6 MS: 437($M+1$), 435 ($M-1$)

실시예 102

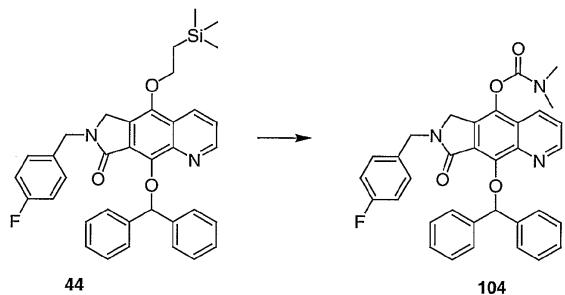
트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.03 g, 0.0508 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.042 mL, 0.3048 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.1016 mL, 0.1016 mmol)을 가하고, 실온에서 출발 물질이 소모될 때까지 10분 동안 교반하였다. 촉매량의 디메틸아미노페리딘을 가하고, 이어서 디에틸카바모일 클로라이드 (0.026 mL, 0.2032 mmol)를 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄으로 회석하고, 1M HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (25%에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 102 (0.014 g, 0.024 mmol, 47%)를 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, 4H), 7.51 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.08 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.53 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.23 (t, 3H). MS: 590 ($M+1$)

실시예 103

카바메이트 102 (0.01 g, 0.0169 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 103 (0.0073 g, 0.014 mmol, 80%)을 얻었다.

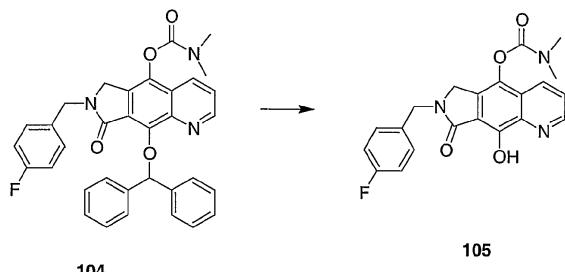
^1H NMR(CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.43 (q, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.26 (t, 3H). ^{19}F NMR: -76.2 MS: 424(M+ 1), 422(M-1)



실시예 104

트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.03 g, 0.0508 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.042 mL, 0.3048 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.1016 mL, 0.1016 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그 다음, 촉매량의 디메틸아미노피리딘과 디메틸카바모일 클로라이드 (0.0187 mL, 0.2032 mmol)를 가하였다. 실온에서 6 시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄으로 회석하고, 1M HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (20%에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 104 (0.014 g, 0.024 mmol, 48%)를 얻었다.

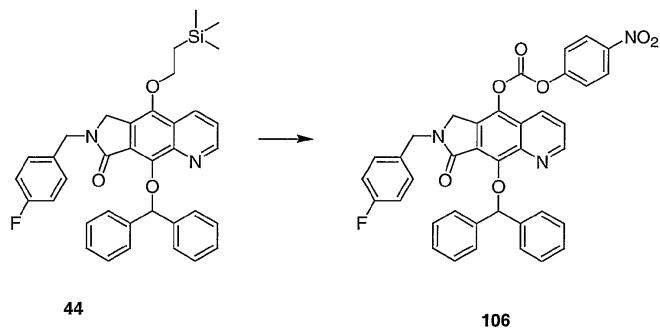
^1H NMR(CDCl_3) δ 9.04 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.51 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.16 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.02 (s, 3H). MS: 562(M+ 1)



실시예 105

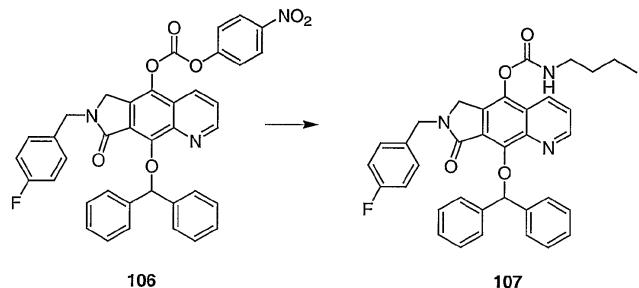
카바메이트 104 (0.012 g, 0.021 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 105 (0.0068 g, 0.017 mmol, 82%)를 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (s, 3H). MS: 396 (M+ 1), 394(M-1)

실시예 106

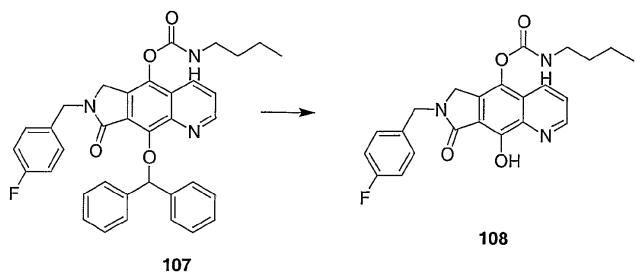
트리 메틸실릴에틸 에테르 44 (0.03 g, 0.0508 mmol)를 건조 테트라하이드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.0282 mL, 0.2032 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라하이드로퓨란 용액 (0.076 mL, 0.076 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 15분 경과 후에, 디클로로메탄으로 회석하고, 1M HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 포화 브라인으로 세정한 다음, 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 디클로로메탄 1 mL로 회석하였다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.028 mL, 0.2032 mmol), 파라-니트로클로로포메이트 (0.02 g, 0.1016 mmol) 및 촉매량의 디메틸아미노페리딘을 가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 디클로로메탄으로 회석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (50% 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 106 (0.009 g, 0.0137 mmol, 27%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.27 (m, 9H), 7.09 (dd, 2H), 6.93 (d, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H). MS: 656(M+ 1)

실시예 107

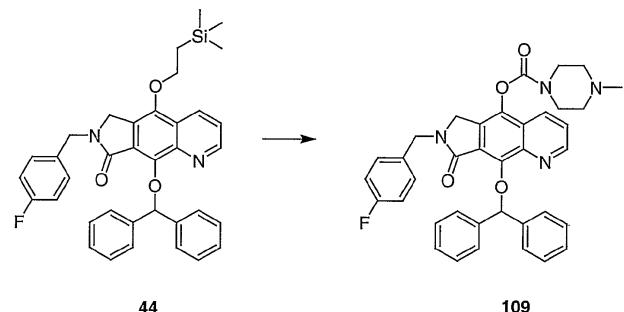
카보네이트 106 (0.009 g, 0.0137 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.0282 mL, 0.2032 mmol)과 n-부틸아민 (0.01 mL, 0.1016 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하였다. 15분 경과 후에, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 회석하고, 1M HCl 용액과 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (30% 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 107 (0.0075 g, 0.012 mmol, 88%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.08 (dd, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.31 (q, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.99 (t, 3H). MS: 590(M+ 1)

실시예 108

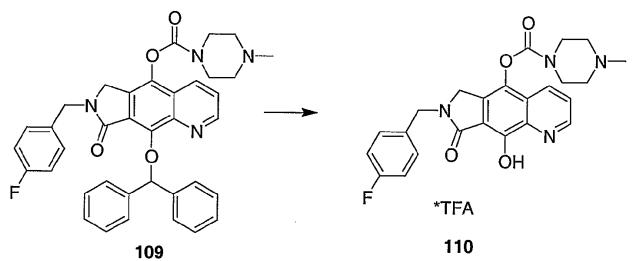
카바메이트 107 (0.007 g, 0.012 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 틀루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 108 (0.0028 g, 0.0066 mmol, 56%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.06 (dd, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.32 (q, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.01 (t, 3H) MS: 424(M+ 1), 422(M-1)

실시예 109

트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.01 g, 0.0169 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.014 mL, 0.0339 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.0339mL, 0.0339 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 NaHCO₃ 및 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시키고, 촉매량의 디메틸아미노피리딘과 트리에틸아민 (0.042 mL, 0.1017 mmol)을 가한 다음, 0°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 1M 트리포스젠 디클로로메탄 용액 (0.1017 mL, 0.1017 mmol)을 가하고, 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 메틸 피페라진 (0.0168 mL, 0.1521 mmol)을 가하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세정하고, 휘발성 물질을 농축 제거하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (50% 에틸 아세테이트/헥산에서 10% 메탄올/에틸 아세테이트까지) 생성물 109 (0.0055 g, 0.009 mmol, 53%)을 얻었다.

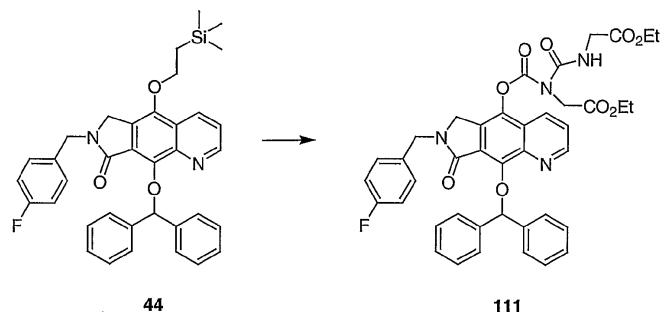
¹H NMR (CDCl₃) δ 9.04 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.52 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.05 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 2.48 (br s, 4H), 2.37 (s, 3H). MS: 617(M+ 1)



실시예 110

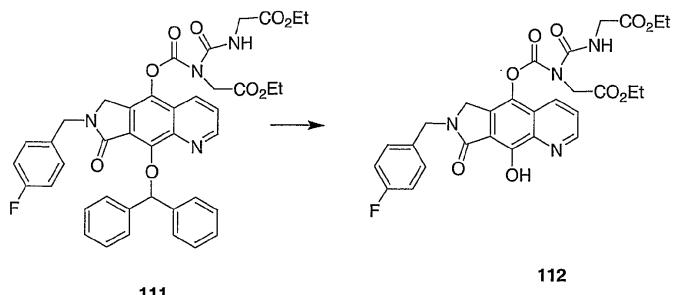
카바메이트 109 (0.007 g, 0.01136 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 110 (0.004 g, 0.007 mmol, 63%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.08 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (br m, 8H), 2.93 (s, 3H). ^{19}F NMR: -76.2 MS: 451(M+1), 449(M-1)

실시예 111

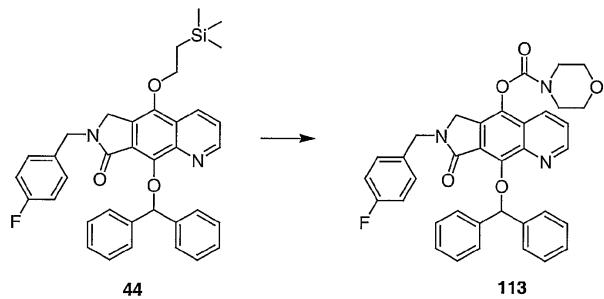
트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.02 g, 0.0339 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.0188 mL, 0.135 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.0678 mL, 0.0678 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 이 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 포화 브라인으로 세정한 다음, 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시키고, 촉매량의 디메틸아미노페리딘, 트리에틸아민 (0.0188 mL, 0.135 mmol) 및 에틸 이소시아네이토아세테이트 (Aldrich, St. Louis, MO, 0.011 mL, 0.1017 mmol)를 가한 다음, 실온에서 교반하였다 (Satchell and Satchell, Chem. Soc. Rev. (1975) 4: 231-250; R. G. Arnold et al., Chem. Soc. (1957) 57: 47-76). 4 시간 경과 후에, 출발 물질이 소모되었다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl과 브라인으로 세정하고 건조한 다음, 진공 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 (10%에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 111 (0.0118 g, 0.156 mmol, 46%)을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.07 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.08 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.20 (m, 4H), 4.07 (d, 4H), 1.27 (m, 6H). MS: 749 (M+1), 747 (M-1).

실시예 112

카바메이트 111 (0.011 g, 0.0177 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 112 (0.0056 g, 0.0095 mmol, 54%)를 얻었다.

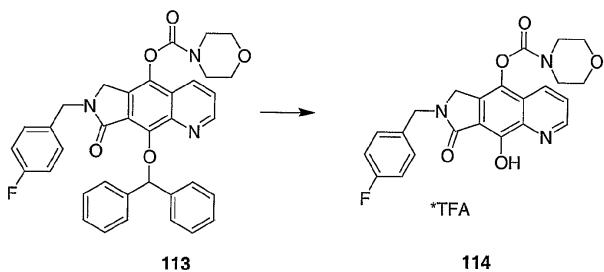
¹H NMR(CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 4.79 (d, 4H), 4.33 (d, 2H), 4.23 (m, 4H), 4.09 (d, 2H), 1.30 (m, 6H). MS: 583 (M+ 1), 581(M-1)



실시예 113

트리메틸실릴에테르 44 (0.02 g, 0.0339 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.019 mL, 0.14 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.0678 mL, 0.0678 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 NaHCO₃ 및 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시키고, 촉매량의 디메틸아미노피리딘과 트리에틸아민 (0.019 mL, 0.14 mmol)을 첨가한 다음, 0°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 1M 트리포스겐 디클로로메탄 용액 (0.0678 mL, 0.0678 mmol)을 가하고, 60분 동안 교반하였다. 그 다음, 모르톨린 (0.009 mL, 0.1016 mmol)을 가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl과 브라인으로 세정하고, 휘발성 물질을 농축 제거하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (40%에서 60%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 113 (0.0176 g, 0.028 mmol, 86%)을 얻었다.

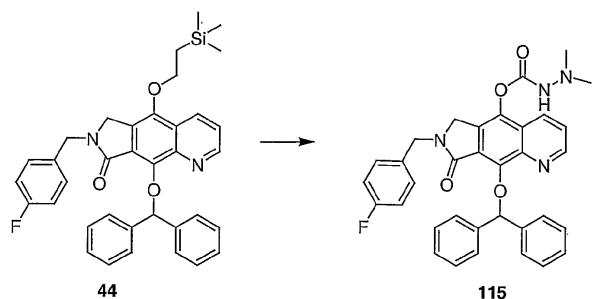
¹H NMR(CDCl₃) δ 9.05 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.06 (dd, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (br s, 6H), 3.56 (br s, 2H). MS: 604 (M+ 1), 602(M-1)



실시예 114

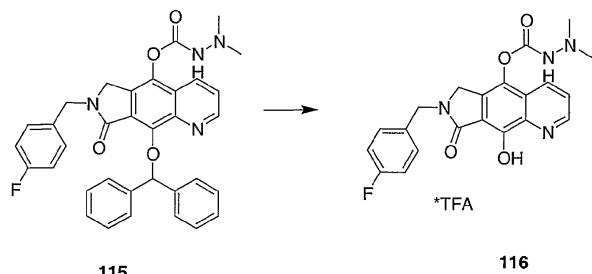
카바메이트 113 (0.017 g, 0.028 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 114 (0.0085 g, 0.015 mmol, 55%)를 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (br s, 6H), 3.60 (br s, 2H). ¹⁹F NMR: -76.2 MS: 438(M+ 1), 436 (M-1)

실시예 115

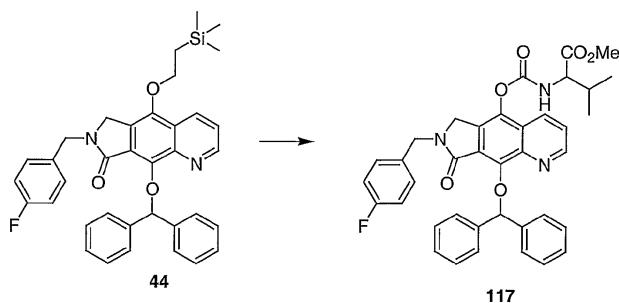
트리메틸실릴에테르 44 (0.02 g, 0.0339 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.024 mL, 0.135 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.0678 mL, 0.0678 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 NaHCO_3 및 포화 브라인으로 세정한 다음, 농축하여 조생성물을 얻었다. 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시키고, 촉매량의 디메틸아미노파리딘과 디이소프로필에틸아민 (0.024 mL, 0.135 mmol)을 가한 다음, 0°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 1M 트리포스겐 (비스[트리클로로메틸] 카보네이트)의 디클로로메탄 용액 (0.0678 mL, 0.0678 mmol)을 가하고, 45분 동안 교반하였다. 그 다음, 디메틸히드라진 (0.01 mL, 0.135 mmol)을 가하고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정하고, 휘발성 물질을 농축 제거하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하고 (10% 에틸 아세테이트/헥산에서 60% 에틸 아세테이트/헥산까지), 예비(preparatory) TLC 플레이트로 정제(60% 에틸 아세테이트/헥산)하여 생성물 115 (0.004 g, 0.0069 mmol, 20%)를 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.05 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.5 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.07 (dd, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.70 (6H). MS: 577(M+ 1)

실시예 116

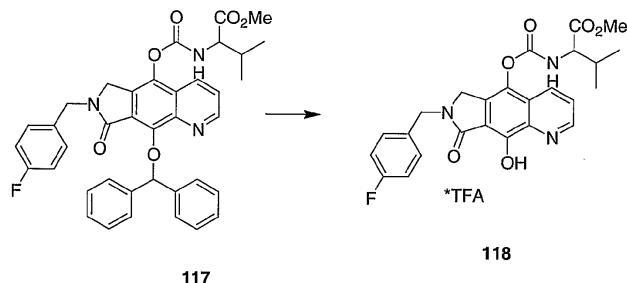
카바메이트 115 (0.009 g, 0.0156 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 116 (0.003 g, 0.0057 mmol, 37%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.06 (dd, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.74 (s, 3H). ^{19}F NMR: -76.1 MS: 411(M+ 1), 409(M-1)

실시예 117

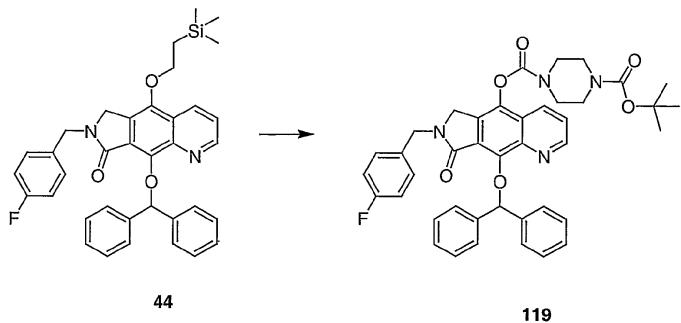
트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.02 g, 0.0339 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.0188 mL, 0.135 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.0678 mL, 0.0678 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시키고, 촉매량의 디메틸 아미노피리딘, 트리에틸아민 (0.0188 mL, 0.135 mmol) 및 메틸(s)-(-)-2-이소시아네이토-3-메틸 부티레이트 (0.0048 mL, 0.0339 mmol)를 가하고, 실온에서 교반하였다. 4.5 시간 경과 후에, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10%에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 117 (0.0085 g, 0.013 mmol, 39%)을 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (4H), 7.52 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.07 (dd, 2H), 5.70 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.28 (dsp, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.98 (d, 3H). MS: 649 ($M+1$)

실시예 118

카바메이트 117 (0.004 g, 0.006 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 틀루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 118 (0.0027 g, 0.0046 mmol, 76%)을 얻었다.

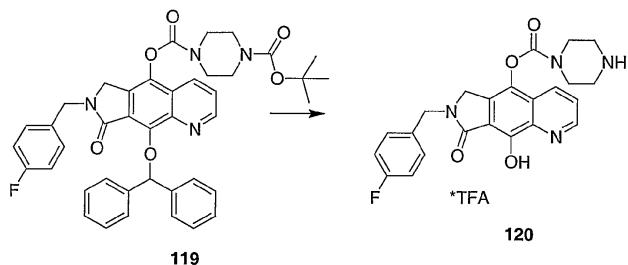
^1H NMR(CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.09 (dd, 2H), 5.76 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (dsp, 1H), 1.06 (d, 3H), 1.00 (d, 3H). ^{19}F NMR: -76.2 MS: 482($M+1$), 480($M-1$)



실시예 119

트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.2 g, 0.339 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 3 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.139 mL, 1 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.0678 mL, 0.0678 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액과 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 디클로로메탄 3 mL에 용해시키고, 촉매량의 디메틸아미노페리딘과 트리에틸아민 (0.754 mL, 5.4 mmol)을 가한 다음, 0°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 1M 트리포스겐 디클로로메탄 용액 (0.1356 mL, 0.1356 mmol)을 가하고, 50분 동안 교반하였다. 그 다음, BOC-페페라진 (0.37 g, 2 mmol)을 가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl과 브라인으로 세정하고, 휘발성 물질을 농축 제거하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10%에서 30%까지의 아세톤/톨루엔) 생성물 119 (0.1158 g, 0.166 mmol, 49%)를 얻었다.

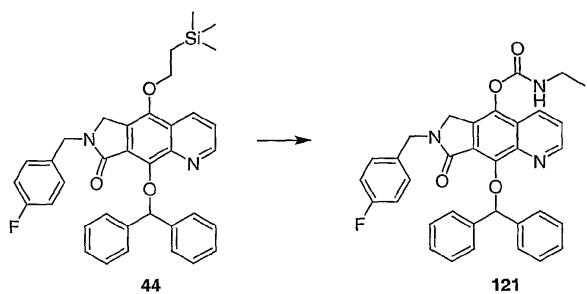
¹H NMR (CDCl_3) δ 9.04 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.05 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.53 (br s, 4H), 1.51 (s, 9H). MS: 688 (M+ 1)



실시예 120

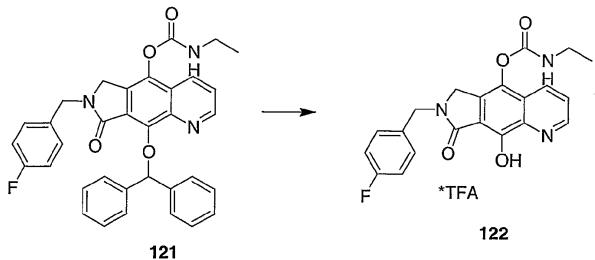
카바메이트 119 (0.057 g, 0.082 mmol)를 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.4 mL 및 트리플루오로아세트산 0.2 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 그 다음, 디클로로메탄 1 mL에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 1 mL를 가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 120 (0.0317 g, 0.059 mmol, 72%)을 얻었다.

¹H NMR(CD₃SOCD₃) δ 8.97 (br m, 2H), 8.40 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.23 (dd, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.24 (br s, 4H). ¹⁹F NMR: -74.5 MS: 437(M+1), 435(M-1)

실시예 121

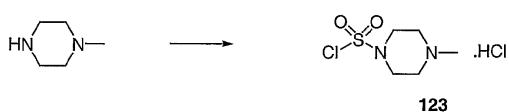
트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.035 g, 0.0596 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.8 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.05 mL, 0.358 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.119 mL, 0.119 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액과 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 0.8 mL 디클로로메탄에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.05 mL, 0.358 mmol)과 에틸 이소시아네이트 (0.0046 mL, 0.0595 mmol)를 가한 다음, 실온에서 교반하였다. 6 시간 경과 후에, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 브라인으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10%에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 121 (0.0112 g, 0.023 mmol, 39%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.05 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.33 (q, 2H), 1.27 (t, 3H). MS: 562 (M+ 1)

실시예 122

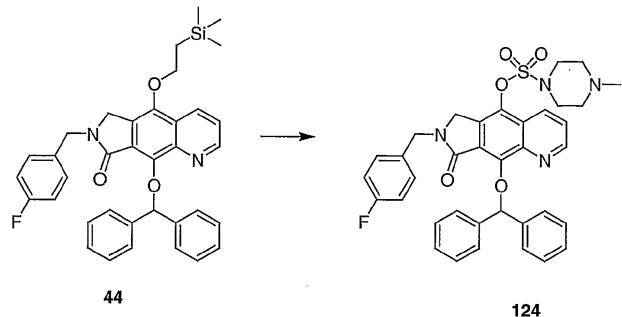
카바메이트 121 (0.0112 g, 0.023 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 122 (0.0033 g, 0.0076 mmol, 33%)을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.06 (dd, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.38 (q, 2H), 1.30 (t, 3H). ¹⁹F NMR: -76.2 MS: 397(M+ 1), 395 (M-1)

실시예 123

N-메틸 피페라진 (0.33 mL, 3 mmol)을 셀프릴 클로라이드 (0.72 mL, 9 mmol)와 아세토니트릴 6 mL의 혼합물에 서서히 조심스럽게 가하였다. 이 용액을 15 시간 동안 가열 환류하였다. 출발 물질이 소모된 후에, 용액을 오일 상태로 농축하고, 툴루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물을 얻고, 이를 디에틸에테르로 분쇄하여 생성물 123을 갈색 고체 상태로 얻었다(0.5 g, 71%).

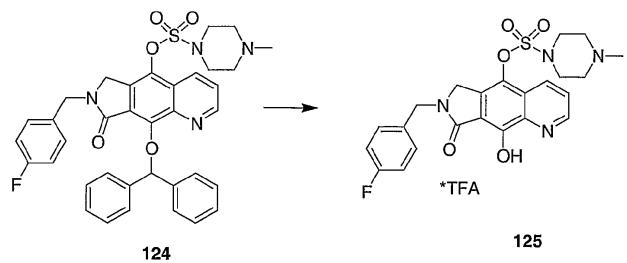
¹H NMR(CD₃SOCD₃) δ 3.90 (br s, 2H), 3.59 (br s, 2H), 3.38 (br. S, 4H), 2.67 (s, 3H); MS: 200 (M+ 1).



실시예 124

트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.03 g, 0.0508 mmol)를 건조 테트라하이드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.021 mL, 0.1525 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라하이드로퓨란 용액 (0.1016 mL, 0.1016 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 소모될 때까지 이 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 브라인으로 세정하고, 농축하였다. 조생성물을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 촉매량의 디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민 (0.035 mL, 0.254 mmol) 및 메틸 피페라진 세파모일 클로라이드HC1 염 123 (0.024 g, 0.1016 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하였다. 15 시간 경과 후에, 출발 물질이 소모되었다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 브라인으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻고, 이를 크로마토그래피하여 (1%에서 10%까지의 메탄올/디클로로메탄) 생성물 124 (0.016 g, 0.0246 mmol, 48%)를 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.55 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.08 (dd, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.51 (br s, 4H), 2.54 (br s, 4H), 3.35 (s, 3H). MS: 653 (M+ 1)



실시예 125

설파메이트 124 (0.016 g, 0.0246 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 125 (0.008 g, 0.0133 mmol, 54%)를 얻었다.

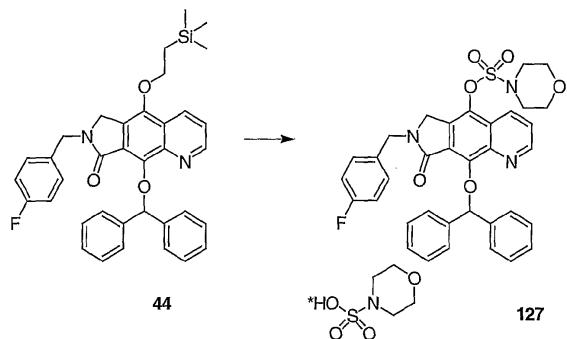
¹H NMR(CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.06 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.95 (brs, 4H), 3.29 (br s, 4H), 2.89 (s, 3H). ¹⁹F NMR: -76.2 MS: 487(M+ 1), 485(M-1)



실시예 126

모르폴린 (0.436 mL, 5 mmol)을 셀퓨릴 클로라이드 (1.205 mL, 15 mmol)와 아세토니트릴 5 mL의 혼합물에 서서히 주의하면서 가하였다. 가열 환류하면서 24 시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후에, 용액을 오일 상태로 농축하고, 툴루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물 126을 얻고, 이를 디클로로메탄에 2M 용액 상태로 보관하였다 (0.999 g, 5 mmol, 100%).

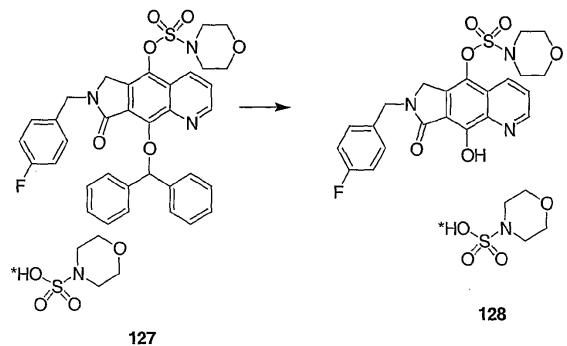
¹H NMR (CD₃SOCD₃) δ 3.80 (br s, 4H), 3.28 (br s, 4H). MS: 186(M+ 1)



실시예 127

트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.027 g, 0.0457 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.025 mL, 0.1828 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.0915 mL, 0.0915 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액과 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시키고, 촉매량의 디메틸아미노페리딘, 트리에틸아민 (0.025 mL, 0.1828 mmol) 및 2 M 모르폴린 살파모일 클로라이드 126의 디클로로메탄 용액 (0.05 g, 0.10 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하였다. 1.5 시간 경과 후에, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 브라인으로 세정하고, 유기물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10%에서 40% 까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 127 (0.0199 g, 0.031 mmol, 68%)을 얻었다.

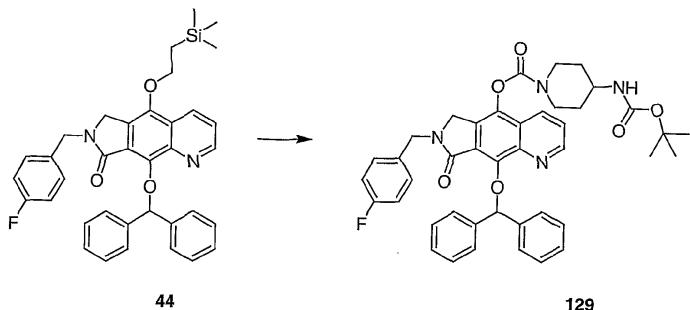
¹H NMR(CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.56 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.05 (dd, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.27 (m, 4H). MS: 790(M+ 1)



실시예 128

설파메이트 127 (0.095 g, 0.012 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 128 (0.0054 g, 0.0086 mmol, 71%)을 얻었다.

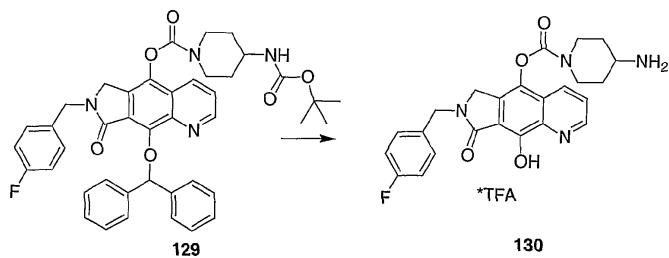
^1H NMR(CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.10 (dd, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.76(m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.28(m, 4H). MS: 624(M+ 1), 622(M-1)



실시예 129

트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.1g, 0.169 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 2 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.094 mL, 0.676 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라하이드로퓨란 용액 (0.339 mL, 0.339 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액과 포화 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 디클로로메탄 1.5 mL에 용해시키고, 촉매량의 디메틸아미노페리딘과 트리에틸아민 (0.139mL, 1 mmol)을 가한 다음, 0°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 트리포스젠 (0.1 g, 0.339 mmol)을 가하고, 40분 동안 교반하였다. 그 다음, BOC-아미노페리딘 (0.135 g, 0.678 mmol)을 가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl과 브라인으로 세정하고, 휘발성 물질을 농축 제거하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10%에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 129 (0.072 g, 0.097 mmol, 59%)을 얻었다.

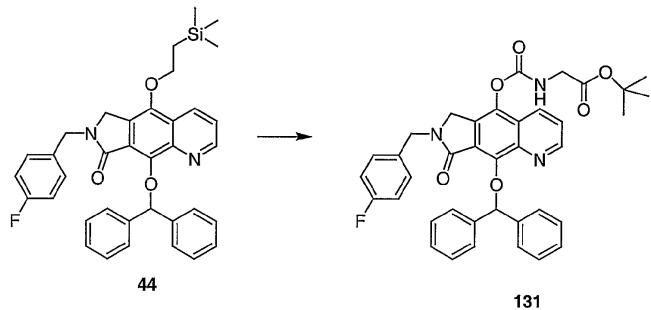
^1H NMR (CDCl_3) δ 9.04 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (d, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27(m, 8H), 7.06 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.48 (br s, 1H), 4.28(m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.71 (br s, 2H), 3.21 (dd, 2H), 3.03 (dd, 2H), 1.48 (s, 9H). MS: 717 M+ 1



실시예 130

카바메이트 129 (0.07 g, 0.097mmol)를 디클로로메탄 2 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.5 mL 및 트리플루오로아세트산 0.2 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 그 다음, 디클로로메탄 1.5 mL에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 1.5 ml를 가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 130 (0.0329 g, 0.058 mmol, 60%)을 얻었다.

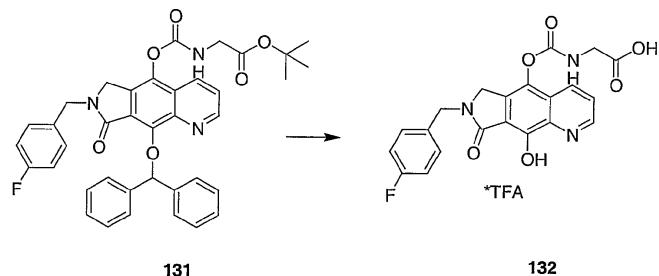
¹H NMR (CD₃SOCD₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.19 (dd, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.35 (s, 3H), 4.00 (br s, 1H), 3.44 (br s, 7H). ¹⁹F NMR: -74.1 MS: 451 (M+ 1), 449(M-1)



실시예 131

트리포스겐 (0.06 g, 0.2032 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 가하고, 0°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 글리신 3차-부틸 에스테르 HCl 염 (0.034 g, 0.2032 mmol)과 트리에틸아민 (0.14 mL, 1 mmol)을 서서히 가하고, 0°C에서 교반하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 30분 동안 교반하였다. 동시에, 다른 플라스크 내에 트리메틸실릴에틸 에테르 화합물 44를 테트라하이드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.028 mL, 0.2032 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라하이드로퓨란 용액 (0.1016 mL, 0.1016 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하였다. 20분 경과 후에, 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액과 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 0°C에서, 조생성물을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시키고, 앞에서 제조한 글리신 이소시아네이트를 가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반한 다음, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액과 브라인으로 세정하고, 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10%에서 40%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 131 (0.017g, 0.026mmol, 52%)을 얻었다.

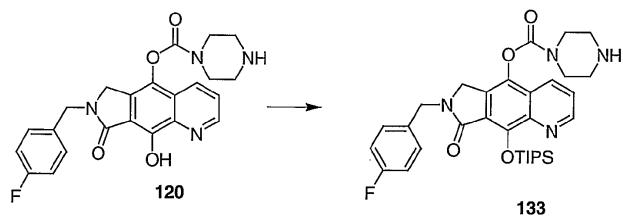
¹H NMR(CDCl₃) δ 9.03 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.51 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.04 (dd, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.93 (d, 2H), 1.5 (s, 9H). MS: 648(M+ 1)



실시예 132

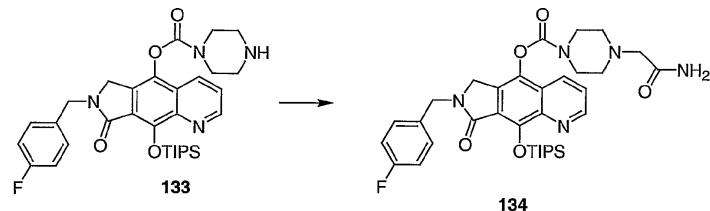
카바메이트 131 (0.017 g, 0.026 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.2 mL 및 트리플루오로아세트산 0.1 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 그 다음, 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시키고, 트리에틸실란 0.2 mL, 트리플루오로아세트산 0.2 mL를 가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 툴루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 132 (0.0088 gm, 0.021 mmol, 80%)를 얻었다.

¹H NMR(CD₃SOCD₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.76 (d, 2H). ¹⁹F NMR: -74.3 MS: 426(M+ 1), 424 (M-1)

실시예 133

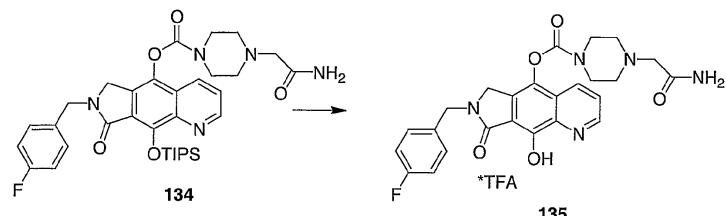
카바메이트 120 (0.019 g, 0.0435 mmol)을 디클로로에탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.072 mL, 0.52 mmol)과 트리이소프로필실릴 클로라이드 (0.058 mL, 0.26 mmol)를 가하고, 50°C에서 교반하였다. 19 시간 경과 후에 출발 물질이 소모되었고, 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액과 브라인으로 세정한 다음, 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 생성물 133 (0.012 g, 0.0203 mmol, 47%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.08 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.01 (br s, 2H), 3.35 (br s, 4H), 11.58 (m, 1H), 1.16 (d, 18H). MS: 593(M+ 1)

실시예 134

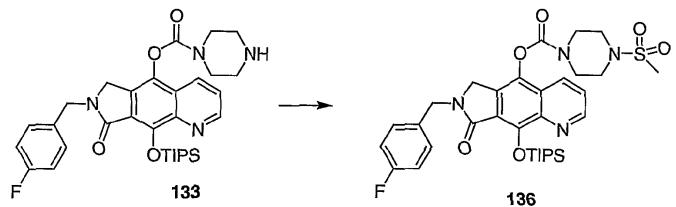
페페라진 카바메이트 133 (0.012 g, 0.0203 mmol)을 아세토니트릴 0.5 mL와 디클로로메탄 0.2 mL에 용해시켰다. 이 용액에 Cs₂CO₃ (0.0325 g, 0.1 mmol)와 2-브로모아세트아미드 (0.009 g, 0.0608 mmol)를 가하였다. 출발 물질이 소모될 때까지 실온에서 3.5일 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH₄Cl 용액으로 세정한 다음, 농축하여 생성물 134 (0.0037 g, 0.0057, 28%)를 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.62 (br s, 4H), 1.58 (m, 3H), 1.17 (d, 18H). MS: 650 (M+ 1)

실시예 135

모노-카바메이트 134 (0.0037 g, 0.0057 mmol)를 디클로로메탄 0.2 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리플루오로아세트산 (0.009mL, 0.114 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하였다. 20 시간 경과 후에, 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 135 (0.0015 g, 0.0024 mmol, 43%)를 얻었다.

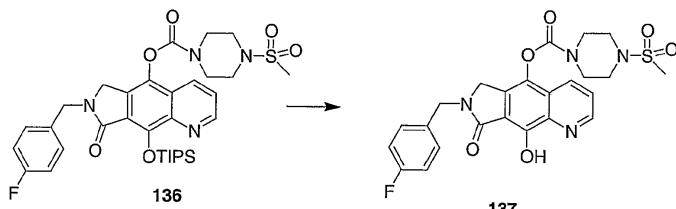
¹H NMR (CD₃OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.11 (dd, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.0 (br m, 8H), 3.3 (s, 2H). ¹⁹F: 77.73 MS: 494(M+ 1), 492 (M-1)



실시예 136

피페라진 카바메이트 133 (0.033 g, 0.056 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 0°C에서, 이 용액에 측매량의 디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민 (0.031 mL, 0.225 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.0087mL, 0.112 mmol)를 가하였다. 5분 후에, 실온에서 계속 교반하였다. 1 시간 경과 후에, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH₄Cl 용액으로 세정하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10%에서 60%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 136 (0.013 g, 0.019 mmol, 35%)을 얻었다.

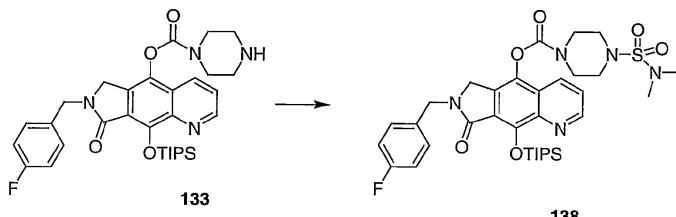
¹H NMR(CDCl₃) δ 8.88 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.05 (dd, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.93 (br s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.37 (br s, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.58 (m, 3H), 1.17 (d, 18H). MS: 671 (M+ 1)



실시예 137

모노-카바메이트 136 (0.013 g, 0.019 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리플루오로아세트산 (0.056 mL, 0.72 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하였다. 20 시간 경과 후에, 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 137 (0.0066 g, 0.013 mmol, 68%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.93 (br s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.39 (br s, 4H), 2.89 (s, 3H). MS: 515(M+ 1), 513(M-1)

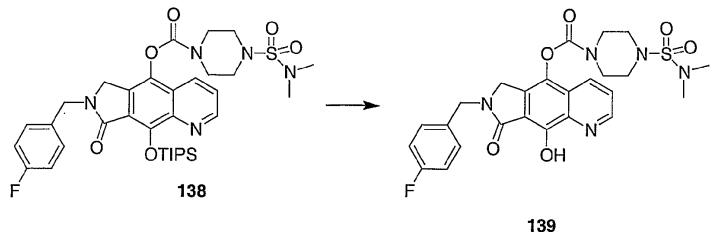


실시예 138

피페라진 카바메이트 133 (0.033 g, 0.056 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 0°C에서, 이 용액에 측매량의 디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민 (0.031 mL, 0.225 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.0087mL, 0.112 mmol)를 가하였다.

하였다. 5분 후에 실온에서 교반을 계속하였다. 1시간 경과 후에, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정하고, 건조(Na_2SO_4) 및 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10%에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 138 (0.012 g, 0.017 mmol, 31%)을 얻었다.

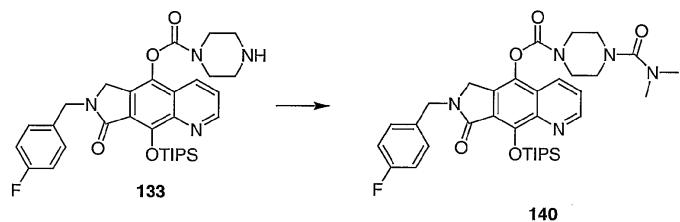
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.87 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.87 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.35 (br s, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.56 (m, 3H), 1.17 (d, 18H). MS: 700 ($M+1$)



실시예 139

모노-카바메이트 138 (0.012 g, 0.017 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리플루오로아세트산 (0.056 mL, 0.72 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하였다. 20시간 경과 후에, 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 139 (0.0039 g, 0.007 mmol, 42%)를 얻었다.

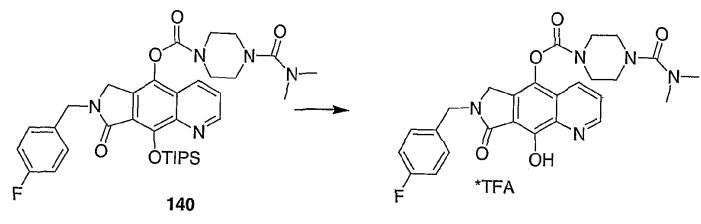
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.00 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.35 (br s, 4H), 2.89 (s, 6H). MS: 544 ($M+1$), 542 ($M-1$)



실시예 140

피페라진 카바메이트 133 (0.033 g, 0.056 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 0°C에서, 이 용액에 촉매량의 디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민 (0.031 mL, 0.225 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.0087 mL, 0.112 mmol)를 가하였다. 5분 후에 실온에서 교반을 계속하였다. 1시간 경과 후에, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 세정하고, 건조(Na_2SO_4) 및 농축하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (50%에서 100%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 140 (0.012 g, 0.018 mmol, 32%)을 얻었다.

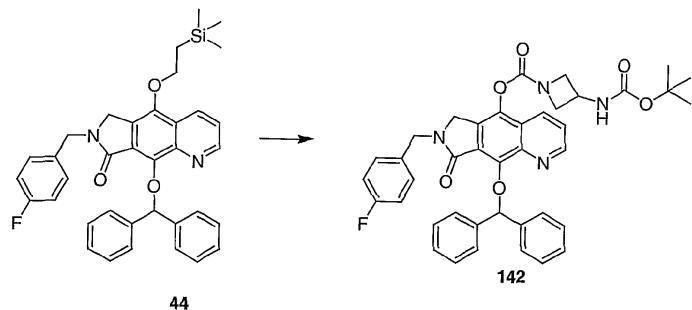
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.85 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.91 (s, 6H), 1.56 (m, 3H), 1.17 (d, 18H). MS: 664 ($M+1$)



실시예 141

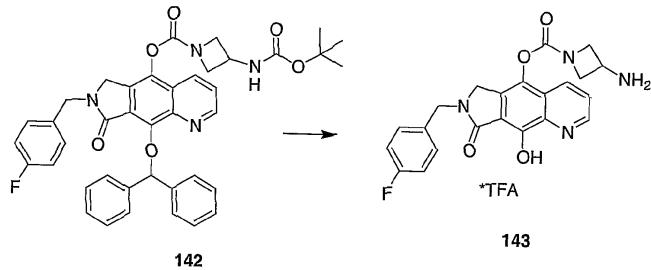
모노-카바메이트 140 (0.012 gm, 0.018 mmol)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리플루오로아세트산 (0.056 mL, 0.72 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하였다. 20 시간 경과 후에, 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시킨 다음 (2회), 농축하여 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 분쇄하여 생성물 141 (0.0051 g, 0.0083 mmol, 46%)을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.35 (br s, 4H), 2.92 (s, 6H). ^{19}F : -76.3 MS: 508 ($M+1$), 506($M-1$)

실시예 142

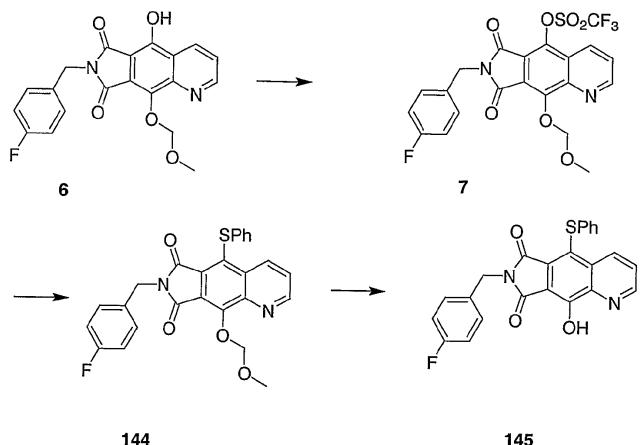
트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.03 g, 0.0508 mmol)를 건조 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민 (0.028 mL, 0.2032 mmol)과 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 테트라히드로퓨란 용액 (0.1016 mL, 0.1016 mmol)을 가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 회석하고, 1M HCl 용액과 포화 브라인으로 세정하고, 건조 (Na_2SO_4) 및 농축하여 조생성물을 얻었다. 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시키고, 촉매량의 디메틸아미노파리딘과 트리에틸아민(0.08 mL, 0.6 mmol)를 가한 다음, 0°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 트리포스겐 (0.03 g, 0.1016 mmol)을 가하고, 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 아제티드-3-일 카르bam산 t-부틸 에스테르 (0.035 g, 0.2032 mmol)과 트리에틸아민 (0.08 mL, 0.6 mmol)을 가하고, 실온에서 50분 동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 회석하고, 1M HCl과 브라인으로 세정하고, 건조(Na_2SO_4) 휘발성 물질을 농축 제거하여 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10%에서 50%까지의 에틸 아세테이트/헥산) 생성물 142 (0.024 g, 0.035 mmol, 69%)를 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.04 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 4H), 7.51 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.08 (dd, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). MS: 689($M+1$)

실시예 143

카바메이트 142 (0.024 g, 0.035 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸실란 0.4 mL 및 트리플루오로아세트산 0.2 mL를 가하였다. 실온에서 교반하고, 10분 후에 TLC로 반응 완결을 확인하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 그 다음, 디클로로메탄 0.75 mL에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 0.75 mL를 가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 농축하여 휘발성 물질을 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸에테르/헥산으로 2 차례 분쇄하여 생성물 143 (0.0128 g, 0.024 mmol, 68%)을 얻었다.

¹H NMR(CD₃SOCD₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.38 (br s, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 7.22 (brs, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.32 (br m, 5H), 3.14 (br s, 2H). ¹⁹F NMR: -74.0 MS: 423(M+ 1), 421(M-1)



실시예 144

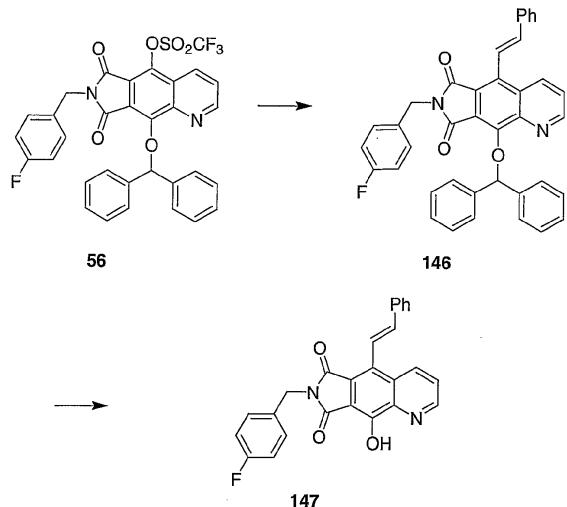
조(crude) 트리플레이트 7 (0.025 g, 0.048 mmol)의 디클로로에탄(1 mL) 용액에 트리에틸아민 (0.014 mL, 0.096 mmol)과 벤젠티올 (0.008 ml, 0.072 mmol)을 가한 다음, 용액을 실온에서 교반하였다. 15 시간 경과 후에, 혼합물을 농축하고, 실리카겔 상에서 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피하여 화합물 144 (0.01 g, 44%)를 황색 오일 상태로 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.2 (m, 2H), 7.6 (dd, 1H), 7.06 (m, 5H), 7.0 (t, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.72 (s, 3H); MS: 474(M+ 1)

실시예 145

MOM 에테르 144 (0.009 g, 0.019 mmol)의 디클로로메탄(1 mL) 용액을 TFA (0.015 mL, 0.19 mmol)로 실온에서 15 시간 동안 처리하였다. 휘발성 물질을 진공 제거하고, 잔류물을 디에틸에테르로 분쇄하여 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-5-페닐설파닐-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 145를 황색 고체 상태로 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.31 (d, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.17 (m, 5H), 7.04 (t, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.88 (s, 2H); MS: 430 (M+ 1).



실시예 146

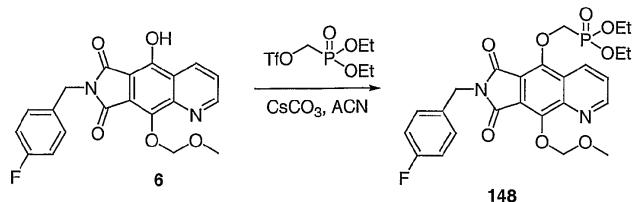
트리플레이트 5 (0.045 g, 0.07 mmol)의 톨루엔(0.7mL)/에탄올(0.3 mL)/물(0.2 mL) 용액에 탄산칼륨 (0.037 g, 0.175 mmol), 트랜스-페닐비닐보론산 (0.016 g, 0.105 mmol) 및 테트라카이스 (트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (0.012 g, 0.011 mmol)을 가하였다. 플라스크 내의 혼합물을 아르곤을 3 차례 불어넣었다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 3시간 동안 120°C로 가열하였다. 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 희석한 다음, 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피하여 생성물 146 (0.031g, 75%)을 얻었다.

MS: 613 (M+ Na).

실시예 147

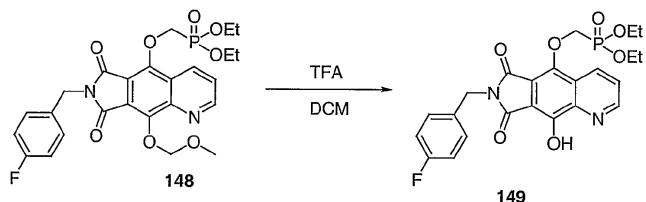
화합물 146 (8 mg, 0.013 mmol)을 실온 및 질소 기체 분위기 하에서 디클로로메탄 (1 mL)에 용해시켰다. 트리에틸실란 (0.034 mL)을 가하고, 이어서 TFA (0.02 mL)를 서서히 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 깁압 제거하였다. 조생성물을 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 황색 고체 7-(4-플루오로-벤질)-9-히드록시-5-스티릴-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 147을 얻었다 (0.005 g, 88%).

¹H NMR(CDCl₃): δ 8.99 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.36–7.52 (m, 5H), 7.01 (m, 3H), 4.87 (s, 2H); MS: 425 (M+ 1).

실시예 148

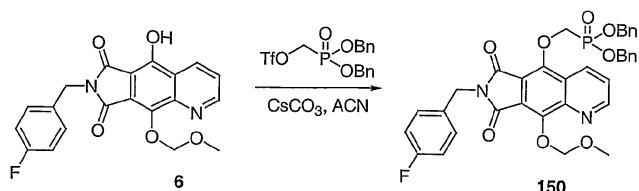
트리플루오로메탄설�onium 디에톡시포스포릴메틸 에스테르 (D. P. Phillion, 등 Tetra. Lett., 27 (1986) 1477–1480, 0.040 g, 0.104 mmol)의 아세토니트릴 (0.75 mL) 용액에 폐놀 6 (0.044 g, 0.146 mmol)과 CsCO₃ (0.102 g, 0.314 mmol)을 가하였다. 실온 및 비활성 분위기 하에서 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 여과한 다음, 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여(3/1-에틸 아세테이트/헥산) 생성물 148 (0.014 g, 25%)을 고체 상태로 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.1 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.8 (s, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (m, 4H), 3.7 (s, 3H), 1.3 (t, 6H); ³¹P NMR(CDCl₃) δ 19.0; MS: 533 (M+ 1).

실시예 149

포스포네이트 148 (0.014 g, 0.026 mmol)의 디클로로메탄 (0.96 mL) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.020 mL, 0.260 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 톨루엔과 함께 진공 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 생성물 149 (0.011g, 86%)를 TFA 염 상태로 얻었다.

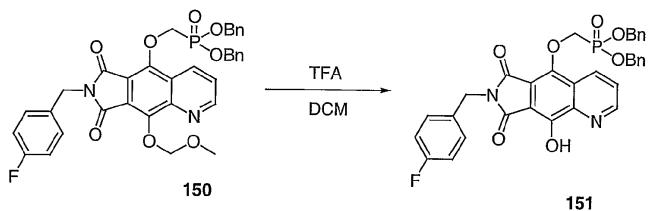
^1H NMR (CDCl_3) δ 9.0 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.2 (m, 4H), 1.3 (s, 6H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 19.2; MS: 489(M+ 1), 487 (M-1).



실시예 150

디벤질 히드록시메틸 포스포네이트 트리플레이트를 디벤질 히드록시메틸 포스포네이트 (M. Krecmerova, 등 Czech. Chem. Commun., 55, 1990, 2521-2536)로부터 Y. Xu 등, J. Org. Chem., 61 (1996) 7697-7701의 방법에 따라 제조하였다. 디벤질 히드록시메틸 포스포네이트 트리플레이트 (0.050 g, 0.131 mmol)의 아세토니트릴 (1.87 mL) 용액을 폐놀 6 (0.078 g, 0.183 mmol)과 CsCO_3 (0.102 g, 0.314 mmol)에 가하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 3시간 동안 교반한 다음, 여과 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여(1/1-에틸 아세테이트/헥산) 생성물 150 (0.030 g, 35%)을 고체 상태로 얻었다.

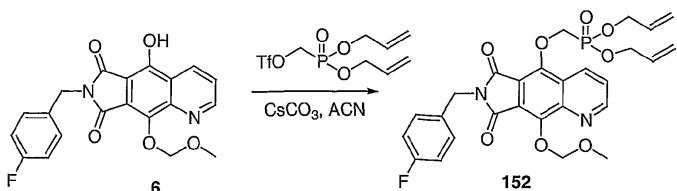
^1H NMR (CDCl_3) δ 9.0 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.3 (m, 10H), 7.0 (t, 2H), 5.8 (s, 2H), 5.1 (m, 4H), 4.9 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 3.7 (s, 3H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 20.1; MS: 657 (M+ 1).



실시예 151

포스포네이트 150 (0.029 g, 0.044 mmol)의 디클로로메탄 (1.6 mL) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.034 mL, 0.44 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 휘바성 물질을 톨루엔과 함께 진공 건조하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 생성물 151 (0.024 g, 89%)를 TFA 염 상태로 얻었다.

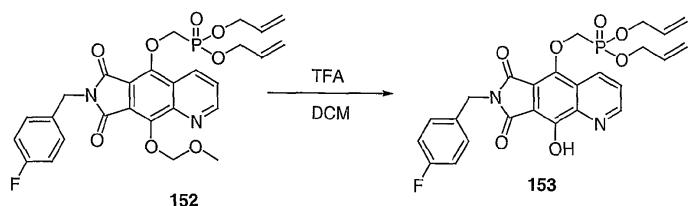
^1H NMR(CDCl_3) δ 8.9 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.3-7.2 (m, 10H), 7.0 (t, 2H), 5.1-5.0 (m, 4H), 5.0 (d, 2H), 4.8 (s, 2H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 20.3; MS: 613(M+ 1), 611 (M-1).



실시예 152

(D. P. Phillion, 등, Tetra. Lett., 27 (1986) 1477-1480 및 Y. Xu, 등 J. Org. Chem., 61 (1996) 7697-7701과 유사한 방법으로 제조된) 디알릴 히드록시메틸 포스포네이트 트리플레이트 (0.153 g, 0.471 mmol)의 아세토니트릴 (6.7 mL) 용액에 7-(4-플루오로-벤질)-5-히드록시-9-메톡시메톡시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 6 (0.060 g, 0.157 mmol)과 CsCO₃ (0.154 g, 0.471 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 2 시간 동안 교반한 다음, 여과 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (3/1-에틸 아세테이트/헥산) [7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시메톡시-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일옥시메틸]-포스폰산 디알릴 에스테르 152 (0.051 g, 59%)을 고체 상태로 얻었다.

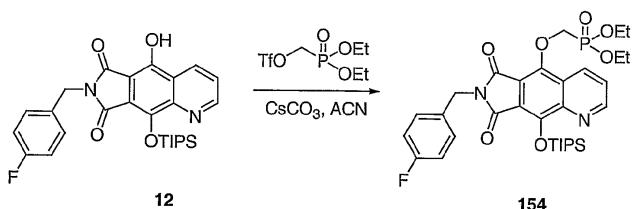
¹H NMR (CDCl₃) δ 9.05 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.9 (m, 2H), 5.8 (s, 2H), 5.3 (d, 2H), 5.2 (d, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (m, 4H), 3.7 (s, 3H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 19.9; MS: 557 (M+ 1).



실시예 153

포스포네이트 152 (0.0065 g, 0.0117 mmol)의 디클로로메탄 (0.425 mL) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.009mL, 0.117 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 톨루엔과 함께 진공 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 생성물 153 (0.006 g, 100%)을 TFA 염 상태로 얻었다.

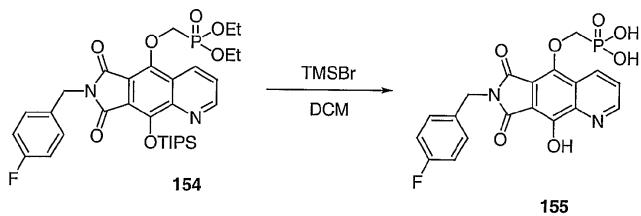
¹H NMR (CDCl₃) δ 9.0 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.7 (dd, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.0 (t, 2H), 5.9 (m, 2H), 5.3 (d, 2H), 5.2 (d, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.6 (m, 4H); ³¹P NMR(CDCl₃) δ 20.0; MS: 513(M+ 1), 511 (M-1).



실시예 154

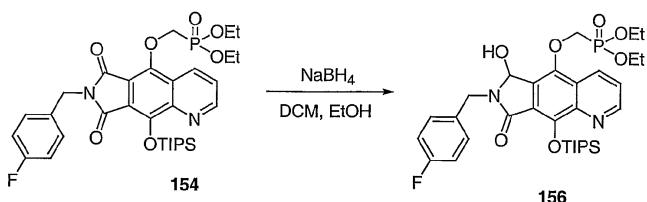
디에틸 히드록시메틸 포스포네이트 트리플레이트를 디에틸 히드록시메틸 포스포네이트 (Aldrich, St. Louis, MO)로부터 D. P. Phillion 등, Tetra. Lett., 27, 1986, 1477-1480의 방법에 따라 제조하였다. 디에틸 히드록시메틸 포스포네이트 트리플레이트 (0.61 g, 0.202 mmol)의 아세토니트릴 (2.9 mL) 용액에 폐놀 12 (0.100 g, 0.202 mmol)과 CsCO₃ (0.198 g, 0.607 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 3시간 동안 교반한 다음, 여과 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (1/1-에틸 아세테이트/헥산) 생성물 154 (0.130 g, 100%)를 고체 상태로 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.95 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.9 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (m, 4H), 1.5 (m, 3H), 1.3 (t, 6H), 1.2 (d, 18H); ³¹P NMR(CDCl₃) δ 19.5; MS: 645(M+ 1).

실시예 155

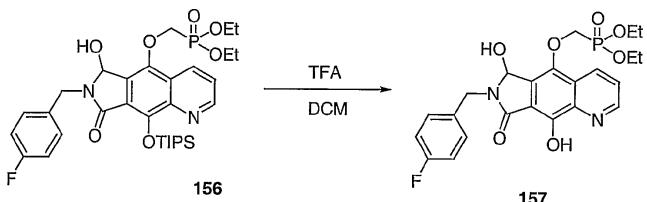
포스포네이트 154 (0.020 g, 0.031 mmol)의 디클로로메탄 (0.311 mL) 용액을 트리메틸실란 브로마이드 (0.0246 mL, 0.186 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 메탄올과 함께 진공 제거하였다 고체를 디클로로메탄으로 세정하여 이산(diacid) 155 (0.010 g, 77%)을 얻었다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 9.5 (d, 1H), 9.2 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.1 (t, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.9 (s, 2H); ³¹P NMR(CD₃OD) δ 16.2; MS: 433 (M+ 1), 431 (M-1).

실시예 156

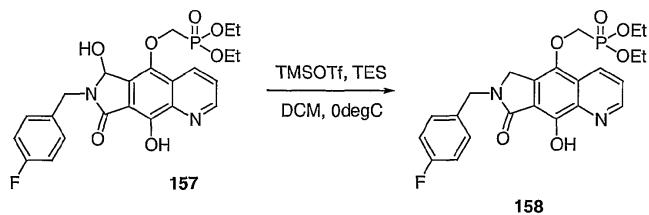
포스포네이트 154 (0.038 g, 0.059 mmol)의 디클로로메탄 (0.297 mL)과 에탄올 (0.297 mL) 용액에 소듐 보로하이드 라이드 (0.475 mL, 0.237 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 하루밤 동안 교반한 다음, 진공 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 NH₄Cl 및 브라인으로 세정하였다. 유기층을 건조(MgSO₄) 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (1/99-메탄올/디클로로메탄) 생성물 156 (0.022 g, 59%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.9 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 6.0 (s, 1H), 5.8 (bs, 1H), 5.2 (d, 1H), 4.6–4.4 (m, 2H), 4.4 (d, 1H), 4.3–4.2 (m, 4H), 1.6 (m, 3H), 1.4 (m, 6H), 1.15 (d, 18H); ³¹P NMR(CDCl₃) δ 20.95; MS: 647(M+ 1).

실시예 157

포스포네이트 156 (0.025 g, 0.039 mmol)의 디클로로메탄 (1.41 mL) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.030 mL, 0.390 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 제거하고, 톨루엔과 공비시켜 건조하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 생성물 157 (0.021 g, 100%)을 TFA 염 상태로 얻었다.

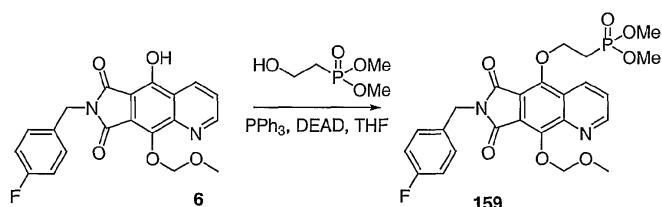
¹H NMR (CDCl₃) δ 9.0 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 6.2 (bs, 1H), 6.0 (s, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.7–4.5 (m, 2H), 4.5 (d, 1H), 4.25 (m, 4H), 1.4 (m, 6H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 20.1; MS: 491 (M+ 1), 489 (M-1).



실시예 158

포스포네이트 157 (0.0185 g, 0.0378 mmol)의 디클로로메탄 (0.455 mL) 용액을 0°C까지 냉각시켰다. 트리에틸실란 (0.0603 mL, 0.378 mmol)을 가하고, 이어서 트리메틸실란 트리플레이트 (0.0205 mL, 0.113 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 비활성 분위기 하에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄과 물에 분배시켰다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 으로 세정한 다음, 건조(MgSO₄) 및 진공 농축하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 생성물 158 (0.015 g, 84%)을 얻었다.

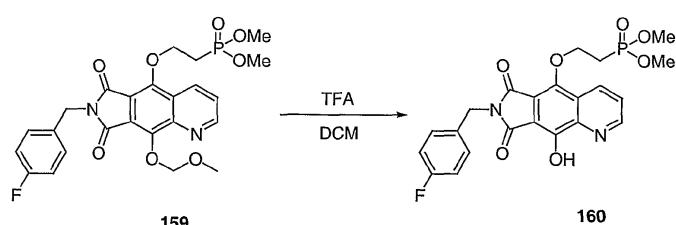
¹H NMR(CDCl₃) δ 9.0 (dd, 1H), 8.6 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.15 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 4.3 (d, 2H), 4.2 (m, 4H), 1.3 (t, 6H); ³¹P NMR(CDCl₃) δ 18.7; MS: 475 (M+ 1).



실시예 159

페놀 6 (0.063 g, 0.165 mmol)의 THF (0.86 mL) 용액에 디메틸 히드록시에틸 포스포네이트 (0.076 g, 0.495 mmol), 트리페닐포스핀 (0.108 g, 0.412 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.039 mL, 0.247 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 잔류물을 직접 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (5/95-메탄올/에틸 아세테이트) 생성물 159 (0.022 g, 26%)를 얻었다.

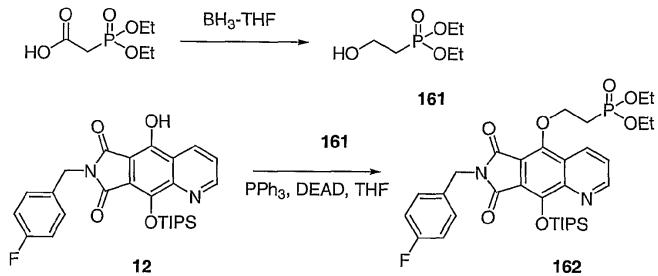
¹H NMR (CDCl₃) δ 9.05 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 5.8 (s, 2H), 4.8 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 3.8 (d, 6H), 3.7 (s, 3H), 2.5 (m, 2H); ³¹P NMR(CDCl₃) δ 30.2; MS: 519(M+ 1).



실시예 160

포스포네이트 159 (0.012 g, 0.024 mmol)의 디클로로메탄 (0.863mL) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.018 mL, 0.240 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 톤투엔과 함께 진공 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 생성물 160 (0.0095 g, 84%)을 TFA 염 상태로 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.0 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (d, 2H), 4.8 (m, 2H), 3.8 (d, 6H), 2.5(m, 2H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 30.3; MS: 475(M+ 1), 473 (M-1).



실시예 161

디에틸 포스폰아세트산 (0.700 g, 3.57 mmol)의 THF 용액을 0°C 까지 냉각시켰다. 1M 보란-THF 착화합물 (7.14 mL) THF 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 비활성 분위기 하에서 3시간 동안 교반한 다음, 진공 농축하였다. 잔류물을 직접 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (5/95-메탄올/에틸 아세테이트) 생성물 디에틸 히드록시에틸 포스포네이트 161 (0.583 g, 90%)을 오일 상태로 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.1 (m, 4H), 3.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.3 (t, 6H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 30.4; MS: 183 (M+ 1).

실시예 162

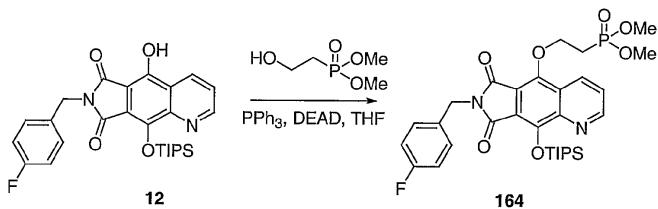
페놀 12 (0.023 g, 0.046 mmol)의 THF (0.24 mL) 용액에 디에틸 히드록시에틸 포스포네이트 161 (0.025 g, 0.137 mmol), 트리페닐포스핀 (0.030 g, 0.114 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.011 mL, 0.069 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 잔류물을 직접 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다 (75/25-에틸 아세테이트/헥산). 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (80/20 톤투엔/아세톤)로 다시 정제하여 생성물 162 (0.032 g, 48%)를 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.7 (m, 2H), 4.15 (m, 4H), 2.5 (m, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.3 (t, 6H), 1.2 (d, 18H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 27.6; MS: 659 (M+ 1).

실시예 163

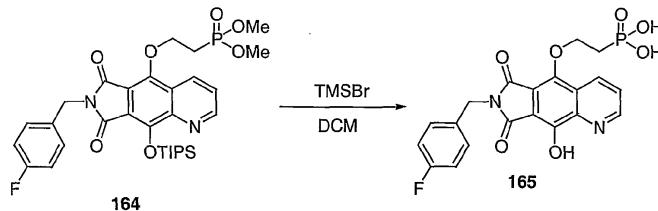
포스포네이트 162 (0.012 g, 0.018 mmol)의 디클로로메탄 (0.663 mL) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.014 mL, 0.180 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 톤투엔과 함께 진공 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 생성물 163 (0.008 g, 89%)을 TFA 염 상태로 얻었다.

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.0 (dd, 1H), 8.9 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.15 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 1.3 (t, 6H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 27.5; MS: 503 (M+ 1), 501 (M-1).

실시예 164

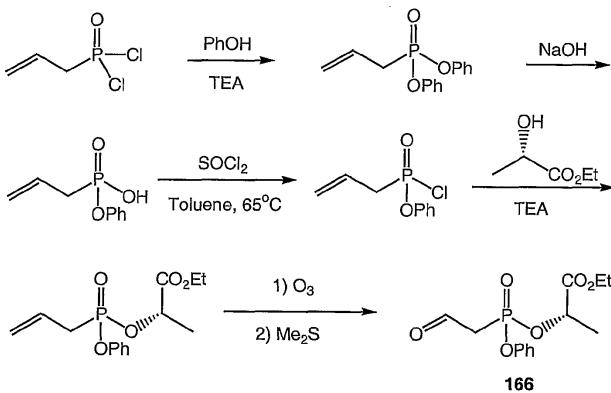
페놀 12 (0.097 g, 0.196 mmol)의 THF (1.02 mL) 용액에 (2-히드록시에틸)-포스폰산 디메틸 에스테르 (0.091 g, 0.589 mmol), 트리페닐포스핀 (0.129 g, 0.491 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.046 mL, 0.295 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 잔류물을 직접 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (85/15-에틸 아세테이트/헥산) 생성물 164와 트리페닐포스핀 옥사이드 (0.160 g)의 혼합물을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.95 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.7–7.4 (m, 12H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.7 (m, 2H), 3.8 (d, 6H), 2.5 (m, 2H), 1.5(m, 3H), 1.2 (d, 18H); ³¹P NMR(CDCl₃) δ 30.5 (트리페닐포스핀 옥사이드), 29.3; MS: 631 (M+ 1).

실시예 165

포스포네이트 164 (0.025 g, 0.040 mmol)의 디클로로메탄 (0.397 mL) 용액을 트리메틸실란 브로마이드 (0.0314 mL, 0.24 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온 및 비활성 분위기 하에서 하루밤 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 메탄올과 함께 진공 제거하였다. 고체를 디클로로메탄으로 세정하여 이산(diacid) 165 (0.0094 g, 53%)를 얻었다.

¹H NMR(CD₃OD) δ 9.4 (dd, 1H), 9.1 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.8 (m, 2H), 2.45 (m, 2H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 24.7; MS: 447 (M+ 1), 445 (M-1).

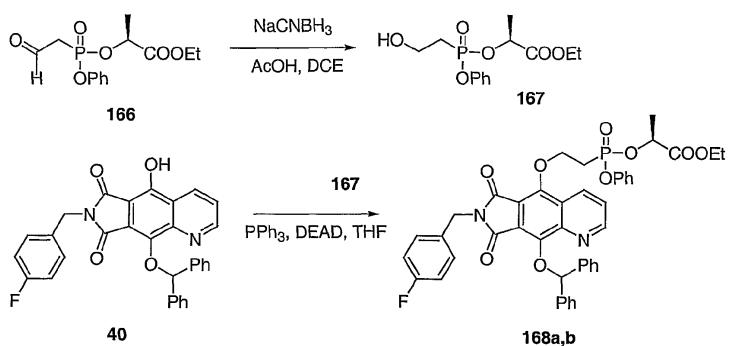
실시예 166

0 °C에서 CH₂Cl₂ (40 mL)에 용해된 알릴포스포닉 디클로라이드 (4 g, 25.4 mmol) 및 페놀 (5.2 g, 55.3 mmol) 용액에 트리에틸아민 (TEA, 8.4 mL, 60 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 헥산-에틸아

세테이트로 희석시키고, HC1 (0.3 N)과 물로 세척하였다. 상기 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고 감압에서 농축시켰다. 잔유물을 실리카겔 (2:1 헥산-에틸 아세테이트로 용리) 패드를 통하여 여과시켜, 어떠한 추가적인 정제 없이 직접 사용되는 오일로서의 조생성을 디페놀 알릴포스포네이트 (7.8 g, 과량의 폐놀을 함유)를 생성시켰다. 상기 원료를 CH_3CN (60 mL)에 용해시키고, 0 °C에서 NaOH (4.4N, 15 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 아세트산으로 pH 8 가지 중화시키고, 감압하에서 농축시켜 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 잔유물을 물 (50 mL)에 용해시키고 CH_2Cl_2 (세 개의 25 mL 분량으로)로 세척하였다. 상기 수상을 0 °C에서 농축 HCl를 사용하여 산성화시키고 에틸렌 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시키고, 감압하에서 톨루엔과 함께 공증발시켜, 목적하는 모노페놀 알릴포스포네이트 (4.75 g, 95%)를 오일로서 생산하였다.

톨루엔 (30 mL)에 용해된 모노페놀 알릴포스포네이트 (4.75 g, 24 mmol)용액에 SOCl_2 (5 mL, 68 mmol) 및 DMF (0.05 mL)를 첨가하였다. 65 °C에서 4 시간 동안 교반한 후, 반응을 ^{31}P NMR에 의하여 보여지는 바와 같이 완결하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 감압하에서 톨루엔과 함께 공증발시켜서, 오일로서의 모노 클로라이드 (5.5 g)를 생성시켰다. 0 °C에서 CH_2Cl_2 (25 mL)에 용해된 모노 클로라이드 용액에 에틸(S)-락테이트 (3.3 mL, 28.8 mmol)를 첨가한 후, TEA를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0 °C에서 5 분동안 교반한 후, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔유물을 에틸아세테이트와 HCl (0.2N) 사이에서 분할하고, 유기상을 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔유물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피함으로써 정제하여, 오일로서 알릴 모노락테이트 (5.75 g, 80%)를 생성하였다 (두 개의 아이소머의 2:1 혼합물): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1–7.4 (m, 5H), 5.9 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 1.6; 1.4 (d, 3H), 1.25 (m, 3H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 25.4, 23.9.

CH_2Cl_2 (30 mL)에 용해된 알릴 모노락테이트 (2.5 g, 8.38 mmol) 용액을 -78°C 에서 오존을 사용하여 용액이 청색으로 될 때까지 거품을 일으킨 후, 청색이 사라질 때까지 질소로 거품을 일으켰다. 메틸 술파이드 (3 mL)를 -78°C 에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16 시간 동안 교반하고 간접하에서 농축하여, 목적하는 알데하이드 166 (3.2 g, DMSO의 1:1 혼합물로서)를 생성하였다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.8 (m, 1H), 7.1–7.4 (m, 5H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 1.6; 1.4 (d, 3H), 1.25 (m, 3H). ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 17.7, 15.4.

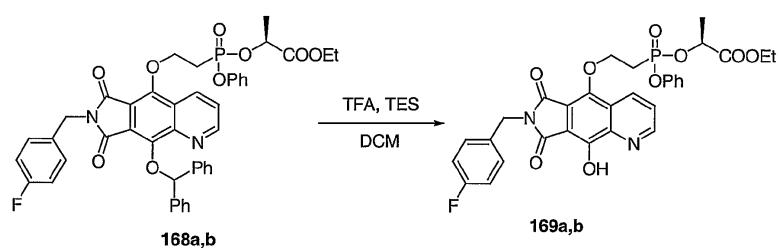


실시예 167

DMSO과 1,2-디클로로에탄의 1:1 혼합물에 용해된 2-[(2-옥소-에틸)-페녹시-포스피로일옥시]-프로피온산 에틸 에스테르; 알데하이드 **166** (0.082 g, 0.218 mmol) 용액에 아세트산 (0.050 mL, 0.870 mmol)을 첨가한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.027 g, 0.435 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 불활성 분위기 하에서 교반하였다. 포화 NaHCO_3 을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 5 시간동안 더 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 대부분의 디클로로에탄을 제거하였다. 소금물을 첨가한 후, 조생성물을 에틸아세테이트 내로 추출하였다. 유기상을 건조시키고(MgSO_4), 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피(5/95-메탄올/디클로로메탄)에 의하여 정제하여, 두 개의 부분입체이성질체(diastereomer)의 혼합물로서의 오일 형태로 생성물 **167** (0.047 g, 73%)을 생성하였다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1–7.4 (m, 5H), 5.1 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 2.3 (m, 4H), 1.6 & 1.4 (d, 3H), 1.25 (m, 3H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 29.0, 26.8.

실시예 168

THF (0.34 mL)에 용해된 폐놀 40 (0.033 g, 0.065 mmol) 용액에 에틸-락테이트 포스포네이트 알코올 167 (0.029 g, 0.097 mmol), 트리페닐포스핀 (0.043 g, 0.162 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.015 mL, 0.097 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 불활성 분위기 하에서 하룻밤동안 교반하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피(50/50-에틸아세테이트/헥산)에 의하여 직접 정제하여, 생성물 168 (0.027 g, 53%)을 생성하였다. **168a** (0.016 g)의 특성화를 위한 크로마토그래피에 의한 부분입체이성질체의 분리: ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.1 (dd, 1H), 8.8 (dd, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.1–7.4 (m, 11H), 7.0 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.8 (m, 2H), 4.1 (q, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.4 (d, 3H), 1.2 (t, 3H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 26.05; MS: 790($M+1$)⁺ 및 **168b** (0.001g): ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.1 (dd, 1H), 8.8 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.1–7.4 (m, 11H), 7.05 (t, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.8 (m, 2H), 4.15 (q, 3H), 2.7 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.2 (t, 3H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 24.37; MS: 790($M+1$)⁺

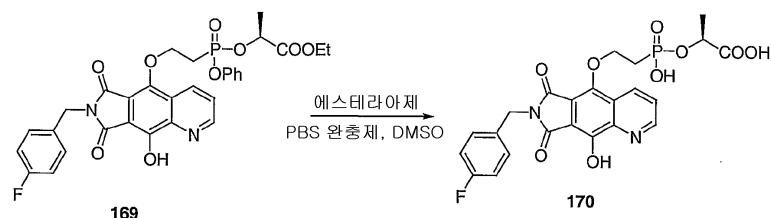


실시예 169a

디클로로메탄 (0.5 mL)에 용해된 포스포네이트 **168a** (0.013 g, 0.0165 mmol) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.1 mL)과 트리에틸실란 (0.2 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20 분동안 불활성 분위기 하에서 교반하였다. 톨루엔을 사용하여 진공에서 휘발성 물질을 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여, 생성물 **169a** (0.008 g, 80%)를 TFA 염의 형태로 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.95 (dd, 1H), 8.9 (dd, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.1–7.4 (m, 5H), 7.0 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.15 (q, 3H), 2.8 (m, 2H), 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 26.13; MS: 623($M+1$), 621 ($M-1$).

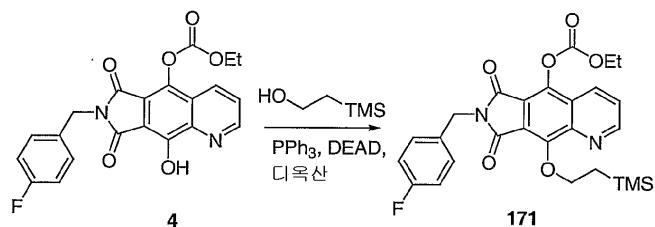
실시예 169b

디클로로메탄 (0.5 mL)에 용해된 포스포네이트 **168b** (0.011 g, 0.014 mmol) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.1 mL)과 트리에틸실란 (0.2 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분동안 불활성 분위기하에서 교반하였다. 톨루엔을 사용하여 진공에서 휘발성 물질을 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥сан 내에서 분쇄하여, TFA 염 형태로서 생성물 **169b** (0.005 g, 60%)를 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 88.95 (dd, 1H), 8.9 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.1–7.4 (m, 5H), 7.0 (t, 2H), 5.1 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.15 (q, 3H), 2.7 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.2 (t, 3H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 24.44; MS: 623 ($M+1$), 621 ($M-1$).



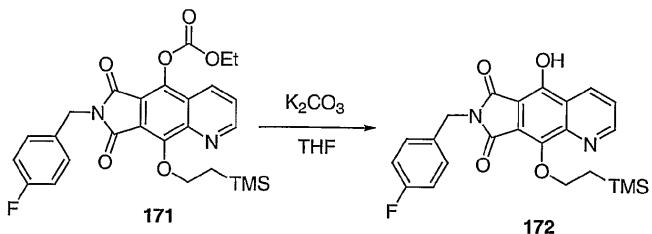
실시예 170

DMSO (0.675 mL)에 용해된 에틸-락테이트 포스포네이트 **169** (0.021g, 0.034 mmol) 및 포스페이트 완충제 살린 (3.38 ml) 용액을 40 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 돼지 간으로부터 얻은 에스테라아제 (0.200 mL)로 처리하고, 하룻밤동안 교반하였다. 다음날 추가적인 등가량의 에스테라아제를 첨가하고, 혼합물을 하루 더 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 역상 HPLC에 의하여 정제하여, 고체 형태의 생성물 **170** (0.008 g, 46%)을 얻었다: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.95 (dd, 1H), 8.9 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.05 (t, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.85 (m, 3H), 2.5 (m, 2H), 1.5 (d, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 26.26; MS: 519 ($M+1$), 517 ($M-1$).



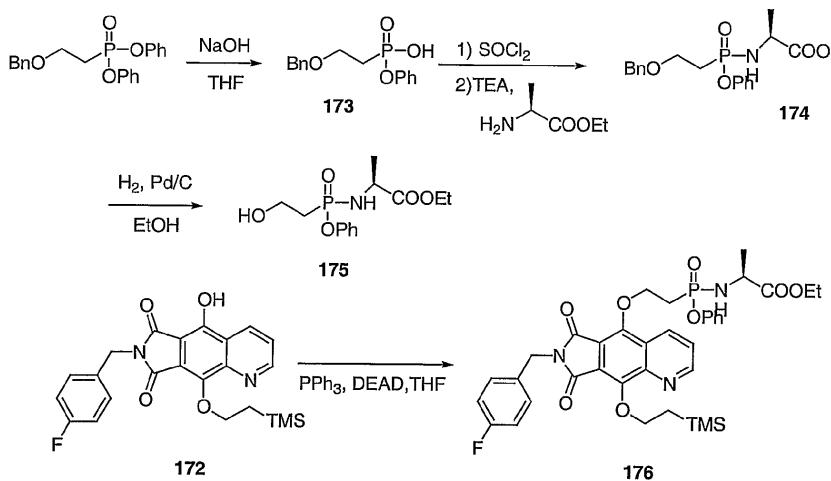
실시예 171

디옥산 (27.9 mL)에 용해된 폐놀 **4** (1.14 g, 2.79 mmol) 용액에 2-(트리메틸실릴)-에탄올 (0.600 mL, 4.18 mmol), 트리페닐포스핀 (1.46 g, 5.57 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.88 mL, 5.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기 하에서 하룻밤동안 교반하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (30/70-에틸아세테이트/헥산)에 의하여 직접 정제하여, 생성물 **171** (0.240 g, 67%)를 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.1 (dd, 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.9 (m, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.45 (q, 2H), 1.5 (t, 3H), 1.4 (m, 2H), 0.1 (s, 9H); MS: 510 ($M+1$).



실시예 172

THF (70.2 mL)에 용해된 에틸 카보네이트 **171** (0.716 g, 1.4 mmol)에 물에 용해된 K_2CO_3 (1.94 g, 14 mmol) 용액 (45 mL)과 4-디메틸아미노페리딘 (0.035 g, 0.281 mmol)을 첨가하였다. 황색 용액을 실온의 불활성 분위기하에서 하룻밤동안 교반하였다. 대부분의 THF를 진공에서 제거하고, 잔존하는 용액을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N HCl과 소금물로 세척한 후, 건조시키고 (MgSO_4), 농축하였다. 조생성물을 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 황색 고체의 생성물 **172** (0.428 g, 70%)를 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.1 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.85 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.1 (s, 9H); MS: 438 ($M+1$).



실시예 173

THF에 용해된 (2-벤질옥시-에틸)-포스폰산 디벤질 에스테르 (0.200 g, 0.543 mmol) 용액에 물에 용해된 NaOH (1.36 mL, 1M) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 대부분의 THF를 진공에서 제거하고, 잔유물을 물에 용해시켰다. 상기 수용액을 에틸아세테이트로 세 번 세척한 후, 1N HCl (pH=1까지)로 산성화시키고, 에틸아세테이트를 사용하여 추출하였다. 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 농축시키고, 진공에서 틀루엔과 함께 공중발시켜, 모노산, (2-벤질옥시-에틸)-포스폰산 모노벤질 에스테르, 173 (0.160 g, 100%)을 추가적인 정제없는 오일로서 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 9.25 (bs, 1H), 7.4–7.1 (m, 10H), 4.5 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 2.25 (m, 2H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 28.63.

실시예 174

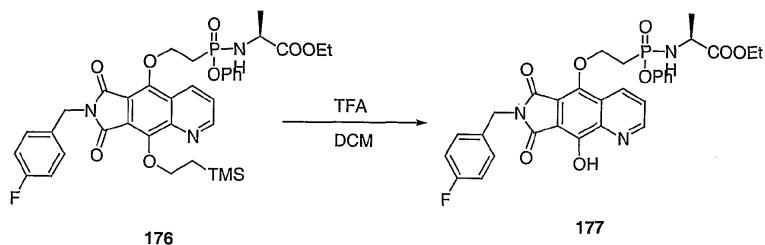
아세토니트릴 (3.84 mL)에 용해된 모노산 173 (0.160 g, 0.576 mmol) 용액에 티오닐 클로라이드 (0.42 mL, 5.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C로 가열하고, 3 시간 동안 교반하였으며, 상기 시점이 ³¹P NMR(CDCl₃)에 의하여 보여지는 바와 같이 반응이 완결되는 시점이다. 반응 혼합물을 농축하여 중간 생성물 모노 클로리데이트를 오일로서 얻었으며, 이를 즉시 디클로로메탄 (2.88 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.321 mL, 2.30 mmol)으로 처리하였다. 반응 생성물을 0 °C로 냉각하고, L-알라닌 에틸 에스테르 (0.265 g, 1.73 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온의 불활성 분위기 하에서 하룻밤동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 에틸아세테이트와 포화 NH₄Cl 사이에서 분할하고, 유기상을 소금물로 세척하고, 건조시킨 후(MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔유물을 사용전 메탄올로 세척된 실리카겔 상에서 크로마토그래피(1/1-에틸아세테이트/헥산)에 의하여 정제하여, 아미레이트(amidate) 174 (0.095 g, 45%)를 부분입체이성 질체의 1:1.2 혼합물을 갖는 오일로서 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.1–7.4 (m, 10H), 4.6 (s, 2H), 4.1 (q, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.3 & 1.2 (d, 3H), 1.25 (t, 3H); ³¹P NMR(CDCl₃) δ 29.51, 28.70.

실시예 175

에탄올 (4.9 mL)에 용해된 아미레이트 174 (0.095 g, 0.243 mmol) 용액에 팔라듐 (탄소 상의)을 첨가하였다. 반응물을 진공하에서 정화시킨 후 수소 기체에 노출시켰다 (반응 용기에 부착된 풍선을 통하여). 기체와 진공 사이의 여러 번의 정화 후, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(Celite)로 여과하고 진공에서 농축하여, 추가적 정제없이 부분입체이성질체의 1:1.2 혼합물을 갖는 오일로서 알코올 175 (0.74 g, 100%)를 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.4–7.1 (m, 5H), 4.15 (m, 2H), 3.7 (q, 2H), 3.5 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.35 & 1.25 (d, 3H), 1.25 (m, 3H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 30.82, 30.54.

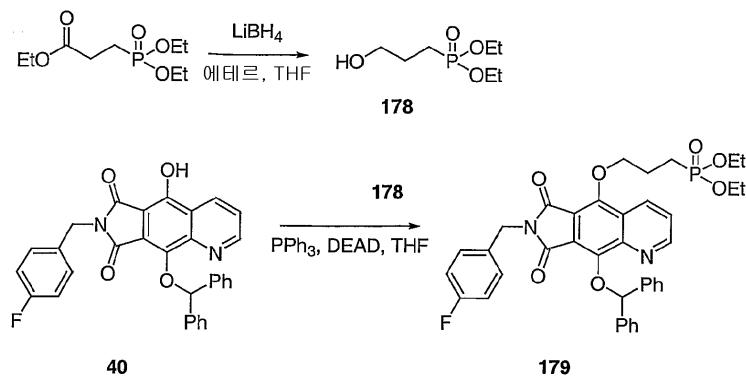
실시예 176

THF (1.67 mL)에 용해된 페놀 172 (0.073 g, 0.167 mmol) 용액에 알코올 175(0.075 g, 0.25 mmol), 트리페닐포스핀 (0.087 g, 0.33 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.042 mL, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기 하에서 하룻밤동안 교반하였다. 잔유물을 사용전 메탄올로 세척된 실리카겔 상에서 크로마토그래피(80/20-톨루엔/아세톤)에 의하여 직접 정제하여, 부분입체이성질체의 1:1.2 혼합물을 갖는 생성물 **176** (0.065 g, 54%)를 얻었다:
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.1 (dd, 1H), 8.8 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.4–7.1 (m, 5H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.85–4.7 (m, 4H), 4.2 (q, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.0–3.8 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.4 & 1.25 (d, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (m, 3H), 0.10 (s, 9H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 27.84, 26.96; MS: 722 ($M+1$).



실시예 177

디클로로메탄 (0.832 mL)에 용해된 포스포네이트 176 (0.030 g, 0.042 mmol) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.064 mL, 0.84 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 45분동안 교반하였다. 진공에서 톨루엔을 사용하여 휘발성 물질을 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여 생성물 **177** (0.022 g, 85%)을 부분입체 이성질체의 1:1.2 혼합물을 갖는 TFA 염으로서 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.0 (dd, 1H), 8.85 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.4–7.1 (m, 5H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.85 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.35 & 1.30 (d, 3H), 1.2 (m, 3H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 27.86, 27.05; MS: 622(M+1), 620 (M-1).

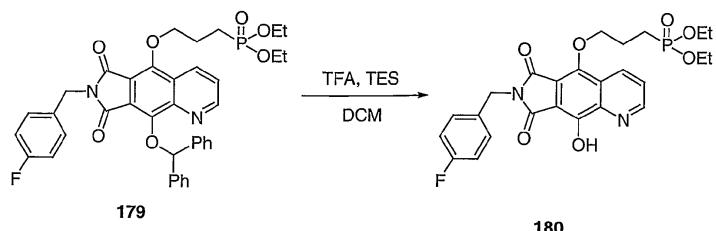


실시예 178

에테르 (8.5 mL) 및 THF (1.5 mL)에 용해된 (2-에톡시-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 (0.500 g, 2.1 mmol) 용액을 리튬 보로하이드라이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 조 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에서 분할하였다. 유기상을 포화 NaHCO_3 와 소금물로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (5/95-메탄올/디클로로메탄)에 의하여 정제하여, 오일로서의 (3-하이드록시-프로필)-포스폰산 디에틸 에스테르 **178** (0.100 g, 24%)를 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.1 (m, 4H), 3.7 (m, 2H), 2.95 (bs, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.30 (t, 3H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 33.26; MS: 197(M+1).

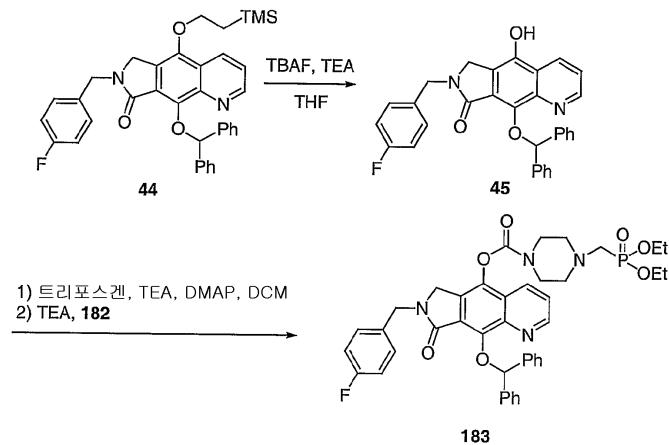
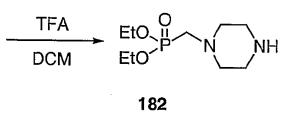
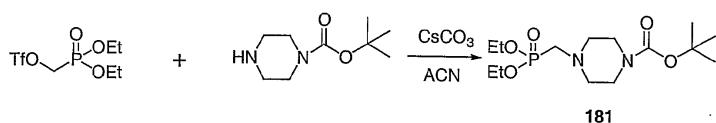
실시예 179

THF (0.45 mL)에 용해된 페놀 **40** (0.023 g, 0.046 mmol) 용액에 알코올 **178** (0.013 g, 0.068 mmol), 트리페닐포스핀 (0.024 g, 0.091 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.014mL, 0.091 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기 하에서 하룻밤동안 교반하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (90/10-에틸아세테이트/헥산)에 의하여 직접 정제하여, 생성물 **179** (0.024 g, 76%)를 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.1 (dd, 1H), 8.6 (dd, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6 (m, 6H), 7.4 (dd, 2H), 7.2 (m, 6H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.5 (t, 2H), 4.15(m,2H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.35 (t, 3H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 31.48; MS: 684 ($M+1$).



실시예 180

디클로로메탄 (0.5 mL)에 용해된 포스포네이트 **179** (0.028 g, 0.041 mmol) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.1 mL)과 트리에틸실란 (0.2 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 20분동안 교반하였다. 진공에서 톨루엔을 사용하여 휘발성 물질을 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥сан 내에서 분쇄하여, 생성물 **180** (0.020 g, 95%)을 TFA 염으로서 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.0 (dd, 1H), 8.7 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.6 (t, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.35 (t, 3H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 31.45 ; MS: 517 ($M+1$), 516 ($M-1$).



실시예 181

아세토니트릴 (10.4 mL)에 용해된 1-BOC-피페라진 (0.200 g, 1.08 mmol) 용액에 CsCO₃ (1.05 g, 3.23 mmol)을 첨가한 후, 0 °C로 냉각하였다. 아세토니트릴 (5 mL)에 용해된 트리플루오로메탄술Lon산 디에톡시포스포릴메틸 에스테르

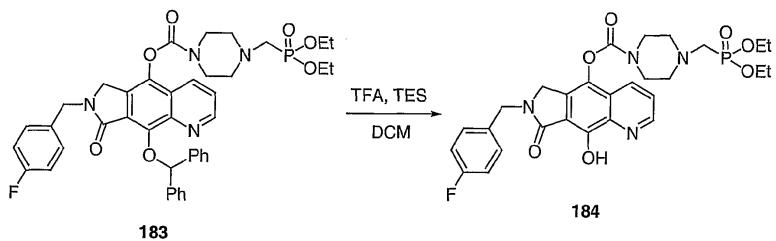
(0.387 g, 1.29 mmol)를 점적 방식으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하고, 이 때 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트에 넣은 후, 포화 NH_4Cl 와 소금물로 세척하고, 건조시킨 후(MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (3/97메탄올/디클로로메탄)를 사용하여 정제 하여, 오일로서의 생성물 181 (0.310 g, 86%)을 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.15 (m, 4H), 3.45 (t, 4H), 2.8 (d, 2H), 2.6 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (t, 6H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 24.03; MS: 337(M+ 1).

실시예 182

디클로로메탄 (6.15 mL)에 용해된 BOC 보호된 피페라진 링커 포스포네이트 **181** (0.310 g, 0.923 mmol)을 트리플루오로아세트산 (0.711 mL, 9.23 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기 하에서 하룻밤동안 교반하였다. 진공에서 톨루엔을 사용하여 휘발성 물질을 제거하여, 유리 피페라진 링커 포스포네이트 **182** (0.323 g, 100%)를 TFA 염으로서 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 11.0 (bs, 1H), 4.2 (m, 4H), 3.45 (t, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.2 (d, 2H), 1.4 (t, 6H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 19.16; MS: 237 ($M+1$).

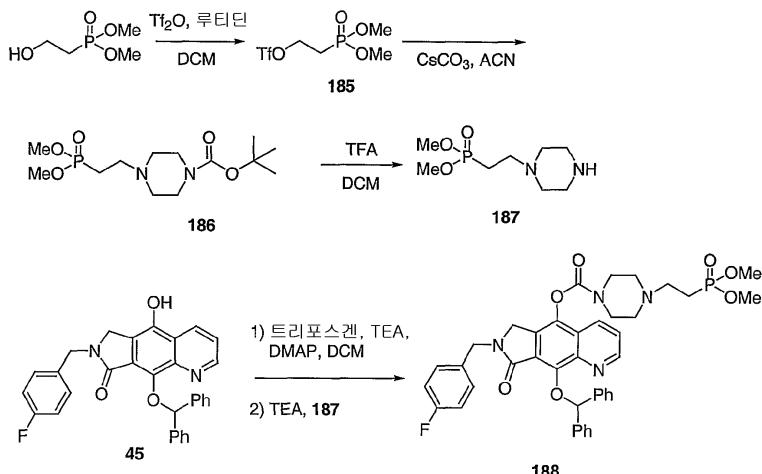
실시예 183

디클로로메탄 (0.441 mL)에 용해된 폐놀 중간 생성물 **45** (0.044 mmol) 용액을 트리에틸아민 (0.025 mL, 0.176 mmol)과 cat. 4-디메틸아미노페리딘으로 처리하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후, 디클로로메탄 1M 용액에 용해된 트리포스젠 (0.026 g, 0.088 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 2 시간동안 교반한 후, 트리에틸아민 (0.025 mL, 0.176 mmol)으로 처리한 디클로로메탄 1 M 용액에 용해된 유리 피페라진 링커 포스포네이트 **182** (0.046 g, 0.132 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에서 분할하였다. 유기상을 포화 NH_4Cl 과 소금물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (3/97-메탄올/디클로로메탄)를 사용하여 정제하여, 생성물 **183** (0.016 g, 64%)를 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.05 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.5 (dd, 1H), 7.4–7. m, 8H), 7.05 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.15 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.35 (t, 6H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 23.57; MS: 753 ($\text{M}^+ + 1$).



실시예 184

디클로로메탄 (0.5 mL)에 용해된 포스포네이트 183 (0.016 g, 0.021 mmol) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.1 mL)과 트리에틸실란 (0.2 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 20분동안 교반하였다. 진공에서 톨루엔으로 회발성 물질을 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여, 생성물 **184** (0.0125 g, 100%)를 TFA 염으로서 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.0 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.05 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.2 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.2 (d, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 1.4 (t, 6H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 19.93; MS: 587 ($M+1$), 585 ($M-1$).

실시예 185

디클로로메탄 (4 mL)에 용해된 (2-하이드록시-에틸)-포스폰산 디메틸 에스테르 (0.250 g, 1.62 mmol) 용액에 2,6-루티딘 (0.284mL, 2.44 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40°C 로 냉각시키고, 트리플루오로메탄술포닉 무수물 (0.355mL, 2.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 냉각조(cold bath)에서 불활성 분위기 하에서 2 시간동안 교반하였으며, 상기 시점이 ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 25.7에 의하여 보여지는 바와 같이 반응이 완결되는 시점이다. 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에서 분할하고, 모두를 열음물조에 의하여 냉각시켰다. 유기층을 소금물로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 진공에서 농축시켜, 트리플루오로메탄술폰산 디메톡시-포스포릴-2-에틸 에스테르 **185**를 추가적인 정제 또는 특성화 없이 즉시 다음 단계로 진행되는 오일로서 얻었다.

실시예 186

아세토니트릴 (14.3 mL)에 용해된 1-BOC-피페라진 (0.252 g, 1.35 mmol) 용액에 CsCO_3 (1.32 g, 4.06 mmol)를 첨가한 후, 0°C 로 냉각하였다. 아세토니트릴 (5 mL)에 용해된 트리플루오로메탄술폰산 디메톡시-포스포릴-2-에틸 에스테르 **185** (0.464 g, 1.62 mmol)를 점적 방식으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였으며, 이 때 이것을 진공에서 농축하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트에 넣은 후, 포화 NH_4Cl 과 소금물로 세척하고, 건조시킨 후 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (5/95-메탄올/디클로로메탄)을 사용하여 정제하여, 오일로서 BOC 보호된 피페라진 링커 포스포네이트 **186** (0.162 g, 31% over 2 steps)를 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.75 (d, 6H), 3.4 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 33.06; MS: 323 (M+ 1).

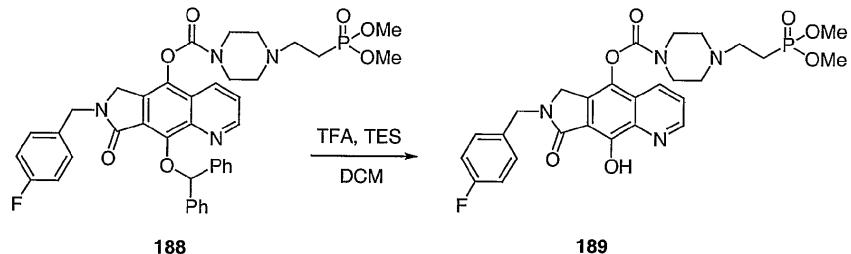
실시예 187

디클로로메탄 (3.35 mL)에 용해된 BOC 보호된 피페라진 링커 포스포네이트 **186** (0.162 g, 0.503 mmol)을 트리플루오로아세트산 (0.388mL, 5.03 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 하룻밤동안 교반하였다. 진공에서 틀루엔으로 휘발성 물질을 제거하여, 유리 피페라진 링커 포스포네이트 **187** (0.169 g, 100%)를 TFA 염으로서 얻었다: ^1H NMR (CD_3OD) δ 3.8 (d, 6H), 3.45 (m, 4H), 3.2 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.3(m, 2H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 30.92; MS: 223(M+ 1).

실시예 188

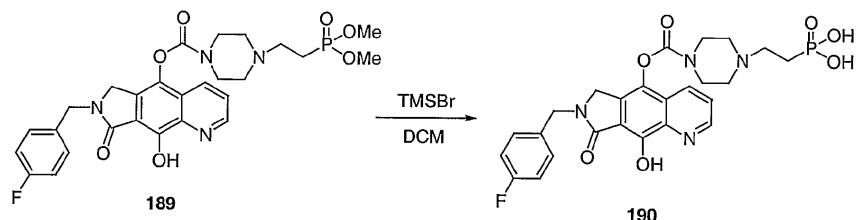
디클로로메탄 (0.458 mL)에 용해된 폐놀 중간생성물 **45** (0.046 mmol) 용액을 트리에틸아민 (0.026 mL, 0.183 mmol)과 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘으로 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시킨 후, 디클로로메탄의 1 M 용액에 용해된 트리포스젠 (0.027 g, 0.092 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 2시간동안 교반한 후, 트리에틸아민 (0.026 mL, 0.183 mmol)으로 처리한 디클로로메탄의 1M 용액에 용해된 유리 피페라진 링커 포스포네이트

187 (0.046 g, 0.137 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 하룻밤동안 교반한 후, 디클로로메탄과 물 사이에서 분할하였다. 유기상을 포화 NH_4Cl 과 소금물로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (8/92-메탄올/에틸아세테이트)에 의하여 정제하여, 생성물 **188** (0.019 g, 56%)을 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.05 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.5 (dd, 1H), 7.4–7.1 (m, 8H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 3.8 (d, 6H), 3.6 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.1 (m, 2H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 32.65; MS: 739 ($M+1$).



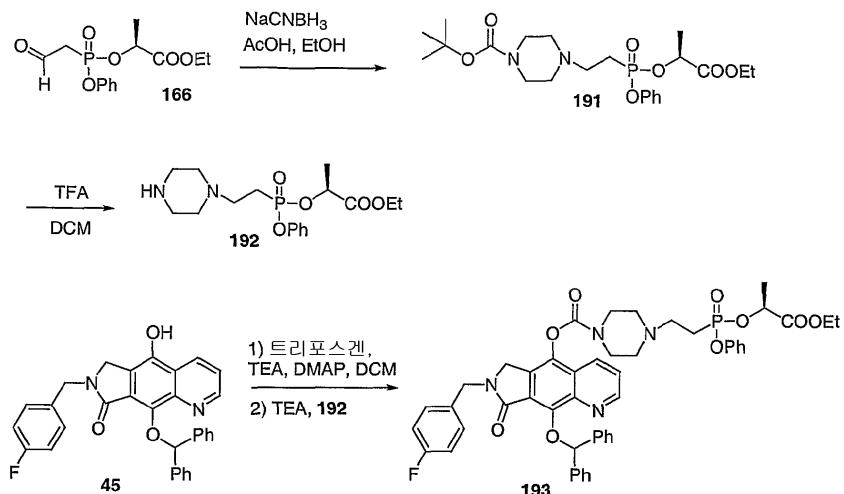
실시예 189

디클로로메탄 (0.5 mL)에 용해된 포스포네이트 **188** (0.019 g, 0.026 mmol) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.1 mL)과 트리에틸실란 (0.2 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 20 분동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 톨루엔으로 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여, 생성물 **189** (0.013 g, 74%)를 TFA 염으로서 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.9 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.05 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.8 (d, 6H), 3.4 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.4 (m, 2H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 27.31; MS: 573 ($M+1$).



실시예 190

디클로로메탄 (0.088 mL)에 용해된 포스포네이트 **189** (0.006 g, 0.009 mmol) 용액을 트리메틸실란 브로마이드 (0.007 mL, 0.053 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 하룻밤동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 메탄올을 사용하여 제거하였다. 고체를 디클로로메탄으로 세척하여, 이산(diacid) **190** (0.006 g, 100%)을 얻었다: ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.3 (dd, 1H), 9.2 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.6–3.2 (m, 10H), 2.35 (m, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 21.43; MS: 545 ($M+1$), 543 ($M-1$).

실시예 191

에탄올 (1.67 mL)에 용해되어 있는, DMSO (0.050 g, 0.167 mmol)과 1-BOC-피페라진 (0.034 g, 0.183 mmol)의 1:1 혼합물로서의, 2-[(2-옥소-에틸)-페녹시-포스피노일옥시]-프로파온산 에틸 에스테르, 알데하이드 **166** 용액에 아세트산 (0.038 mL, 0.667 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5 시간동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.021 g, 0.333 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 포화 NaHCO_3 를 반응 혼합물에 첨가하고, 5분 더 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 대부분의 에탄올을 제거하였다. 소금물을 첨가한 후, 조생성물을 에틸아세테이트 내로 추출하였다. 유기상을 건조시키고(MgSO_4) 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (5/95-메탄올/디클로로메탄)에 의하여 정제하여 부분입체이성질체의 혼합물로서의 오일인 생성물 **191** (0.050 g, 64%)를 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.4–7.1 (m, 5H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 1.6 & 1.35 (d, 3H), 1.4 (s, 9H), 1.2 (t, 3H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 28.83, 27.18; MS: 471 ($M+1$).

대안적 방법으로서, 에탄올 (1.67 mL)에 용해된 피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 (1-BOC-피페라진, 0.340 g, 1.83 mmol) 및 DMSO (0.500 g, 1.67 mmol)와의 1:1 혼합물로서의, 2-[(2-옥소-에틸)-페녹시-포스피노일옥시]-프로파온산 에틸 에스테르 **166** 용액에 4 Å 분자체(molecular sieve)와 아세트산 (0.400 mL, 6.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.212 g, 3.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반하고 진공에서 농축시킨 후, 클로로포름에 용해시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 과 소금물로 세척하고, 건조시키고(NaSO_4), 여과하고 농축하였다. 잔유물을 디에틸 에테르로 처리하였다. 고체 침전물을 여과해내고, 여과액을 농축하여 4-{2-[(1-에톡시카보닐-에톡시)-페녹시-포스포릴]-에틸}-피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 **191** (0.600 g, 77%)을 오일(두 부분입체이성질체의 혼합물)로서 얻었다.

실시예 192

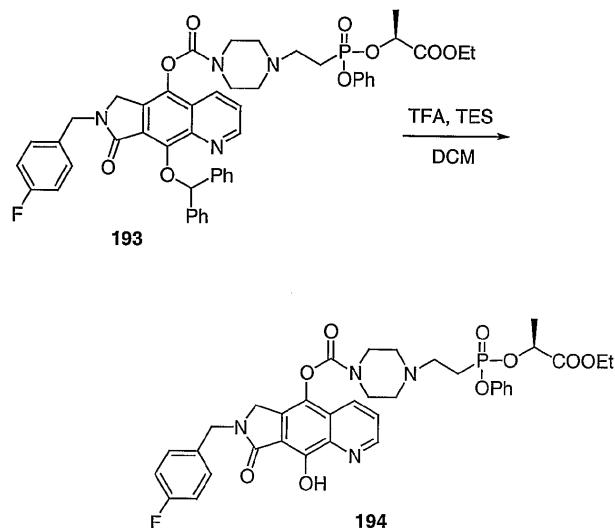
디클로로메탄 (0.709 mL)에 용해된 4-{2-[(1-에톡시카보닐-에톡시)-페녹시-포스포릴]-에틸}-피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 **191** (0.050 g, 0.106 mmol) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.082 mL, 1.06 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 4 시간동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 톤클로로로 제거하여, 유리 피페라진 링커 포스포네이트 **192** (0.051 g, 100%)를 TFA 염 (두 부분입체이성질체의 혼합물)으로서 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 10.8 (bs, 1H), 7.5–7.1 (m, 5H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (m, 4H), 3.7 (m, 8H), 2.65 (m, 2H), 1.6 & 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 25.58, 20.86; MS: 371($M+1$).

대안적 방법으로서, 메틸렌 클로라이드 (2 mL)에 용해된 4-{2-[(1-에톡시카보닐-에톡시)-페녹시-포스포릴]-에틸}-피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 **191** (0.100 g, 0.212 mmol) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.340mL, 4.41

mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 6시간동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 에틸 아세테이트를 사용하여 제거하여, 2-[페녹시-(2-피페라진-1-일-에틸)-포스피노일옥시]-프로피온산 에틸 에스테르 192 (0.103 g, 100%)(두 부분입체이성질체의 혼합물)의 트리플루오로아세테이트 염을 얻었다.

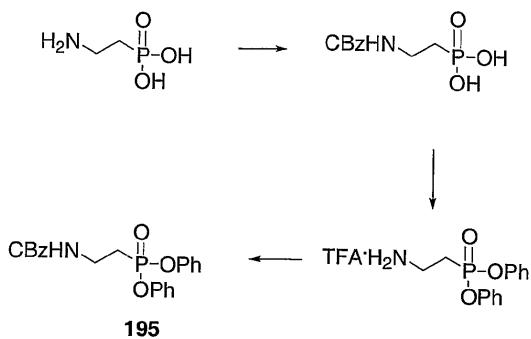
실시예 193

디클로로메탄 (0.386 mL)에 용해된 폐놀 중간 생성물 45 (0.039 mmol) 용액을 트리에틸아민 (0.022 mL, 0.155 mmol)과 cat. 4-디메틸아미노피리딘으로 처리하였다. 반응 생성물을 0 °C로 냉각시킨 후, 디클로로메탄의 1 M 용액에 용해된 트리포스겐 (0.023 g, 0.077 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온의 불활성 분위기하에서 2 시간동안 교반한 후, 트리에틸아민 (0.022 mL, 0.155 mmol)으로 처리한 디클로로메탄의 1 M 용액에 용해된 유리 피페라진 링커 포스포네이트 192 (0.056 g, 0.115 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에서 분할하였다. 유기상을 포화 NH₄Cl과 소금물로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (5/95-메탄올/디클로로메탄)에 의하여 정제하여, 생성물 193 (0.013 g, 50%)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 9.05 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.5 (dd, 1H), 7.4-7.1 (m, 11H), 7.05 (t, 2H), 5.1 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.8-3.4 (m, 4H), 3.0-2.2 (m, 8H), 1.6 & 1.4 (d, 3H), 1.2 (t, 3H); ³¹P NMR(CDCl₃) δ 28.30, 26.59; MS: 887(M+ 1).



실시예 194

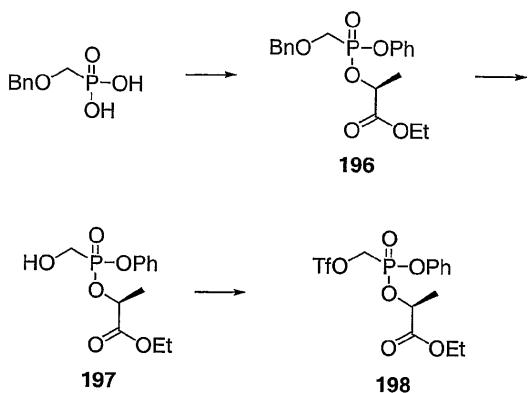
디클로로메탄 (0.5 mL)에 용해된 포스포네이트 193 (0.013 g, 0.015 mmol) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.1 mL)과 트리에틸실란 (0.2 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기 하에서 20분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 톨루엔으로 제거하였다. 고체를 디에틸에테르/헥산 내에서 분쇄하여, 생성물 194 (0.010 g, 80%)를 TFA 염으로서 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.95 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 5H), 7.05 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.8-3.6 (m, 4H), 3.4-3.0 (m, 6H), 2.5-2.7 (m, 2H), 1.6 & 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H); ³¹P NMR(CDCl₃) δ 23.39, 21.67; MS: 721 (M+ 1).

실시예 195

2N NaOH (10.1 mL, 20.2 mmol)에 용해된 2-아미노에틸포스폰산 (1.26 g, 10.1 mmol) 용액에 벤질 클로로포르메이트 (1.7 mL, 12.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 d 동안 교반한 후, 혼합물을 Et₂O과 물 사이에서 분할하였다. 수상을 6N HCl로 pH = 2가 될 때까지 산성화시켰다. 얻어진 무색의 고체를 MeOH (75 mL)에 녹이고, Dowex 50WX8-200 (7 g)으로 처리하였다. 혼합물을 30 분동안 교반한 후, 여과시키고 감압하여 증발시켜, 무색의 고체로서 카보벤즈옥시아미노에틸 포스폰산 (2.37 g, 91%)를 얻었다.

피리딘 (40 mL)에 용해된 카보벤즈옥시아미노에틸 포스폰산 (2.35 g, 9.1 mmol) 용액에 페놀 (8.53 g, 90.6 mmol)과 1,3-디시클로헥실카보디이미드 (7.47 g, 36.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C로 가온시키고, 5 시간동안 교반한 후, 혼합물을 CH₃CN로 희석하고 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고 EtOAc로 희석하였다. 유기상을 포화 NH₄Cl, 포화 NaHCO₃ 및 소금물로 세척한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 증발시켰다. 조생물질을 두 번 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 (40–60% EtOAc/헥산 용리), 무색의 고체로서 디페닐 2-아미노에틸 포스폰산 (2.13 g, 57%)을 얻었다.

iPrOH (5 mL)에 용해된 디페닐 2-아미노에틸 포스폰산 (262 mg, 0.637 mmol) in iPrOH (5 mL) 용액에 TFA (0.05 mL, 0.637 mmol)와 10% Pd/C (26 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 분위기(풍선) 하에서 1 시간동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시켰다. 여과액을 감압하에서 증발시켜, 무색 오일로서 디페닐 카보벤즈옥시아미노에틸 포스포네이트 **195** (249 mg, 100%)을 얻었다.

실시예 196

CH₃CN (5 mL)에 용해된 벤질옥시메틸 포스폰산 (520 mg, 2.57 mmol) 용액에 티오닐 클로라이드 (0.75 mL, 10.3 mmol)를 첨가하고, 오일조에서 70 °C로 가온하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 2 시간동안 교반한 후, 혼합물을 농축하고, 툴루엔과 함께 공비시켰다. 툴루엔 (5 mL)에 용해된 조 클로라이드 용액에 0 °C에서 테트라졸 (18 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 0 °C에서 툴루엔 (3 mL)에 용해된 트리에틸아민 (0.18 mL, 1.28 mmol)과 페놀 (121 mg, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2 시간동안 교반한 후, 툴루엔 (2.5 mL)에 용해된 트리에틸아민 (0.36 mL, 2.57 mmol)과 에틸 락테이트 (0.29 mL, 2.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간동안

교반하고, 이 시점에서 상기 혼합물을 EtOAc과 포화 NH_4Cl 사이에서 분할하였다. 유기상을 포화 NH_4Cl , 1M NaHCO_3 및 소금물로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 증발시켰다. 조생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 (20~40% EtOAc/헥산 용출), 무색 오일로서 2-(벤질옥시메틸-페녹시-포스피노일옥시)-프로피온산 에틸 에스테르 **196** (66 mg, 109 mg, 총 18%)를 얻었다.

실시예 197a

EtOH (2 mL)에 용해된 벤질 포스포네이트 **196** 아이소머 A (66 mg, 0.174 mmol) 용액에 10% Pd/C (13 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 (풍선) 하에서 6 시간동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 감압하에서 증발시켜, 무색의 오일로서 알코올 **197a** 아이소머 A (49 mg, 98%)를 얻었다.

실시예 197b

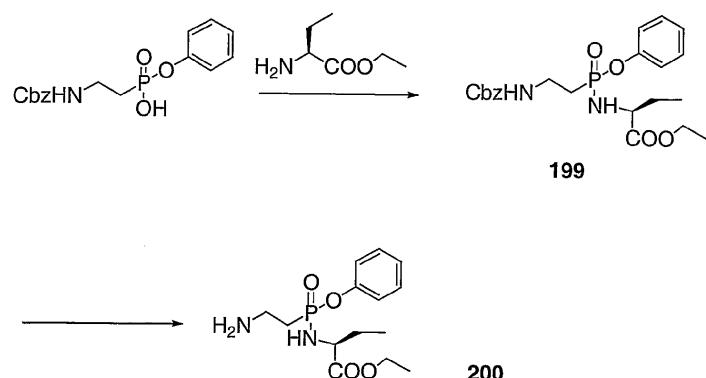
EtOH (3 mL)에 용해된 벤질 포스포네이트 **196** 아이소머 B (110 mg, 0.291 mmol) 용액에 10% Pd/C (22 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 (풍선) 하에서 6 시간동안 교반한 후, 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 감압하에서 증발시켜, 무색 오일로서 알코올 **197b** 아이소머 B (80 mg, 95%)를 얻었다.

실시예 198a

CH_2C_1_2 (2 mL)에 용해된 알코올 **197a** 아이소머 A (48 mg, 0.167 mmol) 용액에 2,6-루티딘 (0.03mL, 0.250 mmol)과 트리플루오로메탄술포닉 무수물 (0.04 mL, 0.217 mmol)을 -40°C (드라이 아이스- CH_3CN 반응조)에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40°C 에서 15 분동안 교반한 후, 혼합물을 0°C 로 가온시키고, Et_2O 과 1M H_3PO_4 사이에서 분할하였다. 유기상을 1M H_3PO_4 (3 번)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 증발시켜, 담황색 오일로서 트리플레이트 **198a** 아이소머 A (70 mg, 100%)를 얻었다.

실시예 198b

CH_2C_1_2 (3 mL)에 용해된 알코올 **197b** 아이소머 B (80 mg, 0.278 mmol) 용액에 2,6-루티딘 (0.05 mL, 0.417 mmol)과 트리플루오로메탄술포닉 무수물 (0.06 mL, 0.361 mmol)을 -40°C (드라이아이스- CH_3CN 반응조)에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40°C 에서 15 분동안 교반한 후, 혼합물을 0°C 로 가온하고, Et_2O 과 1M H_3PO_4 사이에서 분할하였다. 유기상을 1M H_3PO_4 (3 번)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 증발시켜, 담황색 오일로서 트리플레이트 **198b** 아이소머 B (115 mg, 98%)를 얻었다.



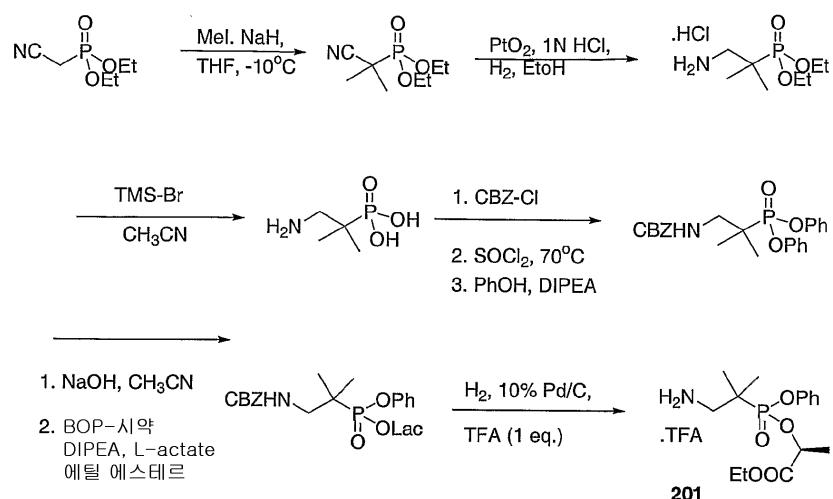
실시예 199

실온의 N_2 하에서 아세토니트릴 30 mL에 용해된 교반된 페닐 2-카보벤즈옥시아미노에틸 포스포네이트 (1 g, 3 mmol) 용액에 티오닐 클로라이드 (0.67 mL, 9 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60 내지 70°C 에서 0.5 시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 감압하에서 용매를 제거하고, 잔유물에 DCM 30 mL를 첨가한 후, DIEA (1.7 mL, 10 mmol),

L-알라닌 부티르산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (1.7 g, 10 mmol) 및 TEA (1.7 mL, 12 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4 시간 후, 감압하에서 용매를 제거하고, 잔유물을 DCM로 희석하고, 소금물과 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 상의 크로마토그래피(헥산/EtOAc 1:1)에 의하여 정제하여, 황색 오일로서 199 (670 mg, 50%)를 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.33–7.11 (m, 10H), 5.70 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.13–3.53 (m, 5H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.76–1.55 (m, 2H), 1.25–1.19 (m, 3H), 0.85–0.71 (m, 3H); ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 30.2 및 29.9; MS (ESI) 471 ($M + \text{Na}$).

실시예 200

화합물 199 (450mg)의 용액을 EtOH 9mL에 용해시킨 후, 아세트산 0.15mL와 10 % Pd/C (90 mg)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 H_2 분위기 (풍선) 하에서 4 시간동안 교반하였다. 셀라이트를 통하여 여과한 후, 여과액을 감압하에서 증발시켜, 무색 오일로서 화합물 200 (300mg, 95%)를 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.29–7.12 (m, 5H), 4.13–3.53 (m, 5H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.70–1.55 (m, 2H), 1.24–1.19 (m, 3H), 0.84–0.73 (m, 3H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 29.1 및 28.5; MS (ESI) 315($M + 1$).



실시예 201

NaH (60% 오일 분산물 3.4 g, 85 mmol)의 THF 용액 (30 mL)을 -10°C 로 냉각시킨 후, 디에틸(시아노메틸)포스포네이트 (5 g, 28.2 mmol)과 요오도메탄 (17 g, 112 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 -10°C 에서 2 시간동안 교반한 후, 0°C 에서 1 시간동안 교반하고, 반응을 완결시키고, 정제하여, 디에틸[시아노(디메틸)메틸] 포스포네이트 (5 g, 86 %)를 얻었다.

문헌에 기재된 과정(J. Med. Chem. 1999, 42, 5010–5019)에 의하여 디에틸[시아노(디메틸)메틸]포스포네이트를 아민 유도체로 환원시키고, 이에 의하여, 디에틸[시아노(디메틸)메틸]포스포네이트 (2.2 g, 10.7 mmol)의 1N HCl 수용액 (22 mL) 및 에탄올 (150 mL) 용액을 PtO_2 (1.25 g) 존재하의 실온 1 기압에서 하룻밤동안 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 여과액을 건조한 상태까지 농축하여, 조 디에틸 2-아미노-1,1-디메틸-에틸 포스포네이트 (2.5 g, HC1 염으로서)를 얻었다.

30 mL CH_3CN 에 용해된 조생성물 디에틸 2-아미노-1,1-디메틸-에틸 포스포네이트 (2.5 g)을 0°C 로 냉각시키고, TMSBr (8 g, 52 mmol)로 5 시간동안 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 메탄올과 함께 교반하고, 농축하고, 메탄올을 재충전시키고, 건조 상태까지 농축하여, 조생성물 2-아미노-1,1-디메틸-에틸 포스포네이트 (2.5 g, HC1 염으로서)를 얻었다.

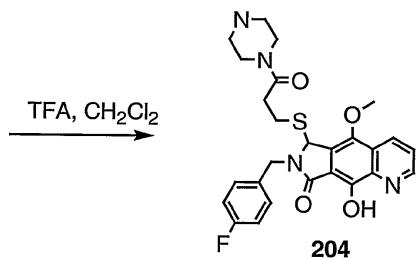
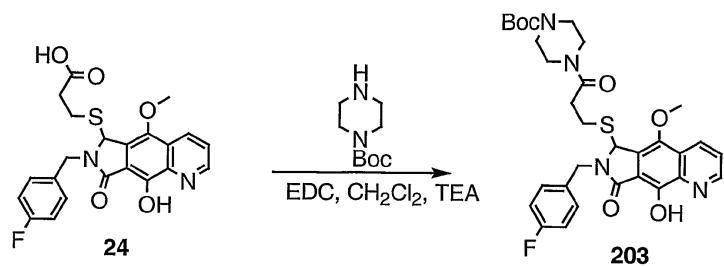
2-아미노-1,1-디메틸-에틸 포스포네이트를 CBZ로 보호화시킨 후, 70°C 에서 티오닐 클로라이드와 함께 반응시켰다. CBZ 보호된 디클로리데이트를 DIPEA의 존재하에서 폐놀과 반응시켰다. 하나의 폐놀을 제거한 후, 애틸 L-락테이트와 결합시

켜, N-CBZ-2-아미노-1,1-디메틸-에틸 포스포네이트 유도체를 얻었다. 10 % Pd/C 및 1 당량의 TFA의 존재하의 1 기 압에서 N-CBZ 유도체를 수소화하여, 락테이트 폐닐(2-아미노-1,1-디메틸-에틸) 포스포네이트 **201**를 TFA 염의 형태로 얻었다.



실시예 202

분말 마그네슘 *tert*-부톡사이드 (2.05 g, 12.02 mmol)를 0 °C에서 무수 DMF (30 mL)에 용해된 무수 에틸렌 글리콜 (5.39 mL, 96.6 mmol) 및 디벤질 트리플루오로메탄 술포닉 하이드록시메틸 포스포네이트 (4.10 g, 9.66 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1.5 시간동안 교반하였다. 잔유물을 EtOAc와 H₂O 사이에서 분할하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO₃ 용액 및 소금물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축 및 정제 (실리카겔, 4% MeOH/CH₂Cl₂) 하여, 무색의 오일 형태의 (2-하이드록시-에톡시메틸)-포스폰산 디벤질 에스테르 **202**를 얻었다 (1.55 g, 48%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.37 (s, 10 H, Ar), 5.40–5.05 (m, 4 H, CH₂Ph), 3.84 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, PCH₂O), 3.70–3.60 (m, 4 H, OCH₂CH₂O, OCH₂CH₂O); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 22.7.



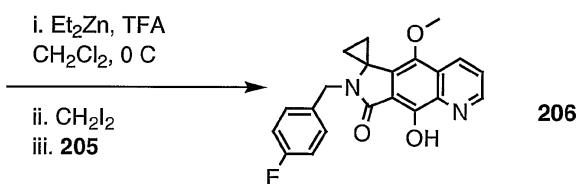
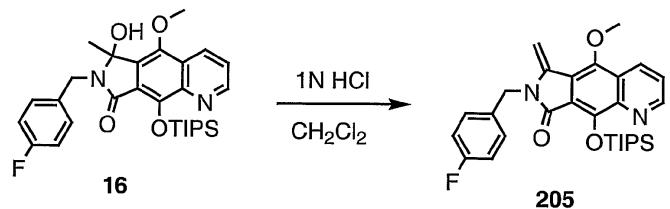
실시예 203

CH₂Cl₂ (0.86 mL)에 용해된 **24** (실시예 24) (38 mg, 0.086 mmol) 용액을 EDC (33 mg, 0.172 mmol), TEA (12 μL, 0.086 mmol) 및 1-Boc-파페라진 (19 mg, 0.103 mmol)과 함께 상온에서 15 시간동안 교반였고, 이 때, LCMS 분석 결과가 반응의 완결을 보여주었다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂와 혼합하여 회색시키고 유기층을 H₂O로 세척하여 반응을 완결시켰다. 유기층을 진공에서 건조시키고, 잔유물, 4-{3-[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-5-메톡시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-6-일술파닐]-프로피오닐}-파페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 **203**를 탈보호 시켰다.

실시예 204

트리플루오로아세트산 0.8 mL과 CH₂Cl₂ 0.8 mL에 용해된 **203** (52 mg, 0.085 mmol) 용액을 실온에서 1 시간동안 교반하였으며, 이 때, LCMS에 의하여 검출된 바에 의하면 출발 물질이 완전히 소모되었다. 상기 용액을 진공에서 건조시키고, MeOH-H₂O의 1:1 혼합물에 재용해시켰다. 생성물 **204**를 5 내지 95% A를 사용하는 RP-HPLC에 의하여 정제하였

다. 완충제 A는 CH_3CN -1% TFA를 함유하는 것이고 완충제 B는 H_2O -1% TFA이었다. ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 2.19–2.40 (m, 4H), 3.06–3.20 (m, 4H), 3.43–3.56 (m, 2H), 3.63–3.74 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.62 (d, 1H, $J=15$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J=15$ Hz), 5.76 (s, 1H), 7.10 (t, 2H, $J=9$ Hz), 7.46 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J=4, 8$ Hz), 8.69 (d, 1H, $J=8$ Hz), 8.96 (d, 1H, $J=4$ Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CD_3OD) δ -77.7, 60.0; EI MS(m/z) 511.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

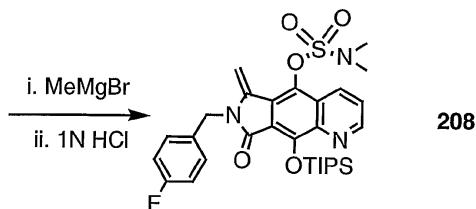
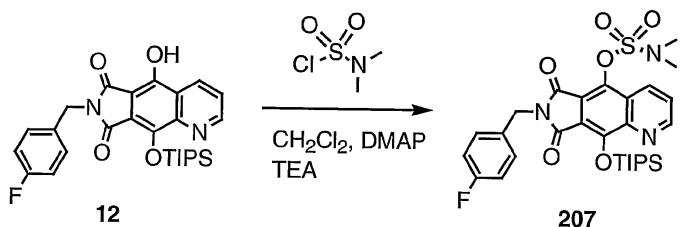


실시예 205

그리나르드(Grignard) 생성물 **16** (실시예 16)에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 수성 1N HCl과 함께 30 분동안 교반하여 반응을 완결시켰다. 상기 층을 분리하고, 유기층을 1N HCl 용액으로 2 번 이상 세척하였다. 유기층을 LCMS로 체크하여, 제거된 생성물 **205**에 대한 그리나르드 반응에 의하여 알코올이 완전히 제거되었음을 확인하였다. 유기층을 진공에서 건조시키고, 잔유물을 CH_2Cl_2 를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여, **205**를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (d, 18H, $J=8$ Hz), 1.56 (septet, 3H, $J=8$ Hz), 3.95 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 7.01 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.28 (dd, 2H, $J=5, 9$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J=4, 8$ Hz), 8.46 (d, 1H, $J=8$ Hz), 8.87 (d, 1H, $J=3$ Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ 61.06; EI MS (m/z) 507.4 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 206

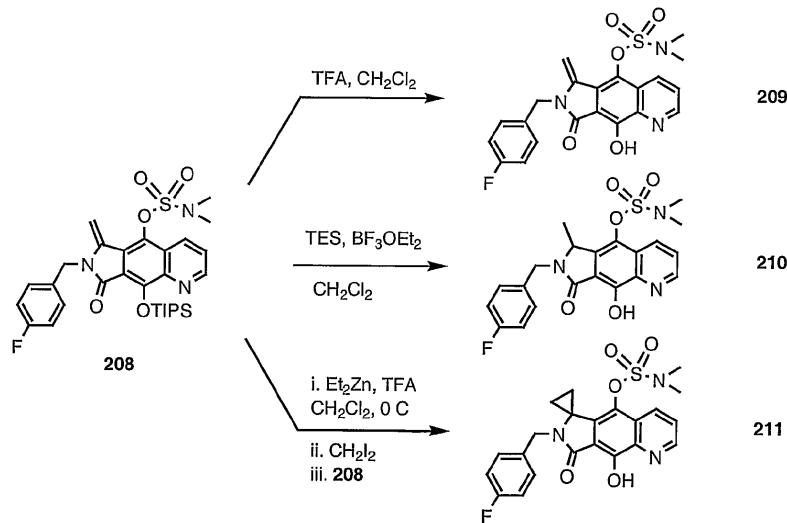
디에틸아연 (0.134 mmol, 1 M 혼합물 134 μL) 용액과 CH_2Cl_2 134 μL 를 0°C N_2 분위기하에서 TFA (0.134 mmol, 10.4 μL)에 첨가하였다. 혼합물을 냉각 온도에서 15 분동안 교반한 후, CH_2Cl_2 100 μL 에 용해된 CH_2I_2 (0.134 mmol, 11 μL) 용액을 첨가하였다. 10 분 후, CH_2Cl_2 100 μL 에 용해된 **205** 용액을 첨가하고, 열음조를 제거하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1 시간동안 교반하였고, 이때의 LCMS 분석 결과가 출발 물질이 완전히 소모되었음을 보여주었다. 생성물 **206**를 20 내지 80% A를 사용하는 RP-HPLC에 의하여 정제하였다. 완충제 A는 CH_3CN -1% TFA를 함유하는 것이고, 완충제 B는 H_2O -1% TFA이었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.58 (t, 2H, $J=5$ Hz), 1.79 (t, 2H, $J=5$ Hz), 3.95 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.07 (t, 2H, $J=9$ Hz), 7.32 (dd, 2H, $J=5, 8$ Hz), 7.84 (dd, 1H, $J=4, 8$ Hz), 8.77 (d, 1H, $J=8$ Hz), 8.98 (d, 1H, $J=4$ Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CD_3OD) δ -78.0, 59.3; EI MS(m/z) 365.3 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 387.3 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.

실시예 207

CH_2Cl_2 1.3 mL에 용해된 **12** (실시예 12, 65 mg, 0.131 mmol) 용액을 디메틸 술파모일 클로라이드 (38 mg, 0.262 mmol), TEA (73 μ L, 0.63 mmol) 및 DMAP (2 mg, 0.013 mmol)과 함께 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 이 때의 LCMS 분석 결과가 출발 물질이 완전히 소모되었음을 보여주었다. CH_2Cl_2 으로 희석하고 유기층을 H_2O 로 세척하여 반응을 완결시켰다. 감압하에서 용매를 제거하고, 컬럼 크로마토그래피에 의하여 생성물을 정제하여, 백색 고체로서 **207** 59 mg을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (d, 18H, $J= 8$ Hz), 1.53 (septet, 3H, $J= 8$ Hz), 3.23 (s, 6H), 4.84 (s, 2H), 7.00 (t, 2H, $J= 8$ Hz), 7.45 (dd, 2H, $J= 6, 9$ Hz), 7.65 (dd, 1H, $J= 4, 8$ Hz), 8.77 (dd, 1H, $J= 2, 8$ Hz), 8.94 (dd, 1H, $J= 2, 4$ Hz); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ 62.0; EI MS (m/z) 624.2 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.

실시예 208

THFA 0.25 mL에 용해된 **207** (30 mg, 0.050 mmol)용액을 메틸마그네슘 브로마이드 33 μ L (0.10 mmol)과 함께 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 용액을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 1N HCl 수용액과 함께 30 분동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하여, 녹색 오일로서 생성물 **208** 26 mg (87%)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, 18H, $J= 8$ Hz), 1.56 (septet, 3H, $J= 8$ Hz), 2.97 (s, 6H), 4.94 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.00 (t, 2H, $J= 8$ Hz), 7.21–7.32 (m, 2H), 7.55–7.62 (m, 1H), 8.50 (d, 1H, $J= 8$ Hz), 8.88 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ 61.3; EI MS (m/z) 600.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 622.2 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.

실시예 209

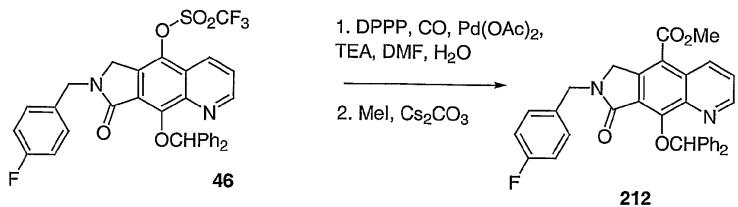
208 (13 mg, 0.022 mmol) 용액, TFA (0.11 mL) 및 CH_2Cl_2 (0.11 mL)를 실온에서 하룻밤동안 교반시켰다. 진공에서 용매를 제거하고, 잔유물을 20–80% A를 사용하는 RP-HPLC에 의하여 정제하여, 생성물 **209**를 얻었다. 완충제 A는 $\text{CH}_3\text{CN}-1\%$ TFA를 함유하는 것이고 완충제 B는 $\text{H}_2\text{O}-1\%$ TFA이었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.06 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.96–7.07 (m, 2H), 7.22–7.33 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, $J=4, 9$ Hz), 8.67 (d, 1H, $J=8$ Hz), 9.05 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ –76.2, 62.1; EI MS (m/z) 444.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 466.1 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.

실시예 210

N_2 분위기하에서, CH_2Cl_2 (0.23 mL)에 용해된 **208** (14 mg, 0.023 mmol) 용액을 트리에틸실란(15 μL , 0.093 mmol)과 보론 트리플루오라이드 디에틸에테레이트(BF_3OEt_2 , 20 μL , 0.164 mmol)과 함께 상온에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 용매를 제거하고 EtOAc-Hex 로부터 침전시켜 반응을 완결하여, 황색 고체로서 생성물 **210** 7.5 mg를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (d, 3H, $J=7$ Hz), 3.16 (s, 6H), 4.42 (d, 1H, $J=15$ Hz), 5.02 (q, 1H, $J=6$ Hz), 5.09 (d, 1H, $J=15$ Hz), 7.06 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.33 (dd, 2H, $J=5, 9$ Hz), 7.72–7.79 (m, 1H), 8.62 (d, 1H, $J=9$ Hz), 9.15 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282.6 MHz, CDCl_3) δ –76.2, 62.5; EI MS (m/z) 446.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 468.2 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.

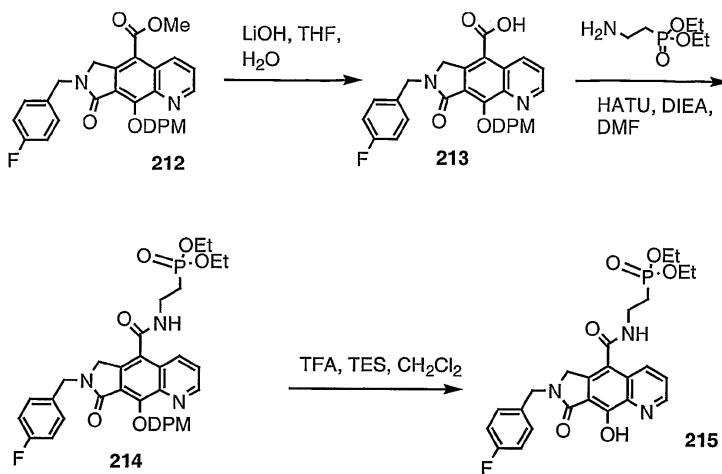
실시예 211

N_2 분위기하에서, 디에틸아연 (0.074 mmol, 1 M 혼합물 74 μL) 용액과 CH_2Cl_2 74 μL 를 0 °C에서 TFA (0.074 mmol, 5.7 μL)에 첨가하였다. 혼합물을 냉각 온도에서 15 분동안 교반하고, 이 때, CH_2Cl_2 50 μL 에 용해된 CH_2I_2 (0.074 mmol, 6 μL) 용액을 첨가하였다. 10 분 후, CH_2Cl_2 50 μL 에 용해된 **208** 용액을 첨가하고, 열음조를 제거하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1 시간동안 교반하였고, 이때의 LCMS 분석 결과가 출발 물질이 완전히 소모되었음을 보여주었다. 생성물 **211**을 20 내지 80% A를 사용하는 RP-HPLC에 의하여 정제하였다. 완충제 A는 $\text{CH}_3\text{CN}-1\%$ TFA를 함유하는 것이고, 완충제 B는 $\text{H}_2\text{O}-1\%$ TFA이었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (br t, 2H), 2.10 (br t, 2H), 3.14 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 7.02 (t, 2H, $J=9$ Hz), 7.21–7.31 (m, 2H), 7.60–7.68 (m, 1H), 8.58–8.65 (m, 1H), 9.05–9.08 (m, 1H); EI MS (m/z) 458.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 480.1 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.



실시예 212

2구 둑근 바닥 플라스크 내의 물 (1 mL)과 DMF (20 mL)에 용해된 1,3-비스(디페닐포스피노) 프로판 (DPPP) (295 mg, 0.7 mmol)와 트리플루오로-메탄술폰산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로 [3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **46** (1.48 g, 2.39 mmol)에 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (107 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 용액을 고 진 공하에서 탈기시키고, 풍선으로부터 나온 일산화탄소를 흘려주었다. 흘려주는 것을 5 번 반복하였다. TEA (0.733 mL, 3.26 mmol)를 도입시켰다. 혼합물을 CO 분위기하에서 2.5 시간동안 가열하고, 실온까지 냉각시켰다. MeI (0.74 mL, 12 mmol) 및 Cs_2CO_3 를 첨가하고, 질소 분위기하에서 45 분동안 계속하여 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석시키고, 물, 1N 수성 HCl 및 소금물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 놓축시켰다. 조생성물을 헥산 내의 15% 내지 35%의 EtOAc로 용출시키는 실리카겔 컬럼 상에서의 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 황색 고체로서 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 메틸 에스테르 **212** (0.9 g, 1.69 mmol, 70%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.25 (d, 1H), 9.05 (m, 1H), 7.80 (d, 4H), 7.56 (dd, 1H), 7.0–7.4 (m, 11H), 4.85 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS: 555 ($M + \text{Na}$).



실시예 213

THF:MeOH:H₂O의 1:1:1 혼합물 1.0 mL에 용해된 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7, 8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 메틸 에스테르 **212** (54 mg, 0.10 mmol) 용액을 LiOH (9.7 mg, 0.41 mmol)과 함께 하룻밤동안 교반하였고, 이 때, TLC (DPM = 벤즈하이드릴, Ph₂CH-)에 의하여 확인된 바와 같이, 출발 물질이 완전히 소모되었다. 반응 혼합물을 감압하에서 건조시키고, 잔유물을 EtOAc에 용해시켰다. 유기층을 포화 NH₄Cl 수용액과 함께 30 분동안 교반하였다. 수성층을 TLC로 체크하여. 생성물이 유기층으로 완전하게 이동하였음을 확인하였다. 유기층을 진공에서 건조시켜, 백색 고체로서 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 **213** 45.5 mg (87%)를 얻었다. 생성물의 정체없이 다음 반응을 진행하였다. MS (*m/z*) 519.2 [M+ H]⁺, 541.2 [M+ Na]⁺.

대안적 방법으로서, 메틸 에스테르 212 (0.071 g, 0.1334 mmol)를 테트라하이드로푸란 2.4 mL와 DI H₂O 0.6 mL에 용해시켰다. 여기에 LiOH (0.013 g, 0.5338 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모

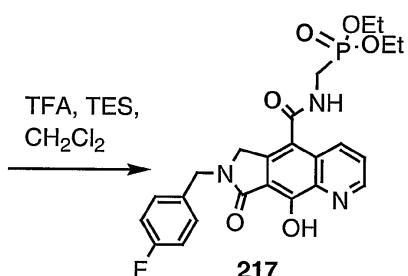
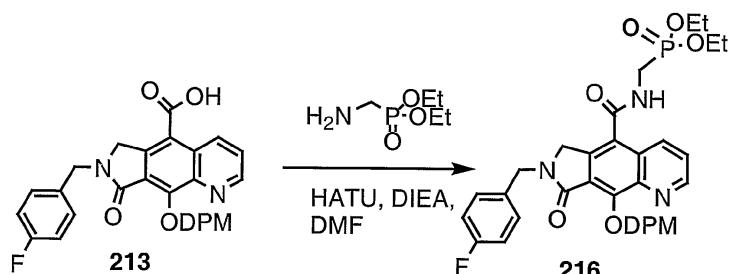
되었다. 디클로로메탄으로 희석시키고, 1M HCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여, **213** (0.068 g, 0.1313 mmol, 98%)을 얻었다. ^1H NMR(CD_3SOCD_3) δ 9.25 (d, 1H), 9.12 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 (d, 5H), 7.37 (dd, 2H), 7.24 (m, 6H), 4.82 (s, 2H), 4.59 (s, 2H.) MS: 517 (M-1.)

실시예 214

DMF 0.21 mL에 용해된 디에틸(아미노에틸)포스포네이트 (12 mg, 0.042 mmol)의 옥살레이트 염 ($\text{HO}_2\text{CCO}_2^-$)을 반응물이 투명해질 때까지 DIEA (15 L, 0.084 mmol)와 혼합하였다. 상기 용액에 **213** (11 mg, 0.021 mmol)과 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (16 mg, 0.042 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하였으며, 이 때, 히트건(heat gun)을 사용하여 1 시간동안 60 °C로 가온하였다. LCMS 분석 결과는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼 상에 직접 로딩시키고, 생성물을 신속하게 EtOAc-10% MeOH/EtOAc의 구배로 용출시켜, 생성물 **214** 12.7 mg (88%)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.29 (t, 6, $J=7$ Hz), 2.18 (dt, 2H, $J=7, 18$ Hz), 3.53-3.65 (m, 2H), 4.08 (septet, 4H, $J=7$ Hz), 4.46 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.06-7.25 (m, 8H), 7.40 (dd, 2H, $J=5, 9$ Hz), 7.61-7.68 (m, 6H), 8.04 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, $J=7$ Hz), 9.04-9.09 (m, 1H); ^{31}P (121.4 MHz, CD_3OD) δ 29.5; MS (m/z) 682.1 [M+ H]⁺, 704.2 [M+ Na]⁺.

실시예 215

CH_2Cl_2 0.19 mL에 용해된 **214** (12.7 mg, 0.019 mmol) 용액을 N_2 분위기하에서 45 분동안 TFA (144 μL , 1.9 mmol)와 TES (304 μL , 1.9 mmol)와 함께 교반하였다. TLC 및 LCMS 분석에 의하여 이때 반응이 완결된 것으로 나타났다. 감압하에서 용매를 제거하여 반응을 완결시켰다. 잔유물을 EtOAc-Hex로부터 결정화하여 정제하여, 황색 고체로서 (2-[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-파롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-아미노)-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 **215** 8.6 mg (71 %)를 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.33 (t, 6H, $J=7$ Hz), 2.24 (dt, 2H, $J=19, 7$ Hz), 3.70 (septet, 2H, $J=8$ Hz), 4.09-4.17 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.10 (t, 2H, $J=9$ Hz), 7.41 (dd, 2H, $J=6, 8$ Hz), 7.76 (br d, 1H, $J=5$ Hz), 8.71 (d, 1H, $J=9$ Hz), 8.95 (br s, 1H); ^{31}P (121.4 MHz, CD_3OD) δ 29.5; MS (m/z) 516.3 [M+ H]⁺, 1030.9 [2M]⁺, 1053.0 [2M+ Na]⁺.

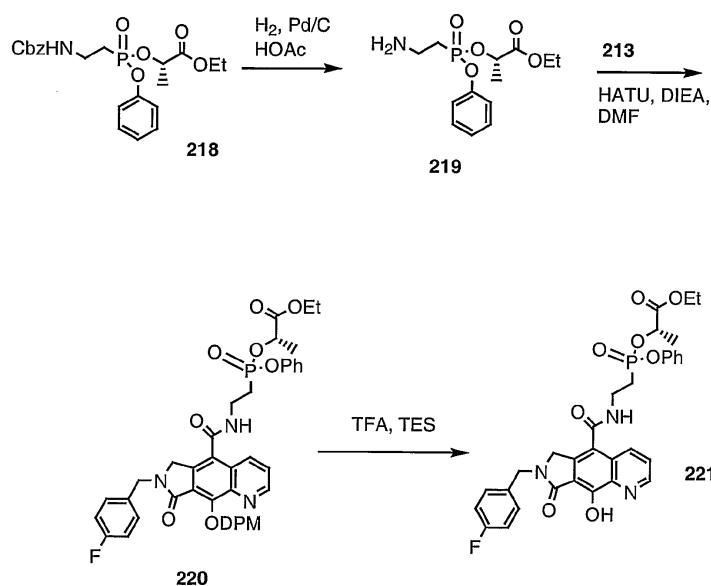


실시예 216

DMF 0.31 mL와 DIEA (22 μ L, 0.124 mmol)에 용해된 디에틸(아미노메틸)포스포네이트 (8 mg, 0.031 mmol)의 옥살레이트 염 용액을 **213** (16 mg, 0.031 mmol) 및 HATU (24 mg, 0.062 mmol)에 첨가하였다. 용액을 상온에서 2 시간동안 교반하였으며, 이 때 추가적인 아민 1회분과 상기 양에 상응하는 커플링 시약을 첨가하였다. 반응물을 헷 건을 사용하여 1 분동안 60 °C로 가열하고, 반응물을 LCMS로 분석하였다. 반응 혼합물을 신선한 컬럼상에 로딩시키고, ({[9-벤즈히드릴옥시]-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-파롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-아미노}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 **216**을 EtOAc-10% MeOH으로 용출시켜, 투명한 오일 20 mg (97%)를 얻었다. MS (*m/z*) 668.1 [M+ H]⁺, 690.3 [M+ Na]⁺.

실시예 217

CH₂Cl₂ 0.30mL에 용해된 **216** (20 mg, 0.030 mmol) 용액을 TFA (231 μ L, 3.00 mmol) 및 TES (479 μ L, 3.00 mmol) 와 함께 30 분동안 교반하였으며, 이 때 TLC 및 LCMS에 의하여 확인되는 바와 같이 출발 물질이 완전히 소모되었다. 진공에서 용매를 제거하고, EtOAc-Hex로부터 생성물을 결정화하여, 황색 고체로서 ({[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-파롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-아미노}-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 **217** 10 mg (66%)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.32 (t, 6H, J= 7 Hz), 3.96 (d, 2H, J= 12 Hz), 4.16 (septet, 4H, J= 7 Hz), 4.56 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.10 (t, 2H, J= 9 Hz), 7.39 (dd, 2H, J= 9 Hz), 7.76 (br s, 1H), 8.66 (d, 1H, J= 8 Hz), 8.95 (br s, 1H); ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 23.2; ¹⁹F NMR (282.6 MHz, CD₃OD) δ -76.2, 59.9; MS (*m/z*) 502.5 [M+ H]⁺, 1003.0 [2M]⁺, 1025.1 [2M+ Na]⁺.



실시예 218

S-락테이트 에스테르 **218**

실시예 219

대략 50%의 순도를 갖고 부분입체이성질체의 비율이 2:1인 2-[(2-벤질옥시카보닐아미노-에틸)-페녹시-포스피노일옥시]-프로피온산 에틸 에스테르 **218** (240 mg, 0.551 mmol) 용액을 아세트산 (63 μ L, 1.10 mmol)을 함유하는 에탄올 5.5 mL에 용해시켰다. 상기 용액에 10% Pd/C 36 mg을 첨가하고, 상기 용액을 수소 분위기하에서 3 번 탈기시켰다. 용액을 실온에서 3 시간동안 격렬하게 교반하였으며, 이 때의 TLC 결과는 출발 물질이 완전하게 소모되었음을 보여주었다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고 건조시켜, 2-[(2-아미노-에틸)-페녹시-포스피노일옥시]-프로피온산 에틸 에스테르; 투명한 오일로서 아세트산 **219**를 갖는 화합물 174 mg (87%)을 얻었다.

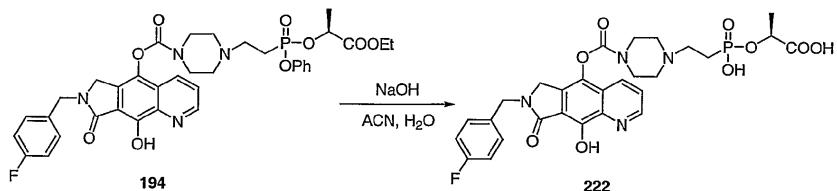
실시예 220

DMF 0.13 mL에 용해된 **213** 13.5 mg을 HATU (20 mg, 0.052 mmol)와 함께 실온에서 10 분동안 교반하였다. 상기 용액에 미리 혼합된 DMF 0.130 mL에 용해된 약 50 % 순도의 **219** (28 mg, 0.078 mmol) 및 DIEA (13.4 mg, 0.104 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 헛 건으로 사용하여 30 초동안 서서히 가열한 후, 2 시간동안 실온에서 반응을 진행시켰으며, 이때의 LCMS 결과는 카르복시산이 완전하게 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 실리카겔 상에 로딩시키고, EtOAc-10%MeOH로 정제하여, 3-[(2-{[9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-아미노}-에틸)-페녹시-포스피노일]-2-메틸-프로파온산 에틸 에스테르 **220** 9.5 mg을 얻었으며, 이를 후속 단계에 사용하였다.

실시예 221

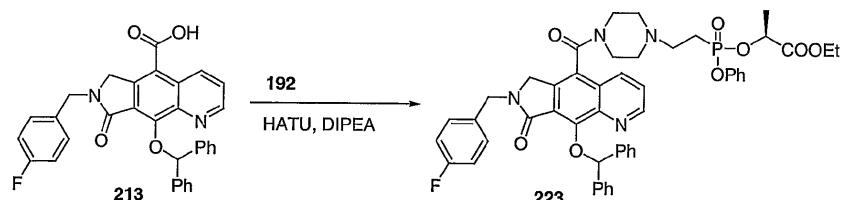
220 (9.5 mg, 11.8 μmol) 용액을 트리에틸실란(189 μL, 1.18 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (93 μL, 1.18 mmol)을 함유하는 건조 디클로로메탄 0.12 mL와 함께 1시간 동안 실온에서 교반하였으며, 이때의 TLC은 출발 물질이 완전하게 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 진공에서 건조시키고, 디클로로메탄으로부터 3 번 공비(azeotroped)시켰다. 고체 생성물을 EtOAc-Hex와 함께 분쇄하여, 담황색 고체로서 2-[(2-{[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-아미노}-에틸)-페녹시-포스피노일옥시]-프로피온산 에틸 에스테르 **221** 6 mg을 얻었다. CDCl₃에서의 두 부분입니다. NMR는 광범위하였으며, 이는 로타며의 존재를 나타내는

것이다. 85 °C의 DMSO에서의 VT NMR는 극단적으로 뾰족한 피크를 나타내었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6, 85 °C) δ 1.15–1.26 (m, 3H), 1.35 및 1.47 (d, 3H, *J*= 7 Hz), 2.23–2.45 (m, 2H), 3.58–3.57 (m, 2H), 4.08–4.19 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.93–5.04 (m, 1H), 7.14 (t, 2H, *J*=9 Hz), 7.18–7.23 (m, 3H), 7.35–7.42 (m, 4H), 7.65 (dd, 1H, *J*= 4, 8 Hz), 8.42 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H, *J*=9 Hz), 8.92 (d, 1H, *J*=4H); ^{31}P (121.4 MHz, DMSO-*d*6, 85 °C) δ 26.1, 28.3; MS (*m/z*) 636.5 [M+ H]⁺.



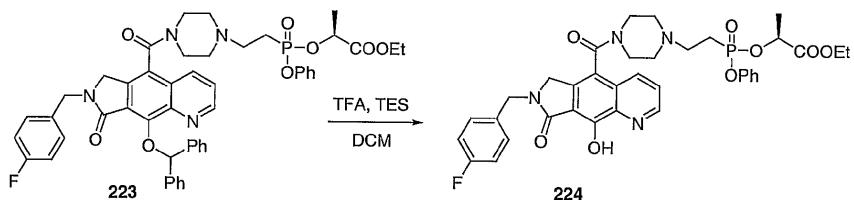
실시예 222

아세토니트릴 (ACN, 0.68 mL) 및 물 (0.68 mL)에 용해된 4-{2-[(1-에톡시카보닐-에톡시)-페녹시-포스포릴]-에틸}-피페라진-1-카르복시산 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-파롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 194 (0.045 g, 0.054 mmol)의 트리플루오로아세테이트 염 용액을 NaOH (0.162 mL, 1 M) 수용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후, 2N HCl 수용액으로 pH=1까지 산성화시켰다. 아세토니트릴을 진공에서 제거한 후, 역상 HPLC에 의하여 정제하여, 4-{2-[(1-카르복시-에톡시)-하이드록시-포스포릴]-에틸}-피페라진-1-카르복시산 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-파롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르의 트리플루오로아세테이트 염; 트리플루오로-아세트산 222 (0.032 g, 80%)를 갖는 화합물을 얻었다: ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.0 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.3–3.7 (m, 4H), 3.7–3.35 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 1.55 (d, 3H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 19.8; MS: 617 ($M+1$).



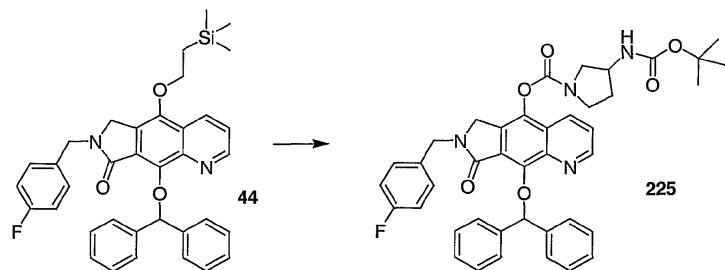
실시예 223

N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (2.5 mL)에 용해된 HATU (0.608 g, 1.60 mmol)과 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 **213** (0.415 g, 0.80 mmol) 용액을 불활성 분위기 하의 실온에서 5 분동안 교반하였다. 상기 용액에 2-[페녹시-(2-페페라진-1-일-에틸)-포스피노일옥시]-S-프로파온산 에틸 에스테르: 트리플루오로아세트산 **192** (0.580 g, 1.20 mmol)을 갖는 화합물, DMF (3.5 mL)에 용해된 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (0.700 mL, 4.0 mmol)의 미리 혼합된 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ (두 번), 물 (두 번) 및 소금물 (두 번)로 세척하고, 건조시키고 (NaSO₄), 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (5/95-메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의하여 정제하여, 2-[(2-{4-[9-벤지하이드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-페페라진-1-일}-에틸)-페녹시-포스피노일옥시]-S-프로파온산 에틸 에스테르 **223** (0.625 g, 90%)을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.07 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.75 (d, 4H), 7.52 (dd, 1H), 7.4-7.1 (m, 13H), 7.05 (t, 2H), 5.02 (m, 1H), 5.0-4.6 (dd, 2H), 4.4-4.0 (dd, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.0-3.5 (m, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.7-2.5 (m, 3H), 2.4-2.1 (m, 4H), 1.6 & 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 28.3, 26.5; MS: 871 (M+ 1).



실시예 224

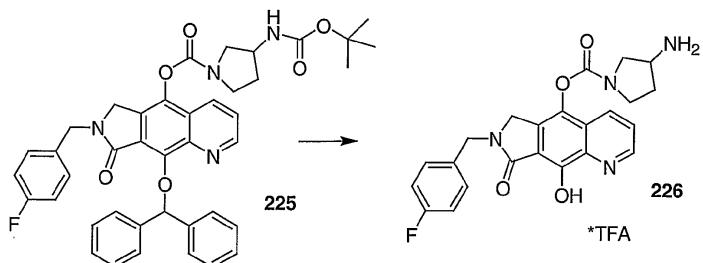
메틸렌 클로라이드 (2 mL)에 용해된 2-[(2-{4-[9-벤지하이드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-페페라진-1-일}-에틸)-페녹시-포스피노일옥시]-S-프로파온산 에틸 에스테르 **223** (0.420 g, 0.483 mmol) 용액을 트리플루오로아세트산 (0.4 mL)와 트리에틸실란 (0.8 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온의 불활성 분위기 하에서 40 분동안 교반하였다. 휘발성 물질을 틀루엔을 사용하여 진공에서 제거하였다. 생성물을 디에틸 에테르/헥산에서 소나케이션하여 분쇄하여, 2-[(2-4-2-[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일]-아세틸)-페페라진-1-일]-에틸]-페녹시-포스피노일옥시]-프로파온산 에틸 에스테르 **224** (0.370 g, 94%)의 트리플루오로아세테이트 염을 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.0 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.35-7.1 (m, 7H), 7.05 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.0-4.6 (m, 2H), 4.6-4.25 (m, 2H), 4.25-3.95 (m, 5H), 3.7-2.8 (m, 8H), 2.7-2.5 (m, 2H), 1.6 & 1.4 (d, 3H), 1.25 (t, 3H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 23.0, 21.0; MS: 705 (M+ 1).



실시예 225

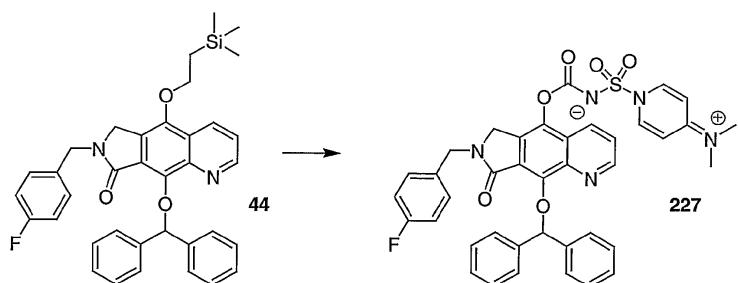
트리메틸실릴에틸 에테르 44 (0.03 g, 0.0508 mmol)를 건조 테트라히드로푸란 2 mL에 용해시켰다. 상기 용액에 테트라히드로푸란 (0.1016 mL, 0.1016 mmol)에 용해된 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액과 트리에틸아민 (0.028 mL, 0.2032 mmol)를 첨가하였다. 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 10 분간 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 소금물로 세척하고, 농축하여, 조생성물을 얻었다. 1.5 mL 디클로로메탄에 용해시키고, 촉매성 디메틸아미노페리딘, 트리에틸아민 (0.16 mL, 0.6 mmol)를 첨가하고, 0 °C까지 냉각시켰다. 여기에 트리포스젠 (0.03 g,

0.1016 mmol)를 첨가하고 40분간 교반하였다. 그리고 나서, BOC-아미노페롤리딘 (0.038 g, 0.2032 mmol)을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl, 소금물로 세척하고, 휘발성 물질을 농축하여, 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (10% 내지 30% 아세톤/톨루엔), 225 (0.0108 g, 0.0153 mmol, 30%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.03 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.07 (dd, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (br s, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) MS: 703 M+ 1).



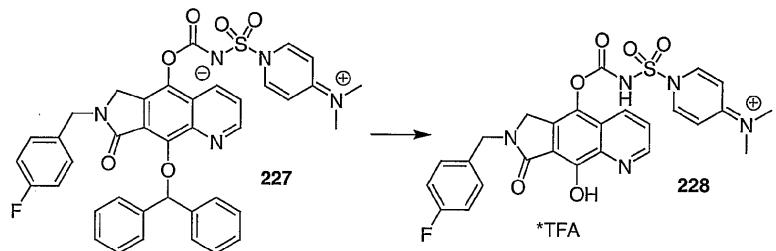
실시예 226

카바메이트 225 (0.0108g, 0.0153mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 녹였다. 상기 용액에 트리에틸실란 0.2 mL과 트리풀루오로아세트산 0.1 mL를 첨가하였다. 실온에서 교반하고, 10분후, TLC에 의하여 완결하였다. 휘발성 물질을 농축시켜 버리고, 톨루엔과 함께 공비시켜, 조생성물을 얻었다. 그리고 나서, 디클로로메탄 0.3 mL, 트리풀루오로아세트산 0.3 mL에 용해시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 농축시켜 버리고, 톨루엔과 함께 공비시켜, 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸 에테르/헥산과 함께 두 번 분쇄하여, 3-아미노-페롤리딘-1-카르복시산 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디하드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 226 (0.0057 g, 0.0104 mmol, 68%)의 트리풀루오로아세테이트 염을 얻었다. ^1H NMR (CD_3SOCD_3) 9.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.22 (dd, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.93–3.35 (m, 7H) ^{19}F NMR: -73.9 MS: 437 (M+ 1), 435(M-1)

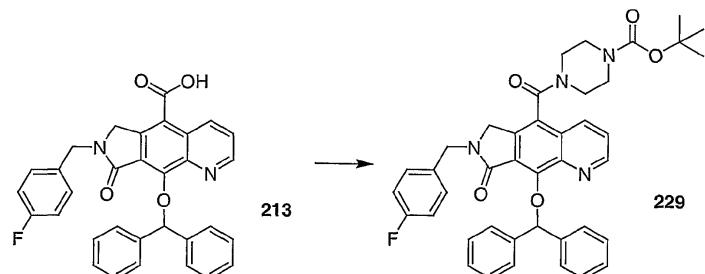


실시예 227

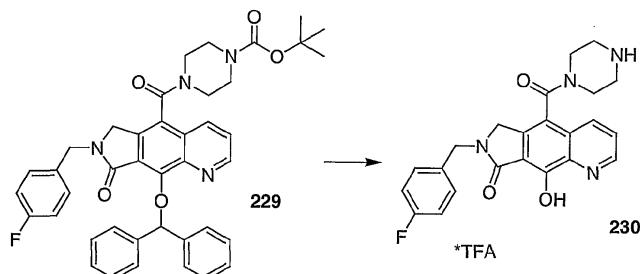
2-아미노-1,2,4 티아디아졸 (0.006 g, 0.06 mmol)과 트리에틸아민 (0.0376 mL, 0.27 mmol)을 디클로로메탄 1 mL에 첨가하고, 0 °C까지 냉각시켰다. 상기 용액에 클로로술포닐이소시아네이트 (0.007 mL, 0.08 mmol)를 0 °C에서 천천히 첨가하였다. 출발 물질이 소모될 때까지 30분간 교반하였다. 동시에, 별개의 플라스크에서, 트리메틸실릴에틸 에테르 44를 테트라히드로푸란 0.5 mL에 용해시켰다. 여기에 트리에틸아민 (0.0376 mL, 0.27 mmol)과 테트라히드로푸란 (0.135, 0.135 mmol)에 용해된 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 20분 후, 디클로로메탄으로 희석시키고, 1M HCl 용액과 소금물로 세척하고, 농축하여, 조생성물을 얻었다. 0 °C에서, 디클로로메탄 0.5 mL에 녹이고, 상기의 원상태(*in situ*)로 제조된 용액에 첨가하였다. 0 °C에서 5분간 교반하고, 촉매성 DMAP를 첨가한 후, 실온에서 1시간동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액과 소금물로 세척하고, 농축하여, 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피 (5 내지 30% 메탄올/디클로로메탄)하여, 디메틸아미노페리딘 부가 생성물 227 (0.033 g, 0.046 mmol, 68 %)을 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.97 (dd, 1H), 8.54 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, 4H), 7.42 (dd, 1H), 7.26–7.14 (m, 7H), 7.02 (dd, 2H), 6.52 (d, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.22 (s, 6H.) MS: 718(M+ 1).

실시예 228

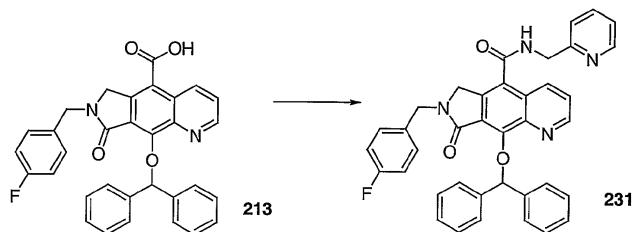
카바메이트 227 (0.007 gm, 0.0097 mmol)를 디클로로메탄 0.25 mL에 용해시켰다. 여기에 트리에틸실란 O.1 mL과 트리플루오로아세트산 0.05 mL를 첨가하였다. 실온에서 교반하고, 10 분 후, TLC에 의하여 완결시켰다. 휘발성 물질을 농축하여 버리고, 툴루엔과 함께 공비시켜, 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸 에테르/헥산과 함께 두 번 분쇄하여 228 (0.004 g, 0.0073 mmol, 75 %)를 얻었다. ^1H NMR(CD_3SOCD_3) δ 9.22 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.21 (d, 6H.) ^{19}F NMR : -75.95 MS: 552 ($M+1$), 550 ($M-1$).

실시예 229

카르복시산 213 (0.015 g, 0.029 mmol)을 디메틸포름아미드 0.8 mL에 용해시켰다. 여기에 BOC-피페라진 (0.0116 g, 0.058 mmol), 트리에틸아민 (0.012 mL, 0.087 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로로라이드 (0.011 g, 0.058 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.0059 g, 0.0435 mmol)를 첨가하고 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 소금물 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여, 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피 (10 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)하여, 4-[9-벤즈히드릴옥시]-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-피페라진-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 229 (0.009 g, 0.013 mmol, 45%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) 9.075 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.74 (dd, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.04 (dd, 2H), 4.91 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.41 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 4.055 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 3.55-2.96 (br m, 8H), 1.44 (s, 9H.) MS: 687 ($M+1$).

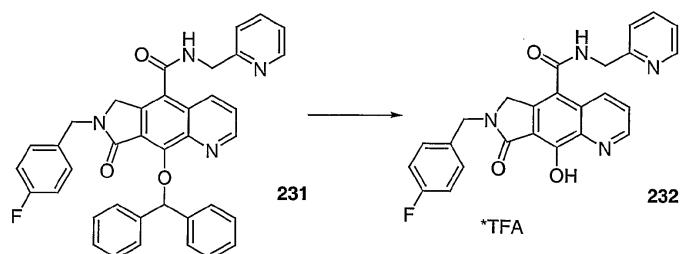
실시예 230

카복사미드 229 (0.0108 g, 0.0153 mmol)를 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 여기에 트리에틸실란 0.4 mL과 트리플루오로아세트산 0.2 mL를 첨가하였다. 실온에서 교반하고, 10 분 후, TLC에 의하여 완결하였다. 휘발성 물질을 농축해 버리고, 툴루엔과 함께 공비시켜, 조생성물을 얻었다. 그리고 나서, 디클로로메탄 0.6 mL, 트리플루오로아세트산 0.6 mL에 용해시켰다. 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 휘발성 물질을 농축해 버리고, 툴루엔과 함께 공비시켜, 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸 에테르/헥산과 함께 분쇄하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-5-(피페라진-1-카보닐)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 230 (0.039 g, 0.0682 mmol, 100%)를 얻었다. ^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 98.97 (s, 2H), 8.32 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.19 (dd, 2H), 4.86 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 3.9–2.90 (m, 8H). ^{19}F NMR: -74.202 MS: 421 (M+ 1), 419(M-1)



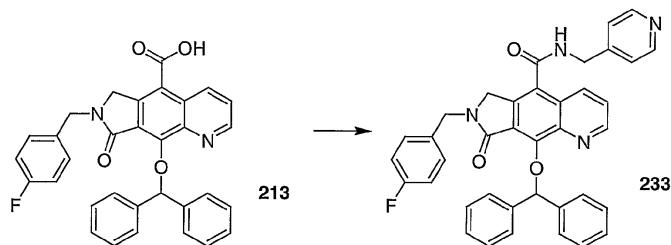
실시예 231

카르복시산 213 (0.010 g, 0.0193 mmol)을 디메틸포름아미드 0.3 mL에 용해시켰다. 여기에 2-아미노메틸파리딘 (0.004 g, 0.0386 mmol), 트리에틸아민 (0.008 mL, 0.058 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로라이드 (0.074 g, 0.0386 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.0039 g, 0.029 mmol)를 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 소금물 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여, 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (0 내지 8% 메탄올/디클로로메탄), 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산(파리딘-2-일메틸)-아미드 231 (0.007 g, 0.011 mmol, 59%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, 4H), 7.57–7.17 (m, 12H), 7.05 (d, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4.38 (s, 1H). MS: 609 (M+ 1).

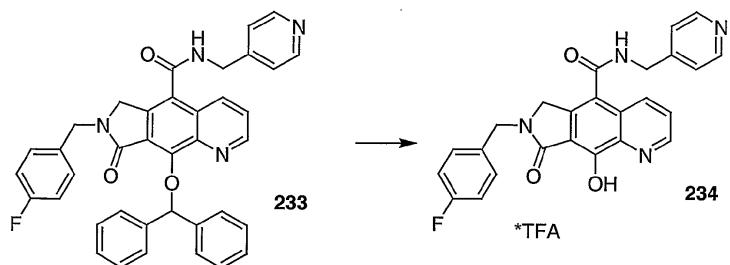


실시예 232

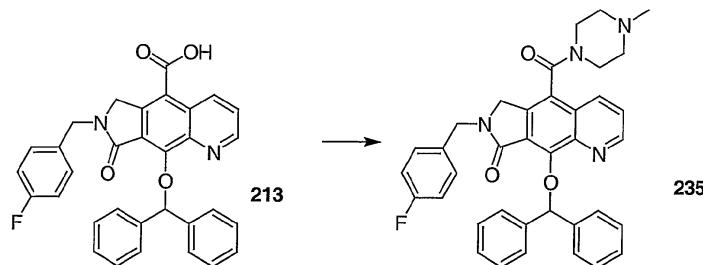
카복사미드 231 (0.225 g, 0.355 mmol)를 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 여기에 트리에틸실란 0.5 mL과 트리플루오로아세트산 0.25mL를 첨가하였다. 실온에서 교반하고, 10 분 후, TLC에 의하여 완결하였다. 휘발성 물질을 농축해 버리고, 툴루엔과 함께 공비시켜, 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸 에테르/헥산과 함께 분쇄하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산(파리딘-2-일메틸)-아미드 232 (0.11 g, 0.20 mmol, 56%)를 얻었다. ^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.18 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.65 (dd, 2H), 8.09 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.22 (dd, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.54 (s, 2H). ^{19}F NMR: -75.37 MS: 443 (M+ 1), 441(M-1)

실시예 233

카르복시산 **213** (0.010 g, 0.0193 mmol)을 디메틸포름아미드 0.3 mL에 용해시켰다. 여기에 4-아미노메틸피리딘 (0.004 mL, 0.0386 mmol), 트리에틸아민 (0.008mL, 0.058 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로라이드 (0.074 g, 0.0386 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.0039 g, 0.029 mmol)를 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 회석하고, 1M HCl 용액과 포화 소금물 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여, 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (0 내지 8% 메탄올/디클로로메탄), **233** (0.0048 g, 0.008 mmol, 41%)를 얻었다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, 2H), 7.99 (dd, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (s, 4H), 7.34 (m, 9H), 7.05 (dd, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.00 (s, 2H). MS: 609 (M+ 1).

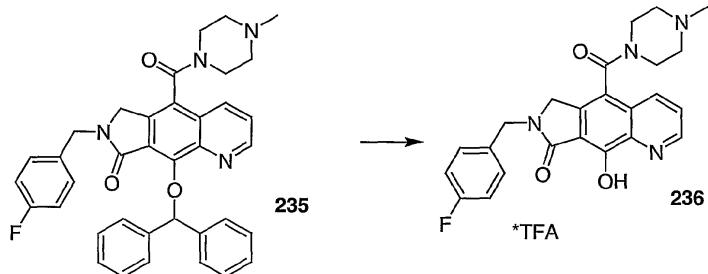
실시예 234

카복사미드 **233** (0.137g, 0.225mmol)를 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 여기에 트리에틸실란 0.5 mL와 트리플루오로아세트산 0.25 mL를 첨가하였다. 실온에서 교반하고, 10 분 후, TLC에 의하여 완결하였다. 회발성 물질을 농축해 버리고, 톨루엔과 함께 공비시켜, 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸 에테르/헥산과 함께 분쇄하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산(피리딘-4-일메틸)-아미드 **234** (0.114 g, 0.20 mmol, 91%)를 얻었다. ^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 9.24 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.77 (dd, 2H), 8.53 (d, 1H), 7.79 (dd, 3H), 7.40 (dd, 2H), 7.23 (dd, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.56 (s, 2H). ^{19}F NMR: -74.906 MS: 443 (M+ 1), 441(M-1)

실시예 235

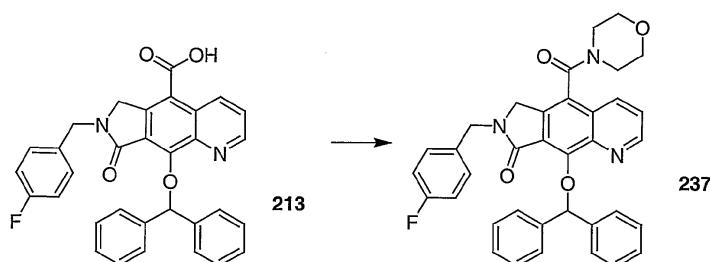
카르복시산 **213** (0.020 g, 0.0386 mmol)을 디메틸포름아미드 0.4 mL에 용해시켰다. 여기에 메틸 피페라진 (0.0085 mL, 0.077 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.027 mL, 0.154 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.029 g, 0.0777 mmol)를 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 회석하고, 포화 소금물 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여, 조생성물

을 얻었다. 크로마토그래피하여 (0 대지 8% 메탄올/디클로로메탄), **235** (0.017 g, 0.028 mmol, 73%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.06 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.76 (dd, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.27 (m, 8H), 7.06 (dd, 2H), 4.93 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.72 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.066 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.88–2.97 (m, 8H), 2.28 (s, 3H.) MS: 601($M+1$).



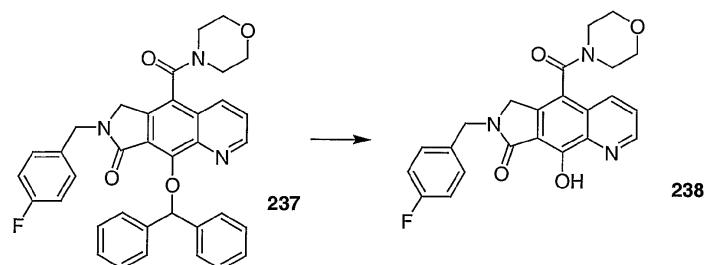
실시예 236

카복사미드 **235** (0.015 g, 0.025 mmol)를 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 여기에 트리에틸실란 0.2 mL과 트리플루오로아세트산 0.1 mL을 첨가하였다. 실온에서 교반하고, 10 분 후, TLC에 의하여 완결하였다. 휘발성 물질을 농축해 버리고, 톨루엔과 함께 공비시켜, 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸 에테르/헥산과 함께 분쇄하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **236** (0.0135 g, 0.227 mmol, 91%)를 얻었다. ^1H NMR 90 °C (CD_3SOCD_3) δ: 9.88 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.21 (dd, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.40 (s, 4H), 3.5 (br s, 4H), 2.81 (s, 3H). ^{19}F NMR: -74.688 MS: 436($M+1$), 434($M-1$)



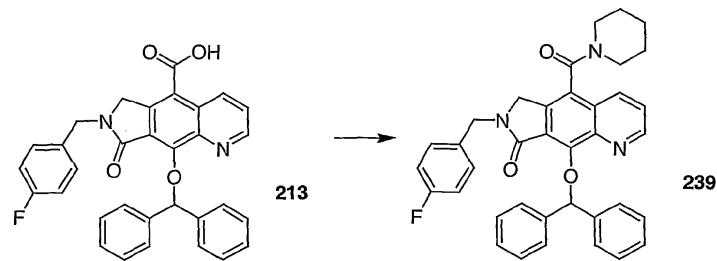
실시예 237

카르복시산 213 (0.10 g, 0.193 mmol)을 디메틸포름아미드 2 mL에 용해시켰다. 여기에 모포린 (0.0337 mL, 0.386 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.135 mL, 0.772 mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-태트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 0.146 g, 0.386 mmol)를 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1M HCl 용액, 포화 소금물 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여, 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피하여 (0 내지 5% 메탄올/디클로로메탄), 순수한 생성물 (0.06 g, 0.102 mmol, 53%)을 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.08 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.76 (dd, 4H), 7.55 (dd, 1H), 7.30 (m, 8H), 7.07 (dd, 2H), 4.95 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.70 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.14 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.94–3.79 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.99 (m, 2H.) MS: 588($M+1$).

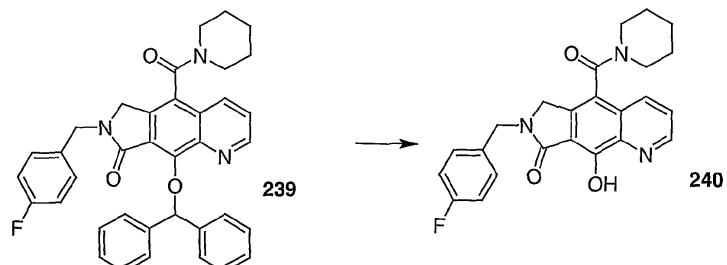


실시예 238

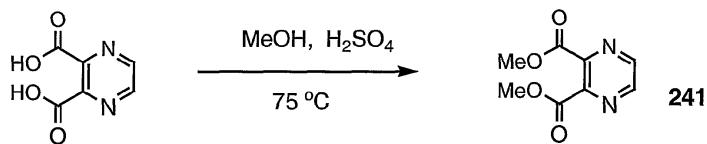
카복사미드 237 (0.06g, 0.102mmol)를 디클로로메탄 1 mL에 용해시켰다. 여기에 트리에틸실란 0.4 mL과 트리플루오로아세트산 0.2 mL를 첨가하였다. 실온에서 교반하고, 10 분 후, TLC에 의하여 완결하였다. 휘발성 물질을 농축해 버리고, 톨루엔과 함께 공비시켜, 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸 에테르/헥산과 함께 분쇄하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-5-(모포린-4-카보닐)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 238 (0.0459 g, 0.109 mmol, 100%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.05 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.08 (dd, 2H), 4.91 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.99 (m, 3H), 3.5 (s, 2H), 3.18 (s, 2H.) MS: 436 (M+ 1), 434(M-1)

실시예 239

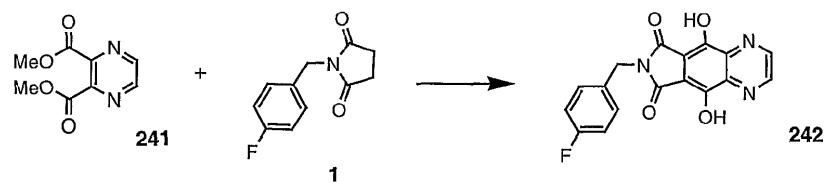
카르복시산 213 (0.018 g, 0.0347 mmol)을 디메틸포름아미드 0.5 mL에 용해시켰다. 여기에 피페리딘 (0.0068 mL, 0.0695 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.024 mL, 0.139 mmol), HATU (0.027 g, 0.0695 mmol)을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 2.5 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 에틸 아세테이트로 희석시키고, 2.5% LiCl 용액, 포화 소금물 용액으로 세척하고, 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축하여, 조생성물 239를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.04 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.75 (dd, 4H), 7.52 (dd, 1H), 7.30 (m, 8H), 7.06 (dd, 2H), 4.94 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.0-1.28 (m, 6H.) MS: 586(M+ 1).

실시예 240

카복사미드 239 (조생성물)을 디클로로메탄 0.5 mL에 용해시켰다. 여기에 트리에틸실란 0.2 mL과 트리플루오로아세트산 0.1 mL을 첨가하였다. 실온에서 교반하고, 10 분 후, TLC에 의하여 완결하였다. 휘발성 물질을 농축해 버리고, 톨루엔과 함께 공비시켜, 조생성물을 얻었다. 1:1 디에틸 에테르/헥산과 함께 분쇄하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-5-(피페리딘-1-카보닐)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 240 (0.0084 g, 0.02 mmol, 2 단계 동안 58%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.97 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.07 (dd, 2H), 4.91 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.22 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 1.7-1.3 (m, 6H.) MS: 420 (M+ 1), 418 (M-1)

실시예 241

피라진-2,3-디카르복시산 (20 g, 119 mmol, 1 당량) 혼합물에 MeOH (80 mL)를 첨가한 후, 농축 H_2SO_4 (36 mL, 680 mmol, 5.7 당량)을 45 분에 걸쳐서 적가하였다. 이러한 방법은 다른 물질에 대하여 인용된 방법과 유사한 것이다 (J. Am. Chem. Soc., 73, 1951, 5614-5616). 반응물을 16 시간동안 75 °C로 가열한 후, 냉각시키고, 물 (200 mL)로 식혔다. 이를 EtOAc (4 x 60 mL)를 사용하여 추출하고, 유기층을 물 (3 x 50 mL), 포화 $NaHCO_3$ (50 mL), 소금물 용액 (50 mL)으로 여러 번 세척하였다. Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축하여, 갈색 고체로서 피라진-2,3-디카르복시산 메틸 에스테르 **241** (47 %, 10.97 g, 55.9 mmol)를 얻었다. 1H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 8.79 (d, J = 2.7 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H). TLC Rf: 0.7 에틸 아세테이트/메탄올 (9/1)

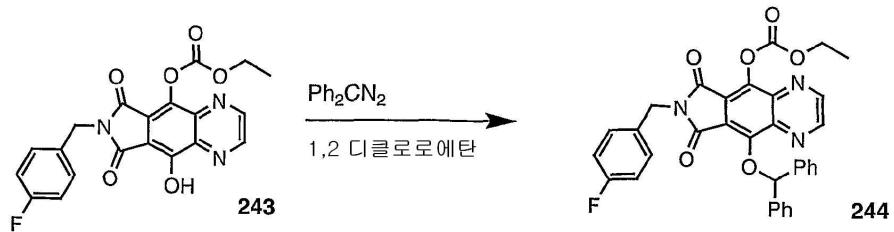
실시예 242

피라진-2,3-디카르복시산 메틸 에스테르 **241** (10.70 g, 54.6 mmol, 1 당량)이 들어있는 플라스크에 THF (150 mL)를 질소 분위기하에서 첨가한 후, 1-(4-플루오로-벤질)-피롤리딘-2,5-디온 **1** (11.30 g, 54.6 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 그리고 나서, MeOH (1.8 mL)를 첨가하고, 0 °C에서 NaH (4.8 g, 120.1 mmol, 2.2 당량)를 4 분량으로 나누어 조심스럽게 첨가하였다. 20 분동안 환류시킨 후, 반응물을 냉각시키고, 0 °C의 얼음조에 넣어두었다. 격렬하게 교반하는 동안 HCl (6 N, 30 mL, H_2O)를 천천히 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 물에 이어 에테르로 충분히 세척하였다. 그리고 나서, 진공 오븐 (60 °C, 12 시간)에서 건조시켜, 7-(4-플루오로-벤질)-5,9-디하이드록시-피롤로[3,4-g]퀴녹살린-6,8-디온 **242** 8.7 gm(47 %, 25.66 mmol)을 얻었다. 1H NMR (300MHz) $CDCl_3$ δ 7.15-7.33 (m, 5H), 5.91 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). MS: 340.3 (M^+ 1).

실시예 243

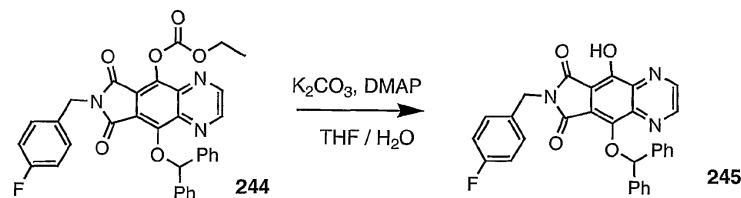
7-(4-플루오로-벤질)-5,9-디하이드록시-피롤로[3,4-g]퀴녹살린-6,8-디온 **242** (1 g, 2.95 mmol, 1 당량)을 DMF (30 ml, 0.1 M)과 피리딘 (477 μ L, 5.89 mmol, 2 당량)에 녹인 후, 에틸 클로로포르메이트 (237 μ L, 2.95 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 16 시간 동안 교반한 후, HCl (30 ml, 1 N)로 식히고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (4 x 30 mL), 포화 $NaHCO_3$ (50mL), 소금물 용액 (50 mL)으로 여러 번 세척하였다. 이를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축하였다. 에틸 아세테이트과 헥산에서 재결정화를 수행하여, 밝은 갈색 고체로서 탄산 에틸 에스테르 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴녹살린-5-일 에스

테르 243 (98%, 1.20 g, 2.89 mmol)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz) CDCl_3 δ 9.09 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8.65 (bs, 1 H), 7.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 7.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.04 (q, $J = 2.8$ Hz, 2 H), 1.43 (q, $J = 2.8$ Hz, 3 H). MS: 412.6 ($M+1$).



실시예 244

탄산 모노-[1-(1-벤질-4-메틸렌-2,5-디옥소-피롤리딘-3-일이덴)-에틸]에스테르 243 (1.1 g, 2.68 mmol, 1 당량)을 1,2 디클로로에탄 (50 mL, 0.055 M)에 녹이고, 여기에 디페닐디아조메탄 (1.05 g, 5.35 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 질소 분위기 하에서 24 시간 동안 70 °C에서 가열하였다. 반응물을 진공에서 농축하고, 4/1 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 탄산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴녹살린-5-일 에틸 에스테르 244 (70 %, 1085 mg, 1.87 mmol)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz) CDCl_3 δ 9.09 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8.65 (bs, 1 H), 7.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 7.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.04 (q, $J = 2.8$ Hz, 2 H), 1.43 (q, $J = 2.8$ Hz, 3 H). MS: 600.2 ($M+23$). TLC Rf: 0.3 헥산/에틸 아세테이트 (7/3)



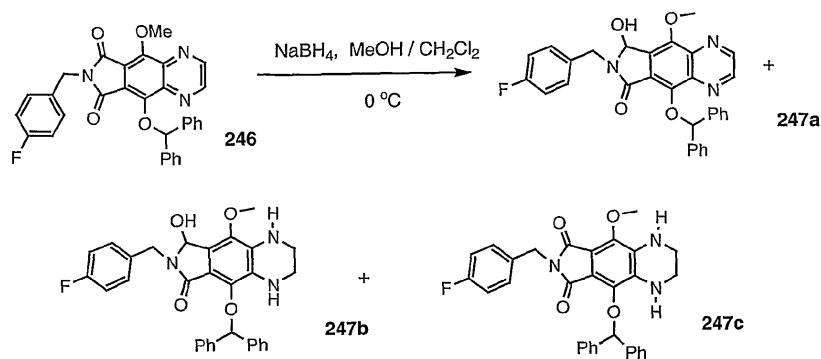
실시예 245

탄산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴녹살린-5-일 에스테르 에틸 에스테르 244 (500 mg, 0.87 mmol)를 DMAP (211 mg, 1.73 mmol, 2 당량)과 함께 THF (9 mL, 0.1 M)에 녹였다. K_2CO_3 (1.20 g, 8.66 mmol, 및 10 당량) 용액을 따로 H_2O (6 mL)에 용해시킨 후, 반응 혼합물로 옮겼다. 반응물을 18 시간동안 교반시키고, HCl (20 mL, 1 N)로 식히고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 NH_4Cl 용액 (25 mL), 소금물 용액 (25 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여, 5-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-피롤로[3,4-g]퀴녹살린-6,8-디온 245 (94 %, 413 mg, 0.82 mmol)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz) CDCl_3 δ 9.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.67–7.42 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 4H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.19–7.27 (m, 7H), 7.03–7.20 (m, 1H), 4.86 (s, 2H). MS: 528.0 ($M+23$). TLC Rf: 0.2 헥산/에틸 아세테이트 (8/2)



실시예 246

5-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-피롤로 [3,4-g] 퀴녹살린-6,8-디온 **245** (350 mg, 0.69 mmol, 1 당량)가 들어있는 플라스크에 DMF (20 mL)을 첨가한 후, K_2CO_3 (478 mg, 3.46 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 여기에 질소 분위기 하에서 MeI (983 μ L, 6.93 mmol, 10 당량)을 첨가하고, 16 시간동안 교반하였다. 그리고 나서, 반응물에 물 (50 mL)을 넣고, 에틸 아세테이트 (2×40 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (3×30 mL), 포화 $NaHCO_3$ (40 mL), 소금물 용액 (30 mL)으로 여러 번 세척하였다. 이것을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축한 후, 3/2 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 황색 고체로서 5-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시-피롤로 [3,4-g] 퀴녹살린-6,8-디온 **246** (78 %, 280 mg, 0.54 mmol)를 얻었다. 1H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 9.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 4H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 7H), 7.03-7.20 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.37 (s, 3H). MS: 542.0 ($M + 23$). TLC R_f : 0.5 헥산/에틸 아세테이트 (1/1)



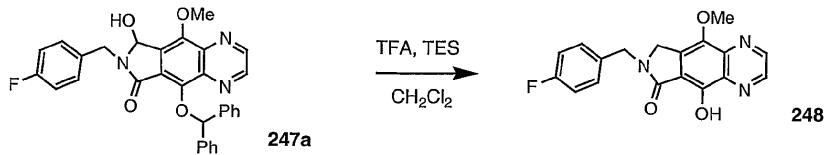
실시예 247

5-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시-피롤로 [3,4-g] 퀴녹살린-6,8-디온 **246** (10 mg, 0.019 mmol, 1 당량)을 0 $^\circ\text{C}$ 의 질소 분위기 하에서 CH_2Cl_2 (0.2 mL) 및 $MeOH$ (0.5 mL)에 용해시켰다. 소듐 보로하이드라이드 ($NaBH_4$) (115 μ L, 0.057 mmol, 3 당량, 0.5 M)을 첨가하였다. 반응물을 1 시간동안 교반시킨 후, 물 (5 mL)로 식히고, 에틸 아세테이트 (2×5 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (2×10 mL), 소금물 용액 (10 mL)으로 여러 번 세척하였다. 이것을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축하고, 3/2 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 예비 박층 크로마토그래피(preparatory thin-layer chromatography, PTLC)에 의하여 정제하여, 5-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-하이드록시-9-메톡시-7,8-디하드로-피롤로 [3,4-g] 퀴녹살린-6-온 **247a** (34 %, 3 mg) 및 환원 중: 5-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-하이드록시-9-메톡시-1,2,3,4,7,8-헥사하이드로-피롤로 [3,4-g] 퀴녹살린-6-온 **247b** (21 %, 2 mg) 및 5-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-피롤로 [3,4-g] 퀴녹살린-6,8-디온 **247c** (34 %, 3.4 mg)를 얻었다.

247a: 1H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 8.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 10H), 7.01-7.17 (s, 2H), 5.78 (bs, 1H), 5.18 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.83 (s, 2H). MS: 544.0 ($M + 23$). TLC R_f : 0.3 헥산/에틸 아세테이트 (3/2)

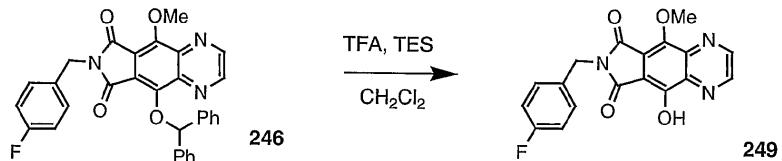
247b: 1H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 7.27-7.740 (m, 12H), 6.95-7.01 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.75 (s, 2H). MS: 545.9 ($M + 23$). TLC R_f : 0.25 헥산/에틸 아세테이트 (1/1)

247c: 1H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 7.27-7.740 (m, 12H), 5.58 (bs, 1H), 5.01 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.02-3.05 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.63 (bs, 2H). R_f : 0.2 헥산/에틸 아세테이트 (1/1)



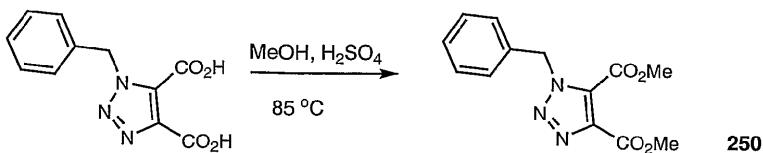
실시예 248

5-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-하이드록시-9-메톡시-7,8-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴녹살린-6-온 **247a** (20 mg, 0.038 mmol, 1 당량)이 들어있는 플라스크에 질소 분위기하에서 CH_2Cl_2 (1 mL)를 첨가하였다. 트리에틸실란 (200 μL)를 첨가한 후, 트리플루오로아세트산 (200 μL)를 첨가하였다. 반응물을 1 시간동안 교반시킨 후, 완전히 건조될 때까지 진공에서 농축하였다. 상기 오일에 헥산/에틸 에테르 (15 mL, 1/1 비율)을 놓고 소나케이션하였다. 그리고 나서, 얻어진 고체를 여과하고, 헥сан에서 세척하고, 공기 건조시켜, 7-(4-플루오로-벤질)-5-하이드록시-9-메톡시-7,8-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴녹살린-6-온 **248** (38 %, 7.2 mg, 0.014 mmol)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz) CDCl_3 δ 8.95 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 7.23–7.27 (m, 2H), 6.96–7.05 (s, 2H), 4.79 (2H), 4.55 (s, 2H), 4.14 (s, 3H). ^{19}F NMR (300 MHz) CDCl_3 δ 62.80. MS: 340.1 ($M+1$)



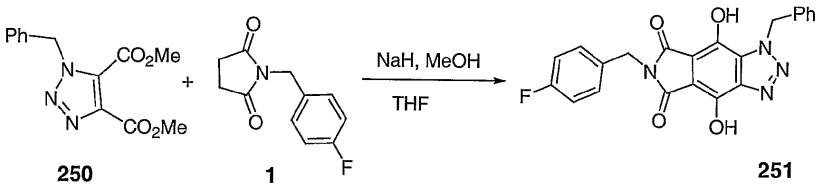
실시예 249

5-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-9-메톡시-피롤로[3,4-g]퀴녹살린-6,8-디온 246 (10 mg, 0.019 mmol, 1
당량)이 들어있는 플라스크에 질소 분위기하에서 CH_2Cl_2 (1 mL)를 첨가하고, 트리에틸실란 (200 μL)을 첨가한 후, 트리
플루오로아세트산 (200 μL)을 첨가하였다. 반응물을 1.5 시간동안 교반시키고, 완전히 건조될 때까지 진공에서 농축하였
다. 오일에 헥산/에틸 에테르 (20 mL, 1/1 비율)을 첨가하고 소니케이션하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 헥산에서 세척하
고, 공기 건조시켜, 7-(4-플루오로-벤질)-5-하이드록시-9-메톡시-피롤로[3,4-g]퀴녹살린-6,8-디온 **249** (67 %, 4.6
mg, 0.015 mmol)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz) CDCl_3 δ 9.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23–
7.27 (m, 2H), 6.96–7.05 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (300 MHz) CDCl_3 δ 62.77 MS: 354.0 ($M+1$)



실시예 250

상업적으로 입수 가능한, 1-벤질-1H-[1,2,3]트리아졸-4,5-디카르복시산 (4.5 g, 18.2 mmol, 1 당량)에 MeOH (30 mL)를 첨가한 후, "J. Am. Chem. Soc., 73, 1951, 5614-5616"와 유사한 방법으로 20 분에 걸쳐서 H₂SO₄ (5.5 mL, 103.75 mmol, 5.7 당량)를 적가하였다. 반응물을 2 시간동안 85 °C에서 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (100 mL)로 식혔다. 이것을 에틸 아세테이트 (4 x 40 mL)로 추출하고, 유기층을 물 (3 x 50 mL), 포화 NaHC₀₃ (50 mL), 소금물 용액 (50 mL)으로 여러 번 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축하여, 갈색 고체로서 1-벤질-1H-[1,2,3]트리아졸-4,5-디카르복시산 디메틸 에스테르 **250** (76 %, 3.85 g, 55.9 mmol)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz) CDCl₃ δ 7.15-7.33 (m, 5H), 5.41 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).



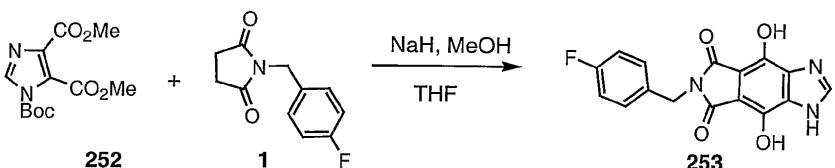
실시예 251

1-벤질-1H-[1,2,3] 트리아졸-4,5-디카르복시산 디메틸 에스테르 **250** (3.75 g, 13.64 mmol, 1 당량)이 들어있는 플라스크에 질소 분위기하에서 THF (150 mL)를 첨가한 후, 1-(4-플루오로-벤질)-페롤리딘-2,5-디온 **1** (2.82 g, 13.64 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 메탄올 (MeOH, 1.1 mL)을 첨가하고, 0 °C에서 NaH (1.20 g, 29.99 mmol, 2.2 당량, 60 % 분산도)를 4 분량으로 나누어 조심스럽게 첨가하였다. 20 분 동안 환류시킨 후, 반응물을 냉각시키고, 0 °C 얼음조에 놓아두었다. 격렬하게 교반하는 동안 HCl (6 N, 20 mL, H₂O)를 천천히 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 물에 이어 에테르로 충분히 세척하였다. 그리고 나서 진공 오븐 (60 °C, 하룻밤동안) 건조시켜, 1-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-4,8-디하이드록시-1H-페롤로 [3',4':4,5] 벤조[1,2-d] [1,2,3]트리아졸-5,7-디온 **251** 3.34 gm (60 %, 8.18 mmol)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz) CD30D δ 9.51 (b, 1H), 7.45–7.35 (m, 8H), 7.15–7.33 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.78 (s, 2H).



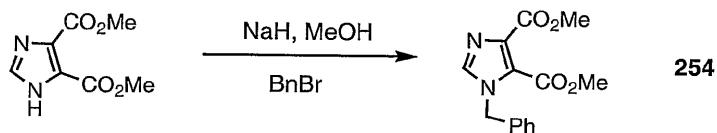
실시예 252

1H-이미다졸-4,5-디카르복시산 디메틸 에스테르 (2 g, 10.87 mmol, 1 당량)을 THF (55 mL, 0.2 M)와 DMAP (1.46 g, 11.95 mmol, 1.1 당량)에 용해시킨 후, 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (3.50 g, 16.29 mmol, 1.4 당량)를 첨가하였다. 반응물을 16 시간 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl (30 mL)로 식히고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하고, 유기층을 물 (4 x 30 mL), 소금물 용액 (50 mL)으로 여러 번 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축하였다. 이미다졸-1,4,5-트리카르복시산 1-*tert*-부틸 에스테르 4,5-디메틸 에스테르 **252** (3.85 g, 100%, 10.87 mmol)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz) CDCl₃ δ 8.02 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). MS: 306.8 (M+ 23). TLC R_f: 0.6 혼산/에틸아세테이트 (1/1)

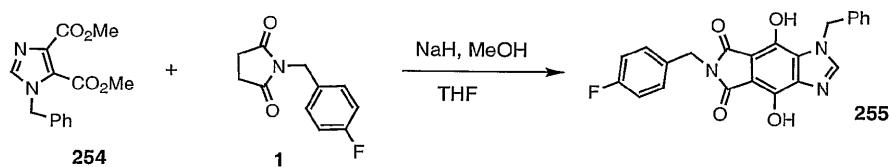


실시예 253

이미다졸-1,4,5-트리카르복시산 1-*tert*-부틸 에스테르 4,5-디메틸 에스테르 **252** (3.85 g, 13.55 mmol, 1 당량)이 들어있는 플라스크에 질소 분위기하에서 THF (55 mL)를 첨가한 후, 1-(4-플루오로-벤질)-페롤리딘-2,5-디온 **1** (2.80 g, 13.55 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. MeOH (0.4 mL)을 첨가하고, 0 °C에서 NaH (1.20 g, 29.81 mmol, 2.2 당량, 60 % 분산도)를 4 회 분량으로 나누어 조심스럽게 첨가하였다. 20 시간동안 환류시킨 후, 반응물을 냉각시키고, 0 °C 얼음조에 놓아 두었다. 격렬하게 교반시키는 동안 HCl (6 N, 30 mL, H₂O)를 천천히 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 물에 이어서 에테르로 충분히 세척하였다. 그리고 나서, 전공 오븐 (60 °C, 하룻밤동안)에서 건조시켜, 디옥산 (650 mL)으로 재결정화된 고체 형태의 조생성물 2.70 gm를 얻었다. 6-(4-플루오로-벤질)-4,8-디하이드록시-1H-1,3,6-트리아자-s-인다체ن-5,7-디온 **253** (1.65 g, 5.01 mmol). ¹H NMR (300 MHz) DMSO d₆ δ 8.64 (s, 1H), 7.25–7.35 (m, 2H), 7.10–7.29 (m, 2H), 4.66 (s, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz) CDCl₃ δ 61.34. MS: 328.1 (M+ 1)

실시예 254

1H-이미다졸-4, 5-디카르복시산 디메틸 에스테르 (1.5 g, 8.15 mmol, 1 당량)을 MeOH (10 mL)과 벤질 브로마이드 (1.16 mL, 9.77 mmol, 1.1 당량)에 녹이고, 소듐 하이드라이드 (360 mg, 1.1 당량, 60% 분산도)와 요오드화 나트륨 (200 mg)을 첨가하였다. 반응물을 16 시간동안 교반한 후, 포화 NH₄C1 (30 mL)로 식히고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하고, 유기층을 물 (4 x 30 mL), 소금물 용액 (50 mL)으로 여러 번 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 진공에서 농축하였다. 1-벤질-1H-이미다졸-4,5-디카르복시산 디메틸 에스테르 **254** (2.01 g, 90 %, 7.33 mmol)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz) CDCl₃ δ 7.58 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.14-7.18 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). MS: 275.1 (M+ 1)

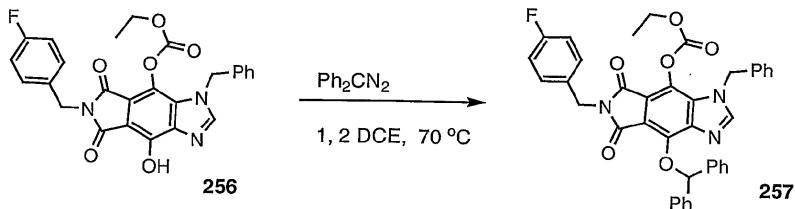
실시예 255

1-벤질-1H-이미다졸-4,5-디카르복시산 디메틸 에스테르 **254** (2.80 g, 10.22 mmol, 1 당량)이 들어있는 플라스크에 질소 분위기하에서 THF (35 mL)를 첨가한 후, 1-(4-플루오로-벤질)-피롤리딘-2,5-디온 **1** (2.2 g, 10.22 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 그리고 나서, MeOH (0.5 mL)를 첨가하고, 0 °C에서 NaH (940 mg, 23.49 mmol, 2.2 당량)을 4 분량으로 나누어 조심스럽게 첨가하였다. 20 분간 환류시킨 후, 반응물을 냉각시키고, 0 °C 얼음조에 놓아 두었다. 격렬하게 교반하는 동안 HCl (6 N, 30 mL, H₂O)를 천천히 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 물에 이어서 에테르로 충분히 세척하였다. 그리고 나서, 진공 오븐 (60 °C, 12 시간) 건조시켜, 고체 형태의 조생성물 4.20 gm을 얻었다. 이 것을 디옥산 (700 mL)으로 재결정화시켜서, 1-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-4,8-디하이드록시-1H-1,3,6-트리아자-s-인다켄-5,7-디온 **255** (1.74 g, 41 %, 4.19 mmol)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz) DMSO d₆ δ 10.40 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.22-7.743 (m, 3H), 7.05-7.18 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.60 (s, 2H). MS: 418.1(M+ 1).

실시예 256

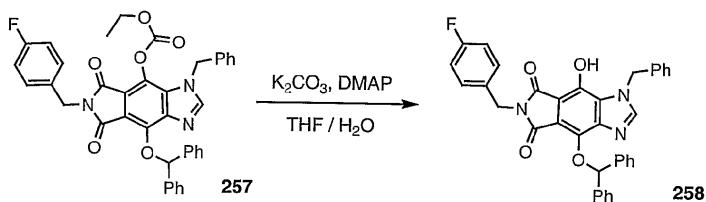
1-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-4,8-디하이드록시-1H-1,3,6-트리아자-s-인다켄-5,7-디온 **255** (1 g, 2.39 mmol, 1 당량)을 DMF (24 mL, 0.1 M)과 피리딘 (290 μL, 2.88 mmol, 1.5 당량)이 들어있는 플라스크에서 용해시켰다. 에틸 클로로포르메이트를 질소 분위기하에서 첨가하였다 (231 μL, 2.88 mmol, 1.2 당량). 반응물을 16 시간동안 교반한 후, 포화 NH₄C1 (30 mL)으로 식히고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하고, 유기층을 물 (4 x 30 mL), 포화 NaHCO₃ (50mL), 소금물 용액 (50 mL)으로 여러 번 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축하였다. 헥산/에틸 아세테이트 (1/4, 100 mL)와 함께 분쇄하여, 상응하는 비스카보네이트를 제거하여, 탄산3-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-8-하이드록시-5,7-디옥소-3,5,6,7-테트라히드로-1,3,6-트리아자-s-인다켄-4-일 에스테르 에틸 에스테르

256 (13%, 145 mg, 0.296 mmol)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz) DMSO d_6 δ 8.63 (s, 1H), 7.45–7.35 (m, 6H), 7.15–7.33 (m, 4H), 5.59 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS: 490.2 ($M + 1$). TLC R_f : 0.6 에틸 아세테이트.



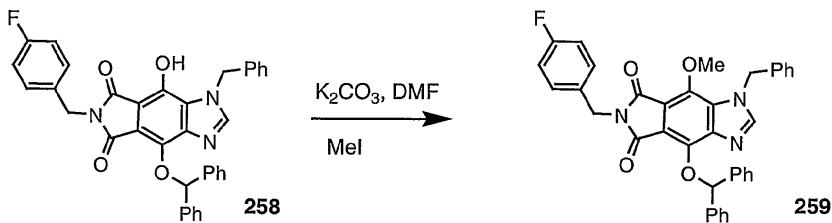
실시예 257

탄산 3-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-8-하이드록시-5,7-디옥소-3,5,6,7-테트라하이드로-1,3,6-트리아자-s-인다켄-4-일 에스테르 에틸 에스테르 256 (140 mg, 0.28 mmol, 1 당량)을 1,2 디클로로에탄 (20 mL)에 녹이고, 여기에 디페닐 디아조메탄 (72 mg, 0.37 mmol, 1.3 당량)을 첨가하고, 질소 분위기 하에서 24 시간동안 70 °C로 가열하였다. 그리고 나서, 반응물을 진공에서 농축하고, 7/3 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 탄산 8-벤즈히드릴옥시-3-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-5,7-디옥소-3,5,6,7-테트라하이드로-1,3,6-트리아자-s-인다켄-4-일 에스테르 에틸 에스테르 257 (78 %, 135 mg, 0.22 mmol)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz) CDCl_3 δ 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.21–7.42 (m, 12H), 6.95–7.06 (s, 4H), 5.49 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.11 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS: 678.1 ($M + 23$). TLC R_f : 0.3 헥산/에틸 아세테이트 (7/3)



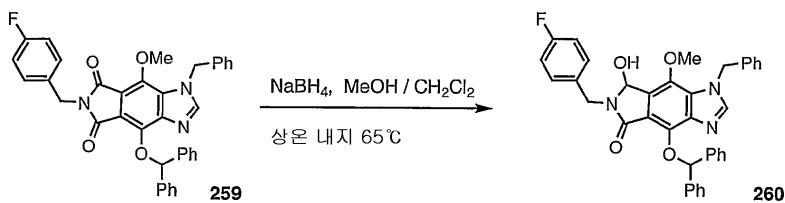
실시예 258

탄산 8-벤즈히드릴옥시-3-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-5,7-디옥소-3,5,6,7-테트라하이드로-1,3,6-트리아자-s-인다켄-4-일 에스테르 에틸 에스테르 257 (130 mg, 0.20 mmol)을 DMAP (24 mg, 0.40 mmol, 2 당량)와 함께 THE (5 mL, 0.1 M)에 용해시켰다. K_2CO_3 (276 mg, 1.99 mmol, 10 당량) 용액을 따로 H_2O (6 mL)에 녹인 후, 반응물로 이동시켰다. 반응물을 18 시간동안 교반시키고, HC1 (20 mL, 1 N)로 식하고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 NH_4Cl 용액 (25 mL), 소금물 용액 (25 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여, 흰색 오일로서 4-벤즈히드릴옥시-1-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-8-하이드록시-1H-1,3,6-트리아자-s-인다켄-5,7-디온 258 (94 %, 103 mg, 0.188 mmol)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz) CDCl_3 δ 8.28 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64–7.43 (m, 4H), 7.17–7.43 (m, 12H), 6.98–7.04 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.77 (s, 2H). MS: 584.1 ($M + 1$).



실시예 259

벤즈히드릴옥시-1-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-8-하이드록시-1H-1,3,6-트리아자-s-인다肯-5,7-디온 **258** (103 mg, 0.177 mmol, 1 당량)을 DMF (4 mL)가 들어있는 플라스크에 첨가한 후, K_2CO_3 (122 mg, 0.88 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 여기에 요오드화메틸 (MeI , 109 μL , 1.76 mmol, 10 당량)을 질소 분위기하에서 첨가하고, 16 시간동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트 (2×40 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (3×30 mL), 포화 $NaHC_0_3$ (40mL), 소금물 용액 (30 mL)으로 여러 번 세척하였다. 이를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하고, 7/3 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 4-벤즈히드릴옥시-1-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-8-메톡시-1H-1,3,6-트리아자-s-인다肯-5,7-디온 **259** (73 %, 75 mg, 0.125 mmol)을 얻었다. 1H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 8.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64–7.43 (m, 4H), 7.41–7.46 (m, 2H), 7.17–7.43 (m, 10H), 6.98–7.04 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). MS: 620.1 ($M+ 23$). TLC R_f : 0.6 헥산/에틸 아세테이트 (1/1).



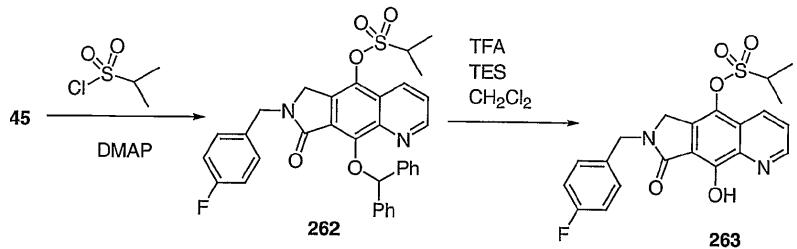
실시예 260

4-벤즈히드릴옥시-1-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-8-메톡시-1H-1,3,6-트리아자-s-인다肯-5,7-디온 **259** (54 mg, 0.092 mmol, 1 당량)을 질소 분위기하에서 CH_2Cl_2 (2 mL)과 MeOH (0.5 mL)에 용해시켰다. 소듐 보로하이드라이드 ($NaBH_4$, 736 μL , 0.37 mmol, 4 당량, 0.5 M)을 첨가하였다. 반응물을 1 시간동안 실온에서 교반하고, 2 시가동안 65 °C 가열한 후, 물 (5 mL)로 식히고, 에틸 아세테이트 (2×5 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (2×10 mL), 소금물 용액 (10 mL)으로 여러 번 세척하였다. 이를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축하고, 3/2 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 예비 박층 크로마토그래피 (PTLC)에 의하여 정제하여, **260** (51%, 28 mg, 0.047 mmol)을 얻었다. 1H NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.46–7.32 (m, 4H), 7.32–7.21 (m, 4H), 7.03–7.18 (m, 6H), 6.91–7.01 (m, 2H), 5.95 (bs, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.62–5.52 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H). MS: 622.0 ($M+ 23$). TLC R_f : 0.25 헥산/에틸 아세테이트 (3/2)



실시예 261

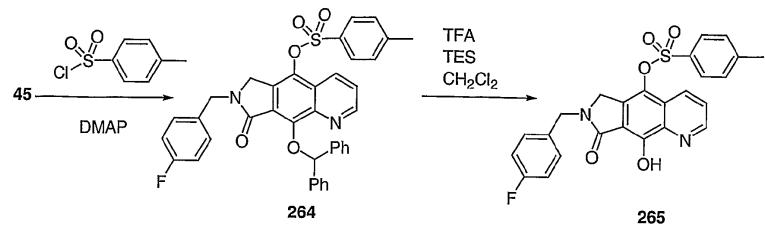
4-벤즈히드릴옥시-1-벤질-6-(4-플루오로-벤질)-7-하이드록시-8-메톡시-6,7-디하이드로-1H-1,3,6-트리아자-s-인다肯-5-온 **260** (28 mg, 0.047 mmol, 1 당량)을 질소 분위기하에서 CH_2Cl_2 (1 mL)에 첨가하였다. 트리에틸실란 (200 μL)을 첨가한 후, 트리플루오로아세트산 (200 μL)을 첨가하였다. 반응물을 1 시간동안 교반하고, 완전히 건조될 때까지 진공에서 농축하였다. 상기 오일에 헥산/에틸 에테르 (15 mL, 1/1 비율)을 첨가하여 소니케이션하였다. 그리고 나서, 얻어진 고체를 여과하고, 헥산에서 세척하고, 공기 건조하여, 밝은 회색 분말로서 7-(4-플루오로-벤질)-5-하이드록시-9-메톡시-7,8-디하이드로-페롤로[3,4-g]퀴녹살린-6-온 **261** (100%, 20 mg, 0.047 mmol)를 얻었다. 1H NMR (300MHz) $CDCl_3$ δ 9.11(bs 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33–7.23 (m, 5H), 7.01–7.07 (s, 4H), 5.57 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.57 (s, 3H). ^{19}F NMR (300 MHz) $CDCl_3$ δ 62.25. MS: 418.2 ($M+ 1$)

실시예 262

0.051 mmol 조생성을 **45**에 트리에틸아민(100 μl), DMAP(촉매량) 및 이소프로필су포닐 클로라이드(18 μl , 0.154 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하의 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 반응을 TLC(EtOAc/헥산 3/7)(R_f **44** = 0.5, R_f **45** = 0, R_f **262** = 0.2) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 NaHCO_3 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산-3/7)에 의하여 정제하여, 프로판-2-술폰산9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **262**(8.7 mg, 29%)를 얻었다.

실시예 263

디클로로메탄(1 mL)에 용해된 **262**(8.7mg, 0.015 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산(100 μl)과 트리에틸실란(200 μl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하의 실온에서 30 분간 교반한 후 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디에틸에테르/헥산(1/1)과 함께 분쇄하여, 노란색 고체로서 프로판-2-술폰산 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **263**(5.3 mg, 0.010 mmol, 68%)의 트리플루오로아세테이트 염을 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.7 (m, 1H), 1.7 (m, 6H); MS: 431(M+ 1).

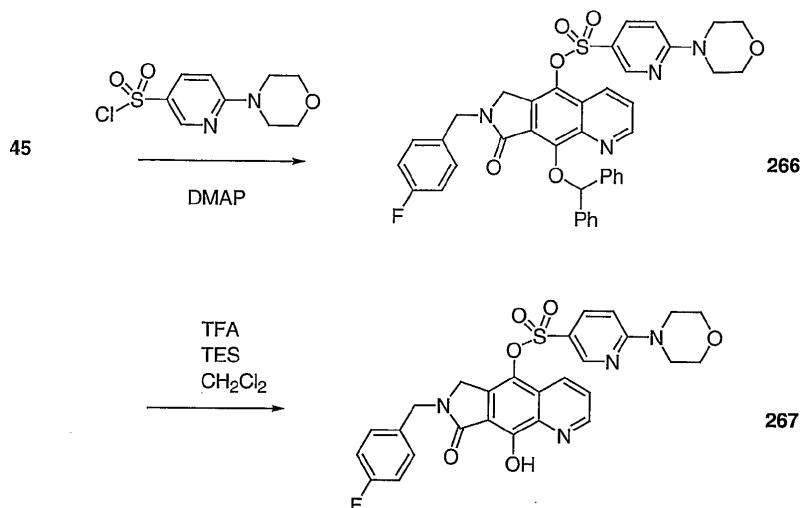
실시예 264

트리에틸아민(100 μl), DMAP(촉매량) 및 p-토실-클로라이드(30 mg, 0.154 mmol)을 0.051 mmol **45**에 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하의 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 반응을 TLC(EtOAc/헥산3/7)(R_f **44** = 0.5, R_f **45** = 0, R_f **264** = 0.3) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 NaHCO_3 및 소금물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산-3/7)로 정제하여, 툴루엔-4-술폰산9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **264**(15.3 mg, 47%)를 얻었다.

실시예 265

디클로로메탄(1 mL)에 용해된 **264**(15.3mg, 0.015 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산(100 μl)과 트리에틸실란(200 μl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디에틸에테르/헥산(1/1)과 함께 분쇄하여, 황색 고체로서 툴루엔-4-술폰산 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-

8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 265 (11.6 mg, 0.020 mmol, 83%)의 트리플루오로아세테이트 염을 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.9 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.0 (t, 2H), 5.3 (s, 1H, OH), 4.7 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 2.4 (s, 3H); MS: 479(M+ 1).

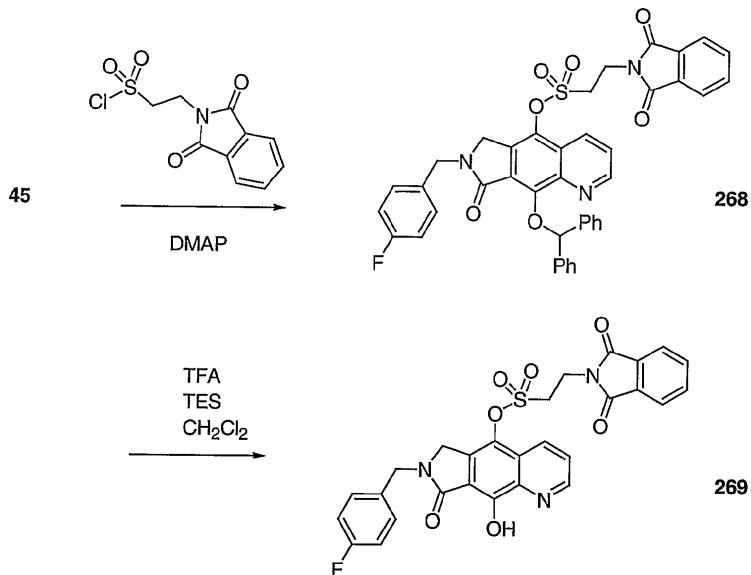


실시예 266

트리에틸아민(50 μl), DMAP (촉매량) 및 6-모포린-4-일-피리딘-3-술포닐 클로라이드 (26.3 mg, 0.10 mmol)를 0.034 mmol 45에 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하의 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 반응을 TLC ($\text{EtOAc}/\text{헥산}3/7$)(R_f 44 = 0.5, R_f 45 = 0, R_f 266 = 0.3) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 NaHC0_3 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산-3/7)에 의하여 정제하여, 6-모포린-4-일-피리딘-3-술폰산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 266 (14.6 mg, 59%)를 얻었다.

실시예 267

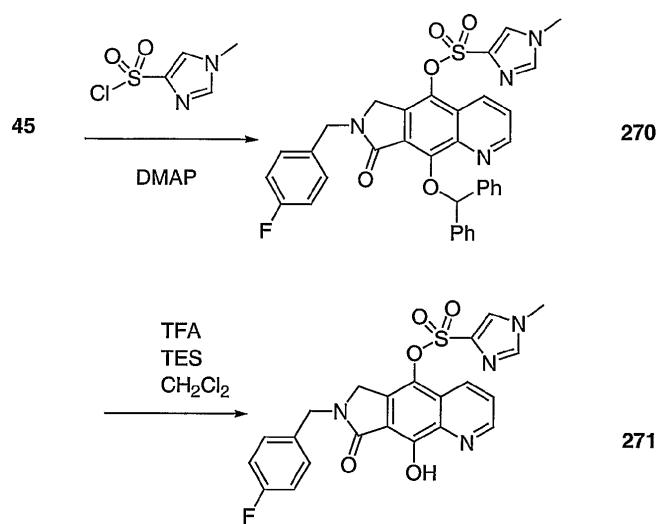
디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 266 (14.6 mg, 0.020 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산 (100 μl)와 트리에틸실란 (200 μl)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디에틸 에테르/헥산 (1/1)과 함께 분쇄하여, 황색 고체로서 6-모포린-4-일-피리딘-3-술폰산 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 267 (9.0 mg, 68%)의 TFA 염을 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.9 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 6.5 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.7 (d, 4H), 3.6 (d, 4H); MS: 551 (M+ 1).

실시예 268

트리에틸아민 (50 µl), DMAP (촉매량) 및 2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-에탄술포닐 클로라이드 (27.4 mg, 0.10 mmol)를 0.034 mmol 45에 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하의 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산 3/7) (R_f 44 = 0.5, R_f 45 = 0, R_f 268 = 0.4) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고 1N HC1, 포화 NaHCO₃ 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (에틸아세테이트/헥산-3/7)에 의하여 정제하여, 2-(1, 3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-에탄술폰산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 268 (12.2 mg, 50%)를 얻었다.

실시예 269

디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 268 (12.2 mg, 0.017 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산(100 µl)와 트리에틸실란 (200 µl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디에틸 에테르/헥산 (1/1)과 함께 분쇄하여, 2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-에탄술폰산 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 269, TFA 염 (9.0 mg, 76%)를 황색 고체로서 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.0 (d, 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.4 (q, 2H), 3.9 (q, 2H); MS: 562 (M+ 1).

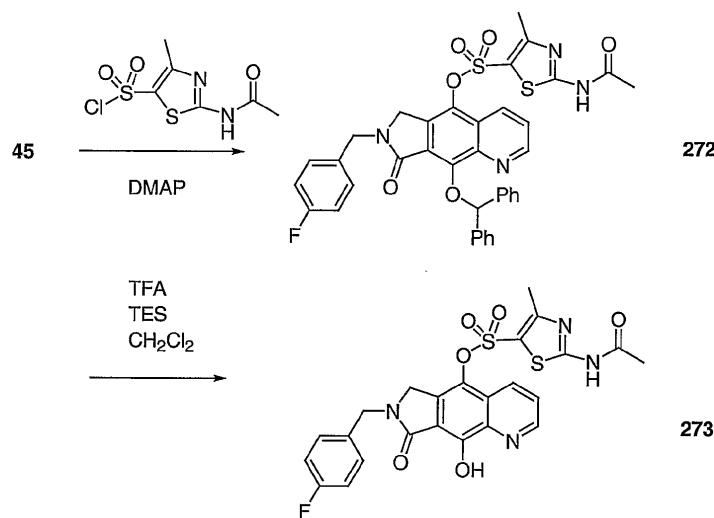


실시예 270

트리에틸아민 (50 μ L), DMAP (촉매량) 및 1-메틸-1H-이미다졸-4-술포닐 클로라이드 (18.1 mg, 0.10 mmol)를 0.034 mmol 조생성물 **45**에 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산 3/7) (R_f **44** = 0.5, R_f **45** = 0, R_f **270** = 0.05) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 NaHCO_3 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여, 1-메틸-1H-이미다졸-4-술포산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **270**의 조혼합물을 얻었다.

실시예 271

디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 조생성물 **270** 용액에 트리플루오로아세트산 (100 μ L)과 트리에틸실란(200 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 HPLC에 의하여 정제하여, 황색 고체로서 1-메틸-1H-이미다졸-4-술포산7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **271**, TFA 염 (2.5 mg)을 얻었다: ^1H NMR ($\text{CD}3\text{OD}$) δ 8.9 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.8 (s, 3H); MS: 469 ($M+1$). HPLC 조건: 이동상 A는 물에 용해된 0.1% TFA이고, 이동상 b는 CH_3CN 에 용해된 0.1% TFA이며; 20 분 내의 5%부터 60%까지의 농도 구배; 유속은 20 mL/min이며; 컬럼은 Phenomenex, luna 5 μ C18(2), 150mmx21.1mm 임.

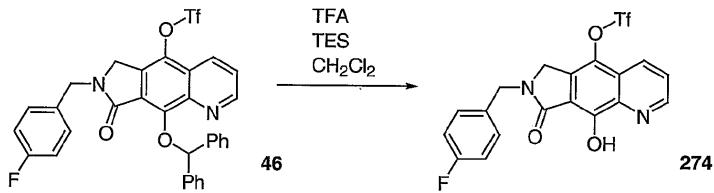
실시예 272

트리에틸아민 (50 μ L), DMAP (촉매량) 및 2-아세틸아미노-4-메틸-티아졸-5-술포닐 클로라이드 (25.5 mg, 0.10 mmol)을 0.034 mmol **45**를 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산 3/7) (R_f **44** = 0.5, R_f **45** = 0, R_f **272** = 0.2) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 NaHCO_3 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산-3/7)에 의하여 정제하여, 2-아세틸아미노-4-메틸-티아졸-5-술포산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **272** (18.9 mg, 79%)를 얻었다.

실시예 273

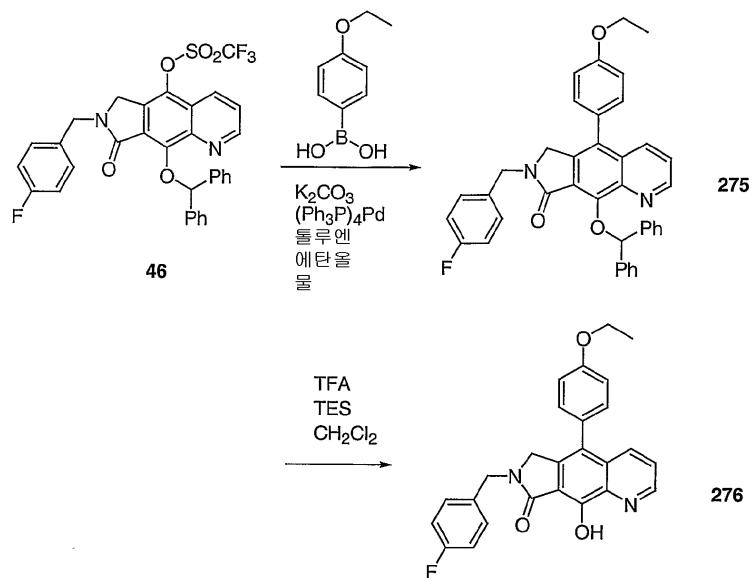
디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 **272** (18.9 mg, 0.027 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산 (100 μ L)과 트리에틸실란 (200 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디에틸 에테르/헥산 (1/1)과 함께 분쇄하여, 황색 고체로서 2-아세틸아미노-4-메틸-티아졸-5-술포산 7-(4-플루-

오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **273**, TFA 염, (13.2 mg, 74%)를 얻었다: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.9 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS: 543(M+ 1).



실시예 274

디클로로메탄 (2 mL)에 용해된 트리플루오로-메탄술폰산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **46** (28 mg, 0.045 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산 (100 μl)와 트리에틸실란 (200 μl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디에틸 에테르/헥산 (1/1)과 함께 분쇄하여, 황색 고체로서 트리플루오로-메탄술폰산7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **274** (13.7 mg, 0.03 mmol, 67%)를 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 69.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.3 (dd, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.6 (s, 2H); MS: 457 (M+ 1).

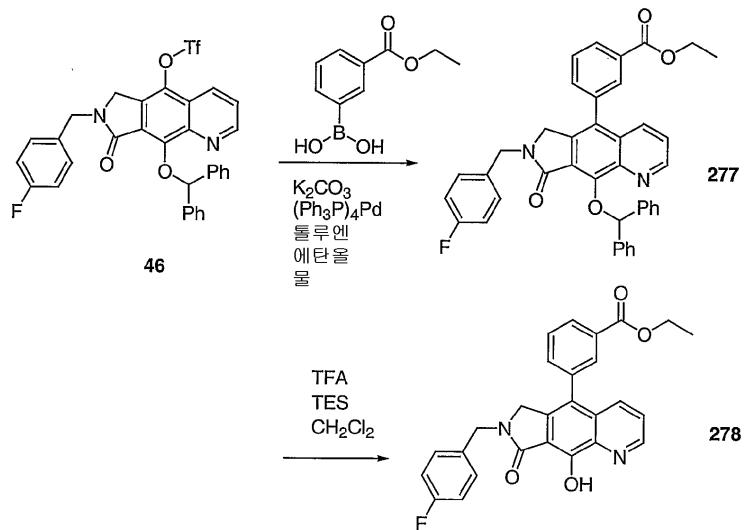


실시예 275

톨루엔 (3mL)/에탄올 (0.6 mL)/물 (0.4 mL)에 용해된 트리플루오로-메탄술폰산9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **46** (40 mg, 0.064 mmol) 용액에 K_2CO_3 (27 mg, 0.192 mmol), 4-에톡시페놀 보론산 (22 mg, 0.128 mmol) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (15 mg, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 플라스크 내의 반응 혼합물을 아르곤으로 3 번 플래시하였다. 그리고 나서, 이를 아르곤 하에서 120 °C로 가열하였다. 반응을 ($\text{EtOAc}/\text{헥산} 3/7$) (R_f **46** = 0.6, R_f **275** = 0.4) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HC_1 , 포화 NaHCO_3 및 소금물로 희석하였다. 유기상을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (에틸아세테이트/헥산-1/3)에 의하여 정제하여, 고체 형태의 9-벤즈히드릴옥시-5-(4-에톡시-페닐)-7-(4-플루오로-벤질)-6,7-디히드로-페롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **275** (8.0 mg, 21%)를 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.0 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8-7.5 (dd, 4H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.3-7.1 (m, 10H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.0 (s, 1H), 1.4 (t, 3H); MS: 595 (M+ 1).

실시예 276

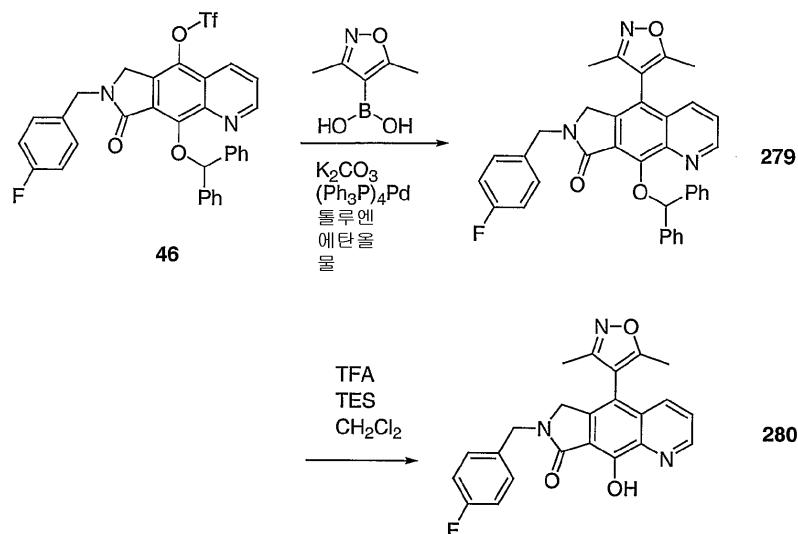
디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 9-벤즈히드릴옥시-5-(4-에톡시-페닐)-7-(4-플루오로-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **275** (8 mg, 0.013 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산 (100 μ L)과 트리에틸실란 (200 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디에틸 에테르/헥산 (1/1)과 함께 분쇄하여, 황색 고체로서 5-(4-에톡시-페닐)-7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **276**, TFA 염, (1.8 mg, 0.003 mmol, 25%)을 얻었다: 1 H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.2 (dd, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.1 (m, 2H), 1.5 (t, 3H); MS: 429 ($M+1$).

실시예 277

톨루엔 (3 mL)/에탄올 (0.6 mL)/풀 (0.4 mL)에 용해된 트리플루오로-메탄슬론산9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **46** (43 mg, 0.07 mmol) 용액에 K_2CO_3 (29 mg, 0.21 mmol), (3-에톡시카보닐페닐) 보론산 (28 mg, 0.14 mmol) 및 테트라카이스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (16 mg, 0.014 mmol)을 첨가하였다. 플라스크 내의 반응 혼합물을 아르곤으로 3 번 플래시하였다. 그리고 나서, 이를 아르곤 하에서 3 시간동안 120 °C로 가열하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산 3/7) (R_f **46** = 0.6, R_f **277** = 0.3) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 $NaHCO_3$ 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축하여, 3-[9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일]-벤조산 에틸 에스테르 **277** 조생성물을 얻었다.

실시예 278

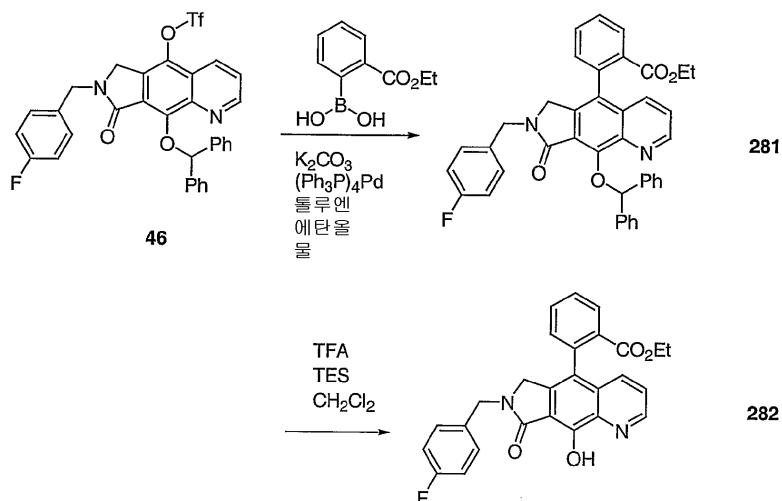
디클로로메탄 (2 mL)에 용해된 **277** 용액에 트리플루오로아세트산 (200 μ L)과 트리에틸실란 (400 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 DMSO (1 mL)에 용해시키고, 예비-HPLC에 의하여 정제하여, 황색 고체로서 3-[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일]-벤조산 에틸 에스테르 **278**, TFA 염, (25 mg, 0.003 mmol, 두 단계에서 44%)를 얻었다: 1 H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (t, 2H), 4.7 (dd, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.3 (dd, 2H), 1.4 (t, 3H); MS: 457 ($M+1$). HPLC 조건: 이동상 A는 물에 용해된 0.1%이며, 이동상 b는 CH_3CN 에 용해된 0.1% TFA이고; 20 분 내의 5%에서 60%까지의 농도 구배; 유속은 20 mL/min이며; 컬럼은 Phenomenex, luna 5 μ , C18 (2), 150mmx21.1mm임.

실시예 279

톨루엔 (3 mL)/에탄올 (0.6 mL)/물 (0.4 mL)에 용해된 트리플루오로-메탄슬론산9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 46 (23.6 mg, 0.038 mmol) 용액에 K_2CO_3 (16 mg, 0.11 mmol), 3,5-디메틸이속사졸-4-보론산 (11 mg, 0.076 mmol) 및 테트라카이스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (9 mg, 0.007 mmol)를 첨가하였다. 플라스크 내의 반응 혼합물을 아르곤으로 3 번 플래시하였다. 그리고 나서, 이를 아르곤 하에서 3 시간동안 120 °C로 가열하였다. 반응을 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 $NaHC_03$ 및 소금물로 희석하였다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축하여, 9-벤즈히드릴옥시-5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-7-(4-플루오로-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 279를 얻었다.

실시예 280

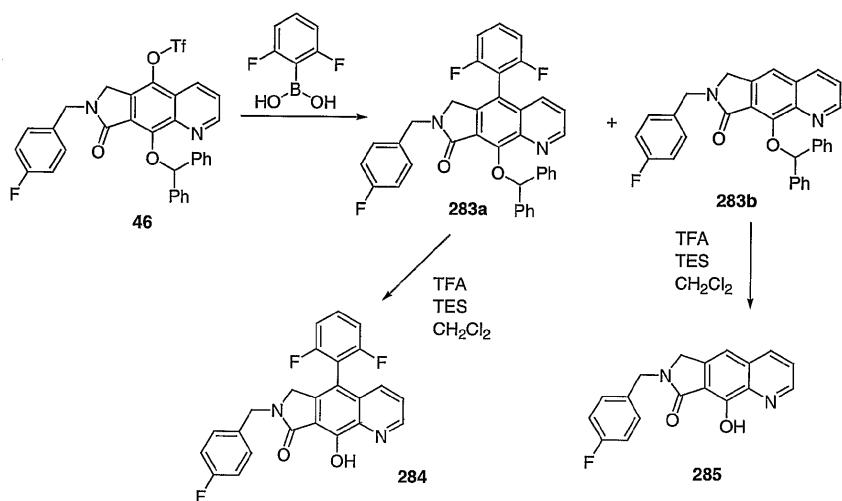
디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 279 용액에 트리플루오로아세트산 (100 μ L)과 트리에틸실란 (200 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 DMSO (1 mL)에 녹이고, 예비-HPLC에 의하여 정제하여 Ph_3PO 를 제거하였다. 조 혼합물을 EtOAC로 희석하고, 1N HCl로 추출하였다. 생성물 280을 함유하는 수상을 HPLC에 의하여 재정제하여, 5-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 280 (0.4 mg)를 TFA 염 고체로서 얻었다: 1H NMR (CD_3OD) δ 9.0 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.1 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 2.0 (s, s, 2x3H); MS: 404 ($M+1$). HPLC 조건: 이동상 A는 물에 용해된 0.1% TFA이며, 이동상 b는 CH_3CN 에 용해된 0.1% TFA이고; 20 분 내의 5%에서 60%까지의 농도 구배; 유속은 20 mL/min이며; 컬럼은 Phenomenex, luna 5 μ , C18 (2), 150mmx21.1mm임.

실시예 281

톨루엔 (3 mL)/에탄올 (0.6 mL)/물 (0.4 mL)에 용해된 트리플루오로-메탄술폰산9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **46** (33.5 mg, 0.05 mmol) 용액에 K₂CO₃ (22 mg, 0.15 mmol), (2-에톡시카보닐페닐) 보론산 (22 mg, 0.10 mmol) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (12.5 mg, 0.01mmol)를 첨가하였다. 플라스크 내의 반응 혼합물을 아르곤으로 3 번 플래시하였다. 그리고 나서, 이를 아르곤 하에서 3 시간동안 120 °C로 가열하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산 3/7) (*R*_f **46** = 0.6, *R*_f **281** = 0.5) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 EtOAc/헥산 (3/7)을 사용하는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 순수한 2-[7-(4-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일]-벤조산 에틸 에스테르 **281** (9mg, 26.8%)를 얻었다.

실시예 282

디클로로메탄 (2 mL)에 용해된 **281** 용액에 트리플루오로아세트산 (200 μl)과 트리에틸실란 (400 μl)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디에틸 에테르/헥산 (1/1)과 함께 분쇄하여, 황색 고체의 2-[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일]-벤조산 에틸 에스테르 **282**, TFA 염, (2.5 mg)을 얻었다: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.9 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8–7.6 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.3 (m, 2H+ 1H), 7.0 (t, 2H), 4.7 (dd, 2H), 4.1 (dd, 2H), 3.7 (m, 2H), 0.6 (t, 3H); MS: 457(M+1).



실시예 283

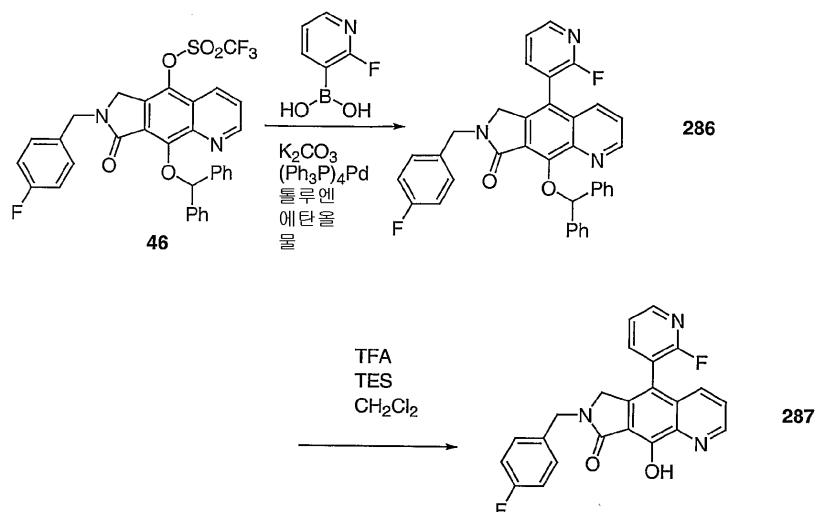
톨루엔 (3 mL)/에탄올 (0.6 mL)/물 (0.4 mL)에 용해된 트리플루오로-메탄술폰산9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **46** (40 mg, 0.064 mmol) 용액에 K_2CO_3 (29 mg, 0.16 mmol), (2,6-디플루오로페닐) 보론산 (20 mg, 0.128 mmol) 및 테트라카이스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (15 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 플라스크 내의 반응 혼합물을 아르곤으로 3 번 플래시하였다. 그리고 나서, 이것을 아르곤 하에서 3 시간동안 120 °C로 가열하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산 3/7) (R_f **46** = 0.6, R_f **283a** = 0.4, R_f **283b** = 0.3)와 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 $NaHCO_3$ 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 전조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 EtOAc/헥산 (3/7)를 사용하는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 순수한 9-벤즈히드릴옥시-5-(2,6-디플루오로-페닐)-7-(4-플루오로-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **283a**, 6mg, 17%; 및 순수한 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **283b**, 11.0mg, 36%를 분리하였다.

실시예 284

디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 **283a** (9mg) 용액에 트리플루오로아세트산 (100 μ l)과 트리에틸실란 (200 μ l)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디에틸 에테르/헥산 (1/1)과 함께 분쇄하여, 황색 고체로서 5-(2,6-디플루오로-페닐)-7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **284**, TFA 염 (3.2 mg)을 얻었다: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 4H), 4.7 (s, 2H), 4.2 (s, 2H); MS: 421(M+ 1).

실시예 285

디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 **283b** (11 mg) 용액에 트리플루오로아세트산 (100 μ l)과 트리에틸실란 (200 μ l)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디에틸 에테르/헥산 (1/1)과 함께 분쇄하여, 황색 고체로서 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **285**, TFA 염, (3.9 mg)를 얻었다: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.1 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.4 (s, 2H); MS: 309 (M+ 1).

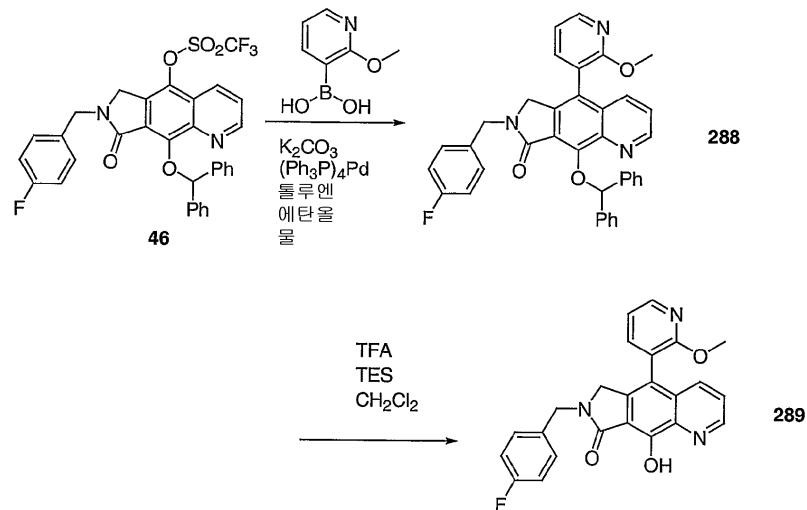
실시예 286

톨루엔 (3 mL) /에탄올 (0.6 mL)/물 (0.4 mL)에 용해된 트리플루오로-메탄술폰산9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **46** (40 mg, 0.064 mmol) 용액에 K_2CO_3 (29 mg, 0.16 mmol), 2-플루오로페리딘-3-보론산 (18 mg, 0.128 mmol) 및 테트라카이스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (15 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 플라스크 내의 반응 혼합물을 아르곤으로 3 번 플래시하였다. 그리고 나서, 이것을 아르곤 하에서 3 시간동안 120 °C로 가열하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산 3/7) (R_f **46** = 0.6, R_f **283a** = 0.4, R_f **283b** = 0.3)와 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 $NaHCO_3$ 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 전조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 EtOAc/헥산 (3/7)를 사용하는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 순수한 9-벤즈히드릴옥시-5-(2,6-디플루오로-페리딘-3-일)-7-(4-플루오로-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **283a**, 6mg, 17%; 및 순수한 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **283b**, 11.0mg, 36%를 분리하였다.

mg, O. Olmmol)를 첨가하였다. 플라스크 내의 반응 혼합물을 아르곤으로 3 번 플래시하였다. 그리고 나서, 이를 아르곤 하에서 3 시간동안 120 °C로 가열하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산 3/7) (R_f 46 = 0.6, R_f 286 = 0.1) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 EtOAc/헥산 (1/1)을 사용하는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 순수한 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-5-(2-플루오로-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 (15) (10.6mg, 29%)를 얻었다.

실시예 287

디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 286 (10.6 mg) 용액에 트리플루오로아세트산(100 μ L)과 트리에틸실란 (200 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 HPLC에 의하여 정제하여, 황색 고체로서 7-(4-플루오로-벤질)-5-(2-플루오로-피리딘-3-일)-9-하이드록시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 287, TFA 염, (3.2 mg)을 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.0 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.7 (dd, 2H), 4.2 (dd, 2H); MS: 404 (M+ 1). HPLC 조건: 이동상 A는 물에 용해된 0.1% TFA이며, 이동상 b는 CH₃CN에 용해된 0.1% TFA이고; 20 분 내의 5%에서 60%까지의 농도 구배; 유속은 20 mL/min이며; 컬럼은 Phenomenex, luna 5 μ , C18 (2), 150mmx21.1mm 임.



실시예 288

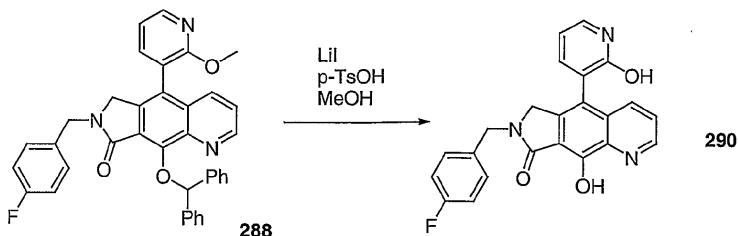
톨루엔 (3 mL)/에탄올 (0.6 mL)/물 (0.4 mL)에 용해된 트리플루오로-메탄술폰산9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 46 (40 mg, 0.064 mmol) 용액에 K₂CO₃ (29 mg, 0.16 mmol), 2-메톡시피리딘-3-보론산 (20 mg, 0.128 mmol) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (15 mg, O.Olmmol)를 첨가하였다. 플라스크 내의 반응 혼합물을 아르곤으로 3 번 플래시하였다. 그리고 나서, 이를 아르곤 하에서 3 시간동안 120 °C로 가열하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산 3/7) (R_f 46 = 0.6, R_f 288 = 0.1) 및 LC/MS에 의하여 모니터링하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 및 소금물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 EtOAc/헥산 (1/1)을 사용하는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 순수한 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-5-(2-메톡시-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 (17) (18.0mg, 48%)를 얻었다.

대안적 방법으로서, "C. H. Chen; Tetrahedron Letter; EN; 44; 5747-5750; 2003"의 Suzuki 커플링법에 의하여, 톨루엔 (5 mL)에 용해된 트리플루오로-메탄술폰산 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 46 (266.2 mg, 0.428 mmol)을 Na₂CO₃ (2M 수용액, 500 μ L), 2-메톡시피리딘-3-보론산 (164 mg, 1.07 mmol) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (100 mg, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 플라스크 내의 반응 혼합물을 아르곤으로 3 번 플래시하였다. 그리고 나서, 이것을 아르곤 하에서 4 시간동안 120 °C로 가열하였다. 반응을 TLC (EtOAc/헥산3/7) (R_f 1 = 0.6, R_f 17 = 0.1) 및 LC/MS으로 모니터링하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합

물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1N HC1, 포화 NaHCO₃ 및 소금물로 희석하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 EtOAc/헥산 (1/1)를 사용하는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 순수한 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-5-(2-메톡시-페리딘-3-일)-6,7-디히드로-페롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **288** (125mg, 50%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.0 (dd, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (dd, 4H), 7.7 (dd, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.3-7.1 (m, 8H), 7.0 (m, 2H+ 1H), 4.7 (dd, 2H), 4.1 (dd, 2H), 3.8 (s, 1H); MS: 582(M+ 1).

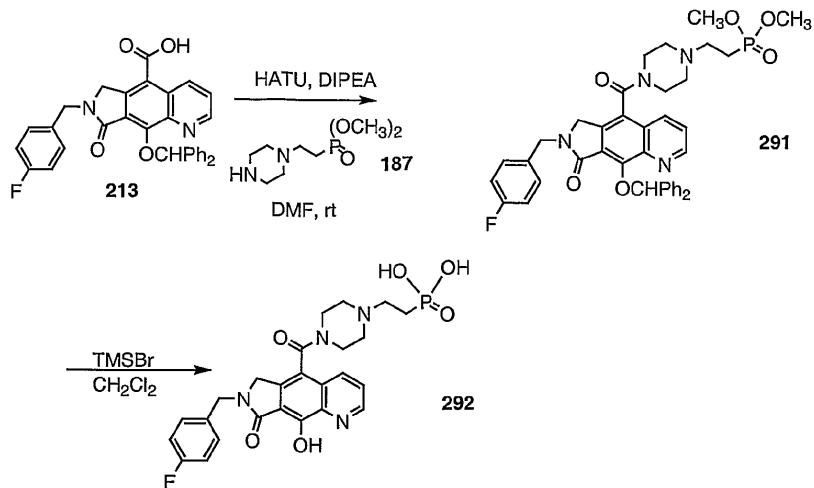
실시예 289

디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 **288** (18 mg) 용액에 트리플루오로아세트산 (100 μl)과 트리에틸실란 (200 μl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하의 실온에서 1/2 시간동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 HPLC에 의하여 정제하여, 황색 고체로서 7-(4-플루오로-벤질)-5-(2-메톡시-페리딘-3-일)-9-하이드록시-6,7-디히드로-페롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **289**, TFA 염, (11.6 mg, 68%)을 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.0 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 1H+ 1H), 7.0 (m, 2H+ 1H), 4.7 (dd, 2H), 4.1 (dd, 2H), 3.8 (s, 1H); MS: 416 (M+ 1). HPLC 조건: 이동상 A는 물에 용해된 0.1% TEA이고, 이동상 b는 CH₃CN에 용해된 0.1% TFA이며; 20 분 내의 5%에서 60%까지의 농도 구배; 유속은 20 mL/min이며; 컬럼은 Phenomenex, luna 5μ, C18 (2), 150mmx21.1mm임.



실시예 290

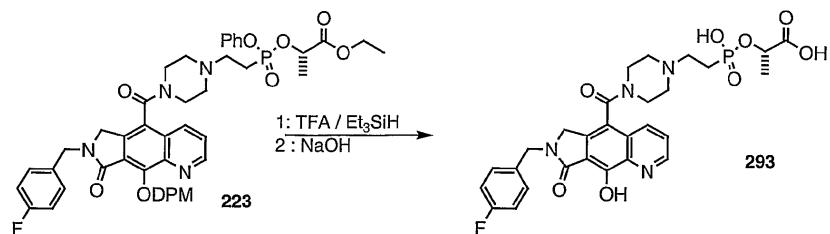
메탄올 (20 mL)에 용해된 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-5-(2-메톡시-페리딘-3-일)-6,7-디히드로-페롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **288** (99 mg, 0.17 mmol) 용액에 p-톨루엔솔폰산 모노하이드레이트 (390 mg, 2.05 mmol)과 요오드화리튬 (1.37 g, 10.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 10 시간동안 120 °C로 가열하였다. 반응을 LC/MS에 의하여 정제하여 모니터링하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 감압하에서 용매를 제거하였다. 잔유물을 2 mL DMSO 및 TFA 100 μl에 용해시켰다. 이것을 HPLC에 의하여 정제하여, 황색 고체로서 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-5-(2-하이드록시-페리딘-3-일)-6,7-디히드로-페롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **290**, TFA 염, (44.4 mg, 51%)를 얻었다: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.9 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.7 (m, 1H+ 1H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 6.6 (t, 1H), 4.8 (dd, 2H), 4.3 (d, 2H); MS: 402(M+ 1). HPLC 조건: 이동상 A는 물에 용해된 0.1% TFA이며, 이동상 b는 CH₃CN에 용해된 0.1% TFA이고; 20 분 내의 5%에서 60%까지의 농도 구배; 유속은 20 mL/min이며; 컬럼은 Phenomenex, luna 5μ, C18 (2), 150mmx21.1mm임.

실시예 291

DMF 1 ml에 용해된 (2-피페라진-1-일-에틸)-포스폰산 디메틸 에스테르 **187** (0.023 g, 0.077 mmol)의 트리플루오로아세테이트 염 용액에 디이소프로필에틸아민(33 μ L, 0.192 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 DMF 1 ml에 용해된 HATU (0.0293 g, 0.077 mmol)와 혼합되어 있는 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 **213** (0.020 g, 0.038 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 불활성 분위기하의 실온에서 3 시간동안 교반하였으며, 이때의 EtOAc에서의 TLC는 출발 물질이 완전하게 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 실리카겔 (99/1 EtOH/Et₃N) 상에 직접 도입하여, 플래시 크로마토그래피한 후, (2-{4-[9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-피페라진-1-일}-에틸)-포스폰산 디메틸 에스테르 **291** 20 mg를 얻었다.

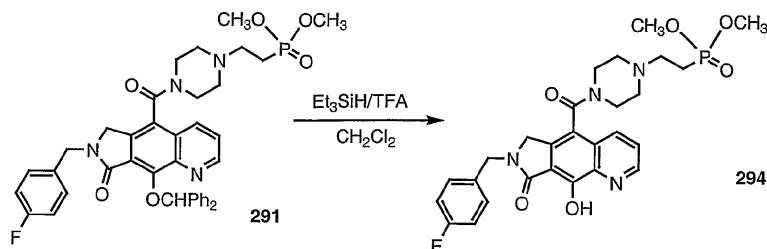
실시예 292

과량의 트리메틸실릴 브로마이드 (TMSBr, 0.015 g, 0.1 mmol)를 CH₂Cl₂ 1 mL에 용해된 (2-{4-[9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-피페라진-1-일}-에틸)-포스폰산 디메틸 에스테르 **291**에 첨가하였다. 실온(rt)에서 16 시간동안 교반한 후, 진공에서 휘발성 물질을 제거하고, 잔유물을 Et₂O와 함께 분쇄하여, 황색 고체로서 (2-{4-[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-피페라진-1-일}-에틸)-포스폰산 **292** (12 mg, 95 %)의 순수한 HBr 염을 얻었다. ¹H NMR (DMSO) δ : 8.95 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (1H, d), 8.35 (bm, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.4-7.32 (bm, 2H), 7.15 (t, 2H), 4.85 (bm, 1H) 4.45 (bm, 2H) 2.04 (bm, 2H); ³¹P NMR(DMSO) δ 19.9; MS: 529 (M+ H).

실시예 293

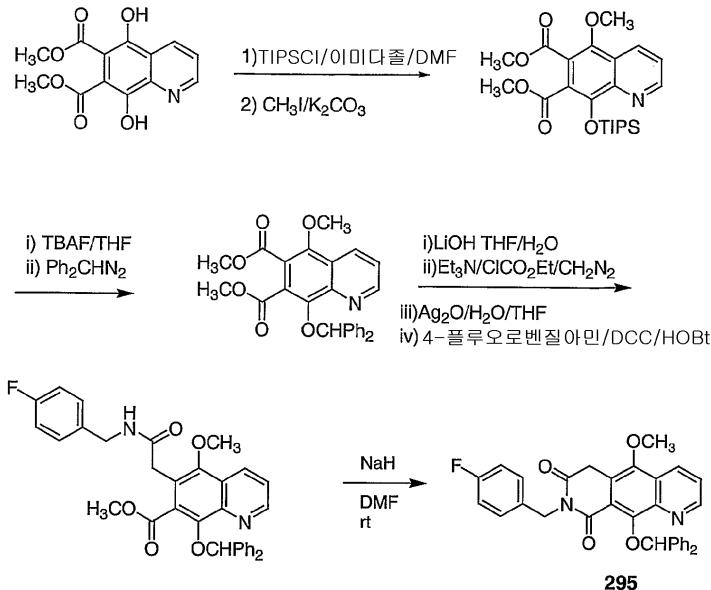
실온에서 CH₂Cl₂ 1 ml에 용해된 2-{(2-{4-[9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-피페라진-1-일}-에틸)-페녹시-포스피노일옥시}-프로피온산 에틸 에스테르 **223** (15 mg, 0.017 mmol) 용액에 과량의 TFA (10 μ L, 0.085 mmol)과 트리에틸실란 (30 μ L, 0.17 mmol)를 첨가하였다. LC/MS에 의하여 모니터링하면서 반응물을 N₂ 하에서 교반하였다. 8 시간 후, 진공으로 휘발성 물질을 제거하고, 잔유물을 아세토니트릴/물의 1/1 혼합물 1 ml에 용해시켰다. 1M NaOH 50 μ L을 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다.

이 때, 생성물을 역상 HPLC 상에 직접 도입하여, 동결건조 후, 트리플루오로아세테이트 염으로서 2-[(2-{4-[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-파롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-피페라진-1-일}-에틸)-하이드록시-포스피노일옥시]-프로피온산 **293** (5 mg, 39%)을 얻었다. ^1H NMR (D_2O) δ : 9.10 (d, 1H), 8.95–8.72 (bm, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.20–7.3 (bm, 2H), 6.92–7.08 (bs, 2H), 4.65–4.25 (m, 4H), 3.78–3.65 (bs, 1H), 3.62–3.10 (bm, 9H), 2.75 (d, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.35 (d, 3H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 19.5; MS: 629 ($\text{M} + \text{H}$).



실시예 294

CH_2Cl_2 1 mL에 용해된 (2-{4-[9-벤즈히드릴옥시]-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-페페라진-1-일}-에틸)-포스폰산 디메틸 에스테르 **291** (5 mg, 0.0069 mmol)에 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (6 μL , 0.035 mmol)와 트리에틸실란 (12 μL , 0.07 mmol)를 첨가하였다. 2 시간 후, 진공으로 휘발성 반응 성분을 제거하고, 잔유물을 디에틸 에테르로 세척하여, 트리플루오로아세테이트 염으로서 (2-{4-[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-페페라진-1-일}-에틸)-포스폰산 **294** (4.5 mg, 97%)를 얻었다: ^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.90 (d, 0.7H), 8.74 (d, 0.3H), 8.45 (d, 0.3H), 8.31 (d, 0.7H), 7.75 (dd, 0.7H), 7.55 (dd, 0.3H), 7.40 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62–3.40 (bs, 2H), 3.12 (bs, 2H), 2.45–2.30 (m, 2H); ^{19}F NMR (CD_3OD) δ –78, –127; ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 29; MS: 556 ($M+H$).



실시예 295

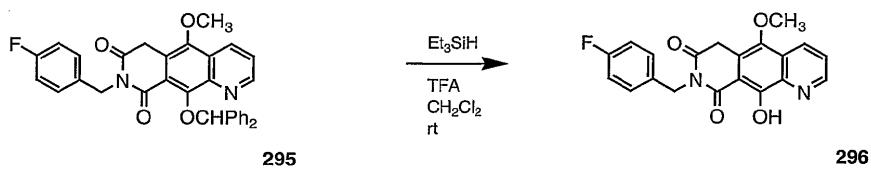
이미다졸 (0.74 g, 10.8 mmol)과 클로로트리이소프로필실란 (TIPSC1, 1.15 g, 6.0 mmol)을 DMF 20 mL에 용해된 5,8-디하이드록시-퀴놀린-6,7-디카르복시산 디메틸 에스테르 ("Oguchi, S. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 1974, 47, 1291"의 방법에 의하여 제조, 1.5g, 5.4 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 48 시간동안 교반한 후, 반응물을 메틸 t-부틸 에테르 0.5 L와 포화 LiCl 수용액 150 mL 사이에서 분할하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발에 의하여 용매를 제거하였다. 잔유물 (1.4 g, 3.2 mmol)을 25 mL DMF에 재용해시키고, K_2CO_3 (0.66 g, 4.8

mmol)에 이어서 요오드화메틸(MeI, 0.6g, 4.8mL)로 실온에서 처리하였다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 농축하고, 상기 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(4/1 헥산/에틸 아세테이트)용 실리카겔 상에 도입시켜 정제하여, 5-메톡시-8-트리이소프로필실라닐옥시-퀴놀린-6,7-디카르복시산 디메틸 에스테르 (1.4 g, 전체 수율 59 %)를 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.85 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.45 (septet, 3H), 1.05 (d, 9H); MS: 448 ($M + H$).

THF (4 ml)에 용해된 TBAF의 1 M 용액을 건조 THF 20 mL에 용해된 5-메톡시-8-트리이소프로필실라닐옥시-퀴놀린-6,7-디카르복시산 디메틸 에스테르 (0.85 g, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였으며, 이 때, 상기 반응 혼합물을 농축하고, 잔유물을 100 mL 디에틸 에테르에 녹이고, 1N HCl 25mL에 이어서 포화 NaCl 수용액 25 mL로 세척하였다. 유기층을 농축하고, 잔유물을 디클로로에탄 40 mL에 용해시켰다. 디페닐디아조메탄 (0.7g, 3.8 mmol)을 첨가하고, 반응 온도를 24 시간동안 70 °C로 올렸다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔유물을 실리카겔 (1/1 헥산/EtOAc) 상에서 크로마토그래피하여, 8-벤즈히드릴옥시-5-메톡시-퀴놀린-6,7-디카르복시산 디메틸 에스테르 (0.8 g, 전체 수율 61 %)을 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.85 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); MS: 480 ($\text{M} + \text{Na}$).

수산화리튬 (LiOH, 0.07 g, 2.95 mmol)을 3/1 THF/H₂O 1 mL에 용해된 8-벤즈히드릴옥시-5-메톡시-퀴놀린-6,7-디카르복시산 디메틸 에스테르 (0.27 g, 0.59 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 45 °C로 가열하고, 24 시간 후, 반응물을 디클로로메탄 50 mL으로 희석하고, 0.1M HCl 1 mL으로 산성화시켰다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여, 오일 180 mg을 얻었으며, 이를 THF 5 mL, 트리에틸아민 (0.168 g, 1.2 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트 (0.064 g, 0.6 mmol)에 용해시켰다. 2 시간 후, 반응물을 디에틸 에테르로 희석하고, 소금물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 유기층을 건조제에서 따라 내었다. 에테르 층을 0 °C로 냉각시키고, 디에틸 에테르 (4 mL, ca. 1.2 mmol)에 용해된 ca. 0.3 M 디아조메탄 용액을 점적하였다. 24 시간 동안 교반하여 디아조화(diazotization)시킨 후, 회전 증발에 의하여 과량의 디아조메탄과 함께 에테르 층을 제거하였다. 얻어진 잔유물을 1/1THF/물 4 mL에 용해시키고, 산화은 (I) (0.035 g, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4 시간동안 60 °C로 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc 50 mL로 희석하고, 1N HCl 10 mL으로 산성화시켰다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 그리고 나서, 얻어진 잔유물을 THF 2 mL에 녹이고, 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt, 0.08 g, 0.6 mmol), 디시클로헥실카보디이미드 (DCC, 0.12 g, 0.6 mmol) 및 4-플루오로벤질아민 (0.07 g, 0.6 mmol)으로 처리하였다. 16 시간 후, 반응물을 실리카겔 (100 % 디에틸 에테르) 상의 크로마토그래피에 직접 도입하여, 8-벤즈히드릴옥시-6-[(4-플루오로-벤질카바모일)-메틸]-5-메톡시-퀴놀린-7-카르복시산 메틸 에스테르 (0.12 g, 전체 수율 38 %)을 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.85 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.60–6.8 (cm, 12H), 6.15 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.54 (t, 1H); MS: 587 (M+Na).

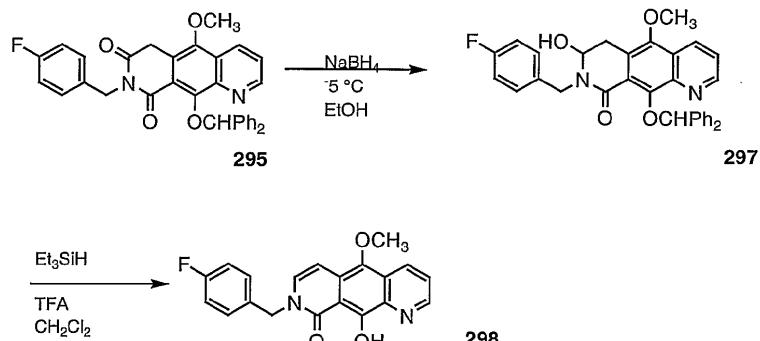
60 % 소듐 하이드라이드 (NaH) 미네랄 오일 분산물 (0.002 g, 0.06 mmol)을 무수 DMF 1 mL에 용해된 8-벤즈히드릴 옥시-6-[4-(플루오로-벤질카바모일)-메틸]-5-메톡시-퀴놀린-7-카르복시산 메틸 에스테르 (0.020 g, 0.04 mmol) 용액에 첨가하였다. 얻어진 인디고 색조의 용액을 실온에서 30 분간 교반한 후, 디에틸 에테르 (50 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl 수용액 (25 mL)으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발에 의하여 용매를 제거하였다. 잔기를 실리카겔 크로마토그래피 (1/1 헥산/디에틸 에테르에 이어서 100% MeOH 으로 생성물 분획을 용출시킴)하여, 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-10-메톡시-5H-1,7-디아자-안트라센-6,8-디온 **295** (9 mg, 48 %)를 얻었다.



실시예 296

CH_2Cl_2 1 mL에 용해된 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-10-메톡시-5H-1,7-디아자-안트라센-6,8-디온 295 (6 mg, 0.01 mmol)를 0.1 mL 트리플루오로아세트산과 0.05 mL 트리에틸실란으로 처리하였다. 1 시간 후, 휘발성 물질을 제거하고, 생성물을 디에틸 에테르와 함께 분쇄하여 정제하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-10-메톡시-

5H-1,7-디아자-안트라센-6,8-디온 **296** (5 mg, 62 %)의 트리플루오로아세테이트 염을 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.98 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 5.2 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.95 (s, 3H); MS: 367 ($M + \text{Na}$).

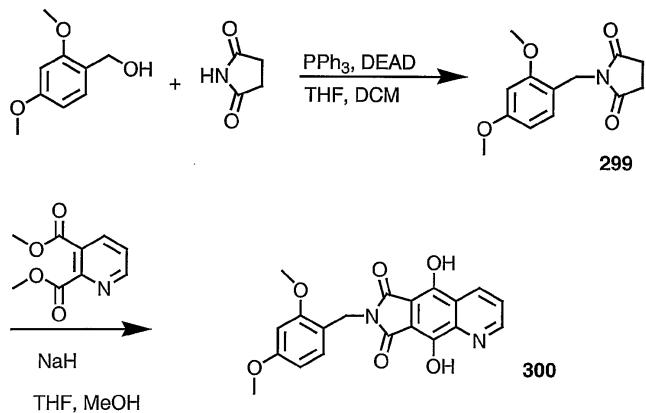


실시예 297

소듐 보로하이드라이드(NaBH_4 , 0.021 g, 0.56 mmol)을 -5°C 에서 EtOH 1 mL에 용해된 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-10-메톡시-5H-1,7-디아자-안트라센-6,8-디온 **295** (30 mg, 0.056 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 저온에서 2 시간동안 교반한 후, 반응물을 CH_2Cl_2 (25 mL)로 희석하고, 포화 소듐 비카보네이트 수용액 10 mL으로 세척하였다. 그리고 나서, 수성층을 25 mL 분량의 CH_2Cl_2 로 두 번 세척하고, 결합된 유기층을 소금물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 환원 산물을 실리카겔 (100% Et_2O)로 정제하여, 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-10-메톡시-5H-1,7-디아자-안트라센-6-하이드록시, 8-온 **297** 6 mg를 얻었다.

실시예 298

9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-10-메톡시-5H-1,7-디아자-안트라센-6-하이드록시, 8-온 **297** (6 mg, 0.01 mmol)을 CH_2Cl_2 1 mL에 녹이고, 트리플루오로아세트산 0.1 mL과 트리에틸실란 0.1 mL으로 처리하였다. 1 시간 후, 휘발성 물질을 제거하고, 생성물을 디에틸 에테르와 함께 분쇄하여 정제하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-10-메톡시-7H-1,7-디아자-안트라센-8-온 **298** (2 mg, 38 %)의 트리플루오로아세테이트 염을 얻었다. ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.35 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS: 351 ($M + \text{H}$).



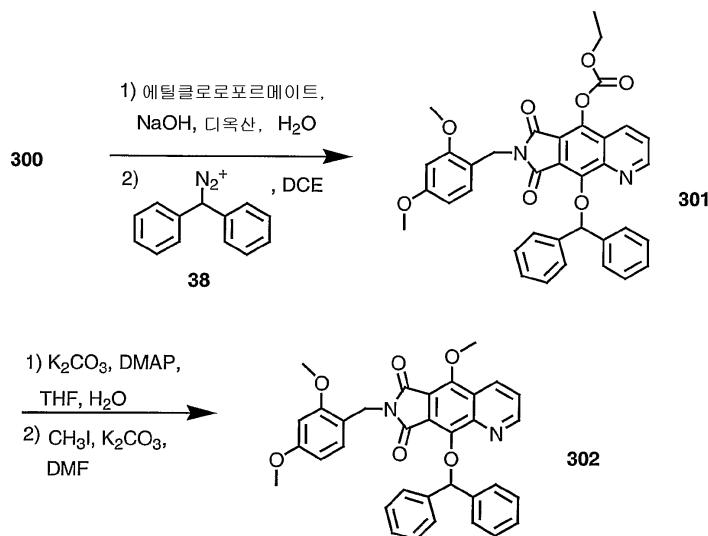
실시예 299

테트라하이드로푸란 (25 ml)에 용해된 피롤리딘-2,5-디온 (숙신이미드, 1.2 g, 12.2 mmol)과 2,4-디메톡시벤질-알코올 (4.3 g, 25.6 mmol)에 트리페닐포스핀 (6.4 g, 24.4 mmol)을 첨가하였다. 0°C 로 냉각시킨 후, 디에틸아지도디카르복실레이트 (DEAD, 4.25 g, 24.4 mmol)를 반응 혼합물에 적가하였다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 하룻밤

동안 교반하면서 실온에 두었다. 진공에서 농축 후, (1:1) 헥산/에테르 용액 100 ml를 첨가하고, 이 혼합물을 하룻밤동안 0 °C에 두었다. 얻어진 고체 침전물을 걸러 버리고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 얻어진 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (3/1-에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여, 1-(2, 4-디메톡시-벤질)-피롤리딘-2,5-디온 **299** (1.4 g, 5.6 mmol, 46 %)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.07 (d, 1H), 6.38 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.62 (s, 4H).

실시예 300

테트라하이드로푸란 (60 ml)과 메탄올 (7.0 ml)에 용해된 피리딘-2,3-디카르복시산 디메틸 에스테르 (1.13 g, 5.8 mmol)와 1-(2,4-디메톡시-벤질)-피롤리딘-2,5-디온 **299** (1.4 g, 5.6 mmol)에 미네랄 오일에서의 용해된 소듐 하이드라이드 (NaH, 492 mg, 12.3 mmol)의 60% 분산물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C로 가온하고, 하룻밤동안 교반하면서 80 °C에 두었다. 반응 혼합물을 얼음조에 넣고, 1M HCl로 pH 4로 적정하였다. 에테르 200 ml를 첨가하고, 예과하여 생성된 황색 고체를 수집하였다. 고체를 에테르로 두 번, 물로 두 번 세척하고, 가열하면서 고 진공하에서 건조시켜, 7-(2,4-디메톡시-벤질)-5,9-디하이드록시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 **300** (1.1 g, 52 %)을 얻었다. ¹H NMR (d-DMSO) δ 10.8 (broad, 2H), 9.0 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 3H). MS: 382.1(M+ 1)



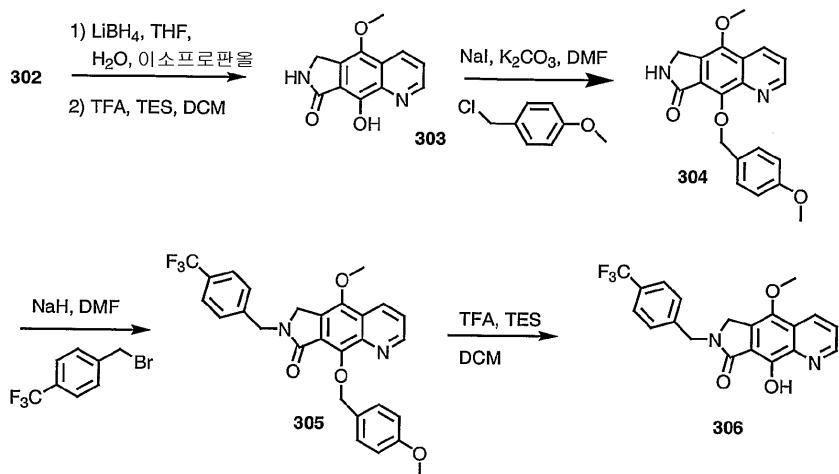
실시예 301

7-(2,4-디메톡시-벤질)-5,9-디하이드록시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 **300** (1.1 g, 2.9 mmol)을 디옥산 (14.5 ml)과 H₂O (9.7 ml)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 이 반응 혼합물에 1.0 M NaOH (5.8 ml, 5.8 mmol)를 첨가하 후, 에틸클로로포르메이트 (347.3 mg, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 0 °C에서 30 분간 교반 후, 디옥산 (10 ml)과 에틸클로로포르메이트 (51 mg, 0.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0 °C에서 30 분간 더 교반하였다. 아세트산 (0.6 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 식히고, 진공에서 농축하였다. 조 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석하고, 5 % 시트르산 (수용액)으로 한 번, 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 생성된 잔유물을 1,2-디클로로에탄 (30 ml)에 용해시키고, 디페닐-메탄디아조늄 **38** (디페닐디아조메탄, 1.1 g, 5.6 mmol)를 첨가하였다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 디클로로메탄으로 회석한 후, 반응 생성물을 물로 한 번, 소금물로 한 번 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (1/1-헥산/에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여, 탄산 9-벤즈히드릴옥시-7-(2,4-디메톡시-벤질)-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 에틸 에스테르 **301** (1.2 g, 1.9 mmol, 66 %)를 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.91 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, 4H), 7.15 (m, 6H), 7.0 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.31 (t, 3H). MS: 641.2 (M+ 23).

실시예 302

탄산칼륨 (2.6 g, 19.0 mmol)과 N,N-디메틸-아미노피리딘 (DMAP, 0.464 g, 3.8 mmol)을 테트라하이드로푸란 (40 ml)에 용해된 탄산 9-벤즈히드릴옥시-7-(2,4-디메톡시-벤질)-6,8-디옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-

일 에스테르 에틸 에스테르 **301** (1.2 g, 1.9 mmol)에 첨가하고, 물 (20 ml)을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤동안 교반 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 이것을 5% 시트르산 (수용액)으로 두 번, 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔유물을 디메틸포름아미드 (10 ml)에 녹였다. 이 반응 혼합물에 탄산칼륨 (1.24 g, 9.0 mmol)과 요오도메탄 (요오드화메틸, MeI, 2.55 g, 18.0 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤동안 교반 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 5% 시트르산으로 두 번, 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 진공에서 농축하여, 9-벤즈히드릴옥시-7-(2, 4-디메톡시-벤질)-5-메톡시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 **302**(1.1 g, 1.9 mmol, 100%)를 얻었다. ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.16 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.54 (d, 4H), 7.16 (m, 6H), 6.82 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). MS: 583.2 ($M+ 23$).



실시예 303

9-벤즈히드릴옥시-7-(2,4-디메톡시-벤질)-5-메톡시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 **302** (500 mg, 0.89 mmol)을 테트라하이드로푸란 (6.0 ml), 물 (1.2 ml) 및 이소프로판올 (2.4 ml)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 그리고 나서, 리튬 보로하이드라이드 (LiBH_4 , 96.9 mg, 4.45 mmol)를 첨가하고, 열음조에서 반응 혼합물을 제거하고, 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 아세트산 (0.5 ml)으로 식힌 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 진공에서 농축하였다. 얻어진 잔유물을 디클로로메탄 (9.2 ml)과 트리에틸실란 (1.8 ml)에 용해시키고, 0 °C로 냉각하였다. 트리플루오로아세트산 (3.6 ml)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 얻어진 잔유물을 트리플루오로아세트산 (10 ml)과 트리에틸실란 (2 ml)에 재용해시켰다. 그리고 나서, 이것을 75 °C로 가온하고, 75 °C에서 2 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, (1:1) 톨루엔/테트라하이드로푸란 용액과 함께 3 번 공비시켰다. 생성된 잔유물을 (3:1) 헥산/에테르 혼합물과 함께 3 번 분쇄하였다. 여과 깔때기와 반응 플라스크에 남아있는 고체를 메탄올에 녹이고, 조합시키고, 진공에서 농축하여, 9-하이드록시-5-메톡시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **303** (240 mg, 113%)을 얻었다. ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.84 (dd, 1H), 8.58 (broad, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.60 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). MS: 231.1($M+ 1$).

실시예 304

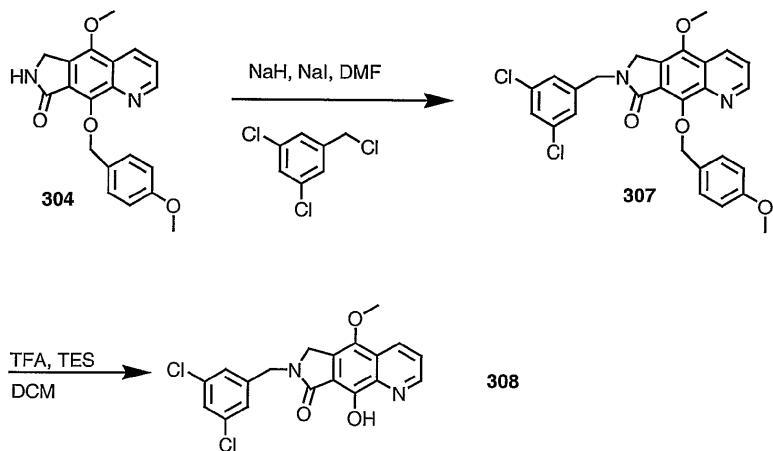
탄산칼륨 (60.1 mg, 0.435 mmol), 4-메톡시벤질클로라이드 (41 mg, 0.26 mmol) 및 요오드화나트륨 (6.3 mg, 0.043 mmol)을 디메틸포름아미드 8 (0.4 ml)에 용해된 9-하이드록시-5-메톡시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **303** (20 mg, 0.087 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C로 가온하고, 60 °C에서 한 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각한 후, 아세트산 (0.06 ml)을 첨가하고, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔유물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 5% 시트르산으로 한 번, 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (9/1-디클로로메탄/메탄올)로 정제하여, 5-메톡시-9-(4-메톡시-벤질옥시)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **304** (16 mg, 0.046 mmol, 53 %)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.0 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.50 (broad, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.72 (s, 3H). MS: 351.1 ($M+ 1$).

실시예 305

5-메톡시-9-(4-메톡시-벤질옥시)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **304** (25.4 mg, 0.073 mmol)을 디메틸포름아미드 (0.4 ml)에 용해시키고, 0 °C로 냉각하였다. 소듐 하이드라이드 (3.6 mg, 0.095 mmol)를 첨가한 후, 0 °C에서 5 분간 교반하였다. 4-트리플루오로메틸-벤질브로마이드 (21.0 mg, 0.088 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 5 분간 교반하면서 실온에 두었다. 이것을 0 °C로 냉각하고, 아세트산 (0.030 ml)으로 식히고, 진공에서 농축하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 두 번. 소금물로 한 번 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (99/1-에틸 아세테이트/아세트산)에 의하여 정제하여, 5-메톡시-9-(4-메톡시-벤질옥시)-7-(4-트리플루오로메틸-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **305** (13 mg, 0.026 mmol, 35 %)를 얻었따. ^1H NMR δ 9.15 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS: 509.2 (M+ 1).

실시예 306

디클로로메탄 (0.200 ml)에 용해된 5-메톡시-9-(4-메톡시-벤질옥시)-7-(4-트리플루오로메틸-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **305** (13 mg, 0.026 mmol)에 트리에틸실란 (TES, 0.05 ml)과 트리플루오로아세트산 (TFA, 0.100 ml)을 첨가하였다. 실온에서 15 분간 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여, (1:1) 테트라히드로푸란/톨루엔 혼합물과 함께 세 번 공비시켰다. 그리고 나서, 얻어진 잔유물을 (3:1) 헥산/에테르 혼합물과 함께 세 번 분쇄하여, 9-하이드록시-5-메톡시-7-(4-트리플루오로메틸-벤질)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **306** (7 mg, 0.014 mmol, 54 %)을 얻었다. ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.0 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). ^{19}F NMR -63, -76.2. MS: 389.1 (M+ 1).



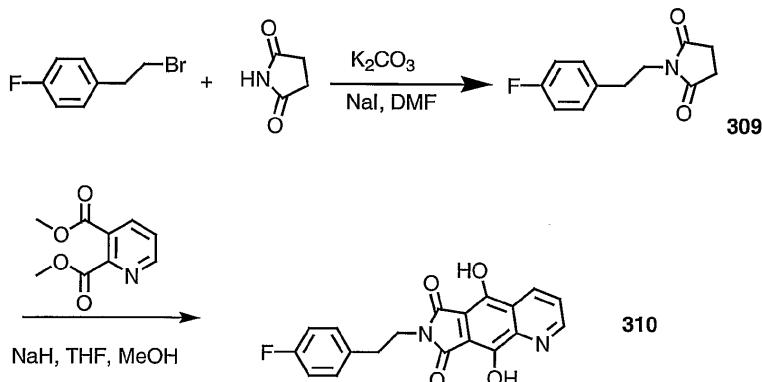
실시예 307

5-메톡시-9-(4-메톡시-벤질옥시)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **304** (17 mg, 0.049 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.3 ml)에 녹이고, 0 °C로 냉각하였다. 소듐 하이드라이드 (2.5 mg, 0.064 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 0 °C에서 5 분간 교반하였다. 그리고 나서, 3,5-디클로로벤질클로라이드 (11.5 mg, 0.059 mmol)와 촉매량의 요오드화나트륨을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 30 분간 교반하였다. 그리고 나서, 0 °C로 냉각하고, 아세트산 (0.030 ml)으로 산성화시키고, 진공에서 농축하였다. 얻어진 잔유물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (99/1-에틸 아세테이트/아세트산)로 정제하여, 7-(3,5-디클로로-벤질)-5-메톡시-9-(4-메톡시-벤질옥시)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **307** (7 mg, 40%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.0 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.80 (d, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). MS: 509.1 (M+ 1).

실시예 308

실시예 306에 기재되 프로토콜과 유사한 방법으로, 7-(3,5-디클로로-벤질)-5-메톡시-9-(4-메톡시-벤질옥시)-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **307** (17 mg, 0.049 mmol)을 탈보호시켜서, 7-(3,5-디클로로-벤질)-9-하이드

록시-5-메톡시-6,7-디하드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **308** (10 mg, 0.020 mmol, 41%)을 얻었다. ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.0 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.20 (m, 3H) 4.75 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.0 (s, 3H). ^{19}F -76. MS: 390.1 ($M+1$).

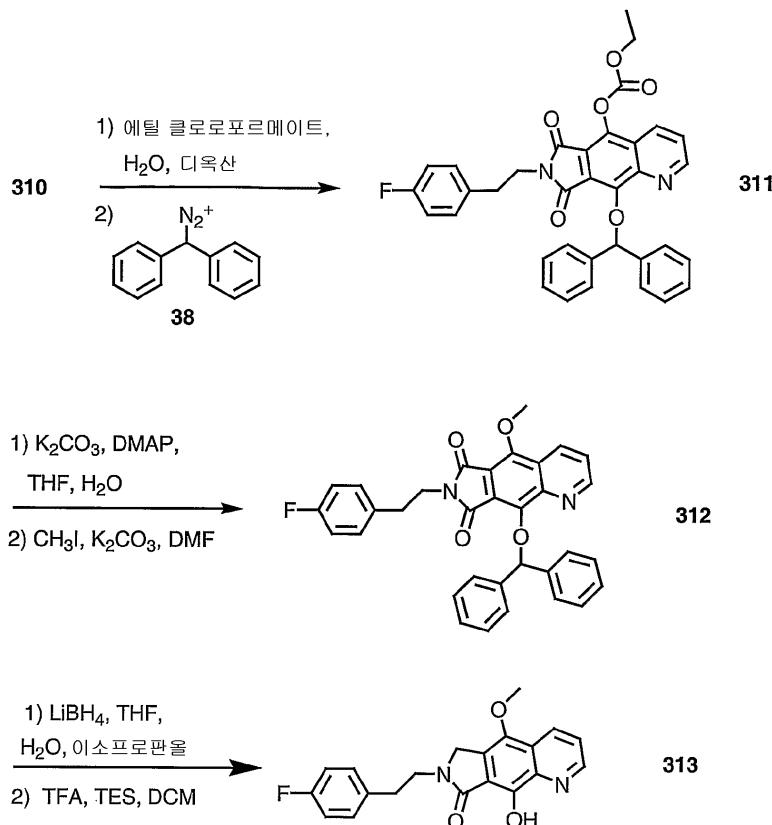


실시예 309

디메틸포름아미드 (15 ml)에 용해된 피롤리딘-2,5-디온 (숙신이미드, 733.3 mg, 7.4 mmol)과 1-(2-브로모-에틸)-4-플루오로-벤젠 (587 mg, 3.7 mmol) 용액에 탄산칼륨 (2.0 g, 14.8 mmol)과 요오드화나트륨 (277 mg, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C 로 가온하고, 교반하면서 하룻밤동안 60°C 에 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축하였다. 농축물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 소듐 비카보네이트 수용액으로 두 번, 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 실리카겔 크로마토그래피 (100% 에틸아세테이트)로 정제하여, 고체형태의 1-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피롤리딘-2,5-디온 **309** (570 mg, 2.6 mmol, 70%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.14 (m, 2H), 6.94 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.63 (s, 4H).

실시예 310

테트라하이드로푸란 (12.0 ml)과 메탄올 (1.4 ml)에 용해된 피리딘-2,3-디카르복시산 디메틸 에스테르 (261.6 mg, 1.34 mmol)과 1-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피롤리딘-2,5-디온 **309** (270 mg, 1.22 mmol)에 미네랄 오일(108 mg, 2.7 mmol)에 분산된 소듐 하이드라이드의 60% 분산물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C 로 가온하고, 하룻밤동안 교반하면서 80°C 에 두었다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 얼음조에 넣고, 1 M HCl를 사용하여 pH 4로 적정하였다. 그리고 나서, 디에틸에테르 200 ml를 첨가하고, 여과에 의하여 생성된 황색 고체를 수집하였다. 고체를 에테르로 두 번, 물로 두 번 세척하고, 가열하면서 고 진공 하에서 건조시켜, 7-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-5,9-디하이드록시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 **310** (250 mg, 0.71 mmol, 58%)을 얻었다. ^1H NMR ($d\text{-DMSO}$) δ 10.7 (broad, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.86 (t, 2H). MS: 353.1 ($M+1$).



실시예 311

7-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-5,9-디하이드록시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 **310** (250 mg, 0.71 mmol)를 디옥산 (3.6 ml)과 H_2O (2.4 ml)에 녹이고, 0 °C로 냉각하였다. 1.0 M NaOH (1.42 ml, 1.42 mmol)과 에틸클로로포르메이트 (84.6 mg, 0.78 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 0 °C에서 4 시간동안 교반하였다. 아세트산 (0.6 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 식히고, 진공에서 농축하였다. 조 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 5% 시트르산 (수용액)으로 한 번, 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 얻어진 잔유물을 1,2-디클로로에탄 (4.0 ml)에 용해시키고, 여기에 디페닐-메탄디아조늄 **38** (252 mg, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 디클로메탄으로 희석시킨 후, 반응 혼합물을 물로 한 번, 소금물로 한 번 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 그리고 나서, 실리카겔 크로마토그래피 (1/1 - 헥산/에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여, 탄산 9-벤즈히드릴옥시-7-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-6,8-디옥소-7,8-디하드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **311** (251 mg, 0.425 mmol, 65%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (d-DMSO) δ 9.19 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.20 (m, 8H), 7.02 (t, 2H), 4.24 (q, 2H), 3.79 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 1.25 (t, 3H). MS: 599.2 ($M+ 23$).

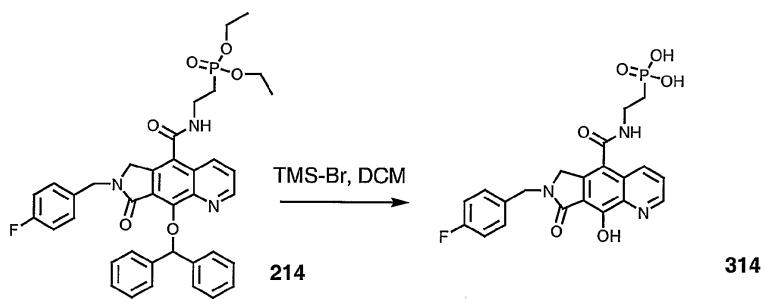
실시예 312

테트라하이드로푸란 (0.50 ml)과 물 (0.25 ml)에 용해된 탄산 9-벤즈히드릴옥시-7-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-6,8-디옥소-7,8-디하드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-일 에스테르 **311** (140 mg, 0.24 mmol)에 탄산칼륨 (345.4 mg, 2.5 mmol)과 N,N-디메틸-아미노피리딘 (DMAP, 29.3 mg, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 그리고 나서, 그것을 5% 시트르산 (수용액)으로 두 번, 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 얻어진 잔유물을 디메틸포름아미드 (3.0 ml)에 녹였다. 이 용액에 탄산칼륨 (179 mg, 1.3 mmol)과 요오도메탄 (319 mg, 2.6 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 그리고 나서, 그것을 5% 시트르산으로 두 번, 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 진공에서 농축하여, 9-벤즈히드릴옥시-7-[2-(4-플루오로-페닐)-

에틸]-5-메톡시-파롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 **312** (130 mg, 0.24 mmol, 100%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.16 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.20 (m, 8H), 7.0 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (t, 2H), 2.91 (t, 2H). MS: 555.2 ($M+ 23$).

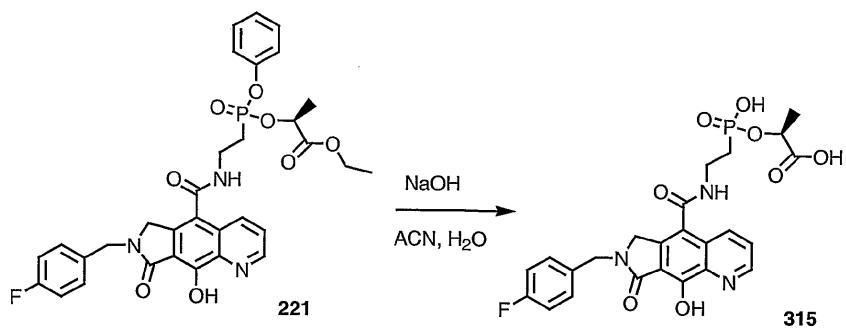
실시예 313

9-벤즈히드릴옥시-7-(2,4-디메톡시-벤질)-5-메톡시-피롤로[3,4-g]퀴놀린-6,8-디온 **312** (130 mg, 0.24 mmol)를 테트라하이드로푸란 (1.6 ml), 물 (0.64 ml) 및 이소프로판올 (0.32 ml)에 녹이고, 0 °C로 냉각하였다. 그리고 나서, 리튬 보로하이드라이드 (26.6 mg, 1.22 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 얼음조에서 제거하고, 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 아세트산 (0.12 ml)으로 식힌 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석하였다. 그리고 나서, 이것을 물로 두 번, 소금물로 한 번 세척하고, 진공에서 농축하였다. 얻어진 잔유물을 디클로로메탄 (1.2 ml)과 트리에틸실란 (0.6 ml)과 트리플루오로아세트산 (3.6 ml)에 용해시켰다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 그리고 나서, 혼합물을 진공에서 농축하고, (1:1) 틀루엔/테트라하이드로푸란 용액과 함께 세 번 공비시켰다. 얻어진 잔유물을 (3:1) 헥산/에테르 혼합물과 함께 세 번 분쇄하고, 여과 깔때기과 반응 플라스크에 남아있는 고체를 메탄올에 녹이고, 조합시키고, 진공에서 농축하여, 7-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-9-하이드록시-5-메톡시-6,7-디히드로-피롤로[3,4-g]퀴놀린-8-온 **313** (40 mg, 0.086 mmol, 36%)를 얻었다. ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.85 (dd, 1H), 8.648 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.06 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.95 (t, 2H). ^{19}F NMR δ 60.0, -75.6. MS: 353.1 ($\text{M}^+ + 1$).



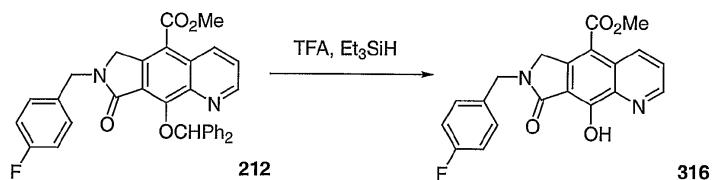
실시예 314

디클로로메탄 (0.30 ml)에 용해된 (2-{[9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-아미노}-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 **214** (16 mg, 0.023 mmol)에 트리메틸실릴브로마이드 (TMS-Br, 39 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 교반 4 시간 후, 트리메틸실릴브로마이드 (24 mg, 0.16 mmol)를 추가로 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 메탄올 (1.0 ml)로 식히고, 진공에서 농축하였다. 그리고 나서, 이것을 3 번 분쇄하고 (3/1-헥산/에테르), 플라스크와 필터에 남아있는 잔유물을 메탄올에 녹이고, 조합시키고, 진공에서 농축하였다. 잔유물을 디메틸су록사이드 (0.40 ml)에 녹이고, 유리 마개를 통하여 여과시키고, 역상 예비 HPLC에 의하여 정제하여, (2-{[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-아미노}-에틸)-포스폰산 **314** (7 mg, 0.012 mmol, 52%)를 얻었다. ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.96 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.10 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.16 (m, 2H). ^{31}P δ 25.0. ^{19}F -78.0, -116.0. MS: 460.1 (M+ 1).



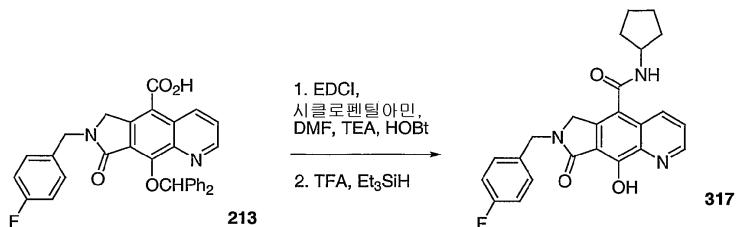
실시예 315

아세토니트릴 (0.10 ml)과 물 (0.05 ml)에 용해된 2-[[(2-{[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로 [3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-아미노}-에틸)-페녹시-포스피노일옥시]-프로파온산 에틸 에스테르 221 (15 mg, 0.024 mmol)에 1.0 M NaOH (0.072 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반하고, 0 °C로 냉각하고, 1.0 M HCl (0.1 ml)로 식혔다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 얻어진 잔유물을 디메틸су 폴사이드에 재용해시키고, 유리 마개를 통하여 여과하고, 역상 예비 HPLC로 정제하여, 2-[[(2-{[7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로 [3,4-g]퀴놀린-5-카보닐]-아미노}-에틸)-하이드록시-포스피노일옥시]-프로파온산 315 (9 mg, 0.014 mmol, 60%)를 얻었다. ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.0 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.42 (M, 2H), 7.10 (t, 2H), 4.80 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.46 (d, 3H). ^{31}P δ 27.8. ^{19}F δ -78.0, -118.0. MS: 532.1(M+ 1).



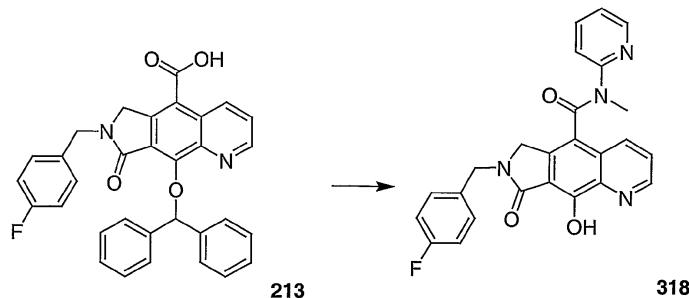
실시예 316

디클로로메탄 (1 mL)에 용해된 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 메틸 에스테르 212 (3 mg, 0.0056 mmol) 용액에 TFA (0.1 mL)과 트리에틸실란 (0.2 mL)를 첨가하였다. 실온에서 1 시간동안 계속적으로 교반하고, 진공에서 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔유물을 Et_2O /헥산에서 분쇄하여, 황색 고체로서 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 메틸 에스테르 316 (2.0 mg, 100%)를 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.5 (d, 1H), 9.0 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.0 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.0 (s, 3H); MS: 365 (M-1).

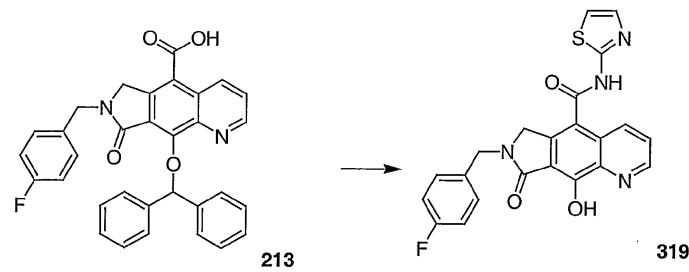


실시예 317

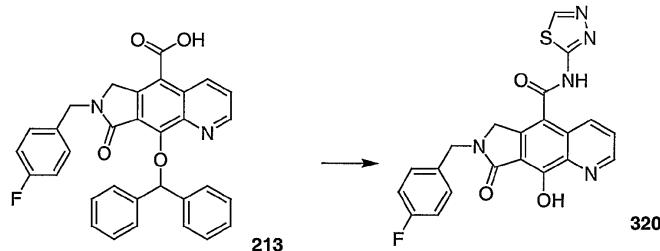
실온에서 DMF (0.5 mL)에 용해된 9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 213 (6 mg, 0.0116 mmol) 용액에 트리에틸아민 (TEA, 5 μL , 0.034 mmol), 시클로헥실아민 (2.3 μL , 0.022 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로라이드 (EDCI, 4.4 mg, 0.022 mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBr, 2.3 mg, 0.0174 mmol)를 첨가하였다. 용액을 질소 분위기 하에서 5 시간 동안 교반하고, EtOAc 로 희석하였다. 유기층을 물, 1N HCl 수용액, 포화 NaHCO_3 수용액 및 소금물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조생성물을 EtOAc /헥산을 사용하여 용출시키는 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, 보호된 최종 생성물을 얻었으며, 이를 디클로로메탄 (1 mL)에서 TFA (0.1 mL)과 트리에틸실란 (0.2 mL)으로 실온에서 1 시간동안 처리하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시키고, 잔유물을 Et_2O /헥산에서 분쇄하여, 황색 고체로서 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-페롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 시클로펜틸아미드 317 (2.6 mg, 54%)를 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.96 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.34 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.48 (m, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 6H); MS: 418 (M-1).

실시예 318

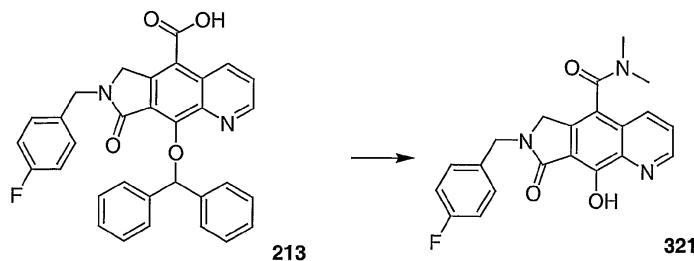
9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 **213** (0.02 g, 0.0386 mmol)을 디메틸포름아미드 0.3 mL에 용해시켰다. 여기에 2-메틸아미노페리딘 (0.0079 mL, 0.0772 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.027 mL, 0.1544 mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.03 g, 0.0772 mmol)을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 역상 HPLC (0.1% TFA, H₂O/ACN)로 정제하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산메틸-페리딘-2-일-아미드 **318** (0.0017 g, 0.003 mmol, 8%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.02 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.08 (dd, 2H), 4.94 (dd, J=15Hz, 11 Hz, 2H), 4.49 (d, J=17Hz, 1H), 4.19 (d, J=17Hz, 1H), 3.61 (s, 3H.) MS: 443 (M+ 1).

실시예 319

9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 **213** (0.02 g, 0.0386 mmol)을 디메틸포름아미드 3 mL에 용해시켰다. 여기에 2-아미노티아졸 (0.0077 mL, 0.0772 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.027 mL, 0.1544 mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.03 g, 0.0772 mmol)를 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 역상 HPLC (0.1% TFA, H₂O/ACN)로 정제하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 티아졸-2-일아미드 **319** (0.01 g, 0.023 mmol, 60%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.02 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (dd, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.67 (s, 2H). MS: 435 (M+ 1).

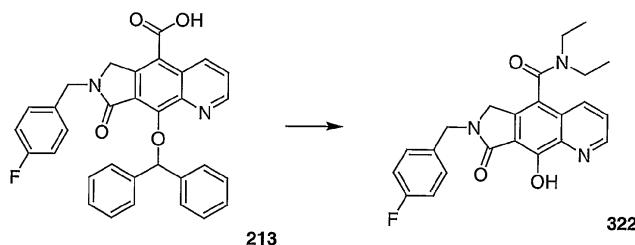
실시예 320

9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 **213** (0.02 g, 0.0386 mmol)을 디메틸포름아미드 0.3 mL에 용해시켰다. 여기에 2-아미노-1,3,4-티아디아졸 (0.0078 mL, 0.0772 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.027 mL, 0.1544 mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.03 g, 0.0772 mmol)을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 역상 HPLC (0.1% TFA, H₂O/ACN)로 정제하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산[1,3,4]티아디아졸-2-일아미드 **320** (0.0066 g, 0.015 mmol, 40%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.02 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.05 (dd, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.64 (s, 2H.) MS: 436 (M+ 1).



실시예 321

9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 **213** (0.02 g, 0.0386 mmol)을 디메틸포름아미드 0.3 mL에 용해시켰다. 여기에 디메틸아민 (2M, THF에 용해) (0.0386 mL, 0.0772 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.027 mL, 0.1544 mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.03 g, 0.0772 mmol)를 넣고, 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 역상 HPLC (0.1% TFA, H₂O/ACN)로 정제하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 디메틸아미드 **321** (0.014 g, 0.037 mmol, 97%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.07 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65 (dd, 3H), 7.03 (dd, 2H), 4.79 (dd, 2H), 4.53 (d, J=17Hz, 1H), 4.25 (d, J=17Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H.) MS: 380(M+ 1).



실시예 322

9-벤즈히드릴옥시-7-(4-플루오로-벤질)-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산 **213** (0.02g, 0.0386mmol)을 디메틸포름아미드 0.3 mL에 용해시켰다. 여기에 디에틸아민 (0.0056 mL, 0.0772 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.027 mL, 0.1544 mmol), *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.03 g, 0.0772 mmol)를 넣고, 실온에서 교반하였다. 15 시간 후, 출발 물질이 소모되었다. 역상 HPLC (0.1% TFA, H₂O/ACN)로 정제하여, 7-(4-플루오로-벤질)-9-하이드록시-8-옥소-7,8-디히드로-6H-피롤로[3,4-g]퀴놀린-5-카르복시산디에틸아미드 **322** (0.0134 g, 0.033 mmol, 86%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.07 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.07 (dd, 2H), 4.72 (dd, 2H), 4.56 (d, J=17Hz, 1H), 4.23 (d, J=17Hz, 1H), 3.66 (q, 2H), 3.11 (q, 2H), 1.35 (t, 3H), 0.965 (t, 3H.) MS: 408 (M+ 1).

실시예 323 HIV 인테그라아제 분석 (IC₅₀ 측정)

IC₅₀은 재조합 인테그라아제의 가닥 전달 활성을 50% 감소시키는 억제 농도를 의미한다.

HIV 인테그라아제 분석법은 렉티-결합 고결합능 스트렙타비딘 (Reacti-Bind High Binding Capacity Streptavidin) 코팅된 플레이트 (Pierce # 15502)에서 반응물 100 μl에서 "Hazuda 등, *Nucleic Acids Res.* (1994) 22: 1121-22"의 방법에 따라서 수행하였다. 플레이트의 웰을 PBS로 한 번 헹구었다. 그리고 나서, 각각의 웰을 Hazuda 등의 0.14 μM 이중 가닥 도너 DNA 100 μl로 1 시간동안 실온에서 코팅하였다.

코팅 후, 플레이트를 PBS로 두 번 세척하였다. 각각의 웰에 인테그라아제/완충제 혼합물 (25 mM HEPES, pH 7.3, 12.5 mM DTT, 93.75 mM NaCl, 12.5 mM MgCl₂, 1.25% 글리세롤, 0.3125 μM 인테그라아제) 80 μl를 첨가하여 도너 DNA의 3' 프로세싱을 개시하였다. 37 °C에서 30 분간 3' 프로세싱을 진행시킨 후, Hazuda 등에 따라서, 시험 화합물 10 μl와 2.5 μM 디고시게닌(digoxigenin, DIG) 표지된, 이중 가닥 표적 DNA 10 μl을 각각의 웰에 첨가하여, 37 °C에서 30 분간 가닥 전달이 진행되도록 하였다. 그리고 나서, 플레이트를 2X SSC로 5 분동안 3 번 세척하고, PBS로 한 번 헹구었다. 통합된 생성물을 검출하기 위해서, HRP-접합 항-DIG 항체(Pierce # 31468)의 1/2000 희석액 100 μl를 각각의 웰에 넣고, 1 시간동안 배양하였다. 그리고 나서, 플레이트를 PBS에 용해된 0.05% Tween-20으로 각각 5 분간 세 번 세척하였다. 신호 전개 및 증폭을 위하여, SuperSignal ELISA Femto Substrate (Pierce # 37075) 100 μl를 각각의 웰에 넣었다. 웰 당 5 초에서의 종말점 방식을 사용하는 스펙트라맥스 게미니마이크로플레이트 스펙트로포토미터 (SPECTRAmax GEMINI Microplate Spectrophotometer)에서의 425 nm에서 즉시 화학발광(상대적 광 단위로서)을 읽었다. IC₅₀ 측정을 위하여, 1/2.2 희석 계열의 시험 화합물의 8 개의 농축물을 사용하였다. 표 1-5의 화합물을 포함하여, 본 발명의 화합물 중 일부는 약 10 μM 이하의 가닥 전달 IC₅₀ 값을 나타내었다.

실시예 324 항-HIV 분석 (EC₅₀ 측정)

EC₅₀ (일반적으로 ED₅₀ 또는 IC₅₀이라고도 지칭됨)은 바이러스 생산의 50%, 바이러스 감염력의 50% 또는 바이러스 유발 세포 병변 효과의 50%를 억제하는 유효 농도를 의미한다.

항-HIV 분석은 96-웰 Clear Bottom Black Assay Plate (Costar # 3603) 내의 배양 배지 100 μl내에서 수행하였으며, 신호 검출을 위하여 CellTiter-GloTM 시약(Promega # G7570)을 사용하였다. MT-2 세포 (1.54x10⁴ 세포)를 m.o.i. 약 0.0025에서 야생형 바이러스로 감염시키고, 다양한 약물 농축물(연속 5 배 희석)의 존재하의 10% FBS, 2% 글루타민, 1% HEPES 및 1% 폐니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 배지 100 μl에서 5 일동안 증식시켰다. 배양 기간의 마지막에서, 분석 플레이트 내의 각각의 웰에 CellTiter-GloTM 시약 100 μl를 넣고, Wallac Victor² 1420 MultiLabel Counter를 이용하여 배양 10 분 후 화학발광 (상대적 광 단위로서)을 측정하였다. 표 1-5의 화합물을 포함하여, 본 발명의 일부 화합물은 약 10 μM 이하의 항-HIV MT2 EC₅₀ 값을 나타내었다.

실시예 325 세포 독성 분석 (CC₅₀ 측정)

화합물의 세포 독성을 측정하는데 있어서, 플레이트와 시약은 항-HIV 분석과 동일한 것을 사용하였다. 비감염 MT-2 세포 (1.54x10⁴ 세포)를 다양한 약물 농축물 (연속 3 배 희석)의 존재 하의 10% FBS, 2% 글루타민, 1% HEPES 및 1% 폐니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 배지 100 μl에서 5 일동안 증식시켰다. 배양 기간 중 마지막에, CellTiter-GloTM 시약 100 μl를 분석 플레이트 내의 각각의 웰에 넣고, Wallac Victor² 1420 MultiLabel Counter를 이용하여 배양 10 분 후 화학발광 (상대적 광 단위로서)을 측정하였다. 표 1-5의 화합물을 포함하여, 본 발명의 일부 화합물은 약 10 μM 이하의 세포 독성 MT2 CC₅₀ 값을 나타내었다.

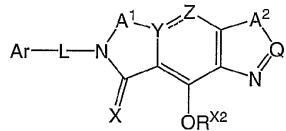
상기의 상세한 설명은 예시의 목적으로 제시된 실시예들을 이용하여 본 발명의 근본 개념을 설명하며, 본 발명의 제조 및 용도에 대하여 충분하게 기재한다. 본 발명은 본 명세서에 기재된 특정 구체예의 범위로 제한되지 않으며, 첨부된 청구의 범위의 범위 내의 모든 변형 및 그 등가물을 모두 포함한다. 이 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 통상적인 실험을 통하여 본 발명의 범위로부터 벗어남 없이 다양한 변화 및 변형이 가능하다는 것을 인식할 것이다.

본 명세서에 인용된 특허 및 특허 출원을 포함하지만 이에 한정되지 않는 모든 간행물은 각각의 간행물이 명확하고 충분하게 설명되어 있는 한 참조로서 본 명세서에 병합된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 구조식을 갖는 화합물, 및 그의 염, 용매화물, 분할된 에난티오머 및 정제된 입체이성질체:



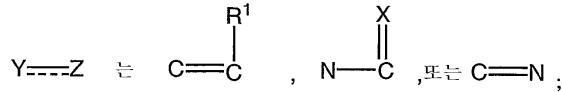
식 중:

A¹과 A²는 독립적으로

O, S, NR, C(R²)₂, CR²OR,
CR²OC(=O)R, C(=O), C(=S), CR²SR, C(=NR), C(R³)₂-C(R³)₂, C(R³)=C(R³), C(R³)₂-O,
NR-C(R³)₂, N=C(R³), N=N, SO₂-NR, C(=O)C(R³)₂, C(=O)NR, C(R³)₂-C(R³)₂-C(R³)₂,
C(R²)=C(R³)-C(R³)₂, C(R²)C(=O)NR, C(R²)C(=S)NR, C(R²)=N-C(R³)₂, C(R²)=N-NR,
및 N=C(R³)-NR

중에서 선택되고;

Q는 N, +NR, 또는 CR⁴;



L은 결합, O, S, S-S, S(=O), S(=O)₂NR, NR, N-OR, C₁₋₁₂ 알킬렌, C₁₋₁₂ 치환된 알킬렌, C₂₋₁₂ 알케닐렌, C₂₋₁₂ 치환된 알케닐렌, C₂₋₁₂ 알키닐렌, C₂₋₁₂ 치환된 알키닐렌, C(=O)NH, OC(=O)NH, NHC(=O)NH, C(=O), C(=O)NH(CH₂)_n 또는 (CH₂CH₂O)_n 중에서 선택되고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

X는 O, S, NH, NR, N-OR, N-NR₂, N-CR₂OR 및 N-CR₂NR₂ 중에서 선택되고;

Ar은 C₃₋₁₂ 카르보사이클, C₃₋₁₂ 치환된 카르보사이클, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴 중에서 선택되고

R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, -NH₂, -NH₃⁺, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺, C₁₋₈ 알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설탐, C₁₋₈ 알킬설포네이트, C₁₋₈ 알킬아미노, 4-디알킬아미노파리디늄, C₁₋₈ 알킬히드록실, C₁₋₈ 알킬티올, -SO₂R, -SO₂Ar, -SOAr, -SAr, -SO₂NR, -SOR, -CO₂R, -C(=O)NR₂, 5-7원 고리 락톤, 5-7원 고리 락톤, -CN, -N₃, -NO₂, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 트리플루오로알킬, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₃₋₁₂ 카르보사이클, C₃₋₁₂ 치환된 카르보사이클, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤�테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

단일 탄소 상에서 함께 취해질 경우, 두개의 R² 또는 두개의 R³는 스피로 고리를 형성할 수 있으며;

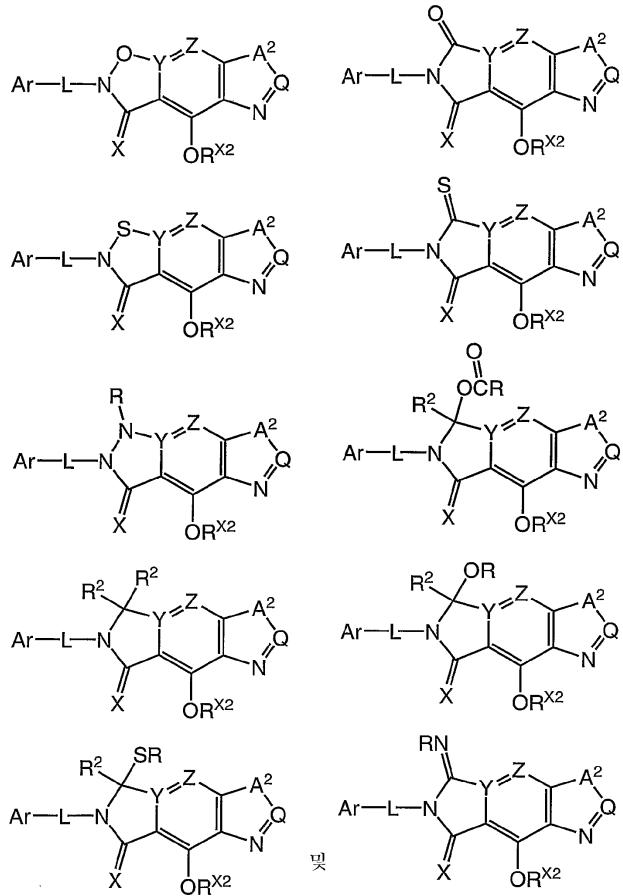
R은 독립적으로 H, C_{1~8} 알킬, C_{1~8} 치환된 알킬, C_{6~20} 아릴, C_{6~20} 치환된 아릴, C_{2~20} 헤테로아릴, 및 C_{2~20} 치환된 헤테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

R^{x2}는 독립적으로 H, C_{1~8} 알킬, C_{1~8} 치환된 알킬, C_{6~20} 아릴, C_{6~20} 치환된 아릴, C_{2~20} 헤�테로아릴, 및 C_{2~20} 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, 전구약물, 약학적으로 하용가능한 전구약물, 전구약물 부분, 보호기, 및 포스포네이트 전구약물 부분 중에서 선택됨;

단, Y=Z이 C=C(OH), X가 O, A¹이 C(=O), A²가 C(R²)=C(R³)이고, Q가 CH이면, L은 결합이 아니다.

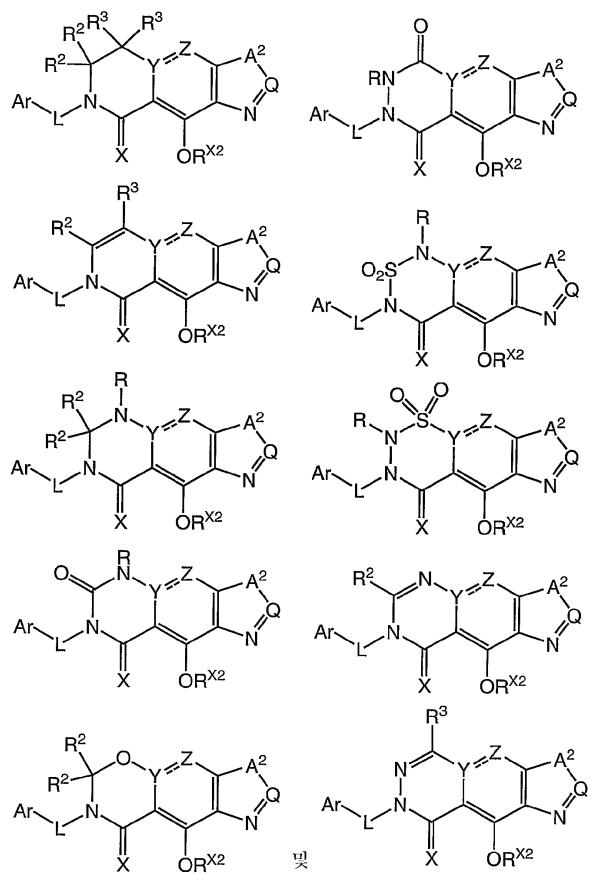
청구항 2.

제1항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물:



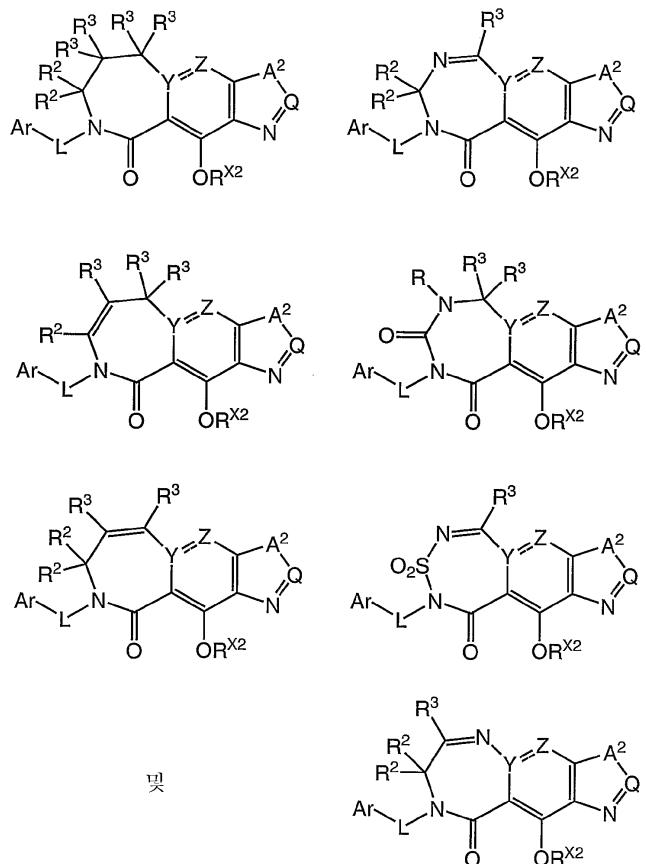
청구항 3.

제1항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물:



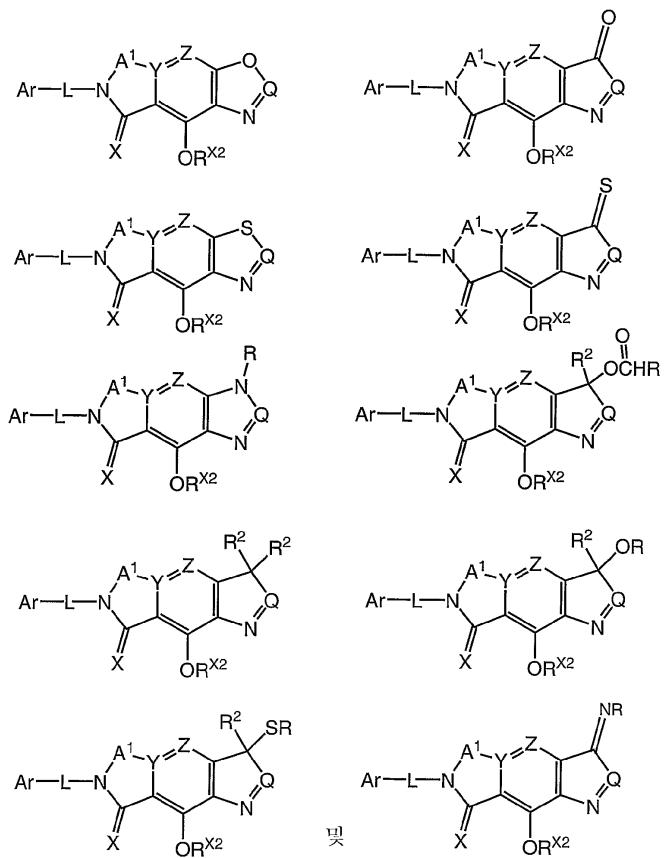
청구항 4.

제1항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물:



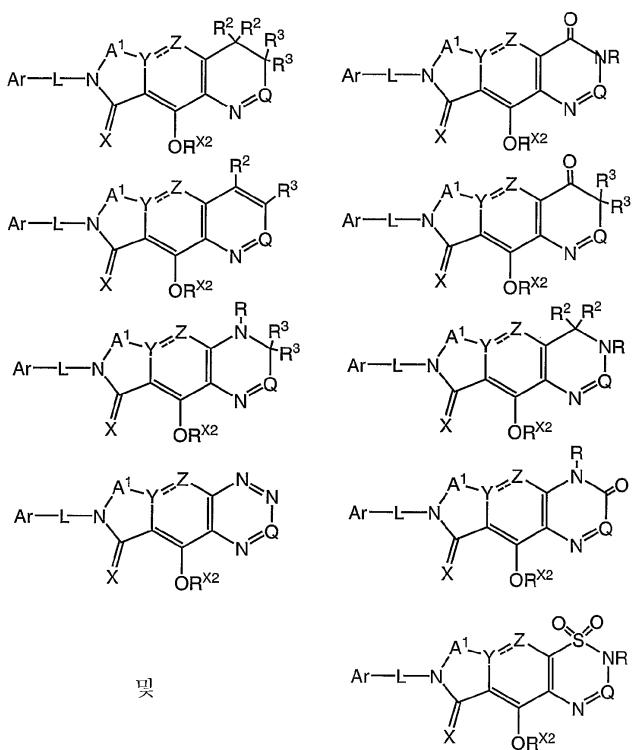
청구항 5.

제1항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물:



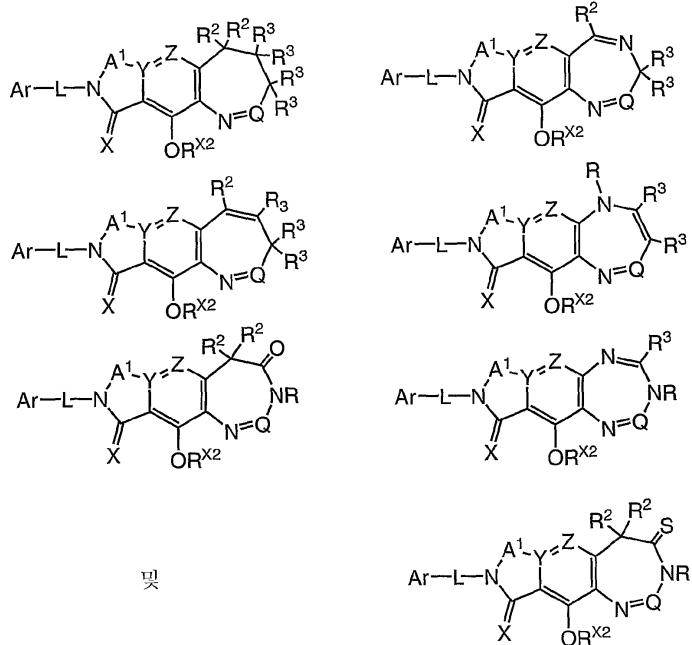
청구항 6.

제1항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물:



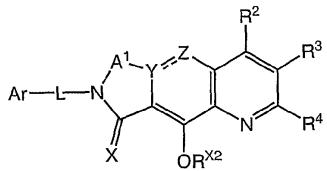
청구항 7.

제1항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물:



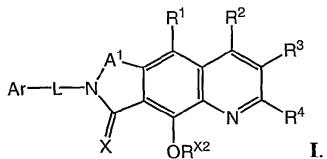
청구항 8.

제6항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물:



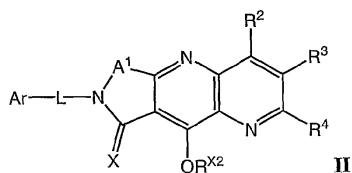
청구항 9.

제6항에 있어서, 화학식 I을 갖는 화합물:



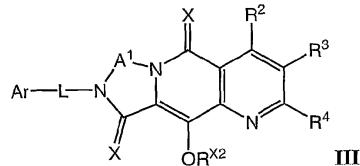
청구항 10.

제6항에 있어서, 화학식 II를 갖는 화합물:



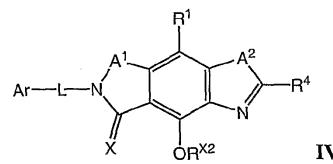
청구항 11.

제6항에 있어서, 화학식 III를 갖는 화합물:



청구항 12.

제1항에 있어서, 화학식 IV를 갖는 화합물:



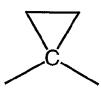
청구항 13.

제1항에 있어서, 적어도 하나의 포스포네이트기를 포함하는 화합물.

청구항 14.

제1항에 있어서, 치환된 알킬, 치환된 알킬렌, 치환된 카르보사이클, 치환된 아릴, 및 치환된 헤테로아릴이 F, Cl, Br, I, OH, -NH₂, -NH₃⁺, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺, C₁₋₈ 알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설탑, C₁₋₈ 알킬설포네이트, C₁₋₈ 알킬아미노, 4-디알킬아미노피리디늄, C₁₋₈ 알킬히드록실, C₁₋₈ 알킬티올, -SO₂R, -SO₂Ar, -SOAr, -SAr, -SO₂NR, -SOR, -CO₂R, -C(=O)NR₂, 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, -CN, -N₃, -NO₂, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 트리플루오로알킬, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₃₋₁₂ 카르보사이클, C₃₋₁₂ 치환된 카르보사이클, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤�테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트 및 전구약물 부분 중에서 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 독립적으로 치환된 것인 화합물.

청구항 15.



제1항에 있어서, A¹ o] CH₂, C(CH₃)₂, , CH₂-CH₂, C(CH₃)₂-CH₂, 또는 CH₂-CH₂-CH₂인 화합물.

청구항 16.

제9항에 있어서, X가 O; L은 CH_2 이고; Ar은 치환된 페닐인 화합물.

청구항 17.

제16항에 있어서, Ar이 4-플루오로페닐인 화합물.

청구항 18.

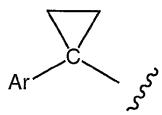
제9항에 있어서, X는 O; R^2 , R^3 , R^4 는 각각 H인 화합물.

청구항 19.

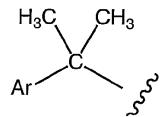
제9항에 있어서, X는 O; A^1 은 CH_2 ; Ar은 R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 H인 화합물.

청구항 20.

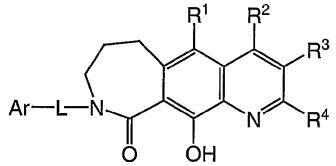
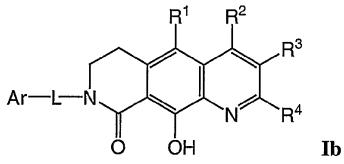
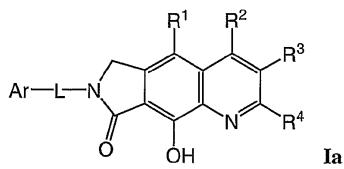
제1항에 있어서, Ar-L이 다음 구조들 중에서 선택된 것인 화합물:



및

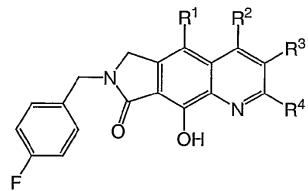
**청구항 21.**

제9항에 있어서, 화학식 Ia, Ib, 또는 Ic를 갖는 화합물:



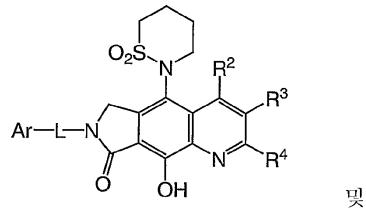
청구항 22.

제9항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물:



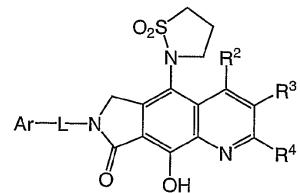
청구항 23.

제22항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물:



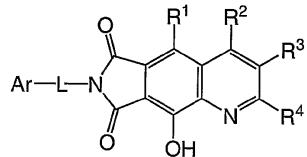
청구항 24.

제9항에 있어서, 화학식 Id를 갖는 화합물:



청구항 25.

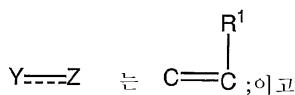
제9항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물:



단, R¹은 OH이고, R², R³, 및 R⁴는 H이고, L은 결합이 아님.

청구항 26.

제1항에 있어서,



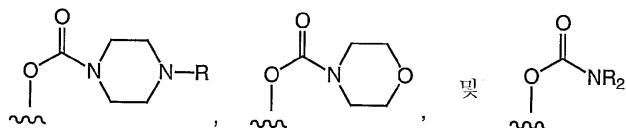
R¹은 CR₃, C(=O)NR₂, OC(=O)OR, OC(=O)NR₂, OC(=O)R, OSO₂NR₂(설파메이트), NR₂, NRSO₂R, SR, S(O)R, SO₂R 또는 SO₂NR₂(설폰아미드)인 화합물.

청구항 27.

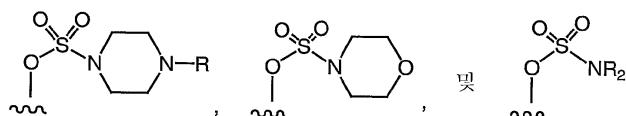
제26항에 있어서, 적어도 하나의 R이 전구약물 부분을 갖는 화합물.

청구항 28.

제1항에 있어서, R¹, R², R³, 및 R⁴ 중 적어도 하나가 다음 구조들 중에서 선택되는 화합물:

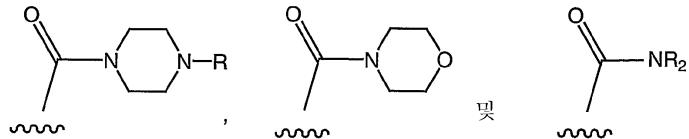
**청구항 29.**

제1항에 있어서, R¹, R², R³, 및 R⁴ 중 적어도 하나가 다음 구조들 중에서 선택되는 화합물:



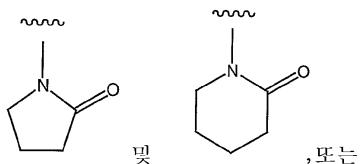
청구항 30.

제1항에 있어서, R¹, R², R³, 및 R⁴ 중 적어도 하나가 다음 구조들 중에서 선택되는 화합물:

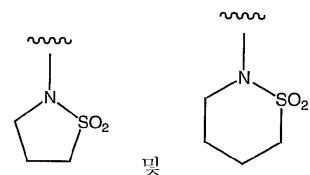


청구항 31.

제1항에 있어서, R¹, R², R³, 및 R⁴ 중 적어도 하나가 다음 구조를 갖는 락탐:

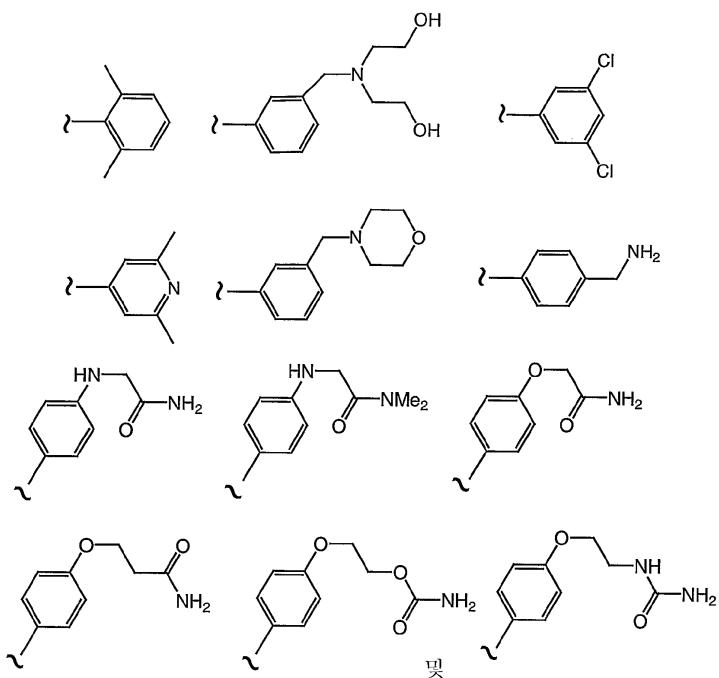


다음 구조를 갖는 설탐을 포함하는 것인 화합물:



청구항 32.

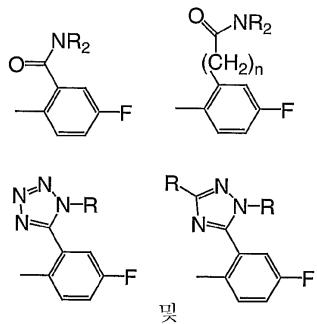
제1항에 있어서, Ar이 다음 구조 중에서 선택되는 화합물:



식 중, 파상선 \hookrightarrow 은 L에 대한 공유 부착 부위이다;

청구항 33.

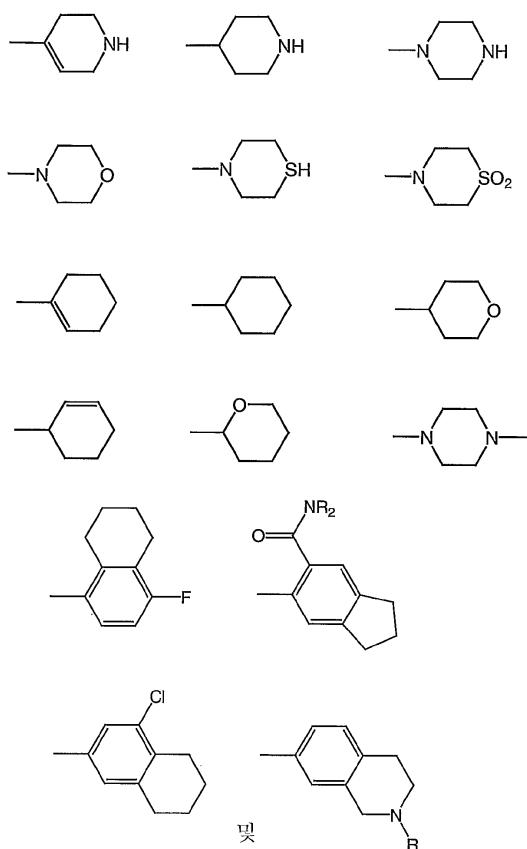
제1항에 있어서, Ar이 다음 구조 중에서 선택되는 화합물:



식 중 n은 1 내지 6이다.

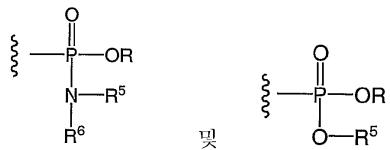
청구항 34.

제1항에 있어서, Ar이 다음 구조 중에서 선택되는 화합물:



청구항 35.

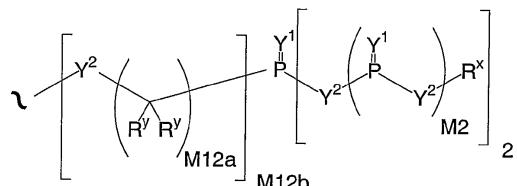
제1항에 있어서, 다음 구조 중에서 선택된 전구약물 부분을 포함하는 화합물:



식 중, R^5 는 $-\text{CR}_2\text{CO}_2\text{R}^7$ 이고, 여기서 R^6 와 R^7 은 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이다.

청구항 36.

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 포스포네이트 또는 전구약물 부분을 포함하는 화합물:



식 중:

Y^1 은 독립적으로, O, S, $N(R^X)$, $N(O)(R^X)$, $N(OR^X)$, $N(O)(OR^X)$, 또는 $N(N(R^X))_2$ 이고;

Y^2 는 독립적으로, 결합, O, $N(R^X)$, $N(O)(R^X)$, $N(OR^X)$, $N(O)(OR^X)$, $N(N(R^X))_2$, $-S(O)-$ (설포사이드), $-S(O_2)-$ (설플론), $-S-$ (설파이드), 또는 $-S-S$ (디설파이드)이며;

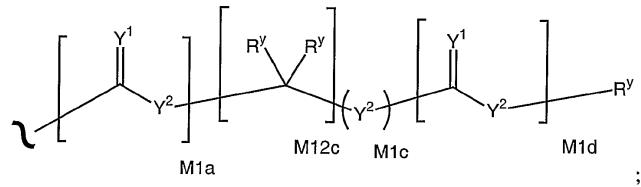
M2는 0, 1 또는 2;

M12a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

M12b는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

R^y 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 치환된 알킬, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴 또는 보호기이고, 또는 탄소 원자에서 함께 취해질 경우 두개의 인접한 R^y 기들은 고리, 즉, 스피로 탄소를 형성하며;

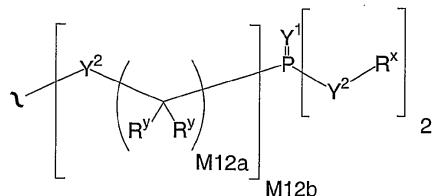
R^x 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 치환된 알킬, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴, 또는 보호기이거나 다음 구조를 가질 수 있고;



식 중, M1a, M1c 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이고, M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이다.

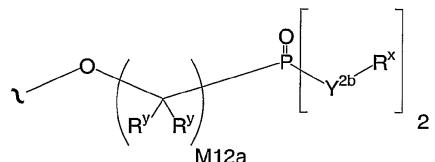
청구항 37.

제36항에 있어서, 포스포네이트 또는 전구약물 부분이 다음 구조를 갖는 화합물:



청구항 38.

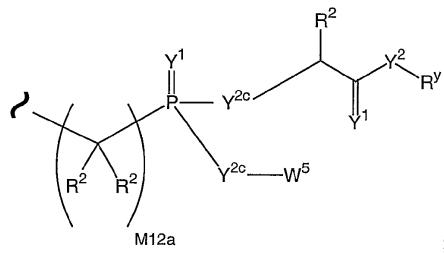
제37항에 있어서, 포스포네이트 또는 전구약물 부분이 다음 구조를 갖는 화합물:



식 중 Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^X)$ 이다.

청구항 39.

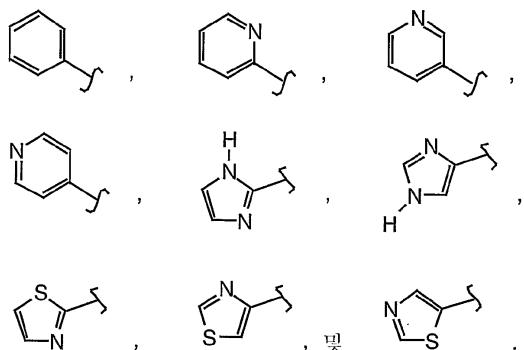
제37항에 있어서, 포스포네이트 또는 전구약물 부분이 다음 구조를 갖는 화합물:



식 중, W⁵는 카르보사이클이고, Y^{2c}는 O, N(R^y) 또는 S이다.

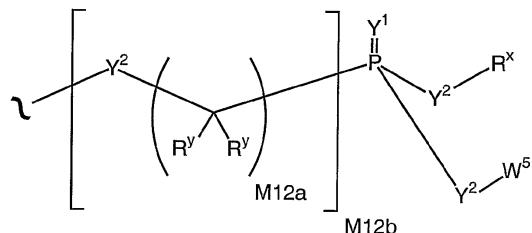
청구항 40.

제39항에 있어서, W⁵가 다음 중에서 선택되는 화합물:



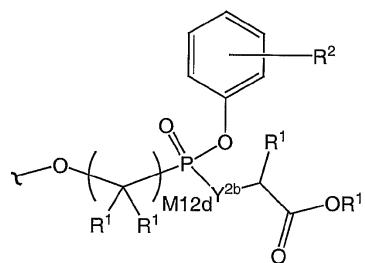
청구항 41.

제37항에 있어서, 포스포네이트 또는 전구약물 부분이 다음 구조를 갖는 화합물:



청구항 42.

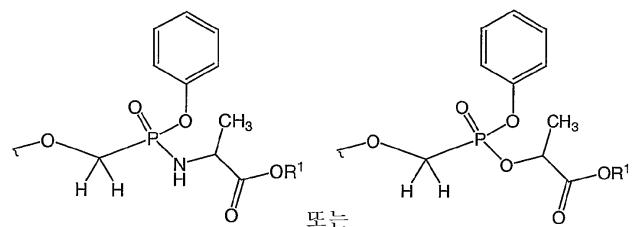
제41항에 있어서, 포스포네이트 또는 전구약물 부분이 다음 구조를 갖는 화합물:



식 중 Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^x)$; M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8; R^1 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 페닐 카르보사이클은 0 내지 3개의 R^2 기로 치환되어 있으며, 여기서 R^2 는 C_{1-6} 알킬 또는 치환된 알킬임.

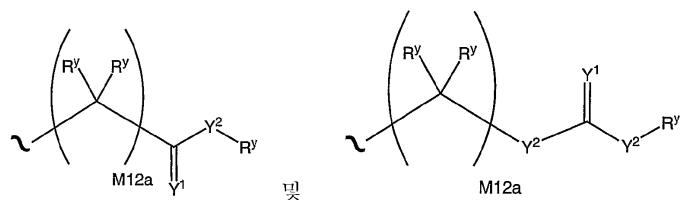
청구항 43.

제42항에 있어서, 포스포네이트 또는 전구약물 부분이 다음 구조를 갖는 화합물:



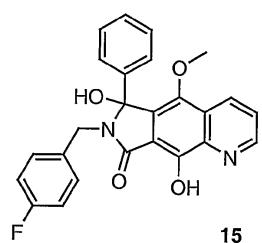
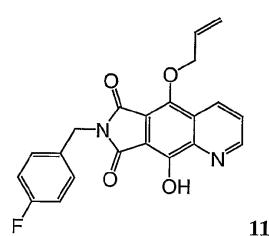
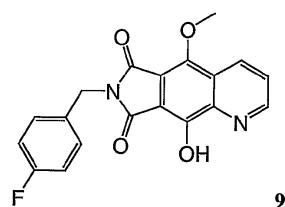
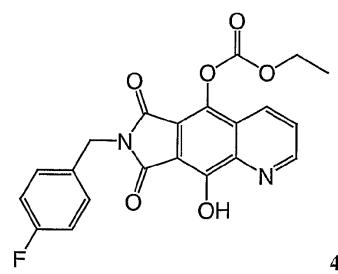
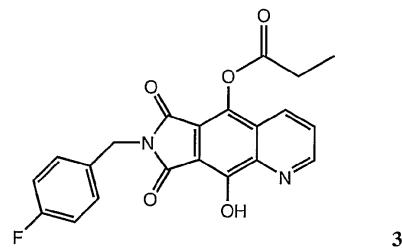
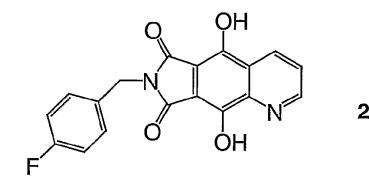
청구항 44.

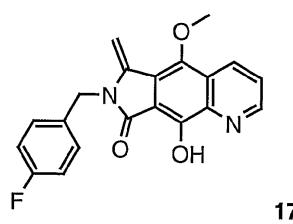
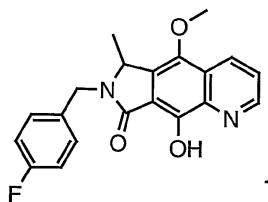
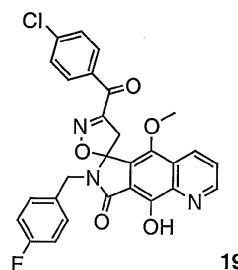
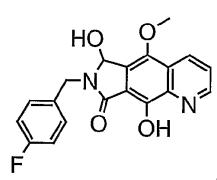
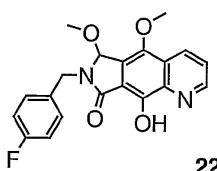
제36항에 있어서, R^x 가 다음 중에서 선택된 구조식을 갖는 화합물:

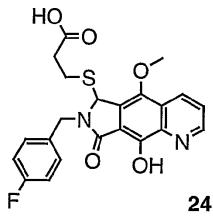
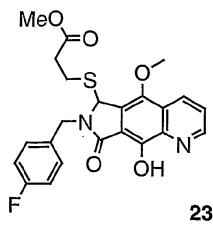


청구항 45.

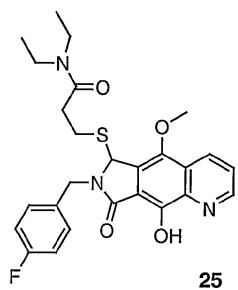
제9항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조식을 갖는 화합물:



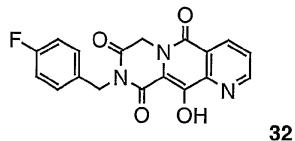
**17****18****19****21**



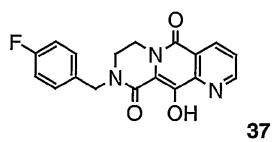
및

**청구항 46.**

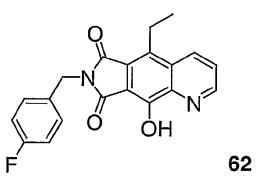
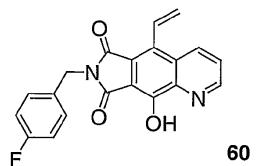
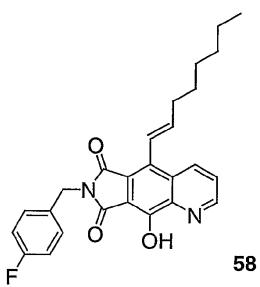
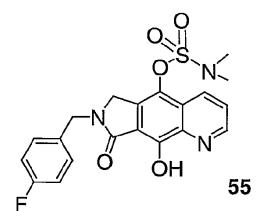
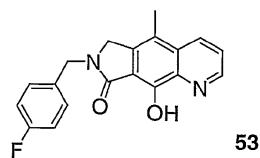
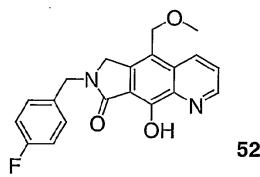
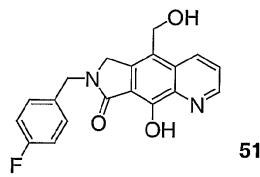
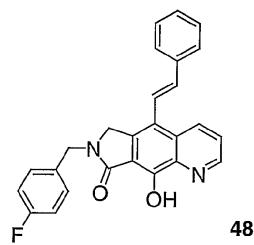
제11항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조식을 갖는 화합물:

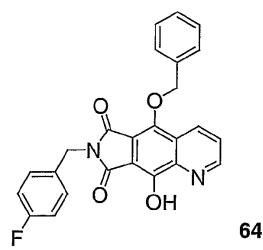
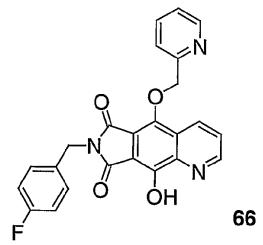
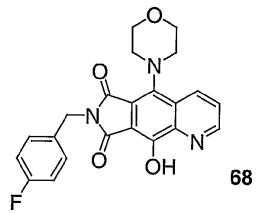
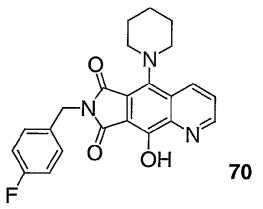


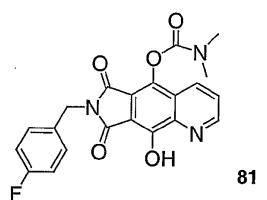
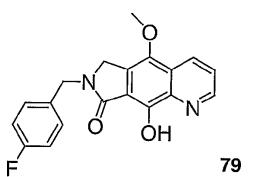
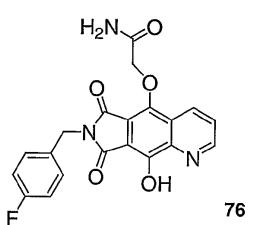
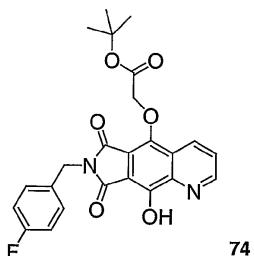
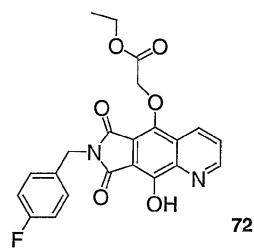
및

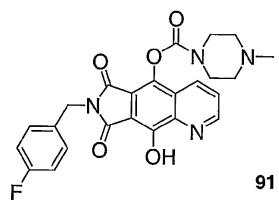
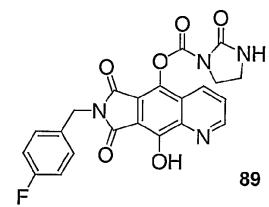
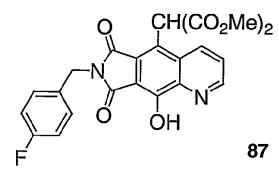
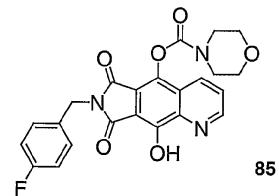
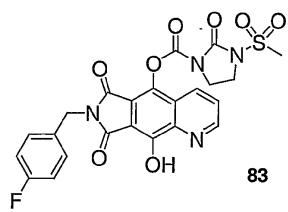
**청구항 47.**

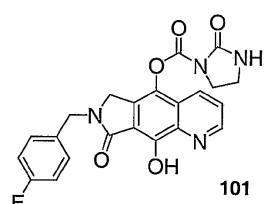
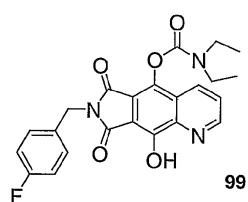
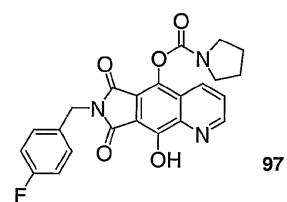
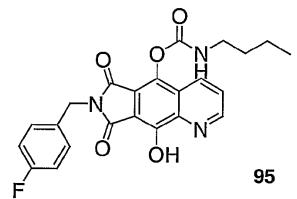
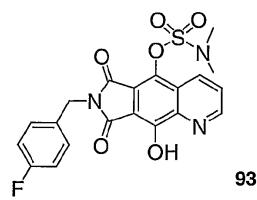
제9항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조식을 갖는 화합물:

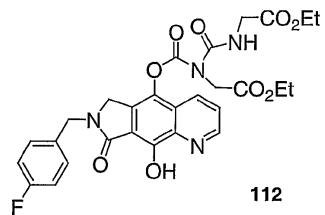
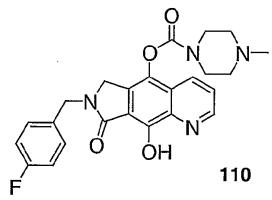
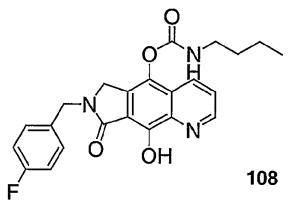
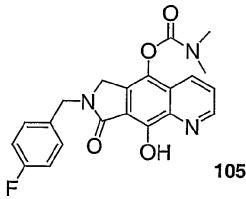
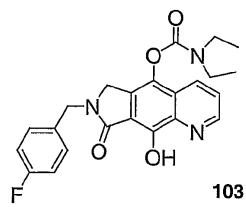


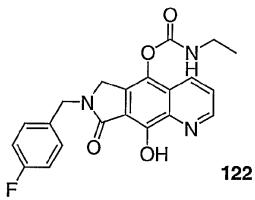
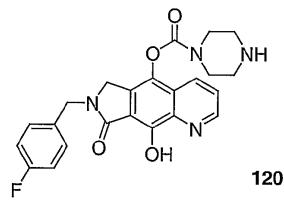
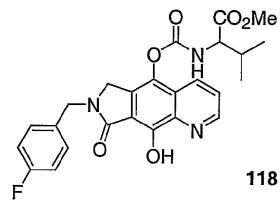
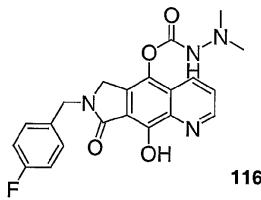
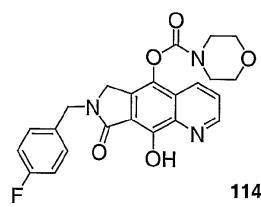
**64****66****68****70**

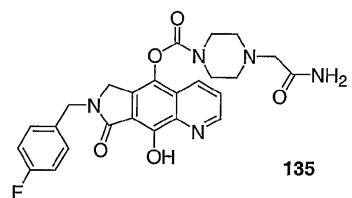
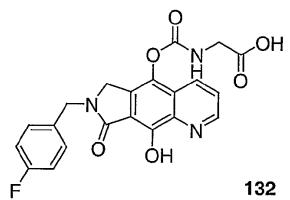
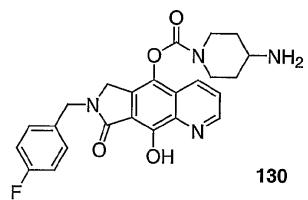
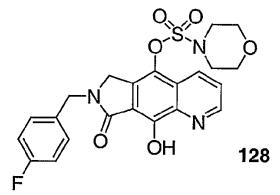
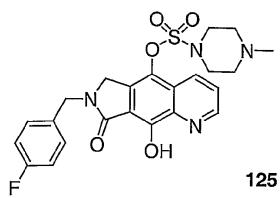


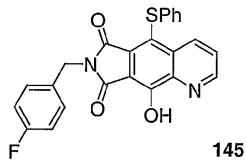
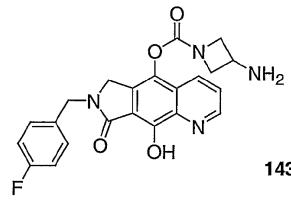
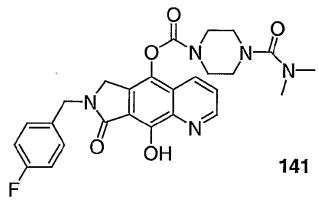
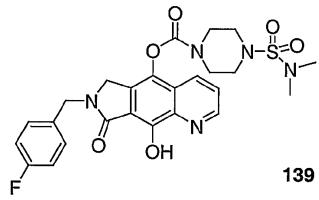
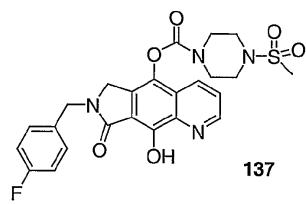


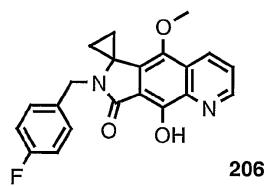
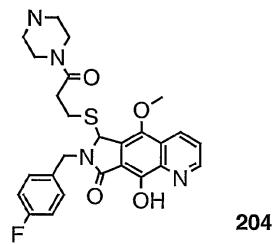
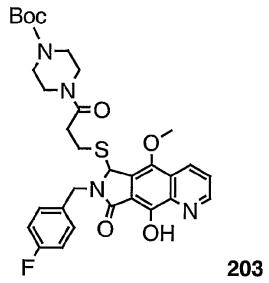
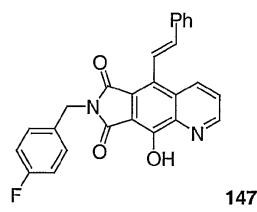


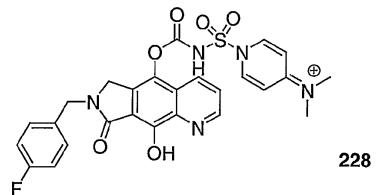
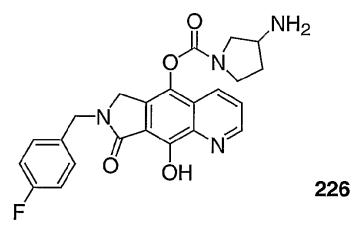
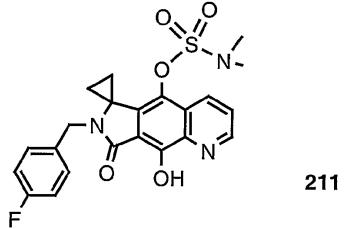
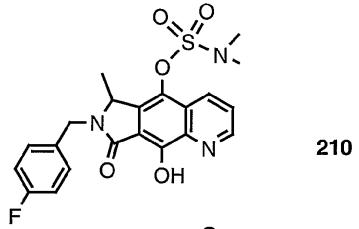
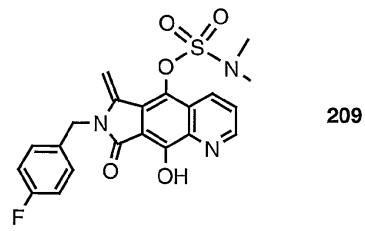


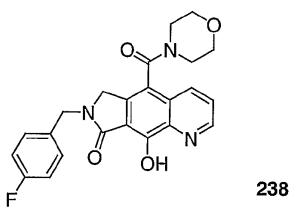
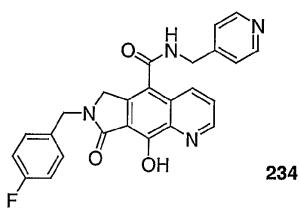
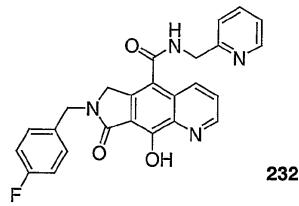


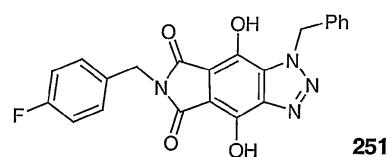
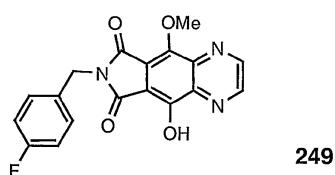
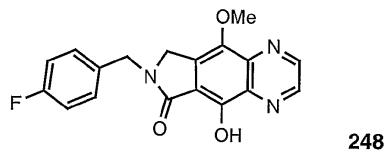
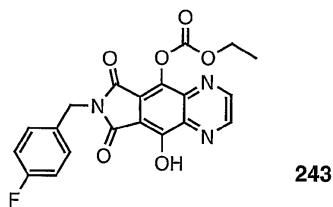
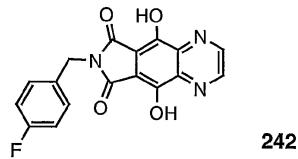


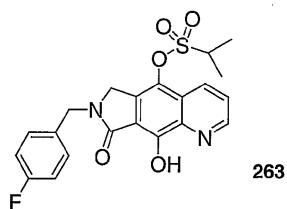
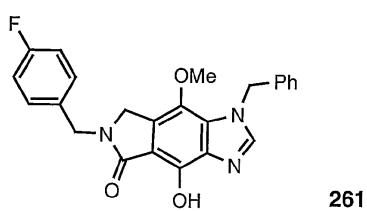
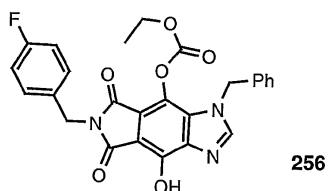
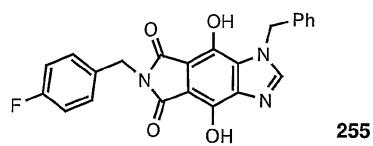
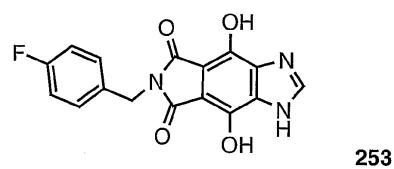


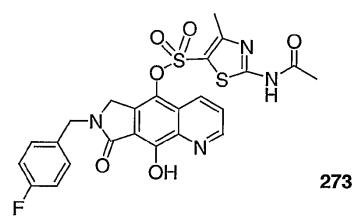
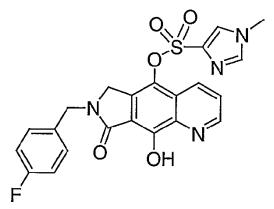
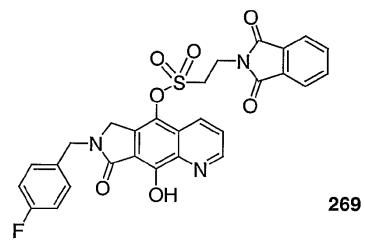
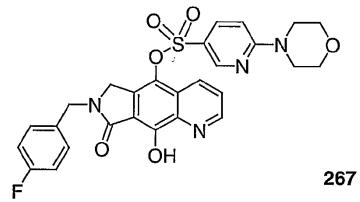
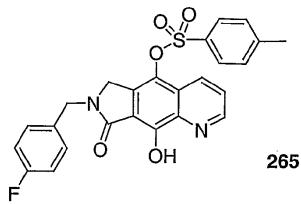


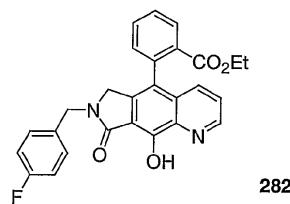
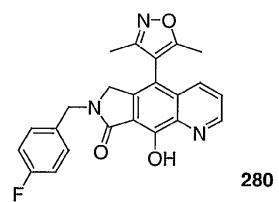
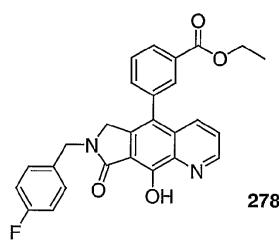
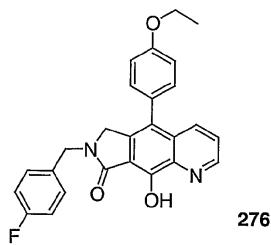
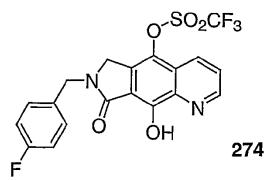


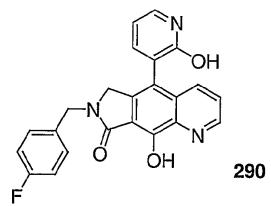
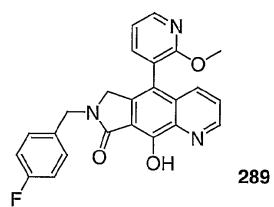
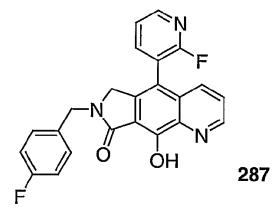
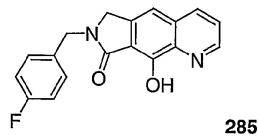
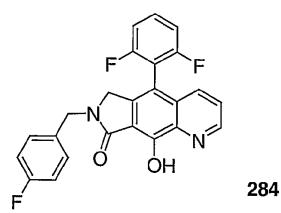


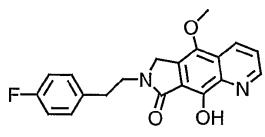
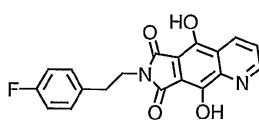
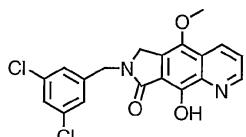
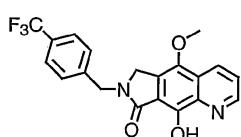
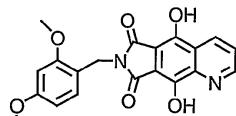
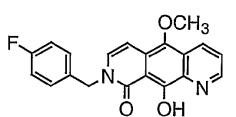
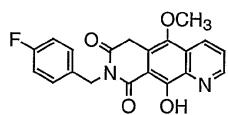


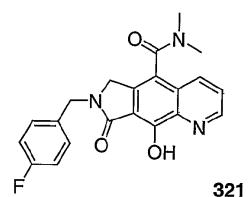
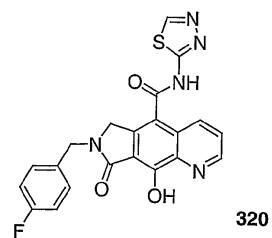
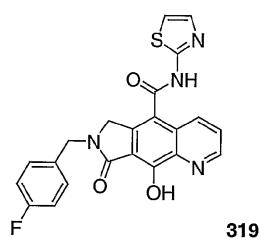
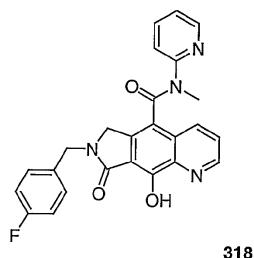
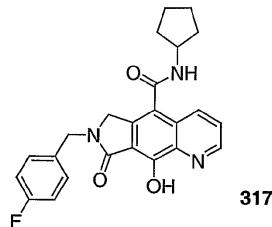
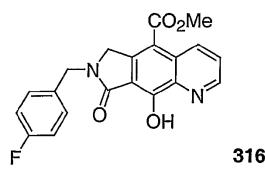




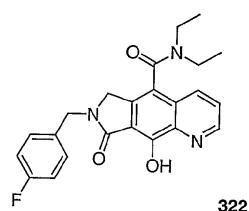






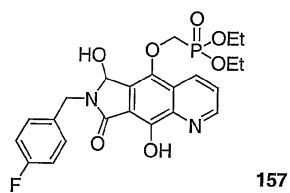
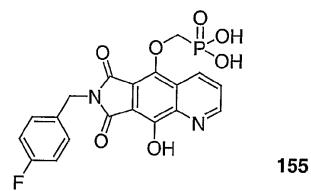
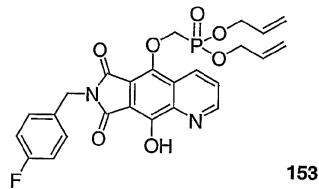
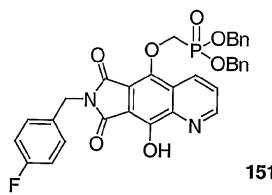
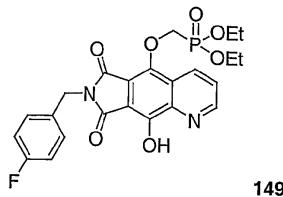
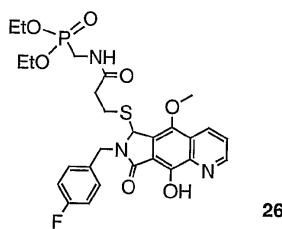


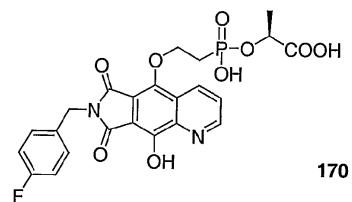
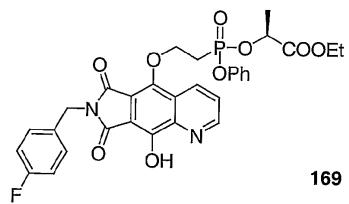
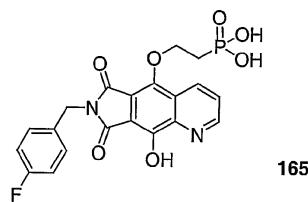
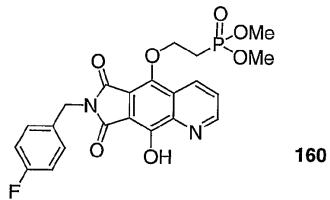
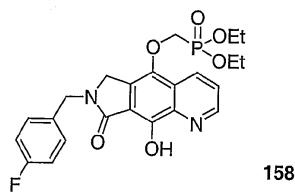
■

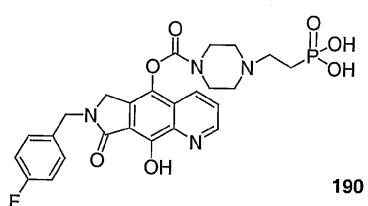
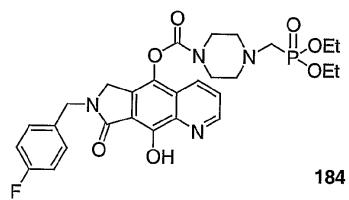
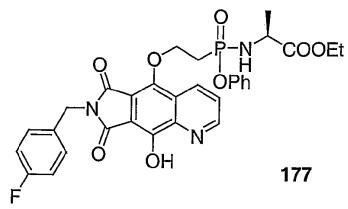


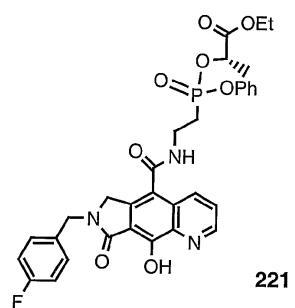
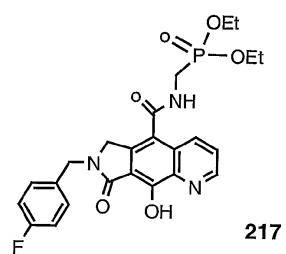
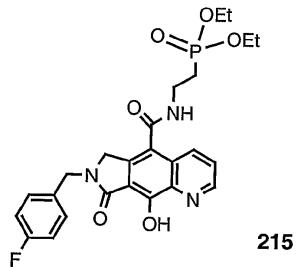
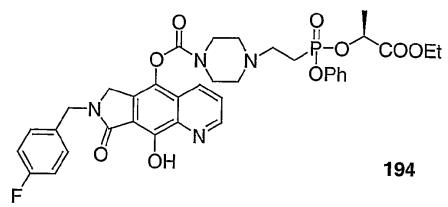
첨구항 48.

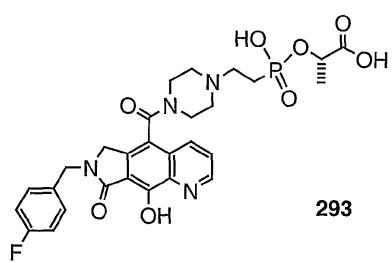
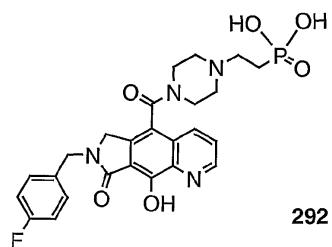
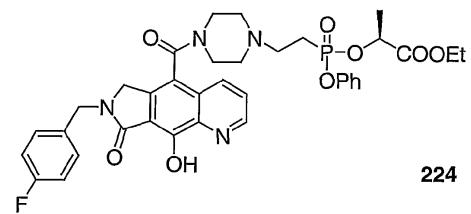
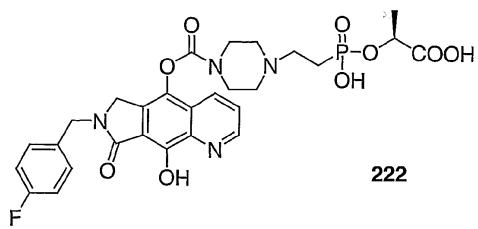
제13항에 있어서, 다음 중에서 선택된 구조식을 갖는 화합물:

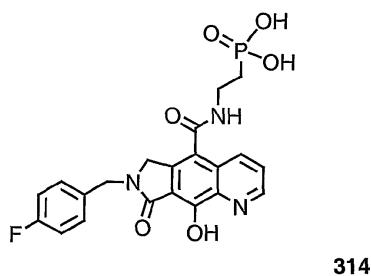
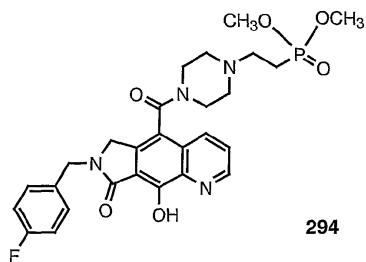




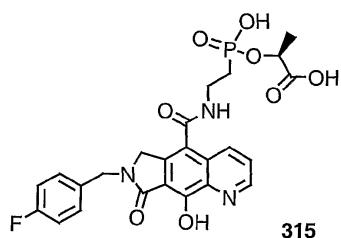






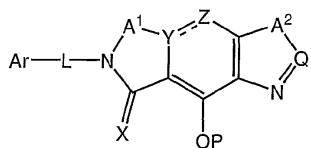


및



청구항 49.

다음 구조식을 갖는 화합물 또는 그의 염:



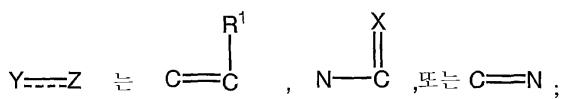
식 중,

 A^1 과 A^2 는 독립적으로

$O, S, NR, C(R^2)_2, CR^2OR,$
 $CR^2OC(=O)R, C(=O), C(=S), CR^2SR, C(=NR), C(R^2)_2-C(R^3)_2, C(R^2)=C(R^3), NR-C(R^3)_2,$
 $N=C(R^3), N=N, SO_2-NR, C(=O)C(R^3)_2, C(=O)NR, C(R^2)_2-C(R^3)_2-C(R^3)_2,$
 $C(R^2)=C(R^3)-C(R^3)_2, C(R^2)C(=O)NR, C(R^2)C(=S)NR, C(R^2)=N-C(R^3)_2, C(R^2)=N-NR,$
 및 $N=C(R^3)-NR$

중에서 선택되고;

 Q 는 $N, ^+NR$ 또는 CR^4 ;



L은 결합, O, S, S-S, S(=O), S(=O)₂NR, NR, N-OR, C₁₋₁₂ 알킬렌, C₁₋₁₂ 치환된 알킬렌, C₂₋₁₂ 알케닐렌, C₂₋₁₂ 치환된 알케닐렌, C₂₋₁₂ 알키닐렌, C₂₋₁₂ 치환된 알키닐렌, C(=O)NH, OC(=O)NH, NHC(=O)NH, C(=O), C(=O)NH(CH₂)_n 또는 (CH₂CH₂O)_n 중에서 선택되고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

X는 O, S, NH, NR, N-OR, N-NR₂, N-CR₂OR 및 N-CR₂NR₂ 중에서 선택되고;

Ar은 C₃₋₁₂ 카르보사이클, C₃₋₁₂ 치환된 카르보사이클, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴 중에서 선택되고

R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, -NH₂, -NH₃⁺, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺, C₁₋₈ 알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설탐, C₁₋₈ 알킬설포네이트, C₁₋₈ 알킬아미노, 4-디알킬아미노피리디늄, C₁₋₈ 알킬히드록실, C₁₋₈ 알킬티올, -SO₂R, -SO₂Ar, -SAr, -SO₂NR, -SOR, -CO₂R, -C(=O)NR₂, 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, -CN, -N₃, -NO₂, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 트리플루오로알킬, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₃₋₁₂ 카르보사이클, C₃₋₁₂ 치환된 카르보사이클, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤�테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

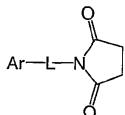
단일 탄소 상에서 함께 취해질 경우, 두개의 R² 또는 두개의 R³는 스파로 고리를 형성할 수 있으며;

R은 독립적으로 H, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤�테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

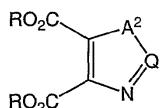
P는 벤즈히드릴 (CHPh₂), 트리알킬실릴 (R³Si), 2-트리메틸실릴옥시에틸, 알콕시메틸 (CH₂OR), 및 에스테르 (C(=O)R) 중에서 선택된 보호기이다.

청구항 50.

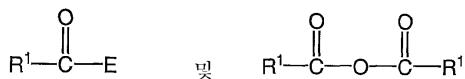
다음 구조를 갖는 숙신이미드 화합물을



다음 구조를 갖는 헤테로시클릭 화합물과 반응시키고;



다음에서 선택된 화학식



(식 중, A^2 는

$\text{O}, \text{S}, \text{NR}, \text{C}(\text{R}^2)_2, \text{CR}^2\text{OR}, \text{CR}^2\text{OC}(=\text{O})\text{R}, \text{C}(=\text{O}), \text{C}(=\text{S}),$
 $\text{CR}^2\text{SR}, \text{C}(=\text{NR}), \text{C}(\text{R}^2)_2-\text{C}(\text{R}^3)_2, \text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^3), \text{NR}-\text{C}(\text{R}^3)_2, \text{N}=\text{C}(\text{R}^3), \text{N}=\text{N}, \text{SO}_2-\text{NR},$
 $\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{R}^3)_2, \text{C}(=\text{O})\text{NR}, \text{C}(\text{R}^2)_2-\text{C}(\text{R}^3)_2-\text{C}(\text{R}^3)_2, \text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{R}^3)_2, \text{C}(\text{R}^2)\text{C}(=\text{O})\text{NR},$
 $\text{C}(\text{R}^2)\text{C}(=\text{S})\text{NR}, \text{C}(\text{R}^2)=\text{N}-\text{C}(\text{R}^3)_2, \text{C}(\text{R}^2)=\text{N}-\text{NR},$ 및 $\text{N}=\text{C}(\text{R}^3)-\text{NR}$

Q 는 $\text{N}, +\text{NR}$ 또는 CR^4 이고;

L 은 결합, O , S , NR , $\text{N}-\text{OR}$, C_{1-12} 알킬리딜, C_{1-12} 치환된 알칼리딘, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n$, 및 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 중에서 선택되며 (여기서 n 은 1 내지 6임);

Ar 은 C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴, C_{2-20} 헤테로아릴, 및 C_{2-20} 치환된 헤�테로아릴 중에서 선택되고;

R^1 은, R , OR , NR_2 , NHR , NHSO_2R 및 NRSO_2R 중에서 선택되고;

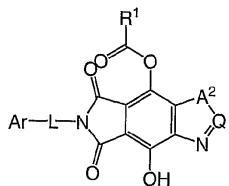
E 는 Cl , 이미다졸, 및 히드록시벤조트리아졸 중에서 선택되며;

R^2 , R^3 및 R^4 는 각각, 독립적으로, $\text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OH}, -\text{NH}_2, -\text{NH}_3^+, -\text{NHR}, -\text{NR}_2, -\text{NR}_3^+, \text{C}_{1-8}$ 알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설탑, C_{1-8} 알킬설포네이트, C_{1-8} 알킬아미노, 4-디알킬아미노파리디늄, C_{1-8} 알킬히드록실, C_{1-8} 알킬티올, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{Ar}$, $-\text{SOAr}$, $-\text{SAr}$, $-\text{SO}_2\text{NR}$, $-\text{SOR}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 트리플루오로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 치환된 알킬, C_{3-12} 카르보사이클, C_{3-12} 치환된 카르보사이클, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴, C_{2-20} 헤테로아릴, 및 C_{2-20} 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

R 은 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 치환된 알킬, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 치환된 아릴, C_{2-20} 헤�테로아릴, 및 C_{2-20} 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, 및 전구약물 부분 중에서 선택됨)

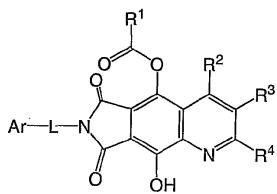
을 갖는 아실화 시약과 반응시키는 단계를 포함하여 이루어지는

다음 구조를 갖는 화합물의 제조 방법:

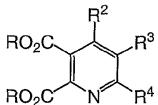


청구항 51.

제50항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물의 제조 방법:

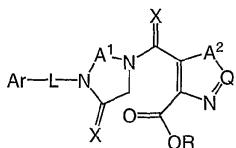


식 중, 헤테로사이클 화합물을 다음 구조를 갖는다:



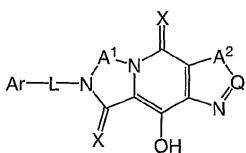
청구항 52.

다음 구조를 갖는 화합물:



를 히드록사이드, 알콕사이드 또는 아민을 포함하는 염기성 시약과 반응시키는 단계를 포함하여 이루어지는,

다음 구조를 갖는 화합물의 제조 방법:



상기 식들 중:

A¹과 A²는 독립적으로

O, S, NR, C(R²)₂, CR²OR,
 CR²OC(=O)R, C(=O), C(=S), CR²SR, C(=NR), C(R²)₂-C(R³)₂, C(R²)=C(R³), NR-C(R³)₂,
 N=C(R³), N=N, SO₂-NR, C(=O)C(R³)₂, C(=O)NR, C(R²)₂-C(R³)₂-C(R³)₂,
 C(R²)=C(R³)-C(R³)₂, C(R²)C(=O)NR, C(R²)C(=S)NR, C(R²)=N-C(R³)₂, C(R²)=N-NR,
 및 N=C(R³)-NR

중에서 선택되고

Q는 N, +NR 또는 CR⁴이고;

X는, O, S, NH, NR, N-OR, N-NR₂, N-CR₂OR 및 N-CR₂NR₂ 중에서 선택되고;

L은 결합, O, S, NR, N-OR, C₁₋₁₂ 알킬리딜, C₁₋₁₂ 치환된 알칼리딘, C(=O)NR, C(=O), S(=O), S(=O)₂, C(=O)NH(CH₂)_n, 및 (CH₂CH₂O)_n 중에서 선택되며 (여기서 n은 1 내지 6임);

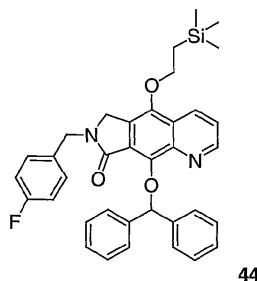
Ar은 C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴 중에서 선택되고;

R², R³ 및 R⁴는 각각, 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, -NH₂, -NH₃⁺, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺, C₁₋₈ 알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설포메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설탑, C₁₋₈ 알킬설포네이트, C₁₋₈ 알킬아미노, 4-디알킬아미노페리디늄, C₁₋₈ 알킬히드록실, C₁₋₈ 알킬티올, -SO₂R, -SO₂Ar, -SAr, -SO₂NR, -SOR, -CO₂R, -C(=O)NR₂, 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, -CN, -N₃, -NO₂, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 트리플루오로알킬, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₃₋₁₂ 카르보사이클, C₃₋₁₂ 치환된 카르보사이클, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤�테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

R은 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 치환된 알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 치환된 아릴, C₂₋₂₀ 헤�테로아릴, 및 C₂₋₂₀ 치환된 헤�테로아릴, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트 및 전구약물 부분 중에서 선택된다.

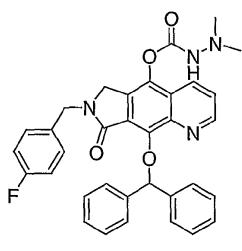
청구항 53.

다음 구조식 44의 화합물을



테트라부틸암모늄 플루오라이드와 반응시켜 탈실릴화도니 중간체를 형성하고;

상기 탈실릴화된 중간체를 트리포스겐(비스(트리클로로메틸)카르보네이트)와 반응시킨 다음 디메틸히드라진과 반응시킴으로써 구조식 115의 화합물을 형성하는 단계를 포함하여 이루어지는, 다음 구조식 115를 갖는 화합물의 제조 방법:



청구항 54.

제1항에 있어서, 포스포네이트 전구약물을 포함하며 인간의 PBMC 중에 축적가능한 화합물.

청구항 55.

제54항에 있어서, 상기 화합물 또는 인간 PBMC 중에서의 상기 화합물의 세포내 대사산물의 생체이용성이 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구약물을 갖지 않는 화합물 유사체에 비해 개선된 것인 화합물.

청구항 56.

제54항에 있어서, 상기 화합물 또는 인간 PBMC 중에서의 상기 화합물의 세포내 대사산물의 세포내 반감기가 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구약물을 갖지 않는 화합물 유사체에 비해 증가된 것인 화합물.

청구항 57.

제56항에 있어서, 반감기가 적어도 약 50% 증가된 화합물.

청구항 58.

제56항에 있어서, 반감기가 적어도 약 100% 증가된 화합물.

청구항 59.

제54항에 있어서, 인간 PBMC 중에서의 상기 화합물의 대사산물의 세포내 반감기가 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구약물을 갖지 않는 화합물 유사체에 비해 증가된 것인 화합물.

청구항 60.

제59항에 있어서, 반감기가 적어도 약 50% 증가된 화합물.

청구항 61.

제59항에 있어서, 반감기가 적어도 약 100% 증가된 화합물.

청구항 62.

제59항에 있어서, 반감기가 100%를 초과하여 증가된 화합물.

청구항 63.

제1항의 화합물의 치료적 유효량과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하여 이루어진 약학적 조성물.

청구항 64.

제62항에 있어서, HIV 억제제, 항감염제 및 면역조절제 중에서 선택된 AIDS 치료제의 치료적 유효량을 추가로 함유하는 약학적 조성물.

청구항 65.

제64항에 있어서, HIV 억제제가 HIV-프로테아제 억제제인 약학적 조성물.

청구항 66.

제64항에 있어서, HIV 억제제가 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제인 조성물.

청구항 67.

제64항에 있어서, HIV 억제제가 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제인 조성물.

청구항 68.

제1항의 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 결합시키는 것을 포함하여 이루어지는, 약학적 조성물의 제조 방법.

청구항 69.

제1항의 화합물의 치료적 유효량을 HIV 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, HIV 인테그라제의 억제 방법.

청구항 70.

제1항의 화합물의 치료적 유효량을 HIV 감염, AIDS 또는 ARC의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, HIV 감염, 또는 AIDS 또는 ARC의 치료 방법.

청구항 71.

백혈구 표적화를 필요로 하는 환자에게 포스포네이트 전구약물을 비롯한 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 백혈구 세포에 영향을 미치는 질환의 치료 방법.

청구항 72.

소망되는 약학적 활성을 갖는 가지며 제1구조를 갖는 제1항의 화합물을 선택하고;

상기 제1구조의 한가지 이상의 원자를 포스포네이트기 또는 초기(incipient) 포스포네이트기를 포함하는 유기 치환기로 대체시킴으로써 상기 제1구조를 변형시켜, 제2구조를 갖는 화합물을 제공하는 단계를 포함하여 이루어지는, 백혈구 세포에 대해 화합물을 표적화시키는 방법.

청구항 73.

백혈구 세포에 대한 선택성과 소망되는 약학적 활성의 두가지를 모두 갖는 HIV 억제제 화합물의 제조 방법으로서,

포스포네이트 또는 전구체 포스포네이트기를 함유하는 제1구조를 갖는 제1항의 제1분자를 화학적으로 합성 (여기서 상기 제1구조는 상기 소망되는 약학적 활성을 갖는 것으로 알려진 화합물의 제2구조와는, 상기 제2구조의 적어도 하나의 수

소 원자가 포스포네이트기 또는 초기 포스포네이트기를 포함하는 유기 치환기에 의해 대체되어 있다는 점에서 다름)하는 단계를 포함하여 이루어지는, 백혈구 세포에 대한 선택성과 소망되는 약학적 활성의 두가지를 모두 갖는 HIV 억제제 화합물의 제조 방법.

청구항 74.

제73항에 있어서, 상기 제1분자는 상기 제2구조의 수소를 상기 유기 치환기에 의해 대체시키는 일련의 화학 반응에 의해 합성되는 것인 방법.

청구항 75.

제73항에 있어서, 상기 제1분자는 상기 제2구조의 분자를 포함하지 않는 일련의 화학 반응에 의해 합성되는 방법.

청구항 76.

제1항의 화합물을 함유하는 조성물을 샘플에 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 백혈구 세포의 내부에 HIV 인테그라제 억제제 화합물을 축적시키는 방법.

청구항 77.

제75항에 있어서, 상기 샘플이 환자인 방법.

청구항 78.

제73항에 있어서, 상기 화합물이 화학 구조 A-B를 가지며, 여기서 (a) 구조 A-H를 갖는 화합물을 인테그라제 억제제 활성을 가지며 (b) 구조 B는 포스포네이트기 또는 전구체 포스포네이트기를 포함하는 것인 방법.

청구항 79.

제1항의 화합물의 적어도 하나의 수소 원자 또는 유기 래디칼을 포스포네이트기 또는 초기 포스포네이트기를 포함하는 유기 치환기에 의해 대체시키는 것을 포함하여 이루어지는, HIV 인테그라제 억제제 화합물의 반감기를 증가시키는 방법.