(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0005105
(43) 공개일자 2017년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/90 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 239/90 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7035088
(22) 출원일자(국제) 2015년05월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년12월14일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/060653
(87) 국제공개번호 WO 2015/173329
국제공개일자 2015년11월19일
(30) 우선권주장
14168718.6 2014년05월16일
유럽특허청(EPO)(EP)

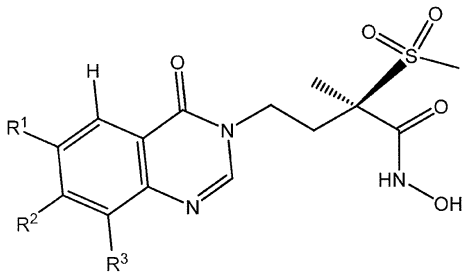
(71) 출원인
액테리온 파마슈티칼 리미티드
스위스 올슈윌 4123, 게버베스트라세 16
(72) 발명자
고뱅 장-크리스토쁘
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오
쉬리베 장-필리쁘
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 15 항

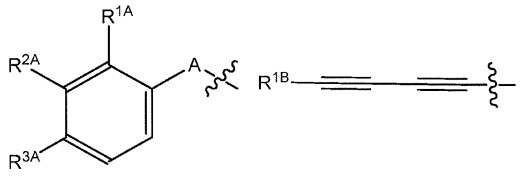
(54) 발명의 명칭 **항균성 퀴나졸린-4(3H)-온 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I 의 항균성 화합물 및 이의 염에 관한 것이다:



I



M^A M^B

[식 중, R^1 은 H 또는 할로겐이고; R^2 는 M 기이고; R^3 은 H 또는 할로겐이고; M 은 M^A 또는 M^B 이고 (여기서 A 는 결합 또는 C≡C 이고; R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고; R^{2A} 는 H, 알콕시 또는 할로겐이고; R^{3A} 는 H, 알콕시, 히드록시알콕시, 히드록시알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((디메틸글리실)옥시)메틸시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일알킬 또는 모르폴린-4-일알콕시이고; 및 R^{1B} 는 제 1 항에 정의된 바와 같은 기임)].

(72) 발명자

샤뿌 가엘

스위스 4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오

미르 아젤리

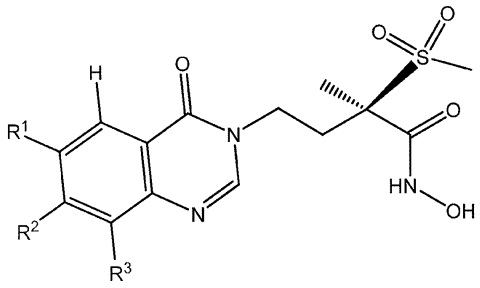
스위스 4123 알슈빌 게베르베슈트라쎄 16 액테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염:



I

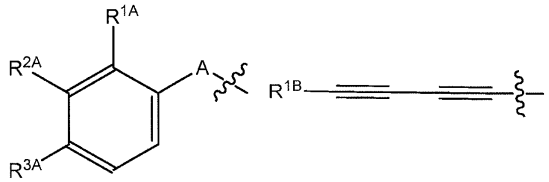
[식 중,

R^1 은 H 또는 할로겐이고;

R^2 는 M 기이고;

R^3 는 H 또는 할로겐이고;

M 은 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:



M^A M^B

(여기서 A 는 결합 또는 C≡C 를 나타내고;

R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

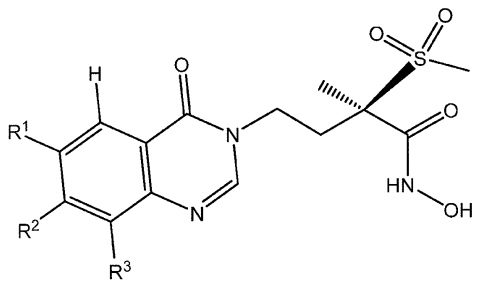
R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((디메틸글리실)옥시)메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, [디(C_1-C_3)알킬아미노]-(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시프로프-3-일, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((포스포노옥시)메틸)시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 트랜스-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 트랜스-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 1-(히드록시메틸)시클로부트-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, 3-히드록시티에탄-3-일, 트랜스-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸, 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄

-1-일 또는 3-히드록시옥세탄-3-일메틸임)].

청구항 2

제 1 항에 있어서, 화학식 I_{CE} 의 화합물인, 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염:



I_{CE}

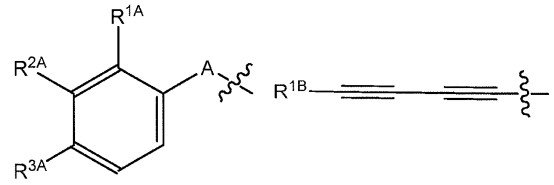
[식 중,

R^1 은 H 또는 할로겐이고;

R^2 는 M 기이고;

R^3 는 H 또는 할로겐이고;

M 은 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:



M^A M^B

(여기서 A 는 결합 또는 C≡C 를 나타내고;

R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

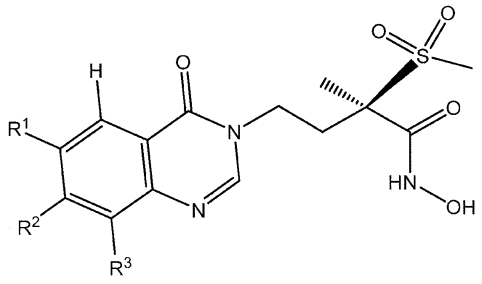
R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((디메틸글리실)옥시)메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 디메틸아미노-(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시프로프-3-일, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((포스포노옥시)메틸)시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 트랜스-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 1-(히드록시메틸)시클로부트-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸, 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일 또는 3-히드록시옥세탄-3-일메틸임)].

청구항 3

제 1 항에 있어서, 화학식 I_P 의 화합물인, 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염:



I_P

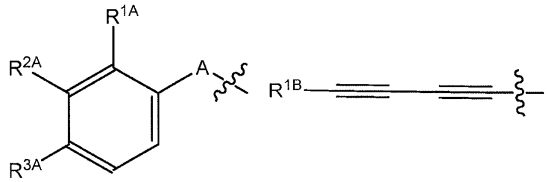
[식 중,

R^1 은 H 또는 할로겐이고;

R^2 는 M 기이고;

R^3 는 H 또는 할로겐이고;

M 은 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:



M^A M^B

(여기서 A 는 결합 또는 C≡C 를 나타내고;

R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((디메틸글리실)옥시)메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시프로프-3-일, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, 트랜스-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 트랜스-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, 3-히드록시티에탄-3-일, 트랜스-(시스-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일임)].

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H 또는 플루오린이고, R^3 가 H 또는 플루오린이고, 존재하는 경우 R^{1A} 가 H 또는 플루오린이고, 존재하는 경우 R^{2A} 가 H 인 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 M^A 기인 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 6

제 5 항에 있어서, A 가 결합을 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 7

제 5 항에 있어서, A 가 C≡C 를 나타내는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 8

제 7 항에 있어서, R^{1A} 가 H 또는 플루오린이고, R^{2A} 가 H 고, R^{3A} 가 히드록시메틸, 1,2-디히드록시에틸 또는 3-히드록시옥세탄-3-일인 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 M^B 기인 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R^2 가 M^B 기이고, R^{1B} 가 1-아미노-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일인 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화학식 I 의 화합물 또는 상기 화합물의 염:

-
(*R*)-4-(7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1S*,*2S*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((3-히드록시옥세탄-3-일)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1R*,*2R*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

-
(*R*)-4-(7-(5-아미노-5-메틸헥사-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(2-히드록시에틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(6-플루오로-7-(((*1S*,*2S*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-((*R*)-5,6-디히드록시헥사-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(6-플루오로-7-(((*1R,2R*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(6-플루오로-7-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(2-히드록시에톡시)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-(((*1s,3R,4S*)-3,4-디히드록시시클로펜틸)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1S,2R*)-2-(히드록시메틸)-2-메틸시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-((4-((*R*)-1,2-디히드록시에틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*2R*)-4-(7-((1-(1,2-디히드록시에틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1R,2R*)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(8-플루오로-7-(((*1R,2R*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-(1-(4-((3-(4-(히드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸술포닐)-4-옥소부틸)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-일)에티닐)페닐)시클로프로필)메틸 디메틸글리시네이트;

- (*R*)-4-(8-플루오로-7-(((*1S,2S*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1R,2S*)-2-(히드록시메틸)-2-메틸시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-((1-아미노시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

-
(*R*)-4-(7-(((*1R,2R*)-2-((*S*)-1,2-디히드록시에틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-((3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸)부타-1,3-디인-1-일)-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-(((*1R,2R*)-2-(아미노메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(6-플루오로-7-(5-히드록시-5-메틸헥사-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-(2-플루오로-4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-(4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄

아미드;

- (*R*)-4-(7-(2-플루오로-4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

-
(*R*)-4-(7-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

-
(*R*)-4-(7-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-(4-(디메틸아미노)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(4-(히드록시메틸)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드;

- (*R*)-4-(6-플루오로-4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(히드록시메틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(3-히드록시옥세탄-3-일)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-(((*1R**,*2R**)-1-플루오로-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-(((*1R**,*2R**)-1-플루오로-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-(1-((3-(4-(히드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸술포닐)-4-옥소부틸)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-일)부타-1,3-디인-1-일)시클로프로필)메틸 디히드로겐 포스페이트;

- (*R*)-4-(7-(5-(디메틸아미노)펜타-1,3-디인-1-일)-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(7-(((1*R**,2*R**)-2-플루오로-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

- (*R*)-4-(6-플루오로-7-((1-(히드록시메틸)시클로부틸)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드; 및

- (*R*)-4-(6-플루오로-7-(5-(3-히드록시옥세탄-3-일)펜타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

활성 제제로서, 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 불활성 부형제를 함유하는 약학적 조성물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 화학식 I 의 화합물 또는

이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 그람-음성 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 항균성 퀴나졸린-4(3*H*)-온 유도체, 이를 함유하는 약학적 조성물 및 세균 감염의 치료를 위한 약제의 제조에서의 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 이러한 화합물은 각종 인간 및 가축 병원체, 특히 그람-음성 (Gram-negative) 호기성 및 혐기성 세균에 대해 효과적인 유용한 항미생물제이다. 본 발명의 화합물은 순차적으로 또는 동시에, 하나 이상의 세균 감염에 대한 효과적인 치료제와 조합으로 임의로 이용될 수 있다.

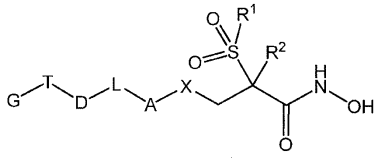
배 경 기 술

[0002] 항생제의 과도한 사용은 미생물에 선택적 진화 압력을 가하여, 유전적 기반의 내성 메커니즘을 생성하였다. 현대 의학 및 사회-경제적 행위는, 예를 들어 인공 관절에서 병원성 미생물에 대한 저 성장 환경을 형성함으로써, 및 예를 들어 면역이 약화된 환자에서 장기간 숙주 보관소를 지지함으로써 내성 발전의 문제를 악화시킨다.

[0003] 병원 환경에서, 감염의 주요 근원인, 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*), 폐렴구균 (*Streptococcus pneumoniae*), 장구균 종 (*Enterococcus spp.*), 장내세균 (*Enterobacteriaceae*), 예컨대 폐렴간균 (*Klebsiella pneumonia*), 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) 및 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) 의 균주 수의 증가는, 다중-약물 내성 (multi-drug resistant) 이 생기도록 하기 때문에, 치료가 불가능하지는 않더라도 치료가 어렵게 된다. 이는 특히 그람-음성 유기체의 경우에 해당하는데, 신규한 제제가 수 십년 동안 승인되지 못했고 개발 경로가 없는 것처럼 여겨지기 때문에, 상황은 악화되고 있다.

[0004] 따라서, 그람-음성 내성 세균, 특히 제 3 세대 세팔로스포린 (cephalosporin)- 및 카르바페넴 (carbapenem)-내성 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*) 및 다중-약물 내성 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) 및 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumanii*) 를 해결하는 신규한 항균 화합물에 대한 중대한 의료적 요구가 존재한다.
항생제의 확립된 범주에 대한 교차 내성 (cross resistance) 의 문제를 다루는 한 가지 방법은 신규한 필수 표적을 억제하는 것이다. 이러한 관점에서, 지질다당류 (그람-음성 세균 외부막의 주요 구성 성분) 의 생합성에서의 효소인 LpxC 가 약간 주목을 받았고, LpxC 억제제에 관한 몇몇의 특허 출원이 최근 공개되었다.

[0005] 예를 들어, WO 2011/045703 에는 화학식 (A1) 의 항균성 화합물이 기재되어 있다:



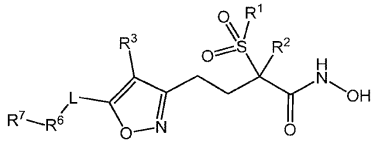
(A1)

[0006]

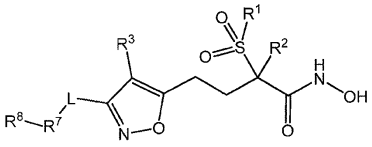
[0007] [식 중, R^1 은 (C_1-C_3)알킬이고; R^2 는 H 또는 (C_1-C_3)알킬이고; X 는 CH_2, O, NH, S 또는 SO_2 이고; A 는 임의 치환된 페닐 또는 6-원 헤테로아릴기이고; L 은 부재 (absent) 또는 S, SH, OH, $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_z-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_z-$ 또는 $-(CH_2)_z-S-$ 이고; D 는 부재 또는 임의로 (C_1-C_3)알킬 사슬이 결합된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구성 요소를 함유하는 임의 치환된 기이고; T 는 부재 또는 $-(CH_2)_z-$, $-(CH_2)_z-O-$ 또는 $-O-(CH_2)_p-C(O)-(CH_2)_n-$ 이고; G 는 부재 또는 임의 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고; 및 n 과 p 는 각각 0 내지 3 범위의 정수이고, z 는 1 내지 3 범위의 정수임].

[0008] WO 2011/073845 및 WO 2012/120397 에는 화학식 (A1) 과 유사한 구조 화학식을 갖는 항균성 화합물이 기재되어 있고, 단 여기서 화학식 (A1) 의 A 기에 해당하는 기는 각각 피리딘-2-온 또는 플루오로피리딘-2-온 잔기를 나타낸다.

[0009] WO 2012/137094 에는 화학식 (A2) 및 (A3) 의 항균성 화합물이 기재되어 있다:



(A2)

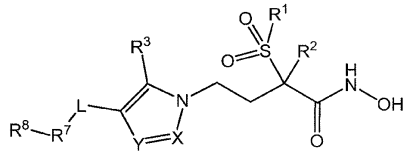


(A3)

[0010]

[0011] [식 중, R^1 은 (C_1-C_3)알킬이고; R^2 는 H 또는 (C_1-C_3)알킬이고; R^3 는 H, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알킬, 시아노, (C_1-C_3)할로알콕시, (C_1-C_3)할로알킬, 할로겐 또는 히드록시이고; L 은 결합, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$ 이고; R^4 및 R^5 는독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬카르보닐, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)시클로알킬(C_1-C_6)알킬 또는 포르밀이고; n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 이고; p 는 0, 1, 2, 3 또는 4 이고; R^6 는 (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시카르보닐, (C_1-C_6)알킬-NR^4-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬티오(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬티오카르보닐, (C_6-C_{12})아릴, (C_6-C_{12})아릴옥시, (C_6-C_{12})아릴티오, (C_6-C_{12})아릴-NR^4-, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)시클로알킬옥시, (C_3-C_8)시클로알킬티오, (C_5-C_8)시클로알킬-NR^4-, (C_5-C_{12})헤테로아릴, (C_5-C_{12})헤테로아릴옥시, (C_5-C_{12})헤테로아릴티오, (C_5-C_{12})헤테로아릴-NR^4-, (C_3-C_{13})헤테로시클릴, (C_3-C_{13})헤테로시클릴옥시, (C_3-C_{13})헤테로시클릴티오, (C_3-C_{13})헤테로시클-NR^4-, 히드록시(C_1-C_{10})알킬, 메르캅토(C_1-C_6)알킬, (NR^4R^5)알킬 또는 (NR^4R^5)카르보닐이고; 및 R^7 은 부재 또는 (C_6-C_{12})아릴, (C_6-C_{12})아릴(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)시클로알킬(C_1-C_6)알킬, (C_5-C_{12})헤테로아릴, (C_5-C_{12})헤테로아릴(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_{13})헤테로시클릴 또는 (C_3-C_{13})헤테로시클릴(C_1-C_6)알킬임].

[0012] WO 2012/137099 에는 화학식 (A4) 의 항균성 화합물이 기재되어 있다:



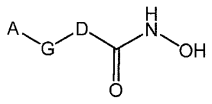
(A4)

[0013]

[0014] [식 중, R^1 은 (C_1-C_3)알킬이고; R^2 는 H 또는 (C_1-C_3)알킬이고; R^3 는 H 또는 (C_1-C_3)알킬이고; X 는 N 또는 CR^4 이고; Y 는 N 또는 CR^4 이고; R^4 는 H 또는 (C_1-C_3)알킬이고; L 은 결합, (C_2-C_6)알케닐렌, (C_1-C_6)알킬렌, (C_2-C_6)알키닐렌, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^5(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^5(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^5SO_2(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^5(CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2)_nNR^5CO(CH_2)_p-$ 이고; R^5 및 R^6 는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬카르보닐, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)시클로알킬(C_1-C_6)알킬 또는 포르밀이고; n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 이고; p 는 0, 1, 2, 3 또는 4 이고; R^7 은 (C_2-C_6)알케닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시카르보닐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬카르보닐, (C_1-C_6)알킬-NR^5-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬티오, (C_1-C_6)알킬티오(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬티오카르보닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_6-C_{12})아릴, (C_6-C_{12})아릴옥시, (C_6-C_{12})아릴티오, (C_6-C_{12})아릴-NR^5-, 시아노, 시아노(C_1-C_6)알킬, (C_5-C_8)시클로알케닐, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)시클로알킬옥시, (C_3-C_8)시클로알킬티오, (C_5-C_8)시클로알킬-NR^5-, (C_5-C_{12})헤테로아릴, (C_5-C_{12})헤테로아릴옥시, (C_5-C_{12})헤테로아릴

티오, (C_5-C_{12})헤테로아릴-NR^5-, (C_3-C_{13})헤테로시클릴, (C_3-C_{13})헤테로시클릴옥시, (C_3-C_{13})헤테로시클릴티오, (C_3-C_{13})헤테로시클릴-NR^5-, 히드록시(C_1-C_{10})알킬, 메르캅토(C_1-C_6)알킬, (NR^5R^6)알킬, 또는 (NR^5R^6)카르보닐이고; 및 R^8 은 부재 또는 (C_6-C_{12})아릴, (C_6-C_{12})아릴(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)시클로알킬(C_1-C_6)알킬, (C_5-C_{12})헤테로아릴, (C_5-C_{12})헤테로아릴(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_{13})헤테로시클릴 또는 (C_3-C_{13})헤테로시클릴(C_1-C_6)알킬임].

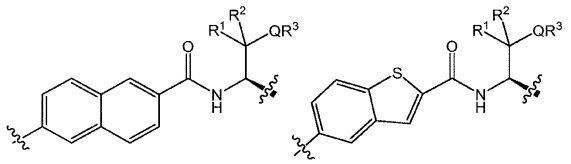
[0015] WO 2013/170165 에는 특히 화학식 (A5) 의 항균성 화합물이 기재되어 있다:



(A5)

[0016]

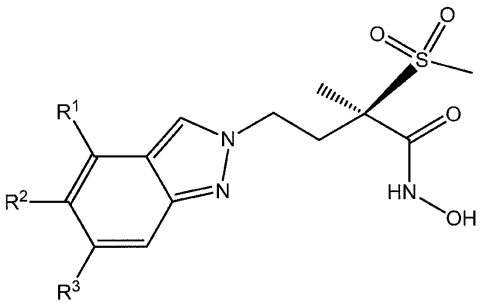
[0017] [식 중, A 는 치환된 알킬기 (여기서 하나 이상의 치환기는 히드록시임) 이거나, A 는 치환된 시클로알킬기 (여기서 하나 이상의 치환기는 히드록시 또는 히드록시알킬임) 이고; G 는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합 및/또는 페닐 고리를 포함하는 기이고; D 는 하기로부터 선택되는 기를 나타냄:



[0018]

[0019] (Q 는 O 또는 NR 이고, 여기서 R 은 H 또는 미치환된 (C_1-C_3)알킬이고; R^1 및 R^2 는 독립적으로, H 및 치환되거나 또는 미치환된 (C_1-C_3)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^1 및 R^2 는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 미치환된 (C_3-C_4)시클로알킬기 또는 미치환된 4-6 원 헤테로시클릭기를 형성하고; 및 R^3 는 수소, 치환되거나 미치환된 (C_1-C_3)알킬, 치환되거나 미치환된 시클로알킬, 치환되거나 미치환된 시클로알킬알킬, 치환되거나 미치환된 아릴, 치환되거나 미치환된 아릴알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로시클릴, 치환되거나 미치환된 헤테로시클릴알킬, 치환되거나 미치환된 헤테로아릴, 및 치환되거나 미치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨)].

[0020] WO 2015/036964 에서, 일반식 (A6) 의 항균성 2*H*-인다졸 유도체가 보고되었다:

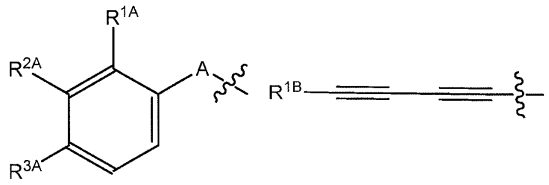


(A6)

[0021]

[0022] [식 중,

[0023] R^1 은 H 또는 할로겐이고; R^2 는 (C_3-C_4)알키닐옥시 또는 M 기이고; R^3 는 H 또는 할로겐이고; M 은 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:

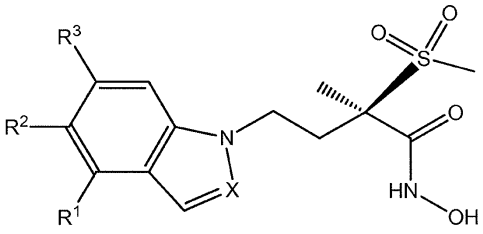


M^A M^B

[0024]

[0025] (여기서 A 는 결합, CH_2CH_2, CH=CH 또는 C≡C 이고; R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고; R^{2A} 는 H, 알콕시 또는 할로겐이고; R^{3A} 는 H, 알콕시, 히드록시알콕시, 티오알콕시, 트리플루오로메톡시, 아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1,2-디히드록시에틸, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시알킬)옥세탄-3-일, 3-아미노옥세탄-3-일, 3-(디알킬아미노)옥세탄-3-일, 3-히드록시티에탄-3-일, 모르폴린-4-일알콕시, 모르폴린-4-일알킬, 옥사졸-2-일 또는 [1,2,3]트리아졸-2-일이고; 및 R^{1B} 는 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-히드록시티에탄-3-일, 히드록시알킬, 아미노알킬, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일 또는 4-히드록시테트라히드로-2*H*-피란-4-일임)].

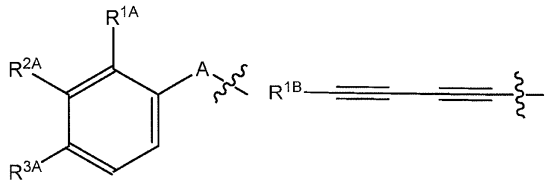
[0026] 또 다른 이전의, 아직 미공개된 특허 출원에서, 일반식 (A7) 의 항균성 1*H*-인다졸 유도체가 보고되었다:



(A7)

[0027]

[0028] [식 중, X 는 N 또는 CH 이고; R^1 은 H 또는 할로겐이고; R^2 는 (C_3-C_4)알키닐옥시 또는 M 기이고; R^3 는 H 또는 할로겐이고; M 은 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:

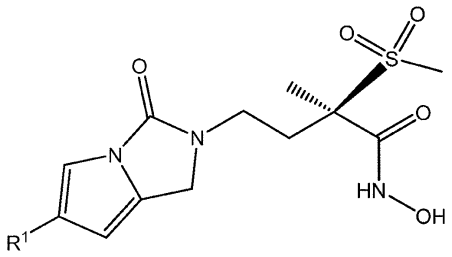


M^A M^B

[0029]

[0030] (여기서 A 는 결합, CH_2CH_2, CH=CH 또는 C≡C 이고; R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고; R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고; R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_3)티오알콕시, 트리플루오로메톡시, 아미노, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 2-히드록시아세트아미도, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1,2-디히드록시에틸, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, 3-아미노옥세탄-3-일, 3-히드록시티에탄-3-일, 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬, 옥사졸-2-일 또는 [1,2,3]트리아졸-2-일이고; 및 R^{1B} 는 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-히드록시티에탄-3-일, 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일 또는 *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일임)].

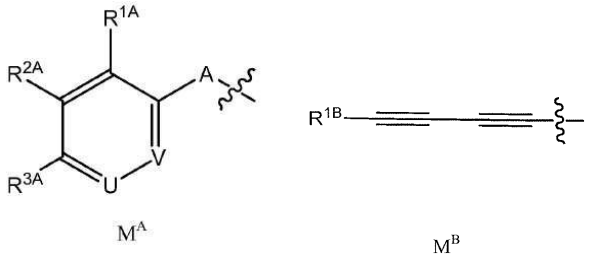
[0031] 추가의 이전의, 아직 미공개된 특허 출원에서, 일반식 (A8) 의 항균성 1,2-디히드로-3*H*-피롤로[1,2-*c*]이미다졸-3-온 유도체가 보고되었다:



(A8)

[0032]

[0033] [식 중, R^1 은 M 기이고; M 은 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:

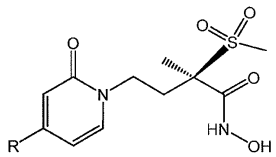


M^A M^B

[0034]

[0035] (여기서, A 는 결합, CH=CH 또는 C≡C 이고; U 는 N 또는 CH 이고; V 는 N 또는 CH 이고; R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고; R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고; R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, (C_1-C_3)알콕시(C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)티오알콕시, 트리플루오로메톡시, 아미노, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_3)알콕시(C_1-C_4)알킬, 3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일, 2-히드록시아세트아미도, (카르바모일옥시)메틸, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-아미노메틸-시클로프로프-1-일, 1-(카르바모일옥시)메틸-시클로프로프-1-일, 1-(모르폴린-4-일)메틸시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1,2-디히드록시에틸, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, 3-아미노옥세탄-3-일, 3-히드록시티에탄-3-일, 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시, [4-*N*-(C_1-C_3)알킬피페라진-1-일](C_1-C_3)알킬, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬, [1,2,3]트리아졸-2-일 또는 3-[히드록시(C_2-C_3)알킬]-2-옥소-이미다졸리딘-1-일이고; 및 R^{1B} 는 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-히드록시티에탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, 히드록시(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 아미노(C_1-C_3)알킬, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일임)].

[0036] WO 2011/073845, WO 2012/120397 또는 WO 2013/170165 에는, 추가 LpxC 저해제, 그 밖의 것들 중에서 일반식 (A9) 의 화합물이 개시되어 있다:

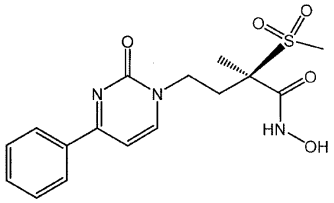


(A9)

[0037]

[0038] [식 중, R 은 특히 페닐에티닐 또는 스티릴일 수 있음].

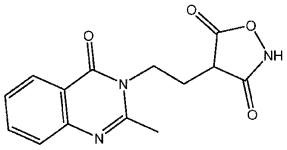
[0039] 나아가, [Montgomery et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**(4), 1662-1670] 에는, 또한 추가 LpxC 저해제, 그 밖의 것들 중에서 화학식 (A10) 의 화합물이 개시되어 있다:



(A10)

[0040]

[0041] 화학식 (A11) 의 항균성 화합물:



(A11)

[0042]

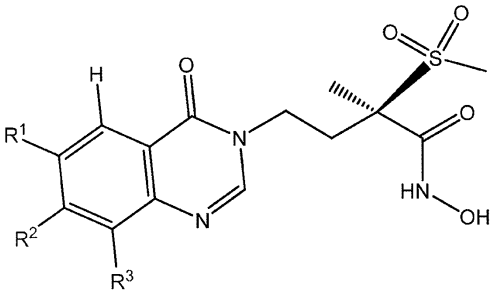
[0043] 은 [El-Zohry 및 Abd-Alla, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* (1992), **55**, 209-215] 에 추가로 기재되었다.

발명의 내용

[0044] 본 발명은 신규한 항균성 퀴나졸린-4(*3H*)-온 유도체, 즉 본원에 기재된 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

[0045] 본 발명의 각종 구현예가 이하 제시된다:

[0046] 1) 본 발명은 화학식 I 의 화합물 및 화학식 I 의 화합물의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 에 관한 것이다:



I

[0047]

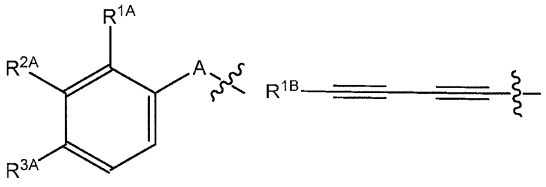
[0048] [식 중,

[0049] R^1 은 H 또는 할로겐이고;

[0050] R^2 는 M 기이고;

[0051] R^3 는 H 또는 할로겐이고;

[0052] M 은 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:



M^A M^B

[0053]

[0054] (여기서 A 는 결합 또는 C≡C 를 나타내고;

[0055] R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

[0056] R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

[0057] R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((디메틸글리실)옥시)메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

[0058] R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, [디(C_1-C_3)알킬아미노]-(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시프로프-3-일, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((포스포노옥시)메틸)시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 1-(히드록시메틸)시클로부트-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, 3-히드록시티에탄-3-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸, 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일 또는 3-히드록시옥세탄-3-일메틸임)].

[0059] 하기 단락은 본 발명에 따른 화합물에 대한 각종 화학적 모이어티의 정의를 제공하고, 이는 명백히 설정된 정의가 보다 넓거나 보다 좁은 정의를 제공하지 않는 한, 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐 동일하게 적용되는 것으로 의도된다:

[0060] - 용어 "할로겐" 은, 플루오린, 클로린, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 플루오린 또는 클로린, 가장 바람직하게는 플루오린을 의미한다.

[0061] - 용어 "알킬" 은, 단독으로 또는 조합으로 사용되며, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 용어 "(C_x-C_y)알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 예를 들어, (C_1-C_3)알킬기는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬기의 대표적인 예에는 메틸, 에틸, 프로필, *이소*-프로필, *n*-부틸, *이소*-부틸, *sec*-부틸 및 *tert*-부틸이 포함된다. 바람직한 것은 메틸 및 에틸이다. 가장 바람직한 것은 메틸이다.

[0062] - 용어 "히드록시알킬" 은, 단독으로 또는 조합으로 사용되며, 1 개의 수소 원자가 히드록시기로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬기 (단, 어떠한 탄소 원자도 2 개의 산소 원자를 갖지 않음) 를 의미한다. 용어 "히드록시(C_x-C_y)알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 히드록시알킬기를 의미한다. 예를 들어, 히드록시(C_1-C_4)알킬기는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 히드록시알킬기다. 히드록시알킬기의 대표적인 예에는 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 2-히드록시프로필 및 3-히드록시프로필이 포함된다. 바람직한 것은 히드록시메틸 및 2-히드록시에틸이다. 가장 바람직한 것은 히드록시메틸이다.

[0063] - 용어 "아미노알킬" 은, 단독으로 또는 조합으로 사용되며, 1 개의 수소 원자가 아미노기로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 용어 "아미노(C_x-C_y)알킬" (x 및 y 는 각각 정수임) 은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 아미노알킬기를 의미한다. 예를 들어, 아미노(C_1-C_3)알킬기는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 아미노알킬기다. 아미노알킬기의 대표적인 예에는 아미노메틸, 2-아미노에틸, 2-아미노프로필, 2-아미노프로프-2-일 및 3-아미노프로필이 포함된다. 바람직한 것은 아미노메틸, 2-아미노에틸 및 2-아미노프로필이다. 가장 바람직한 것은 2-아미노프로프-2-일이다.

[0064] - 용어 "디알킬아미노" 는, 단독으로 또는 조합으로 사용되며, 수소 원자가 각각 상기 정의된 바와 같은 알킬기 (알킬기는 동일 또는 상이할 수 있음) 로 대체된 아미노기를 의미한다. 용어 "디(C_x-C_y)알킬아미노" (x 및 y 는 각각 정수임) 는 각 알킬기가 독립적으로 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 디알킬아미노기를 의미한다. 예를 들어, 디(C_1-C_3)알킬아미노기는각 알킬기가 독립적으로 1 내지 3 개의 탄소 원

자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 디알킬아미노기이다. 디알킬아미노기의 대표적인 예에는 디메틸아미노, 디에틸아미노, *N*-에틸-*N*-메틸-아미노 및 *N*-이소-프로필-*N*-메틸-아미노가 포함된다. 바람직한 것은 디메틸아미노 및 디에틸아미노이다. 가장 바람직한 것은 디메틸아미노이다.

[0065] 용어 [디(C_1-C_3)알킬아미노]-(C_1-C_3)알킬은, 수소 원자 중 하나가 상기 정의된 바와 같은 디(C_1-C_3)알킬아미노기로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 의미한다. [디(C_1-C_3)알킬아미노]-(C_1-C_3)알킬기의 대표적인 예에는 디메틸아미노메틸, 2-(디메틸아미노)-에틸, 3-(디메틸아미노)-프로필, 디에틸아미노메틸, 2-(디에틸아미노)-에틸, 3-(디에틸아미노)-프로필, 디(*n*-프로필)아미노메틸, 2-(디(*n*-프로필)아미노)-에틸 및 3-(디(*n*-프로필)아미노)-프로필이 포함된다. 바람직한 것은 디메틸아미노메틸, 2-(디메틸아미노)-에틸 및 3-(디메틸아미노)-프로필이다. 가장 바람직한 것은 디메틸아미노메틸이다.

[0066] - 용어 "알콕시" 는, 단독으로 또는 조합으로 사용되며, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미한다. 용어 "(C_x-C_y)알콕시" (x 및 y 는 각각 정수임) 는 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알콕시기를 의미한다. 예를 들어, (C_1-C_3)알콕시기는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다. 알콕시기의 대표적인 예에는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시 및 *이*소-프로폭시가 포함된다. 바람직한 것은 메톡시 및 에톡시다. 가장 바람직한 것은 메톡시다.

[0067] - 용어 "히드록시알콕시" 는, 단독으로 또는 조합으로 사용되며, 탄소 원자 중 하나가 히드록시기를 갖는, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미한다. 용어 "히드록시(C_x-C_y)알콕시" (x 및 y 는 각각 정수임) 는 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는, 상기 정의된 바와 같은 히드록시알콕시기를 의미한다. 예를 들어, 히드록시(C_2-C_4)알콕시기는 2 내지 4 개의 탄소 원자를 함유한다. 히드록시알콕시기의 대표적인 예에는 2-히드록시에톡시, 2-히드록시프로폭시, 3-히드록시프로폭시 및 4-히드록시부톡시가 포함된다. 바람직한 것은 2-히드록시에톡시 및 3-히드록시프로폭시다. 가장 바람직한 것은 2-히드록시에톡시다.

[0068] - 용어 "3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일" 은, 옥세탄 고리의 위치 3 의 탄소 원자의 수소가 상기 정의된 바와 같은 히드록시(C_1-C_3)알킬기로 대체된 옥세탄-3-일기를 의미한다. 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일기의 예에는 3-히드록시메틸-옥세탄-3-일 및 3-(2-히드록시에틸)-옥세탄-3-일이 있다. 가장 바람직한 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일기는 3-히드록시메틸-옥세탄-3-일이다.

[0069] - 용어 "모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬" 은, 수소 원자 중 하나가 모르폴린-4-일기로 대체된 상기 정의된 바와 같은 (C_1-C_2)알킬기를 의미한다. 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬기의 예에는 모르폴린-4-일메틸 및 2-모르폴린-4-일-에틸이 있다. 가장 바람직한 모르폴린-4-일(C_1-C_2)알킬기는 모르폴린-4-일메틸이다.

[0070] - 용어 "모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시" 는 수소 원자 중 하나가 모르폴린-4-일기로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 (C_2-C_3)알콕시기를 의미한다. 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시기의 예에는 2-(모르폴린-4-일)에톡시 및 3-(모르폴린-4-일)프로폭시가 있다.

[0071] - 용어 "퀴놀론-내성" 은, 본원에서 사용되는 경우, 세균 균주가 시프로플록사신 (ciprofloxacin) 에 대해 16 mg/L 이상의 최소 억제 농도 (Minimal Inhibitory Concentration) 를 갖는 것을 의미한다 (상기 최소 억제 농도는 ["*Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*", Approved standard, 7th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)] 에 기재된 표준 방법으로 측정됨).

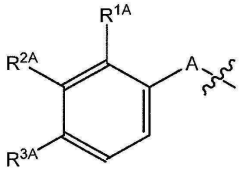
[0072] - 용어 "카르바페넴-내성" 은, 본원에서 사용되는 경우, 세균 균주가 이미페넴 (imipenem) 에 대해 16 mg/L 이상의 최소 억제 농도를 갖는 것을 의미한다 (상기 최소 억제 농도는 ["Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)] 에 기재된 표준 방법으로 측정됨).

[0073] - 용어 "다중-약물 내성" 은, 본원에서 사용되는 경우, 세균 균주가 세 개의 개별적인 항생제 범주로부터 선택

된 세 개 이상의 항생제 화합물에 대해 각각의 임상 임계점 (clinical breakpoint) 초과의 최소 억제 농도 (MIC) 를 갖는 것을 의미하고, 여기서 상기 세 개의 개별적인 항생제 범주는 페니실린 (penicillin), 페니실린과 베타-락타마아제 (beta-lactamase) 억제제, 세팔로스포린 (cephalosporin), 카르바페넴 (carbapenem), 모노박탐 (monobactam), 플루오로-퀴놀론, 아미노글리코시드, 포스폰산, 테트라시클린 및 폴리믹신과의 조합 중에서 선택된다. 임상 임계점은 [Clinical and Laboratory Standards Institute (Wayne, PA, USA)] 에서 출판된 최근 사용 가능한 목록에 따라 정의된다. 따라서, 임상 임계점은, 주어진 시간에, 세균이 해당 항생제 또는 항생제 조합에 의한 치료에 대하여 민감하거나 또는 내성을 갖는 것으로 간주되는 MIC 의 수준이다.

[0074] 용어 "약학적으로 허용가능한 염" 은 대상 화합물의 바람직한 생물학적 활성을 보유하고, 바람직하지 않은 독물학적 효과를 최소한으로 나타내는 염을 의미한다. 상기 염에는 대상 화합물 내 염기성 및/또는 산성기의 존재에 따라, 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가 염이 포함된다. 예를 들어, ['*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.*' P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008)] 및 ['*Pharmaceutical Salts 및 Co-crystals*', Johan Wouters and Luc Quere (Eds.), RSC Publishing (2012)] 를 참조로 한다.

[0075] 본원에서, 물결선이 삽입된 결합은 분자의 나머지에의 도시된 라디칼의 부착 지점을 나타낸다. 예를 들어, 하기 도시된 라디칼 (식 중, A 는 결합을 나타내고, 각각 R^{1A}, R^{2A} 및 R^{3A} 는 H 를 나타냄) 은:



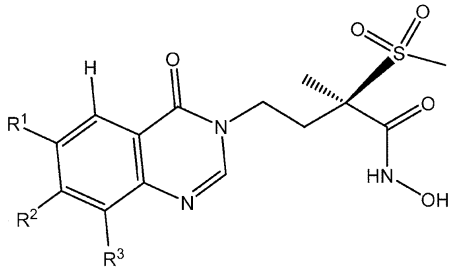
[0076]

[0077] 페닐기이다.

[0078] 나아가, 본원에서 사용된 바, 용어 "실온" 은 25℃ 의 온도를 의미한다.

[0079] 온도에 관하여 사용되지 않는 한, 수치 "X" 의 앞에 위치한 용어 "약" 은 본 출원에서, (X - X 의 10%) 내지 (X + X 의 10%) 범위의 간격, 바람직하게는 (X - X 의 5%) 내지 (X + X 의 5%) 범위의 간격을 의미한다. 온도의 특정한 경우, 온도 "Y" 앞에 위치한 용어 "약" 은 본 출원에서, 온도 (Y - 10℃) 내지 (Y + 10℃) 범위의 간격, 바람직하게는 (Y - 5℃) 내지 (Y + 5℃) 범위의 간격을 의미한다.

[0080] 2) 특히, 본 발명은 또한 화학식 I_P 의 화합물인 구현예 1) 에 따른 화학식 I 의 화합물 및 화학식 I_P 의 상기 화합물의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 에 관한 것이다:



[0081] I_P

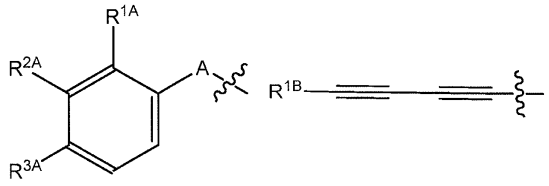
[0082] [식 중,

[0083] R^1 은 H 또는 할로겐이고;

[0084] R^2 는 M 기이고;

[0085] R^3 은 H 또는 할로겐이고;

[0086] M 은 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:



[0087] M^A M^B

[0088] (여기서 A 는 결합 또는 C≡C 를 나타내고;

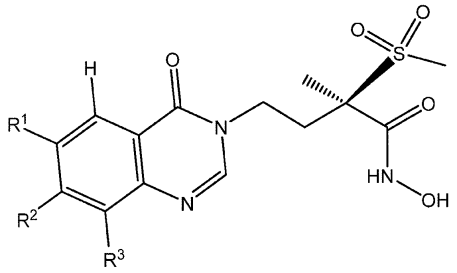
[0089] R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

[0090] R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

[0091] R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((디메틸글리실)옥시)메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

[0092] R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시프로프-3-일, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, 3-히드록시티에탄-3-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일임)].

[0093] 3) 특히, 본 발명은 또한 화학식 I_{CE} 의 화합물인 구현예 1) 에 따른 화학식 I 의 화합물 및 화학식 I_{CE} 의 화합물의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 에 관한 것이다:



[0094] I_{CE}

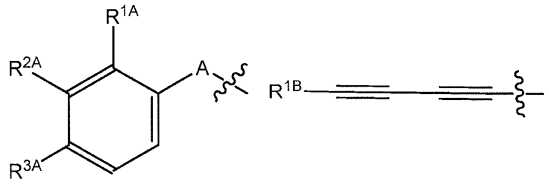
[0095] [식 중,

[0096] R^1 은 H 또는 할로겐이고;

[0097] R^2 는 M 기이고;

[0098] R^3 는 H 또는 할로겐이고;

[0099] M 은 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:



[0100] M^A M^B

[0101] (여기서 A 는 결합 또는 C≡C 를 나타내고;

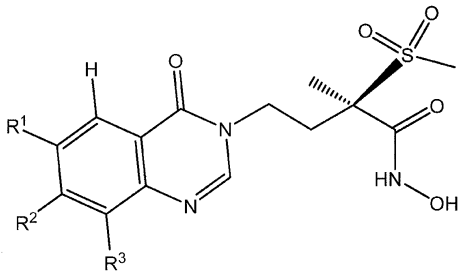
[0102] R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

[0103] R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

[0104] R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((디메틸글리실)옥시)메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

[0105] R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 디메틸아미노-(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시프로프-3-일, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((포스포노옥시)메틸)시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 1-(히드록시메틸)시클로부트-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, *트랜스*-*(시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸, 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일 또는 3-히드록시옥세탄-3-일메틸임)].

[0106] 4) 특히, 본 발명은 또한 화학식 I_{CEP} 의 화합물인 구현예 3) 에 따른 화학식 I_{CE} 의 화합물 및 화학식 I_{CEP} 의 상기 화합물의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 에 관한 것이다:



[0107] I_{CEP}

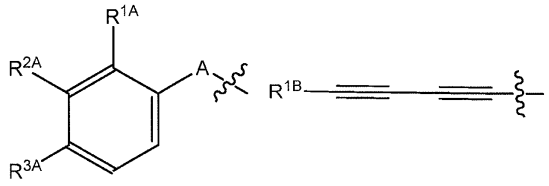
[0108] [식 중,

[0109] R^1 은 H 또는 할로겐이고;

[0110] R^2 는 M 기이고;

[0111] R^3 는 H 또는 할로겐이고;

[0112] M 은 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:



[0113] M^A M^B

[0114] (여기서 A 는 결합 또는 C≡C 를 나타내고;

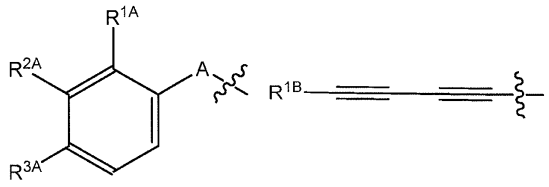
[0115] R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

[0116] R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

[0117] R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((디메틸글리실)옥시)메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

[0118] R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시프로프-3-일, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, *트랜스-(시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일임)].

[0119] 5) 특히, 구현예 3) 에 따른 화학식 I_{CE} 의 화합물은, R^2 가 M 기이고, M 이 M^A 또는 M^B 기인 것일 수 있다:



[0120] M^A M^B

[0121] [식 중, A 는 결합 또는 C≡C 를 나타내고;

[0122] R^{1A} 는 H 또는 플루오린이고;

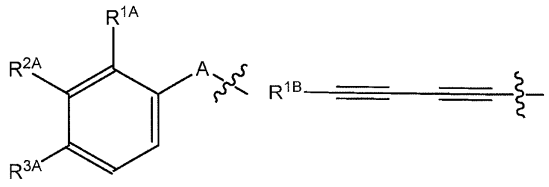
[0123] R^{2A} 는 H, 메톡시 또는 플루오린이고;

[0124] R^{3A} 는 H, 메톡시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디메틸아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((디메틸글리실)옥시)메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

[0125] R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 디메틸아미노메틸, 1,2-디히드록시프로프-3-일, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((포스포노옥시)메틸)시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 1-(히드록시메틸)시클로부트-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, *트랜스-(시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세

트아미도)시클로펜틸, 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일 또는 3-히드록시옥세탄-3-일메틸임].

[0126] 6) 구현예 4) 에 따른 화학식 I_{CEP} 의 화합물은, 특히 R^2 가 M 기이고, M 이 M^A 또는 M^B 기인 것일 수 있다:



M^A M^B

[0127]

[0128] [식 중, A 는 결합 또는 C≡C 를 나타내고;

[0129] R^{1A} 는 H 또는 플루오린이고;

[0130] R^{2A} 는 H, 메톡시 또는 플루오린이고;

[0131] R^{3A} 는 H, 메톡시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디메틸아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((디메틸글리실)옥시)메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

[0132] R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시프로프-3-일, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일임].

[0133] 7) 특히, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^1 이 H 또는 플루오린이고, R^3 가 H 또는 플루오린이고, 존재하는 경우 R^{1A} 가 H 또는 플루오린이고, 존재하는 경우 R^{2A} 가 H 인 것일 수 있다.

[0134] 8) 본 발명의 한 주요 구현예에 있어서, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물은, R^1 이 M^A 기인 것일 수 있다.

[0135] 9) 구현예 8) 의 한 하위-구현예는 구현예 8) 에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물에 관한 것이고, 여기서 A 는 결합을 나타낸다.

[0136] 10) 바람직하게는, 구현예 9) 에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^{1A} 가 H 또는 할로겐이고, R^{2A} 가 H 이고, R^{3A} 가 (C_1-C_3)알콕시인 것일 수 있다.

[0137] 11) 보다 바람직하게는, 구현예 9) 에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^{1A} 가 H 또는 플루오린이고, R^{2A} 가 H 이고, R^{3A} 가 메톡시인 것일 수 있다.

[0138] 12) 보다 더욱 바람직하게는, 구현예 9) 에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^{1A} 가 플루오린을 나타내고, R^{2A} 가 H 를 나타내고 R^{3A} 가 메톡시를 나타내는 것일 수 있다.

[0139] 13) 구현예 8) 의 또 다른 하위-구현예는 구현예 8) 에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물에 관한 것이고, 여기서 A 는 C≡C 를 나타낸다.

[0140] 14) 바람직하게는, 구현예 13) 에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^{1A} 이 H 또는 할로겐이고, R^{2A} 가 H 이고, R^{3A} 가 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일 또는 3-히드록시옥세탄-3-일인 것일 수 있다.

[0141] 15) 보다 바람직하게는, 구현예 13) 에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^{1A} 가 H 또는 플루오린이고, R^{2A} 가 H 이고, R^{3A} 가 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸 또는 3-히드록시옥세탄-3-일인 것일 수 있다.

[0142] 16) 보다 더욱 바람직하게는, 구현예 13) 에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^{1A} 가 H 또는 플루오린이고, R^{2A} 가 H 이고, R^{3A} 가 히드록시메틸, 1,2-디히드록시에틸 또는 3-히드록시옥세탄-3-일인 것일 수 있다.

[0143] 17) 본 발명의 또 다른 주요 구현예에 있어서, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물은, R^1 이 M^B 기인 것일 수 있다.

[0144] 18) 바람직하게는, 구현예 17) 에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^{1B} 가 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, [디(C_1-C_3)알킬아미노]-(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((포스포노옥시)메틸)시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 1-(히드록시메틸)시클로부트-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸, 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일 또는 3-히드록시옥세탄-3-일메틸 (특히 R^{1B} 가 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일인 것) 인 것일 수 있다.

[0145] 19) 보다 바람직하게는, 구현예 17) 에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^{1B} 가 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 디메틸아미노-(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 1-(히드록시메틸)시클로부트-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일 (특히 R^{1B} 가 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일인 것) 인 것일 수 있다.

[0146] 20) 보다 더욱 바람직하게는, 구현예 17) 에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^{1B} 가 1-아미노-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 트랜스-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일 (특히 R^{1B} 가 1-아미노-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일인 것) 인 것일 수 있다.

[0147] 21) 본 발명의 하나의 변형에 있어서, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^1 이 H 를 나타내고, R^3 가 H 를 나타내는 것일 수 있다.

[0148] 22) 본 발명의 또 다른 변형에 있어서, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^1 이 플루오린을 나타내고, R^3 가 H 를 나타내는 것일 수 있다.

[0149] 23) 본 발명의 또 다른 변형에 있어서, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물은, R^1 이 H 를 나타내고, R^3 가 플루오린을 나타내는 것일 수 있다.

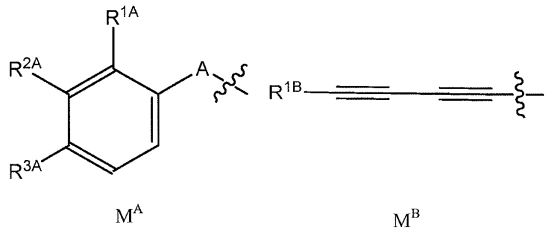
[0150] 24) 바람직한 구현예에서, 구현예 1) 에 따른 화학식 I 의 화합물은 하기와 같은 것일 수 있다:

[0151] - R^1 이 H 또는 할로겐이고;

[0152] - R^2 가 M 기이고;

[0153] - R^3 가 H 또는 할로겐이고;

[0154] - M 이 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:

[0155] 

M^A M^B

[0156] [식 중, A 는 결합 또는 -C≡C- 을 나타내고;

[0157] R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

[0158] R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

[0159] R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

[0160] R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, [디(C_1-C_3)알킬아미노]-(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-((포스포노옥시)메틸)시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 트랜스-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 트랜스-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 1-(히드록시메틸)시클로부트-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, 트랜스-(시스-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸, 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일 또는 3-히드록시옥세탄-3-일메틸임].

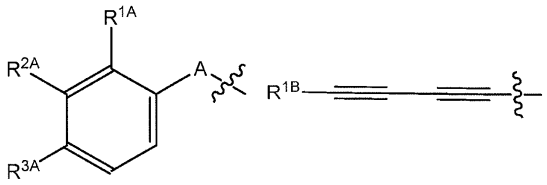
[0161] 25) 바람직한 구현예에서, 구현예 2) 에 따른 화학식 I_P 의 화합물은 하기와 같은 것일 수 있다:

[0162] - R^1 이 H 또는 할로겐이고;

[0163] - R^2 가 M 기이고;

[0164] - R^3 가 H 또는 할로겐이고;

[0165] - M 이 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:



M^A M^B

[0166]

[0167] [식 중, A 는 결합 또는 -C≡C- 을 나타내고;

[0168] R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

[0169] R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

[0170] R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

[0171] R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-아미노메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 3-(히드록시(C_1-C_3)알킬)옥세탄-3-일, *트랜스-(시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일, 3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일임].

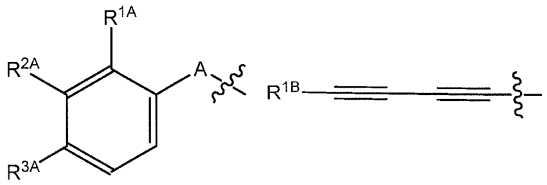
[0172] 26) 보다 바람직한 구현예에서, 구현예 1) 또는 3) 에 따른 화학식 I 의 화합물은 하기와 같은 것일 수 있다:

[0173] - R^1 이 H 또는 플루오린이고;

[0174] - R^2 가 M 기이고;

[0175] - R^3 가 H 이고;

[0176] - M 이 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:



M^A M^B

[0177]

[0178] [식 중, A 는 결합 또는 -C≡C- 을 나타내고;

[0179] R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

[0180] R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

[0181] R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

[0182] R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 디메틸아미노-(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 1-(히드록시메틸)시클로부트-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, *트랜스-(시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일임].

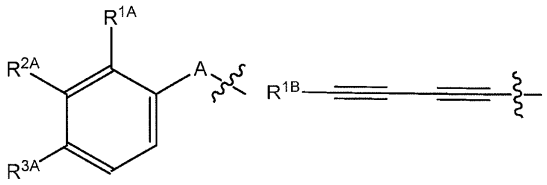
[0183] 27) 보다 바람직한 구현예에서, 구현예 2) 또는 4) 에 따른 화학식 I_P 의 화합물은 하기와 같은 것일 수 있다:

[0184] - R^1 이 H 또는 플루오린이고;

[0185] - R^2 가 M 기이고;

[0186] - R^3 가 H 이고;

[0187] - M 이 이하에 나타난 M^A 및 M^B 기 중 하나임:

[0188] 

M^A M^B

[0189] [식 중, A 는 결합 또는 -C≡C- 을 나타내고;

[0190] R^{1A} 는 H 또는 할로겐이고;

[0191] R^{2A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시 또는 할로겐이고;

[0192] R^{3A} 는 H, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시(C_2-C_4)알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 디(C_1-C_3)알킬아미노, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, 모르폴린-4-일-(C_1-C_2)알킬 또는 모르폴린-4-일(C_2-C_3)알콕시이고; 및

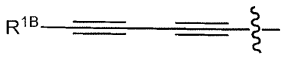
[0193] R^{1B} 는 히드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 1,2-디히드록시에틸, 1-아미노-시클로프로프-1-일, 1-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, 1-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, 3-히드록시옥세탄-3-일, *트랜스-(시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일임].

[0194] 28) 보다 더욱 바람직한 구현예에서, 구현예 1) 또는 3) 에 따른 화학식 I 의 화합물은 하기와 같은 것일 수 있다:

[0195] - R^1 이 H 또는 플루오린이고;

[0196] - R^3 가 H 이고;

[0197] - R^2 가 이하에 나타난 M^B 기임:



[0198] M^B

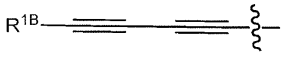
[0199] [식 중, R^{1B} 는 1-아미노-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, 1-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, 2-플루오로-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일임].

[0200] 29) 보다 더욱 바람직한 구현예에서, 구현예 2) 또는 4) 에 따른 화학식 I_P 의 화합물은 하기와 같은 것일 수 있다:

[0201] - R^1 가 H 또는 플루오린이고;

[0202] - R^3 가 H 이고;

[0203] - R^2 가 하기에 나타난 M^B 기임:



[0204] M^B

[0205] [식 중, R^{1B} 는 1-아미노-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-1-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-히드록시메틸-2-메틸-시클로프로프-1-일, *트랜스*-2-(1,2-디히드록시에틸)-시클로프로프-1-일, *트랜스*-(*시스*-3,4-디히드록시)-시클로펜트-1-일 또는 3-히드록시메틸바이시클로[1,1,1]펜탄-1-일임].

[0206] 30) 본 발명의 또 다른 구현예는, 구현예 1) 내지 29) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물뿐 아니라, 구현예 1) 내지 29) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 동위원소 라벨된, 특히 ^2H (듀테륨) 라벨된 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물은 하나 이상의 원자가 각각, 원자 번호는 동일하지만, 통상 자연에서 발견되는 원자 질량과는 상이한 원자 질량을 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고는, 구현예 1) 내지 29) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물과 동일하다. 따라서, 화학식 I 의 동위원소 라벨된, 특히 ^2H (듀테륨) 라벨된 화합물 및 이의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 은 본 발명의 범위에 속한다. 수소의 보다 무거운 동위원소 ^2H (듀테륨) 로의 치환은, 보다 큰 대사 안정성을 유도하여, 예를 들어 증가된 *생체내* 반감기, 감소된 투여 요구량, 또는 개선된 안전성 프로파일을 유도할 수 있다. 본 발명의 하나의 변형에서, 화학식 I 의 화합물은 동위원소 라벨되지 않거나, 단지 하나 이상의 듀테륨 원자로만 라벨된다. 화학식 I 의 동위원소 라벨된 화합물은, 적합한 시약 또는 개시 물질의 적절한 동위원소 변형을 사용하는 것을 제외하고는, 이하 기재되는 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

[0207] 31) 특히 바람직한 것은, 구현예 1) 내지 4) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 하기 화학식 I 의 화합물뿐 아니라 이의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 이다:

[0208] - (*R*)-4-(7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0209] - (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드;

[0210] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1S*,*2S*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0211] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((3-히드록시옥세탄-3-일)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0212] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1R*,*2R*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0213] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0214] - (*R*)-4-(7-(5-아미노-5-메틸헥사-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0215] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(2-히드록시에틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0216] - (*R*)-4-(6-플루오로-7-(((*1S*,*2S*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0217] - (*R*)-4-(7-((*R*)-5,6-디히드록시헥사-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0218] - (*R*)-4-(6-플루오로-7-(((*1R*,*2R*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0219] - (*R*)-4-(6-플루오로-7-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0220] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0221] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(2-히드록시에톡시)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0222] - (*R*)-4-(7-(((*1s*,*3R*,*4S*)-3,4-디히드록시시클로펜틸)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0223] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0224] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1S*,*2R*)-2-(히드록시메틸)-2-메틸시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0225] - (*R*)-4-(7-((4-((*R*)-1,2-디히드록시에틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0226] - (*2R*)-4-(7-((1-(1,2-디히드록시에틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0227] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1R*,*2R*)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0228] - (*R*)-4-(8-플루오로-7-(((*1R*,*2R*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0229] - (*R*)-(1-(4-((3-(4-(히드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸술포닐)-4-옥소부틸)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-일)에티닐)페닐)시클로프로필)메틸 디메틸글리시네이트;

[0230] - (*R*)-4-(8-플루오로-7-(((*1S*,*2S*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-

3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0231] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1R*,*2S*)-2-(히드록시메틸)-2-메틸시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0232] - (*R*)-4-(7-((1-아미노시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0233] - (*R*)-4-(7-(((*1R*,*2R*)-2-((*S*)-1,2-디히드록시에틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0234] - (*R*)-4-(7-((3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸)부타-1,3-디인-1-일)-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0235] - (*R*)-4-(7-(((*1R*,*2R*)-2-(아미노메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0236] - (*R*)-4-(6-플루오로-7-(5-히드록시-5-메틸헥사-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드.

[0237] 32) 추가로 바람직한 것은 구현예 1) 내지 4) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 하기 화합물뿐 아니라 이의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 이다:

[0238] - (*R*)-4-(7-(2-플루오로-4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0239] - (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-(4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드;

[0240] - (*R*)-4-(7-(2-플루오로-4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0241] - (*R*)-4-(7-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0242] - (*R*)-4-(7-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0243] - (*R*)-4-(7-(4-(디메틸아미노)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0244] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(4-(히드록시메틸)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0245] - (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드;

[0246] - (*R*)-4-(6-플루오로-4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-메틸술포닐)부탄아미드;

[0247] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(히드록시메틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0248] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(3-히드록시옥세탄-3-일)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드; 및

[0249] - (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드.

[0250] 33) 또한 특히 바람직한 것은 구현예 1) 또는 3) 에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 하기 화합물뿐 아니라 이의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 이다:

[0251] - (*R*)-4-(7-(((*1R**,*2R**)-1-플루오로-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0252] - (*R*)-4-(7-(((*1R**,*2R**)-1-플루오로-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-

일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0253] - (*R*)-(1-((3-(4-(히드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸술포닐)-4-옥소부틸)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-일)부타-1,3-디인-1-일)시클로프로필)메틸 디히드로겐 포스페이트;

[0254] - (*R*)-4-(7-(5-(디메틸아미노)펜타-1,3-디인-1-일)-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0255] - (*R*)-4-(7-(((1R^*,2R^*)-2-플루오로-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0256] - (*R*)-4-(6-플루오로-7-((1-(히드록시메틸)시클로부틸)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[0257] - (*R*)-4-(6-플루오로-7-(5-(3-히드록시옥세탄-3-일)펜타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드.

[0258] 34) 본 발명은 추가로 구현예 31) 에 열거된 화합물, 구현예 32) 에 열거된 화합물 및 구현예 33) 에 열거된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 구현예 1) 또는 3) 에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 또한 구현예 31) 에 열거된 화합물, 구현예 32) 에 열거된 화합물 및 구현예 33) 에 열거된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I 의 화합물의 군에 관한 것으로, 상기 화합물의 군은 나아가 구현예 2) 내지 29) 중 어느 하나에 해당하는 화합물뿐 아니라, 상기 화합물의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 에 해당한다. 본 발명은 나아가 구현예 31) 에 열거된 화합물, 구현예 32) 에 열거된 화합물 및 구현예 33) 에 열거된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 개별적인 화학식 I 의 화합물, 및 상기 개별적인 화합물의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 에 관한 것이다.

[0259] 본 발명에 따른, 즉 상기 구현예 1) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물은, 항균 활성, 특히 그람-음성 유기체에 대한 항균 활성을 나타내고, 따라서 포유류, 특히 인간에서 세균 감염을 치료하기에 적합하다. 상기 화합물은 또한 수의학적 적용, 예컨대 가축 및 반려 동물의 감염 치료에 사용될 수 있다.
이는 추가로 무기 및 유기 물질, 특히 모든 유형의 유기 물질, 예를 들어 중합체, 윤활제, 페인트, 섬유, 가죽, 종이 및 목재의 보존을 위한 성분을 구성할 수 있다.

[0260] 따라서, 이는 발효성 또는 비발효성 그람-음성 세균, 특히 민감성 및 다중-약물 내성 그람-음성 세균에 의해 야기된 감염성 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 상기 그람-음성 세균의 예에는 아시네토박터 종 (*Acinetobacter spp.*), 예컨대 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) 또는 아시네토박터 해모리티쿠스 (*Acinetobacter haemolyticus*), 악티노바실러스 악티노마이세템코미탄스 (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*), 아크로모박터 종 (*Achromobacter spp.*), 예컨대 아크로모박터 자일로속시단스 (*Achromobacter xylosoxidans*) 또는 아크로모박터 패칼리스 (*Achromobacter faecalis*), 아에로모나스 종 (*Aeromonas spp.*), 예컨대 아에로모나스 히드로필라 (*Aeromonas hydrophila*), 박테로이데스 종 (*Bacteroides spp.*), 예컨대 박테로이데스 프라길리스 (*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 테아타이오아타미크론 (*Bacteroides theataioatamicron*), 박테로이데스 디스타소니스 (*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스 오바투스 (*Bacteroides ovatus*) 또는 박테로이데스 불가투스 (*Bacteroides vulgatus*), 바르토넬라 헨세나에 (*Bartonella hensenae*), 보르데텔라 종 (*Bordetella spp.*), 예컨대 백일해균 (*Bordetella pertussis*), 보렐리아 종 (*Borrelia spp.*), 예컨대 보렐리아 부르그도르페리 (*Borrelia Burgdorferi*), 브루셀라 종 (*Brucella spp.*), 예컨대 브루셀라 멜리텐시스 (*Brucella melitensis*), 부르크홀데리아 종 (*Burkholderia spp.*), 예컨대 부르크홀데리아 세파시아 (*Burkholderia cepacia*), 부르크홀데리아 슈도말레이 (*Burkholderia pseudomallei*) 또는 부르크홀데리아 말레이 (*Burkholderia mallei*), 캄필로박터 종 (*Campylobacter spp.*), 예컨대 캄필로박터 제주니 (*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 페투스 (*Campylobacter fetus*) 또는 캄필로박터 콜리 (*Campylobacter coli*), 세데세아 (*Cedecea*), 클라미디아 종 (*Chlamydia spp.*), 예컨대 클라미디아 뉴모니아 (*Chlamydia pneumoniae*), 클라미디아 트라코마티스 (*Chlamydia trachomatis*), 시트로박터 종 (*Citrobacter spp.*), 예컨대 시트로박터 디베르수스 (*Citrobacter diversus*) (코세리(*koseri*)) 또는 시트로박터 프레운디 (*Citrobacter freundii*), 콕시엘라 부르네티 (*Coxiella burnetii*), 에드워지엘라 종 (*Edwardsiella spp.*), 예컨대 에드워지엘라 타르다 (*Edwarsiella tarda*), 에를리키아 카페엔시스 (*Ehrlichia chafeensis*), 에이케넬라 코로덴스 (*Eikenella corrodens*), 엔테로박터 종 (*Enterobacter spp.*), 예컨대 엔테로박터 클로아카에 (*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 에어로게네스 (*Enterobacter aerogenes*), 엔테로박터 아글로메란스

(*Enterobacter agglomerans*), 대장균 (*Escherichia coli*), 야토병균 (*Francisella tularensis*), 푸소박테륨 종 (*Fusobacterium spp.*), 헤모필루스 종 (*Haemophilus spp.*), 예컨대 헤모필루스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*) (베타-락타마아제 양성 및 음성) 또는 듀크레이균 (*Haemophilus ducreyi*), 헬리코박터 파이로리 (*Helicobacter pylori*), 킨젤라 킨가에 (*Kingella kingae*), 클렙시엘라 종 (*Klebsiella spp.*), 예컨대 클렙시엘라 옥시토카 (*Klebsiella oxytoca*), 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*) (현재 입수 가능한 세팔로스포린, 세파마이신, 카르바페넴, 베타-락탐, 및 베타-락탐/베타-락타마아제 억제제 조합에 대해 내성을 부여하는 기질 확장성 베타 락타마아제 (이하 "ESBL"), 카르바페네마아제 (KPC), 세포탁시마아제-Munich (CTX-M), 메탈로-베타-락타마아제, 및 AmpC-유형 베타-락타마아제를 인코딩하는 것들 포함), 클렙시엘라 리노스클레로마티스 (*Klebsiella rhinoscleromatis*) 또는 클렙시엘라 오자에나에 (*Klebsiella ozaenae*), 레지오넬라 뉴모필라 (*Legionella pneumophila*), 만헤이미아 해모리티쿠스 (*Mannheimia haemolyticus*), 모락셀라 카타랄리스 (*Moraxella catarrhalis*) (베타 락타마아제 양성 및 음성), 모르가넬라 모르가니 (*Morganella morganii*), 네이세리아 종 (*Neisseria spp.*), 예컨대 임균 (*Neisseria gonorrhoeae*) 또는 수막염균 (*Neisseria meningitidis*), 파스퇴렐라 종 (*Pasteurella spp.*), 예컨대 파스퇴렐라 멀토시다 (*Pasteurella multocida*), 플레시오모나스 시겔로이데스 (*Plesiomonas shigelloides*), 포르피로모나스 종 (*Porphyromonas spp.*), 예컨대 포르피로모나스 아사카롤리티카 (*Porphyromonas asaccharolytica*), 프레보텔라 종 (*Prevotella spp.*), 예컨대 프레보텔라 코르포리스 (*Prevotella corporis*), 프레보텔라 인터메디아 (*Prevotella intermedia*) 또는 프레보텔라 엔도돈탈리스 (*Prevotella endodontalis*), 프로테우스 종 (*Proteus spp.*), 예컨대 프로테우스 미라빌리스 (*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스 (*Proteus vulgaris*), 프로테우스 펜네리 (*Proteus penneri*) 또는 프로테우스 믹소파시엔스 (*Proteus myxofaciens*), 포르피로모나스 아사카롤리티카 (*Porphyromonas asaccharolytica*), 플레시오모나스 시겔로이데스 (*Plesiomonas shigelloides*), 프로비덴시아 종 (*Providencia spp.*), 예컨대 프로비덴시아 스투아르티 (*Providencia stuartii*), 프로비덴시아 레트게리 (*Providencia rettgeri*) 또는 프로비덴시아 알칼리파시엔스 (*Providencia alcalifaciens*), 슈도모나스 종 (*Pseudomonas spp.*), 예컨대 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) (세프타지딤-, 세프피롬- 및 세페핌-내성 녹농균, 카르바페넴-내성 녹농균 또는 퀴놀론-내성 녹농균 포함) 또는 슈도모나스 플루오레센스 (*Pseudomonas fluorescens*), 리케트시아 프로와제키 (*Ricketsia prowazekii*), 살모넬라 종 (*Salmonella spp.*), 예컨대 장티푸스균 (*Salmonella typhi*) 또는 파라티푸스균 (*Salmonella paratyphi*), 세라티아 마르세센스 (*Serratia marcescens*), 시겔라 종 (*Shigella spp.*), 예컨대 시겔라 플렉스네리 (*Shigella flexneri*), 시겔라 보이디 (*Shigella boydii*), 시겔라 소네이 (*Shigella sonnei*) 또는 지하적리균 (*Shigella dysenteriae*), 스트렙토바실러스 모닐리포르미스 (*Streptobacillus moniliformis*), 스테노트로포모나스 말토필리아 (*Stenotrophomonas maltophilia*), 트레포네마 종 (*Treponema spp.*), 비브리오 종 (*Vibrio spp.*), 예컨대 비브리오 콜레라에 (*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라해모리티쿠스 (*Vibrio parahaemolyticus*), 비브리오 불니피쿠스 (*Vibrio vulnificus*), 비브리오 알기놀리티쿠스 (*Vibrio alginolyticus*), 예르시니아 종 (*Yersinia spp.*), 예컨대 예르시니아 엔테로콜리티카 (*Yersinia enterocolitica*), 페스트균 (*Yersinia pestis*) 또는 가성결핵균 (*Yersinia pseudotuberculosis*) 이 포함된다.

[0261] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물은 발효성 또는 비-발효성 그람-음성 세균에 의해 야기되는 다양한 감염, 특히 감염, 예컨대: 병원성 폐렴 (레지오넬라 뉴모필라 (*Legionella pneumophila*), 헤모필루스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*), 또는 클라미디아 뉴모니아 (*Chlamydia pneumonia*) 에 의한 감염과 관련됨); 요로 감염; 전신 감염 (균혈증 및 패혈증), 피부 및 연조직 감염 (화상 환자 포함); 수술적 감염; 복강내 감염; 폐 감염 (낭포성 섬유증을 앓는 환자의 감염 포함); 헬리코박터 파이로리 (*Helicobacter pylori*) (및 소화성 궤양 질환, 위암의 발생 등과 같은 위장 관련 합병증의 경감); 심내막염; 당뇨 발 감염; 골수염; 헤모필루스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*) 또는 모락셀라 카타랄리스 (*Moraxella catarrhalis*) 에 의한 감염과 관련된 중이염, 축농증, 기관지염, 편도염, 및 유양돌기염; 악티노바실러스 해모리티쿰 (*Actinobacillus haemolyticum*) 에 의한 감염에 관련된 인후염, 류머티스성 열 및 사구체신염; 클라미디아 트라코마티스 (*Chlamydia trachormatis*), 듀크레이균 (*Haemophilus ducreyi*), 트레포네마 팔리둠 (*Treponema pallidum*), 유레아플라즈마 유레아리티쿰 (*Ureaplasma urealyticum*), 또는 임질균 (*Neiserria gonorrheae*) 에 의한 감염과 관련된 성병; 보렐리아 레커런티스 (*Borrelia recurrentis*) 에 의한 감염과 관련된 전신 열성 증후군 (systemic febrile syndrome); 보렐리아 부르그도르페리 (*Borrelia burgdorferi*) 에 의한 감염과 관련된 라임병 (Lyme disease); 클라미디아 트라코마티스 (*Chlamydia trachomatis*), 임질균 (*Neisseria gonorrhoeae*) 또는 인플루엔자균 (*H. influenzae*) 에 의한 감염과 관련된 결막염, 각막염 및 누낭염; 캠필로박터 제주니 (*Campylobacter jejuni*) 에 의한 감염과 관련된 위장염; 백일해균 (*Bordetella pertussis*) 에 의한 감염과 관련된 지속적 기침; 및 박티로이데스 종 (*Bacteroides spp.*) 에 의한 감염과 관련된 가스 괴저병을 치료하는 데 유용하다. 본 발명의 방

법에 따라 치료 또는 예방될 수 있는 기타 세균 감염 및 상기 감염과 관련된 장애가 [J. P. Sanford et al., "*The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*", 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996)] 에 언급되어 있다.

[0262] 상기 감염 및 병원체의 목록은 이로써 제한하고자 하는 것이 아니라, 단지 예시로서 해석되어야 한다.

[0263] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한, 특히 그람-음성 세균, 특히 다중-약물 내성 그람-음성 세균에 의해 야기된 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있고, 이에 적합하다.

[0264] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 특히 부르크홀데리아 종 (*Burkholderia spp.*) (예를 들어, 부르크홀데리아 세파시아 (*Burkholderia cepacia*)), 시트로박터 종 (*Citrobacter spp.*), 엔테로박터 에어로게네스 (*Enterobacter aerogenes*), 엔테로박터 클로아카에 (*Enterobacter cloacae*), 대장균 (*Escherichia coli*), 클렙시엘라 옥시토카 (*Klebsiella oxytoca*), 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*), 세라티아 마르세센스 (*Serratia marcescens*), 스테노트로포모나스 말토필리아 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 및 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 그람-음성 세균에 의해 야기되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 (특히 대장균 (*Escherichia coli*) 세균, 폐렴간균 (*Klebsiella pneumonia*) 세균 또는 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) 세균에 의해 야기되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한, 특히 퀴놀론-내성, 카르바페넴-내성 또는 다중-약물 내성 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*) 세균에 의해 매개되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한) 약제의 제조에 사용될 수 있고, 이에 적합하다.

[0265] 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 더욱 특히 시트로박터 종 (*Citrobacter spp.*), 엔테로박터 에어로게네스 (*Enterobacter aerogenes*), 엔테로박터 클로아카에 (*Enterobacter cloacae*), 대장균 (*Escherichia coli*), 클렙시엘라 옥시토카 (*Klebsiella oxytoca*), 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*), 세라티아 마르세센스 (*Serratia marcescens*), 스테노트로포모나스 말토필리아 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 및 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) 세균으로 이루어진 군으로부터 선택되는 그람-음성 세균에 의해 야기되는 세균 감염 (특히 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*) 및 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) 세균으로 이루어진 군으로부터 선택되는 그람-음성 세균에 의해 야기되는 세균 감염, 특히 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) 세균에 의해 야기되는 세균 감염) 의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있고, 이에 적합하다.

[0266] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 특히 요로 감염, 전신 감염 (예컨대 균혈증 및 패혈증), 피부 및 연조직 감염 (화상 환자 포함), 수술적 감염; 복강내 감염 및 폐 감염 (낭포성 섬유증을 앓는 환자의 감염 포함) 으로부터 선택되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있고, 이에 적합하다.

[0267] 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 더욱 특히 요로 감염, 복강내 감염 및 폐 감염 (낭포성 섬유증을 앓는 환자의 감염 포함) 으로부터 선택되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한, 특히 요로 감염 및 복강내 감염으로부터 선택되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있고, 이에 적합하다.

[0268] 또한, 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물은 내인적 항균성을 나타내고, 기타 항균제에 대한 그람-음성 세균의 외부막의 투과성을 향상시키는 능력을 갖는다. 상기 화합물과 또다른 항균제와의 조합의 사용은 몇몇의 추가 이점, 예컨대 적은 복용량 또는 치료 시간 단축으로 인한 약물의 부작용 감소, 입원 기간을 단축시키는 더 신속해진 감염 치료, 제어된 병원체의 스펙트럼의 증가, 및 항생제 내성 발전 정도의 감소를 제공할 수 있다.

본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물과 조합으로 사용하기 위한 항균제는 페니실린 항생제 (예컨대 암피실린, 피페라실린, 페니실린 G, 아목시실린, 또는 티카르실린), 세팔로스포린 항생제 (예컨대, 세프트리악손, 세파타지딤, 세페핌, 세포탁심), 카르바페넴 항생제 (예컨대 이미페넴, 또는 메로페넴), 모노박탐 항생제 (예컨대 아즈트레오남 또는 카루모남), 플루오로퀴놀론 항생제 (예컨대 시프로플록사신, 목시플록사신 또는 레보플록사신), 마크로라이드 항생제 (예컨대 에리트로마이신 또는 아지트로마이신), 아미노글리코시드 항생제 (예컨대 아미카신, 젠타마이신 또는 토브라마이신), 글리코펩티드 항생제 (예컨대 반코마이신 또는 테이코플라닌), 테트라시클린 항생제 (예컨대 테트라시클린, 옥시테트라시클린, 독시시클린, 마이노시클린 또는 티거시클린), 및 리네졸리드, 클린다마이신, 텔라반신, 답토마이신, 노보비오신, 리팜피신 및 폴리믹신으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물과 조합으로 사용하기 위한 항균제는 반코

마이신, 티거시클린 및 리팜피신으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0269] 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 나아가 질병 방제를 위한 US 센터에 의해 열거된 생물위협 그람 음성 세균 병원체 (상기 생물위협 세균 병원체의 목록은 웹페이지 http://www.selectagents.gov/Select%20Agents%20and%20Toxins%20List.html 에서 확인될 수 있음), 특히 페스트균, 야토병균 (야토병 (tularemia)), 부르크홀데리아 슈도말레이 및 부르크홀데리아 말레이로 이루어진 군으로부터 선택되는 그람 음성 병원체에 의해 야기되는 감염의 예방 또는 치료 (특히 치료) 용 약제 제조에 사용될 수 있고, 그에 적합하다.

[0270] 따라서, 본 발명의 한 측면은, 세균 감염 (특히 그람-음성 세균에 의해, 특히 다중-약물 내성 그람-음성 세균에 의해 야기되는 상기 언급된 감염 중 하나) 의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한, 구현예 1) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 측면은, 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 (특히 그람-음성 세균에 의해, 특히 다중-약물 내성 그람-음성 세균에 의해 야기되는 상기 언급된 감염 중 하나의 예방 또는 치료를 위한), 구현예 1) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 측면은 약제로서의, 구현예 1) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 본 발명의 추가의 측면은, 활성 요소로서, 구현예 1) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0271] 인간에서뿐 아니라, 세균 감염은 또한 돼지, 반추류, 말, 개, 고양이 및 가금류와 같은 기타 종에서, 화학식 I 의 화합물 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 을 사용하여 치료될 수 있다.

[0272] 본 발명은 또한 화학식 I, I_P, I_{CE} 또는 I_{CEP} 의 화합물의 조성물 및 제형, 이의 약리학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0273] 본원에서 화학식 I, I_P, I_{CE} 또는 I_{CEP} 의 화합물에 대한 임의의 언급은, 적합하고 편리하게는, 또한 상기 화합물의 염 (특히 약학적으로 허용가능한 염) 을 의미하는 것으로 이해된다.

[0274] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 활성 제제로서 하나 이상의 화학식 I 의 화합물 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 임의로 담체 및/또는 희석제 및/또는 아쥬반트 (adjuvant) 를 함유하고, 이는 또한 부가적인 공지된 항생제를 함유할 수 있다.

[0275] 화학식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 약제로서, 예를 들어 장내 또는 비경구 투여를 위한 약학적 조성물의 형태로 사용될 수 있다.

[0276] 약학적 조성물의 제조는 임의의 당업자에게 익숙할 수 있는 방식으로 (예를 들어, [Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" published by Lippincott Williams & Wilkins] 참조), 기재된 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 임의로 기타 치료적으로 유용한 물질과의 조합으로, 적합한, 비독성, 불활성, 치료적으로 상용 가능한 고체 또는 액체 담체 물질, 및 요구되는 경우, 통상의 약학적 아쥬반트와 함께 생약 투여 형태로 제공함으로써 실시될 수 있다.

[0277] 본 발명의 또 다른 측면은 환자에서의 그람-음성 세균 감염의 예방 또는 치료 방법으로서, 구현예 1) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적 활성량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 환자에서의 그람-음성 세균에 의해 야기되는, 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 (특히 대장균 (*Escherichia coli*) 세균, 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*) 세균, 또는 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) 세균에 의해 야기되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한, 특히 퀴놀론-내성 카르바페넴-내성 또는 다중-약물 내성 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*) 세균에 의해 야기되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한) 방법을 제공하는 것으로서, 구현예 1) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적 활성량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0278] 나아가, 본 발명에 따른 화학식 I 의 화합물은 또한 세정 목적으로, 예를 들어, 수술용 도구, 카테터 및 인공 이식물로부터의 병원성 미생물 및 세균을 제거하기 위하여, 또는 공간 또는 영역을 무균으로 만들기 위하여 사용될 수 있다. 상기 목적을 위해, 화학식 I 의 화합물은 용액 또는 분무 제형 중에 함유될 수 있다.

[0279] 따라서, 본 발명은 구현예 1) 에서 정의된 바와 같은, 또는 구현예 2) 내지 34) 중 어느 하나의 특징에 의한 이의 각각의 종속의 고려 하에서 추가로 한정되는, 화학식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 이는 나아가, 특히 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한, 특히 그람-음성 세균에 의해 야기되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한 (특히 대장균 (*Escherichia coli*) 세균, 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*) 세균 또는 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) 세균에 의해 야기되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한, 특히 폐렴간균 (*Klebsiella pneumoniae*) 퀴놀론-내성, 카르바페넴-내성 또는 다중-약물 내성 세균에 의해 야기되는 세균 감염의 예방 또는 치료를 위한), 약제로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 따라서, 구현예 1) 에 따른 화학식 I 의 화합물에 관한 하기 구현예가 가능하고, 의도되고, 이하 개별적인 형태로 구체적으로 개시된다:

[0280] 1, 2+1, 3+1, 4+3+1, 5+3+1, 6+4+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+3+1, 7+5+3+1, 7+6+4+3+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+4+3+1, 8+5+3+1, 8+6+4+3+1, 8+7+1, 8+7+2+1, 8+7+3+1, 8+7+4+3+1, 8+7+5+3+1, 8+7+6+4+3+1, 9+8+1, 9+8+2+1, 9+8+3+1, 9+8+4+3+1, 9+8+5+3+1, 9+8+6+4+3+1, 9+8+7+1, 9+8+7+2+1, 9+8+7+3+1, 9+8+7+4+3+1, 9+8+7+5+3+1, 9+8+7+6+4+3+1, 10+9+8+1, 10+9+8+2+1, 10+9+8+3+1, 10+9+8+4+3+1, 10+9+8+5+3+1, 10+9+8+6+4+3+1, 10+9+8+7+1, 10+9+8+7+2+1, 10+9+8+7+3+1, 10+9+8+7+4+3+1, 10+9+8+7+5+3+1, 10+9+8+7+6+4+3+1, 11+9+8+1, 11+9+8+2+1, 11+9+8+3+1, 11+9+8+4+3+1, 11+9+8+5+3+1, 11+9+8+6+4+3+1, 11+9+8+7+1, 11+9+8+7+2+1, 11+9+8+7+3+1, 11+9+8+7+4+3+1, 11+9+8+7+5+3+1, 11+9+8+7+6+4+3+1, 12+9+8+1, 12+9+8+2+1, 12+9+8+3+1, 12+9+8+4+3+1, 12+9+8+5+3+1, 12+9+8+6+4+3+1, 12+9+8+7+1, 12+9+8+7+2+1, 12+9+8+7+3+1, 12+9+8+7+4+3+1, 12+9+8+7+5+3+1, 12+9+8+7+6+4+3+1, 13+8+1, 13+8+2+1, 13+8+3+1, 13+8+4+3+1,

[0281] 13+8+5+3+1, 13+8+6+4+3+1, 13+8+7+1, 13+8+7+2+1, 13+8+7+3+1, 13+8+7+4+3+1, 13+8+7+5+3+1, 13+8+7+6+4+3+1, 14+13+8+1, 14+13+8+2+1, 14+13+8+3+1, 14+13+8+4+3+1, 14+13+8+5+3+1, 14+13+8+6+4+3+1, 14+13+8+7+1, 14+13+8+7+2+1, 14+13+8+7+3+1, 14+13+8+7+4+3+1, 14+13+8+7+5+3+1, 14+13+8+7+6+4+3+1, 15+13+8+1, 15+13+8+2+1, 15+13+8+3+1, 15+13+8+4+3+1, 15+13+8+5+3+1, 15+13+8+6+4+3+1, 15+13+8+7+1, 15+13+8+7+2+1, 15+13+8+7+3+1, 15+13+8+7+4+3+1, 15+13+8+7+5+3+1, 15+13+8+7+6+4+3+1, 16+13+8+1, 16+13+8+2+1, 16+13+8+3+1, 16+13+8+4+3+1, 16+13+8+5+3+1, 16+13+8+6+4+3+1, 16+13+8+7+1, 16+13+8+7+2+1, 16+13+8+7+3+1, 16+13+8+7+4+3+1, 16+13+8+7+5+3+1, 16+13+8+7+6+4+3+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1, 17+4+3+1, 17+5+3+1, 17+6+4+3+1, 17+7+1, 17+7+2+1, 17+7+3+1, 17+7+4+3+1, 17+7+5+3+1, 17+7+6+4+3+1, 18+17+1, 18+17+2+1, 18+17+3+1, 18+17+4+3+1, 18+17+5+3+1, 18+17+6+4+3+1, 18+17+7+1, 18+17+7+2+1, 18+17+7+3+1, 18+17+7+4+3+1, 18+17+7+5+3+1, 18+17+7+6+4+3+1, 19+17+1, 19+17+2+1, 19+17+3+1, 19+17+4+3+1, 19+17+5+3+1, 19+17+6+4+3+1, 19+17+7+1, 19+17+7+2+1, 19+17+7+3+1, 19+17+7+4+3+1, 19+17+7+5+3+1, 19+17+7+6+4+3+1, 20+17+1, 20+17+2+1, 20+17+3+1, 20+17+4+3+1, 20+17+5+3+1, 20+17+6+4+3+1, 20+17+7+1, 20+17+7+2+1, 20+17+7+3+1, 20+17+7+4+3+1, 20+17+7+5+3+1, 20+17+7+6+4+3+1, 21+1, 21+2+1, 21+3+1, 21+4+3+1, 21+5+3+1, 21+6+4+3+1, 21+7+1, 21+7+2+1, 21+7+3+1, 21+7+4+3+1, 21+7+5+3+1, 21+7+6+4+3+1, 22+1, 22+2+1, 22+3+1, 22+4+3+1, 22+5+3+1, 22+6+4+3+1, 22+7+1, 22+7+2+1, 22+7+3+1, 22+7+4+3+1, 22+7+5+3+1, 22+7+6+4+3+1, 23+1, 23+2+1, 23+3+1, 23+4+3+1, 23+5+3+1, 23+6+4+3+1, 23+7+1, 23+7+2+1, 23+7+3+1, 23+7+4+3+1, 23+7+5+3+1, 23+7+6+4+3+1, 24+1, 25+2+1, 26+1, 26+3+1, 27+2+1, 27+4+3+1, 28+1, 28+3+1, 29+2+1, 29+4+3+1, 30+1, 30+2+1, 31+1, 31+2+1, 32+1, 32+2+1, 33+1, 33+2+1, 34+1 및 34+2+1.

[0282] 상기 목록에서, 숫자는 상기 제시된 이의 숫자에 따른 구현예를 의미하고, "+" 는 또 다른 구현예로부터의 종속을 의미한다. 상이한 개별적인 구현예는 콤마에 의해 구분된다. 즉, 예를 들어 "4+3+1" 은 구현예 1) 에 종속하는, 구현예 3) 에 종속하는, 구현예 4) 를 의미하고, 즉 구현예 "4+3+1" 은 구현예 3) 및 4) 의 특징에 의해 추가로 한정되는 구현예 1) 에 해당한다. 마찬가지로, "13+8+7+1" 은 구현예 1) 에 종속하는, 구현예 8) 및 7) 에 준용하여 종속하는, 구현예 13) 을 의미하고, 즉 구현예 "13+8+7+1" 은 구현예 13) 의 특징에 의해 추가로 한정되는 구현예 7) 및 8) 의 특징에 의해 추가로 한정되는 구현예 1) 에 해당한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0283] 화학식 I 의 화합물은 하기 기재되는 절차를 사용하여 본 발명에 따라 제조될 수 있다.

[0284] **화학식 I 의 화합물의 제조**

[0285] *약어:*

[0286] 하기 약어는 명세서 및 실시예 전반에 걸쳐 사용된다:

[0287] Ac 아세틸

[0288] AcOH 아세트산

[0289] aq. 수성

[0290] Bs 4-브로모벤젠술포닐 (브로실레이트)

[0291] BuLi *n*-부틸 리튬

[0292] CC 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피

[0293] Cipro 시프로플록사신 (ciprofloxacin)

[0294] Cy 시클로헥실

[0295] DAD 다이오드 어레이 검출

[0296] dba 디벤질리덴아세톤

[0297] DCC 디시클로헥실카르보디이미드

[0298] DCM 디클로로메탄

[0299] DEA 디에틸아민

[0300] DIBAH 디이소부틸알루미늄 히드라이드

[0301] DMAP 4-디메틸아미노피리딘

[0302] DME 1,2-디메톡시에탄

[0303] DMF *N,N*-디메틸포름아미드

[0304] DMSO 디메틸술폭시드

[0305] EA 에틸 아세테이트

[0306] EDC *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

[0307] ELSD 증기화 광산란 검출기

[0308] ESI 전자 분무 이온화

[0309] eq. 당량

[0310] Et 에틸

[0311] Et_2O 디에틸 에테르

[0312] EtOH 에탄올

[0313] Gly 글리신

[0314] HATU *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0315] Hept 헵탄

[0316] Hex 헥산

[0317] HOBT 히드록시벤조트리아졸

[0318] HPLC 고압 액체 크로마토그래피

[0319] iPr *이*소-프로필

[0320] IT 내부 온도

[0321] LC 액체 크로마토그래피

[0322] Me 메틸

[0323] MeCN 아세토니트릴

[0324] MeOH 메탄올

[0325] MS 질량 분석기

[0326] Ms 메틸술포닐 (메실)

[0327] nBu *n*-부틸

[0328] NBS *N*-브로모숙신이미드

[0329] Nf 노나플루오로부탄술포닐

[0330] NMR 핵 자기 공명

[0331] Ns 4-니트로벤젠술포닐 (노실레이트)

[0332] org. 유기

[0333] Pd/C 탄소 상 팔라듐

[0334] PE 석유 에테르

[0335] PEPPSI™-IPr [1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 디클로라이드

[0336] Ph 페닐

[0337] PPTS *파라*-톨루엔술폰산 피리디늄 염

[0338] prep-HPLC 분취용 HPLC

[0339] Pyr 피리딘

[0340] quant. 정량적 수율

[0341] Q-phos 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(디-*tert*-부틸포스피노)페로센

[0342] rt 실온

[0343] sat. 포화된

[0344] SK-CC01-A 2'-(디메틸아미노)-2-바이페닐릴-팔라듐(II) 클로라이드 디노르보르닐포스핀 착물

[0345] S-Phos 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐

[0346] TBAF 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드

[0347] TBDPS *tert*-부틸디페닐실릴

[0348] tBu *tert*-부틸

[0349] tBuOH *tert*-부탄올

[0350] TEA 트리에틸아민

[0351] Tf 트리플루오로메틸술포닐 (트리플릴)

[0352] TFA 트리플루오로아세트산

[0353] THF 테트라히드로푸란

[0354] THP 테트라히드로피라닐

[0355] TLC 박층 크로마토그래피

[0356] TMS 트리메틸실릴

[0357] TMSE 2-(트리메틸실릴)에틸

[0358] t_R체류 시간

[0359] Ts *파라*-톨루엔술포닐

[0360] *일반 반응 기법:*

[0361] 일반 반응 기법 1 (히드록삼산 보호기 제거):

[0362] 히드록삼산 에스테르 유도체 (CONHOR) 의 보호기 R 을 하기와 같이 제거한다:

[0363] - R 이 THP, (2-메틸프로폭시)에틸, 메톡시메틸, tBu, COOtBu 또는 COtBu 인 경우: 0℃ 내지 실온에서, DCM, 디옥산, Et_2O 또는 MeOH 와 같은 유기 용매 중의 예를 들어, TFA 또는 HCl 로 산성 처리함으로써 또는 실온 내지 80℃ 에서, EtOH 중의 피리디늄 *파라*-톨루엔술포네이트로 처리함으로써 제거함;

[0364] - R 이 트리틸인 경우: MeOH 또는 DCM 과 같은 유기 용매 중의 시트르산 또는 HCl 과 같은 희석된 산으로 처리함으로써 제거함;

[0365] - R 이 벤질인 경우: 일반 반응 기법 8 을 사용한 수소첨가에 의해 제거함;

[0366] - R 이 TMSE 인 경우: 0℃ 에서 MeCN 중의 BF_3.에테레이트 착물, 0℃ 내지 +40℃ 에서 THF 중의 TBAF 또는 0℃ 내지 +40℃ 에서 MeCN 물 중의 HF 와 같은 플루오라이드 음이온 공급원을 사용하거나, THF/MeOH 중의 AcOH 또는 MeOH 중의 HCl 과 같은 산성 조건을 사용하여 제거함;

[0367] - R 이 알릴인 경우: K_2CO_3 또는 디메돈, 모르폴린 또는 트리부틸틴 히드라이드와 같은 스캐빈저 (scavenger) 존재 하에서, MeOH 와 같은 용매 중의 $Pd(PPh_3)_4$ 로 처리함으로써 제거함;

[0368] - R 이 COMe 인 경우: MeOH 와 같은 용매 중의 희석된 NaOH 또는 Na_2CO_3 로 처리함으로써 제거함.

[0369] 히드록삼산 보호기를 제거하는 추가의 일반 방법이 [T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecing Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed (1999), 23-147 (출판사: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)] 에 기재되었다.

[0370] 일반 반응 기법 2 (아미드 커플링):

[0371] -20℃ 내지 60℃ 에서, DCM, MeCN 또는 DMF 와 같은 무수 비양성자 용매 중에서, DCC, EDC, HOBT, *n*-프로필포스폰 시클릭 무수물, HATU 또는 디-(*N*-숙신이미딜)-카르보네이트와 같은 활성제의 존재 하에서, 히드록실아민 유도체와 카르복실산을 반응시킨다 ([G. Benz in *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: New York (1991), vol. 6, p. 381] 참조). 대안적으로, -20℃ 내지 60℃ 에서 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드와 그 자체로 또는 DCM 과 같은 용매 중에 반응시켜, 이의 해당 산 클로라이드로 변형시킴으로써 카르복실산을 활성화시킬 수 있다. 추가 활성제는 [R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (1999), section nitriles, carboxylic acids 및 derivatives, p.1941-1949 (Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto)] 에서 확인될 수 있다.

[0372] 일반 반응 기법 3 (스즈키 (Suzuki) 커플링):

[0373] 통상적으로 물 (20 내지 50%) 존재 하, 톨루엔, THF, 디옥산, DME 또는 DMF 와 같은 용매 중, 20 내지 120℃ 에서, 팔라듐 촉매 및 K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, tBuONa 또는 tBuOK 와 같은 염기 존재 하에서, 요구되는 보론산 유도체 또는 이의 보로네이트 에스테르 등가물 (예를 들어, 피나콜 에스테르) 과 방향족 할라이드 (통상적으로 브로마이드) 를 반응시킨다. 통상의 팔라듐 촉매의 예는 $Pd(PPh_3)_4$ 와 같은 트리아릴포스핀 팔라듐 착물이다.

이러한 촉매는 또한 $Pd(OAc)_2$ 또는 $Pd_2(dba)_3$ 와 같은 통상의 팔라듐 공급원 및 트리알킬포스핀 (예를 들어, PCy_3 또는 $P(tBu)_3$), 디알킬포스피노바이페닐 (예를 들어, S-Phos) 또는 페로세닐포스핀 (예를 들어, Q-phos) 과 같은 리간드로부터 *제자리에서* 제조될 수 있다. 대안적으로, 팔라다사이클 (palladacycle) (예를 들어, SK-CC01-A) 또는 *N*-헤테로시클릭 카르벤 착물 (예를 들어, PEPPSI™-IPr) 기반의 시판 전촉매를 사용할 수 있다.

반응은 또한 해당 방향족 트리플레이트를 사용하여 수행될 수 있다. 반응의 추가 변형은 [Miyaura and Suzuki, *Chem. Rev.* (1995), **95**, 2457-2483], [Bellina et al., *Synthesis* (2004), 2419-2440], [Mauger and Mignani, *Aldrichimica Acta* (2006), **39**, 17-24], [Kantchev et al., *Aldrichimica Acta* (2006), **39**, 97-111], [Fu, *Acc. Chem. Res.* (2008), **41**, 1555-1564] 에 기재되어 있고, 상기 문헌은 본원에 인용된다.

[0374] 일반 반응 기법 4 (알킨-알킨 크로스 커플링 또는 알킨-할로알킨 크로스 커플링):

[0375] 20 내지 100℃ 의 온도에서, DMF 와 같은 용매 중에서 촉매량의 팔라듐염, TEA 와 같은 유기 염기 및 촉매량의 구리 유도체 (통상적으로 요오드화 구리) 를 사용하여 제 2 알킨 또는 할로알킨 유도체와 알킨 유도체를 커플링시킨다 ([Sonogashira, K. in *Metal-Catalyzed Reactions*, Diederich, F., Stang, P.J., Eds.; Wiley-VCH: New York (1998)] 참조). 대안적으로, 수성 히드록실아민 및 피페리딘 또는 피롤리딘과 같은 염기 존재 하에서, 단지 촉매량의 구리 유도체만을 사용하여 알킨-할로알킨 크로스 커플링 반응을 수행할 수 있다 ([Chodkiewicz and Cadiot, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* (1955), **241**, 1055-1057] 참조).

[0376] 일반 반응 기법 5 (에스테르의 산으로의 변형):

[0377] 에스테르 측쇄가 선형 알킬인 경우, 통상적으로 0℃ 내지 80℃ 에서, 물-디옥산 또는 물-THF 혼합물 중 LiOH, KOH 또는 NaOH 와 같은 알칼리 수산화물로 처리함으로써 가수분해를 수행한다. 에스테르 측쇄가 tBu 인 경우, 해당 산의 방출을, 또한 에테르 또는 THF 와 같은 유기 용매 중의 그 자체로의 TFA 또는 희석된TFA 또는 HCl 중에서 수행할 수 있다. 에스테르 측쇄가 알릴기인 경우, 반응을, 0℃ 내지 50℃ 에서, THF 와 같은 용매 중에서, 모르폴린, 디메돈 또는 트리부틸틴 히드라이드와 같은 알릴 양이온 스캐빈저의 존재 하의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 의 존재 하에서 수행한다. 에스테르 측쇄가 벤질인 경우, 반응을 MeOH, THF 또는 EA 와 같은 용매 중 Pd/C 와 같은 귀금속 촉매의 존재 하의 수소 하에서 수행한다. 기타 산 보호기의 도입 및 제거의 일반적인 방법의 추가의 전략은 [T.W.Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed (1999), 369-441 (출판사: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)] 에 기재되었다.

[0378] 일반 반응 기법 6 (알코올 활성화):

[0379] -30℃ 내지 +50℃ 에서, Pyr, THF 또는 DCM 과 같은 무수 비양성자성 용매 중의 TEA 와 같은 염기 존재 하에서, MsCl, TfCl, BsCl, NfCl, NsCl 또는 TsCl 과 알코올을 반응시킨다. 트리플레이트 또는 메실레이트의 경우, Tf_2O 또는 Ms_2O 가 또한 사용될 수 있다.

[0380] 일반 반응 기법 7 (요오도, 클로로 또는 브로모 유도체의 형성):

[0381] 일반 반응 기법 6 을 사용하여 수득한 술포네이트를, 40℃ 내지 120℃ 에서, MeCN 또는 DMF 중의 NaI 또는 NaBr 과 같은 나트륨 할로겐화물과 반응시켜, 해당 할로겐화 유도체를 수득할 수 있다. 대안적으로, 해당 알코올 유도체와 각각 PBr_3 또는 PCl_3 와의 반응에 의해 해당 브로마이드 또는 클로라이드를 또한 수득할 수 있다.

[0382] 일반 반응 기법 8 (이중 결합의 수소첨가):

[0383] MeOH, EA 또는 THF 와 같은 용매 중에 용해된 불포화 유도체를 Pd/C 또는 PtO_2 와 같은 귀금속 촉매 상에서 또는 레이니 (Raney) Ni 상에서 수소첨가한다. 반응 종결 시, 촉매를 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시킨다. 대안적으로, 수소 공급원으로서 Pd/C 및 암모늄 포르메이트를 사용하여 촉매 이동 수소첨가에 의해 환원을 수행할 수 있다.

[0384] *일반 제조 방법:*

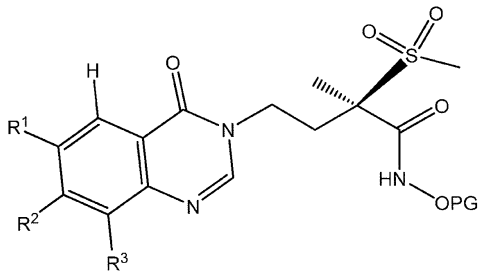
[0385] 화학식 I 의 화합물의 제조:

[0386] 화학식 I 의 화합물은 하기 제시되는 방법으로, 실시예에 제시되는 방법으로 또는 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정한 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 상기 조건은 통상의 최적화 절차에 따라 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0387] 이하 섹션에는 화학식 I 의 화합물의 일반적인 제조 방법이 기재되어 있다. 달리 언급되지 않는 한, 일반기 R^1, R^2, R^3, M, M^A, M^B, A, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A} 및 R^{1B} 는 화학식 I 에 정의된 바와 같다. 하기 본문에 걸쳐 반복적으로 사용되는 일반 합성 방법은 "일반 반응 기법" 의 제목으로 상기 섹션에 언급 및 기재되어 있다. 일부 예에서, 특정 일반기는 하기 반응식 및 절차에 예시된 조합과 상용 가능하지 않을 수 있기 때문에, 보호기의 사

용이 요구될 수 있다. 보호기의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다 (예를 들어 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed (1999) Wiley-Interscience] 참조).

[0388] 화학식 I 의 화합물을, 일반 반응 기법 1 을 사용하여, 화학식 II 의 화합물의 탈보호에 의해 수득할 수 있다:



[0389] II

[0390] [식 중, R^1, R^2 및 R^3 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고, PG 는 THP, TMSE, 벤질, 트리틸, (2-메틸프로폭시)에틸, 메톡시메틸, 알릴, tBu, 아세틸, COOtBu 또는 COtBu 를 나타냄]. 반응은 또한 라세미 물질을 이용하여 수행될 수 있고, 키랄 HPLC 분리로 (*R*)-거울상이성질체를 수득할 수 있다.

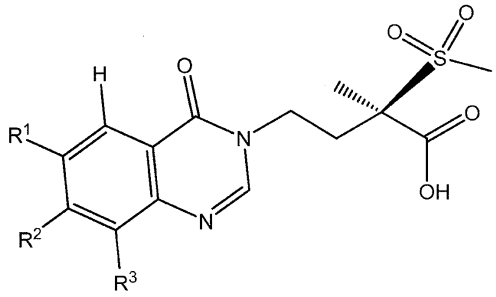
[0391] 요구되는 경우, 이에 따라 수득된 화학식 I 의 화합물은 표준 방법을 이용하여 이의 염으로, 특히 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다.

[0392] 또한, 화학식 I 의 화합물을 거울상이성질체의 혼합물 형태로 수득하는 경우, 거울상이성질체를 당업자에게 공지된 방법을 사용하여, 예를 들어 부분입체이성질체 염의 형성 및 분리, 또는 키랄 고정상, 예컨대 Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm) 컬럼, Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm) 컬럼, 또는 Daicel ChiralPak IA (10 μm) 또는 AD-H (5 μm) 컬럼 상에서의 HPLC 로 분리할 수 있다. 키랄 HPLC 의 통상의 조건은 0.8 내지 150 mL/min 의 유속으로의, 용리액 A (TEA 또는 디에틸아민과 같은 아민의 존재 또는 부재 하의 EtOH), 및 용리액 B (Hex) 의 등용매 혼합물이다.

[0393] 화학식 II 의 화합물의 제조:

[0394] 화학식 II 의 화합물을 하기를 이용하여 수득할 수 있다:

[0395] a) 일반 반응 기법 2 를 사용하여, 화학식 III 의 화합물을 화학식 IV 의 화합물과 반응시킴;



[0396] III

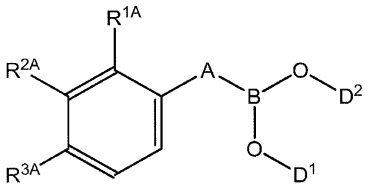
[0397] [식 중, R^1, R^2 및 R^3 는 각각 화학식 I 에서와 동일한 의미를 가짐]

H_2N-OPG

[0398] IV

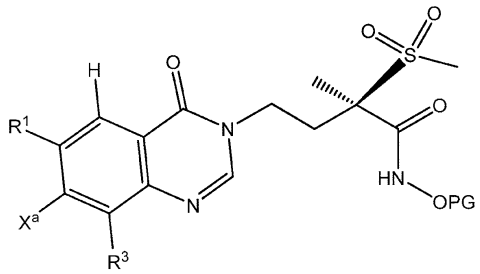
[0399] [식 중, PG 는 화학식 II 에서와 동일한 의미를 가짐] (상기 반응을 또한 화학식 III 의 라세미 화합물을 이용하여 수행할 수 있고, 그 다음 반응 생성물의 키랄 HPLC 분리로 (*R*)-거울상이성질체를 수득할 수 있음), 일반 반응 기법 2 에 언급된 커플링 조건과 상용불가할 수 있는, R^2 에 존재하는 관능기 (예를 들어, 아미노 또는 히드록시) 는 상기 반응 수행 전 보호 (각각 카르바메이트 또는 THP/실릴 에테르로서) 될 수 있고, 상기 반응 수행 후 탈보호될 수 있음; 또는

[0400] b) 일반 반응 기법 3 을 사용하여, 화학식 V 의 보론 유도체를 화학식 VI 의 화합물과 반응시킴;



[0401] V

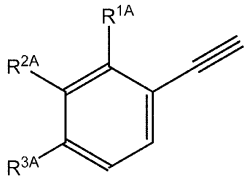
[0402] [식 중, R^{1A}, R^{2A} 및 R^{3A} 는 각각 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고, A 는 결합을 나타내고, D^1 및 D^2 는 H, (C_1-C_4)알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸을 나타내거나, D^1 및 D^2 는 화학식 VI 의 화합물과 함께 $CH_2C(Me)_2CH_2$ 또는 $C(Me)_2C(Me)_2$ 를 나타냄]



[0403] VI

[0404] [식 중, R^1 및 R^3 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고, X^a 는 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐을 나타내고, PG 는 화학식 II 에서와 동일한 의미를 가짐] (상기 반응을 또한 화학식 VI 의 라세미 화합물을 이용하여 수행할 수 있고, 그 다음 반응 생성물의 키랄 HPLC 분리로 (*R*)-거울상이성질체를 수득할 수 있음); 또는

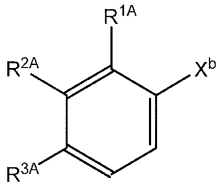
[0405] c) 일반 반응 기법 4 를 사용하여, 화학식 VII 의 화합물을 상기 섹션 b) 에 정의된 바와 같은 화학식 VI 의 화합물 (X^a 는 요오드를 나타냄) 과 반응시킴;



[0406] VII

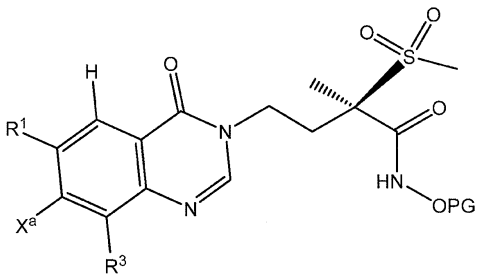
[0407] [식 중, R^{1A}, R^{2A} 및 R^{3A} 는 각각 화학식 I 에서와 동일한 의미를 가짐] (상기 반응을 또한 화학식 VI 의 라세미 화합물을 이용하여 수행할 수 있고, 그 다음 반응 생성물의 키랄 HPLC 분리로 (*R*)-거울상이성질체를 수득할 수 있음); 또는

[0408] d) 일반 반응 기법 4 를 사용하여, 화학식 VIII 의 화합물을 화학식 VI*a* 의 화합물과 반응시킴;



[0409] VIII

[0410] [식 중, R^{1A}, R^{2A} 및 R^{3A} 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고, X^b 는 요오드 또는 브롬 (바람직하게는 요오드) 를 나타냄]

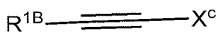


VI*a*

[0411]

[0412] [식 중, R^1 및 R^3 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고, X^a 는 에티닐을 나타내고, PG 는 화학식 II 에서와 동일한 의미를 가짐] (상기 반응을 또한 화학식 VI*a* 의 라세미 화합물을 이용하여 수행할 수 있고, 그 다음 반응 생성물의 키랄 HPLC 분리로 (*R*)-거울상이성질체를 수득할 수 있음); 또는

[0413] e) 일반 반응 기법 4 를 사용하여, 화학식 IX 의 화합물을 상기 섹션 d) 에 정의된 바와 같은 화학식 VI*a* 의 화합물과 반응시킴;



IX

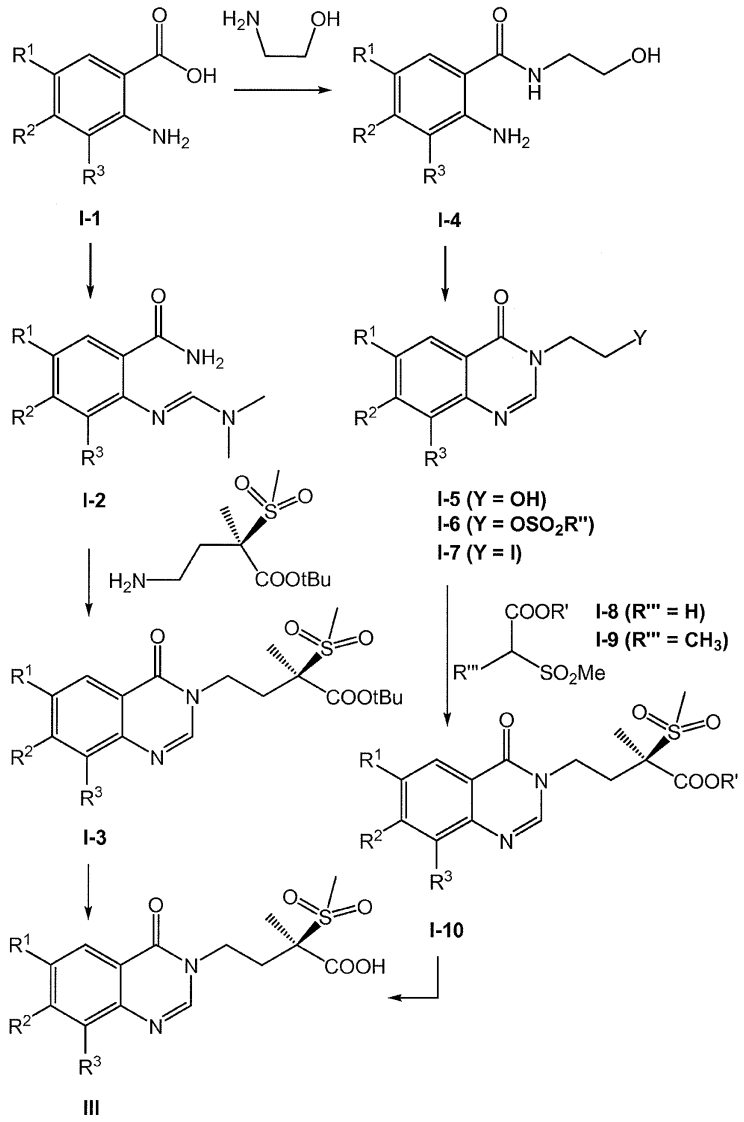
[0414]

[0415] [식 중, R^{1B} 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고, X^c 는 요오드 또는 브롬을 나타냄] (상기 반응을 또한 화학식 VI*a* 의 라세미 화합물을 이용하여 수행할 수 있고, 그 다음 반응 생성물의 키랄 HPLC 분리로 (*R*)-거울상이성질체를 수득할 수 있음).

[0416] 화학식 III, IV, V, VI, VI*a*, VII, VIII 및 IX 의 합성 중간체의 제조:

[0417] *화학식 III 의 화합물:*

[0418] 화학식 III 의 화합물은 이하 반응식 1 에 요약된 바 제조될 수 있다.



[0419]

[0420] **반응식 1**

[0421] 반응식 1 에서, R^1, R^2 및 R^3 는 각각 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고, R' 는 (C_1-C_5)알킬, 알릴 또는 벤질을 나타내고, R'' 는 알킬, CF_3 또는 톨릴을 나타내고, 및 R''' 는 H 또는 CH_3 를 나타낸다. 반응을 또한 라세미 물질을 이용하여 수행할 수 있고, 적합한 경우 임의의 단계에서 키랄 HPLC 분리로 (*R*)-거울상이성질체를 수득할 수 있다.

[0422] 일반 반응 기법 5 를 사용하여, 화학식 I-3 의 화합물 또는 화학식 I-10 의 화합물 (R' 는 알킬) 로부터 화학식 III 의 유도체를 수득할 수 있다 (반응식 1). 60℃ 내지 100℃ 범위, 특히 대략 80℃ 의 온도에서, DMF 와 같은 용매 중 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈과 화학식 I-1 의 산은 반응하여, 화학식 I-2 의 화합물을 수득할 수 있다. 이후, 60℃ 내지 100℃ 범위의 온도에서, 페놀 중 *tert*-부틸 (*R*)-4-아미노-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트와 화학식 I-2 의 화합물은 반응하여, 화학식 I-3 의 화합물을 수득할 수 있다. 대안적으로, 화학식 I-5 의 화합물로부터 화학식 I-10 의 화합물을 제조할 수 있다. 일반 반응 기법 2 를 사용하여, 60℃ 내지 100℃ 범위의 온도에서, NMP 와 같은 용매 중 촉매량의 산, 예컨대 HCl 의 존재 하에서, 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈과 같은 포름알데히드 합성 당량과 반응하는 화학식 I-4 의 화합물의 수득을 위해 화학식 I-1 의 산을 에탄올아민과 반응시킬 수 있고; 이에 따라 수득된 화학식 I-5 의 화합물은, 각각 일반 반응 기법 6 및 7 을 사용하여, 연속하여 화학식 I-6 및 I-7 의 유도체로 변형될 수 있다. NaH 의 존재 하에서, 화학식 I-7 의 화합물은 화학식 I-8 의 화합물과 반응한 다음 NaH 의 존재 하 MeI 와 알킬화하거나, 또는

NaH 의 존재 하 화학식 I-9 의 화합물과 직접 반응하여, 화학식 I-10 의 화합물을 수득할 수 있다.

[0423] *화학식 IV 의 화합물:*

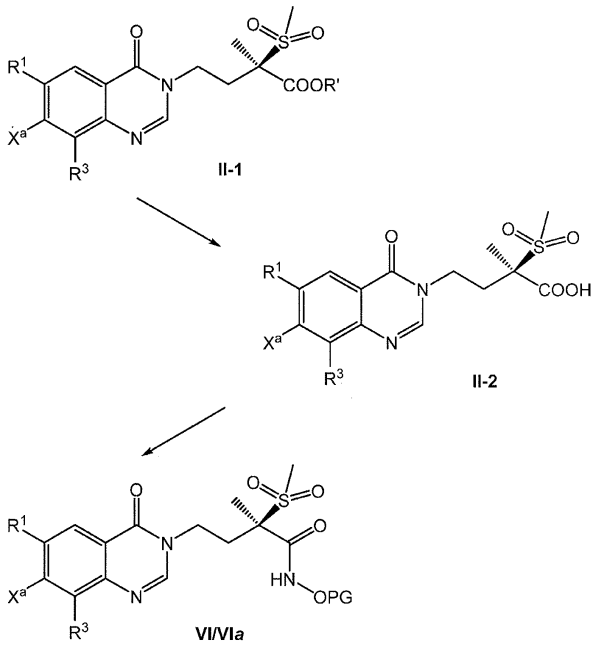
[0424] 화학식 IV 의 화합물은 시판되거나 (PG = THP, tBu, COOtBu 또는 알릴) WO 2010/060785 (PG = (2-메틸프로폭시)에틸) 또는 [Marmer and Maerker, *J. Org. Chem.* (1972), **37**, 3520-3523] (PG = COtBu) 에 따라 제조될 수 있다.

[0425] *화학식 V 의 화합물:*

[0426] 화학식 V 의 화합물 (식 중, A 는 결합이고, D^1 및 D^2 는 각각 H 또는 (C_1-C_2)알킬을 나타냄) 은 시판되거나, 트리((C_1-C_2)알킬)보레이트 및 해당 시판 브로모 유도체로부터 개시하여 (임의로 이후에 산성 가수분해됨) [Sleveland et al., *Organic Process Research & Development* (2012), **16**, 1121-1130] 에 따라 제조될 수 있다. 화학식 V 의 화합물 (식 중, A 는 결합을 나타내고, D^1 및 D^2 는 함께 $CH_2C(Me)_2CH_2$ 또는 $C(Me)_2C(Me)_2$ 를 나타냄) 은 시판되거나, 해당 시판 화학식 VIII 의 유도체 (X^b 는 브롬) 와 비스(피나콜라토)디보란 또는 5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난 (모두 시판됨) 에서 개시하여 WO 2012/093809 에 따라 제조될 수 있다.

[0427] *화학식 VI 및 VIa 의 화합물:*

[0428] 화학식 VI 및 VI*a* 의 화합물은 이하 반응식 2 에 요약된 바 제조될 수 있다.



[0429]

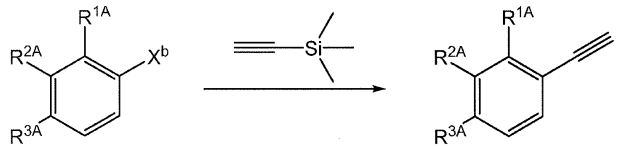
[0430] **반응식 2**

[0431] 반응식 2 에서, R^1 및 R^3 는 각각 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고, R' 는 (C_1-C_5)알킬, 알릴 또는 벤질을 나타내고, X^a 는 할로겐 (예컨대 요오드 또는 브롬) 또는 에티닐을 나타내고, PG 는 화학식 II 에서와 동일한 의미를 갖는다. 반응을 또한 라세미 물질을 이용하여 수행할 수 있고, 적합한 경우 임의의 단계에서 키랄 HPLC 분리로 (*R*)-거울상이성질체를 수득할 수 있다.

[0432] 일반 반응 기법 5 를 사용하여, 화학식 II-1 의 유도체를 화학식 II-2 의 카르복실산 유도체로 변형시키고 (반응식 2), 일반 반응 기법 2 를 사용하여 화학식 IV 의 화합물과 추가 반응시켜, 화학식 VI (X^a = 할로겐) 또는 VI*a* (X^a = 에티닐) 의 화합물을 수득할 수 있다. 또한, 일반 반응 기법 4 를 사용하여, 해당 화학식 VI 의 화합물 (X^a 는 Br 또는 I) 과 TMS-아세틸렌을 반응시킨 다음, THF 중 TBAF 로 처리하거나 MeOH 중 K_2CO_3 로 처리함으로써 TMS 기를 제거하여, 화학식 VI*a* 의 화합물을 수득할 수 있다.

[0433] *화학식 VII 의 화합물:*

[0434] 화학식 VII 의 화합물은 시판되거나 이하 반응식 3 에 요약된 바 제조될 수 있다.

[0435] 

VIII VII

[0436] **반응식 3**

[0437] 반응식 3 에서, R^{1A}, R^{2A} 및 R^{3A} 는 각각 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고, X^b 는 할로겐, 예컨대 브롬 또는 요오드를 나타낸다.

[0438] 화학식 VIII 의 유도체 (X^b 는 브롬을 나타냄) 는, CuI 및 *트랜스-N,N'*-디메틸시클로헥산디아민의 존재 하에서, NaI 와의 반응에 의해 해당 유도체 (X^b 는 요오드를 나타냄) 로 변형될 수 있다 (반응식 3). CuI 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 의 존재 하에서, 수득한 화학식 VIII 의 화합물 (X^b 는 요오드를 나타냄) 은 트리메틸실릴아세틸렌과 반응한 다음, MeOH 와 같은 적절한 알코올계 용매 중 K_2CO_3 와 같은 무기 염기로 처리하거나, THF 중 TBAF 로 처리함으로써 화학식 VII 의 유도체를 수득할 수 있다.

[0439] *화학식 VIII 의 화합물:*

[0440] 화학식 VIII 의 화합물 (X^b 는 브롬을 나타냄) 은 시판되거나 당업자에게 공지된 표준 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 화학식 VIII 의 화합물 (X^b 는 요오드를 나타냄) 을, 실온 내지 100℃ 범위의 온도에서 또는 150℃ 의 마이크로파 오븐에서, 디옥산과 같은 용매 중 구리 (I) 염 및 *트랜스-N,N'*-디메틸시클로헥사-1,2-디아민과 같은 리간드의 존재 하에서, NaI 와 반응시킴으로써, 해당 브롬 유도체로부터 수득할 수 있다.

[0441] *화학식 IX 의 화합물:*

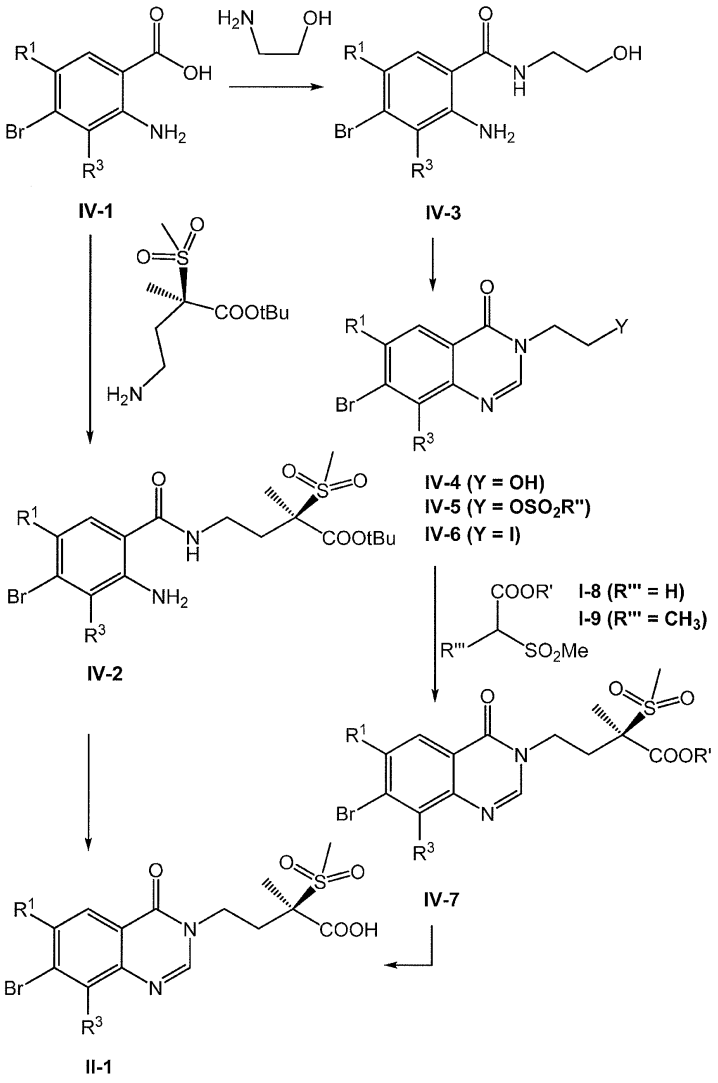
[0442] 화학식 IX 의 화합물 (X^c 는 요오드를 나타냄) 은, KOH 와 같은 무기 염기 존재 하에서, 해당 화합물 (X^c 는 수소일 수 있음) 을 요오드로 요오드화함으로써 제조될 수 있다.

[0443] 기타 합성 중간체 및 개시 물질:

[0444] 화학식 I-1, I-8 및 I-9 의 화합물은 시판되거나 당업자에게 공지된 표준 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0445] *Tert*-부틸 (*R*)-4-아미노-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트는 이하 "실시예" 로 지칭되는 섹션 (제조 A 및 G 참조) 에 기재되어 있는 방법과 유사하게 또는 당업자에게 공지된 표준 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0446] 화학식 II-1 의 화합물 (X^a 는 브롬을 나타냄) 은 이하 반응식 4 에 요약된 바 제조될 수 있다.



[0447]

[0448] **반응식 4**

[0449] 반응식 4 에서, R^{1A}, R^{2A} 및 R^{3A} 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고, R' 는 (C_1-C_5)알킬, 알릴 또는 벤질을 나타내고, R'' 는 알킬, CF_3 또는 톨릴을 나타내고, R''' 는 H 또는 CH_3 를 나타낸다. 반응을 또한 라세미 물질을 이용하여 수행할 수 있고, 적합한 경우 임의의 단계에서 키랄 HPLC 분리로 (*R*)-거울상이성질체를 수득할 수 있다.

[0450] 일반 반응 기법 2 를 사용하여, 화학식 IV-1 의 산과 *tert*-부틸 (*R*)-4-아미노-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트가 반응하여, 화학식 IV-2 의 화합물을 수득 할 수 있다. 60℃ 내지 100℃ 범위의 온도에서, NMP 와 같은 용매 중 촉매량의 산, 예컨대 HCl 의 존재 하 화학식 IV-2 의 화합물은 포름알데히드 합성 당량, 특히 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈과 반응함으로써 화학식 II-1 의 화합물 (X^a 는 브롬을 나타냄) 로 변형될 수 있다. 대안적으로, 일반 반응 기법 2 를 사용하여, 화학식 IV-1 의 산은 2-아미노에탄-1-올과 반응하여, 화학식 IV-3 의 화합물을 수득할 수 있다 (반응식 4). 60℃ 내지 100℃ 범위의 온도에서, NMP 와 같은 용매 중 촉매량의 산, 예컨대 HCl 의 존재 하 화학식 IV-3 의 화합물은 포름알데히드 합성 당량, 특히 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈과 반응하여, 화학식 IV-4 의 화합물을 수득할 수 있다. 이후, 각각 일반 반응 기법 6 및 7 을 사용하여, 화학식 IV-4 의 화합물은 화학식 IV-5 및 IV-6 의 유도체로 변형될 수 있다. 이후, 화학식 IV-6 의 화합물은, NaH 존재 하에서 화학식 I-8 의 화합물과 반응한 다음, NaH 존재 하 MeI 와 알킬화하거나, NaH 존재 하 화학식 I-9 의 화합물과 직접 반응하여, 화학식 II-1 의 화합물 (X^a 는 브롬을 나타냄) 을 수득할 수 있다.

[0451] 화학식 II-1 의 화합물 (X^a 는 에티닐 기를 나타냄) 은, CuI 및 *트랜스-N,N'*-디메틸시클로헥산디아민의 존재 하에서, NaI 와 반응함으로써 화학식 II-1 의 화합물 (X^a 는 브롬을 나타냄) 로부터 제조될 수 있다. 수득한 화학식 II-1 의 화합물 (X^a 는 요오드를 나타냄) 은, CuI 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 의 존재 하에서, 트리메틸실릴아세틸렌과 반응한 다음, MeOH 와 같은 적절한 알코올계 용매 중 K_2CO_3 와 같은 무기 염기로 처리되거나, THF 중 TBAF 로 처리될 수 있다.

[0452] 화학식 IV-1 의 화합물은 시판되거나 당업자에게 공지된 표준 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0453] 본 발명의 특정 구현예를 하기 실시예에 기재하며, 이는 본 발명을 보다 상세하게 예시하는 것으로, 어떤 방식으로든 이의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

[0454] **실시예**

[0455] 모든 온도는 ℃ 로 표시한다. 달리 언급되지 않는 한, 반응은 실온에서 수행된다.

[0456] 분석용 TLC 특징화를 0.2 mm 플레이트: Merck, Silica gel 60 F_{254} 를 이용하여 수행하였다. 용리를 EA, Hept, DCM, MeOH 또는 이의 혼합물을 이용하여 수행하였다. 검출을 UV 또는 $KMnO_4$ (3 g), K_2CO_3 (20 g), 5% NaOH (3 mL) 및 H_2O (300 mL) 의 용액과 차후의 가열을 이용하여 수행하였다.

[0457] CC 를 Brunschwig 60A 실리카겔 (0.032 - 0.63 mm) 또는 ISCO CombiFlash 시스템 및 사전패킹된 SiO_2 카트리지를 사용하여 수행하였고, 용리를 적합한 구배로의 Hept-EA 또는 DCM-MeOH 혼합물을 이용하여 수행하였다. 산성 관능기를 함유하는 화합물의 경우, 1% 의 AcOH 를 용리액(들)에 첨가하였다. 염기성 관능기를 함유하는 화합물의 경우, 25% aq. NH_4OH 를 용리액에 첨가하였다.

[0458] 화합물을 ^{1}H-NMR (300 MHz, Varian Oxford; 400 MHz, Bruker Advance 400 또는 500 MHz, Bruker Advance 500 Cryoprobe) 로 특징화하였다. 화학적 이동 δ 를 사용된 용매에 대해 ppm 으로 제시하였다; 다중도: s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, p = 오중항, hex = 육중항, hep = 칠중항, m = 다중항, br. = 브로드(넓은), 결합 상수 J 는 Hz 로 제시하였다. 대안적으로, 화합물을 LC-MS (DAD 및 ELSD 를 갖는 Agilent 1100 Binary pump 가 장착된 Sciex API 2000 또는 Agilent 1200 Binary pump, DAD 및 ELSD 가 장착된 Agilent quadrupole MS 6140); TLC (Merck 사의 TLC 플레이트, Silica gel 60 F_{254}); 또는 용융점으로 특징화하였다.

[0459] 분석적 LC-MS 데이터를 하기 각각의 조건을 이용하여 수득하였다:

[0460] o 컬럼: Zorbax SB-Aq, 30.5 ㎛, 4.6 x 50 mm;

[0461] o 주입 부피: 1 μL;

[0462] o 컬럼 오븐 온도: 40℃;

[0463] o 검출: UV 210 nm, ELSD 및 MS;

[0464] o MS 이온화 모드: ESI+;

[0465] o 용리액: A: H_2O + 0.04% TFA; 및 B: MeCN;

[0466] o 유속: 40.5 mL/min;

[0467] o 구배: 5% B → 95% B (0.0 분 - 1.0 분), 95% B (1.0 분 - 1.45 분).

[0468] 각각의 시험된 화합물의 해당 [$M+H^+$] 피크(들)에 대해 제시된 소수점은 실제 사용된 LC-MS 장치의 정확성에 따라 달라진다.

[0469] prep-HPLC 정제를, 하기 각각의 조건을 이용하여, Gilson 215 오토샘플러, Gilson 333/334 펌프, Dionex MSQ Plus 검출 시스템 및 Dionex UVD340U (또는 Dionex DAD-3000) UV 검출기가 구비된 Gilson HPLC 시스템에서 수행하였다:

[0470] · 방법 1:

[0471] o 컬럼: Waters Atlantis T3 OBD, 10 ㎛, 30 x 75 mm;

[0472] o 유속: 75 mL/min;

[0473] o 용리액: A: H_2O + 0.1% HCOOH; B: MeCN + 0.1% HCOOH;

[0474] o 구배: 90% A → 5% A (0.0 분 - 4.0 분), 5% A (4.0 분 - 6.0 분).

[0475] · 방법 2:

[0476] o 컬럼: Waters Atlantis T3 OBD, 10 ㎛, 30 x 75 mm;

[0477] o 유속: 75 mL/min;

[0478] o 용리액: A: H_2O + 0.5% HCOOH; B: MeCN;

[0479] o 구배: 95% A → 5% A (0.0 분 - 4.0 분), 5% A (4.0 분 - 6.0 분).

[0480] 나아가, 이하의 조건을 이용하여 세미-분취용 키랄 HPLC 를 수행하였다.

[0481] 세미-분취용 키랄 HPLC 방법 A:

[0482] 세미-분취용 키랄 HPLC 를 Daicel ChiralPak AZ-H 컬럼 (20 x 250 mm, 5 μM) 상에서, 해당 실험 프로토콜의 괄호 사이에 언급된 용리액 혼합물, 유속 및 검출 조건을 이용하여 수행하였다. 체류 시간을 해당 실험 프로토콜의 괄호 사이에 언급된 유속을 갖는 동일한 용리액 혼합물을 이용하여, Daicel ChiralPak AZ-H 컬럼 (4.6 x 250 mm, 5 μM) 상에서의 분석용 샘플의 용리로 수득하였다.

[0483] 세미-분취용 키랄 HPLC 방법 B:

[0484] 세미-분취용 키랄 HPLC 를 Daicel ChiralPak AY-H 컬럼 (20 x 250 mm, 5 μM) 상에서, 해당 실험 프로토콜의 괄호 사이에 언급된 용리액 혼합물, 유속 및 검출 조건을 이용하여 수행하였다. 체류 시간을 해당 실험 프로토콜의 괄호 사이에 언급된 유속을 갖는 동일한 용리액 혼합물을 이용하여, Daicel ChiralPak AY-H 컬럼 (4.6 x 250 mm, 5 μM) 상에서의 분석용 샘플의 용리로 수득하였다.

[0485] 세미-분취용 키랄 HPLC 방법 C:

[0486] 세미-분취용 키랄 HPLC 를 Daicel ChiralCel AS-H 컬럼 (30 x 250 mm; 5 μM) 상에서, 해당 실험 프로토콜의 괄호 사이에 언급된 용리액 혼합물, 유속 및 검출 조건을 이용하여 수행하였다. 체류 시간을 해당 실험 프로토콜의 괄호 사이에 언급된 유속을 갖는 동일한 용리액 혼합물을 이용하여, Daicel ChiralCel AS-H 컬럼 (4.6 x 250 mm; 5 μM) 상에서의 분석용 샘플의 용리로 수득하였다.

[0487] *절차:*

[0488] 절차 A:

[0489] 브롬 유도체 (1.63 mmol), 페닐보론산 또는 보로네이트 에스테르 유도체 (1.8 mmol), K_2CO_3 (0.34 g; 2.4 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.19 g; 0.16 mmol) 의 혼합물을 질소로 15 분 동안 플러싱하였다. 디옥산 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 환류하였다. 냉각 후, 물 (15 mL) 및 EA (20 mL) 를 첨가하고, 두 층을 분리하였다. 수성층을 EA (2 x 20 mL) 로 추출하고, 조합된 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하였다.

[0490] 절차 B:

[0491] 물 (0.745 mL) 중 THP-보호 히드록삼산 유도체 (0.119 mmol) 에, TFA (0.357 mL, 4.62 mmol) 를 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 적합한 방법을 이용하여 혼합물을 prep-HPLC 로 바로 정제하였다.

[0492] 절차 C:

[0493] 디옥산 (3.6 mL) 및 물 (0.8 mL) 중 THP-보호 히드록삼산 유도체 (0.84 mmol) 의 용액에 PPTS (0.12 g; 0.48 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키

고, 건조될 때까지 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 CC (DCM-MeOH) 로 정제하였다.

[0494] 절차 D:

[0495] EtOH (3 mL) 중 THP-보호 히드록삼산 유도체 (0.02 mmol) 에 PPTS (0.025 g; 0.03 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 80℃ 에서 2 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 적합한 방법을 이용하여 곧바로 CC (DCM-MeOH) 또는 prep-HPLC 로 정제하였다.

[0496] 절차 E:

[0497] CuI (0.2 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.1 mmol), 브로모 유도체 (1 mmol) 및 말단 알킨 유도체 (1.0 내지 1.5 mmol) 를 이구 (two-necked) 둥근 플라스크에 도입하였다. 분위기를 30 분 동안 질소로 플러싱한 다음, 탈기 THF (5 mL) 및 탈기 TEA (2.5 mmol) 를 첨가하였다. 질소 분위기 하 50℃ 에서 현탁액을 45 분 동안 교반하였다. 건조될 때까지 농축시킨 후, 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하였다.

[0498] 절차 F:

[0499] CuI (0.2 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.1 mmol), 말단 알킨 유도체 (1 mmol) 및 요오드 유도체 (1.0 내지 1.5 mmol) 를 이구 둥근 플라스크에 도입하였다. 분위기를 질소로 30 분 동안 플러싱한 다음, 탈기 THF (5 mL) 및 탈기 TEA (2.5 mmol) 를 첨가하였다. 질소 분위기 하 50℃ 에서 현탁액을 45 분 동안 교반하였다. 건조될 때까지 농축시킨 후, 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하였다.

[0500] 절차 G:

[0501] CuI (0.2 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.1 mmol), 말단 알킨 유도체 (1 mmol) 및 할로-알킨 유도체 (1.5 mmol) 를 이구 둥근 플라스크에 도입하였다. 분위기를 질소로 30 분 동안 플러싱한 다음, 탈기 THF (5 mL) 및 탈기 TEA (2.5 mmol) 를 첨가하였다. 질소 분위기 하 50℃ 에서 현탁액을 45 분 동안 교반하였다. 건조될 때까지 농축시킨 후, 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하였다.

[0502] ***제조:***

[0503] **제조 A: *rac-tert*-부틸 4-아미노-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트:**

[0504] *A.i. Rac-tert-부틸 2-(메틸술포닐)프로파노에이트:*

[0505] 실온에서, tBuOH (50 mL) 중 소듐 메탄술피네이트 (15.63 g; 153 mmol) 의 현탁액에 *tert*-부틸 2-브로모프로피오네이트 (23.8 mL, 139 mmol) 를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류하였다. 혼합물을 실온에서 냉각하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 EA (200 mL) 중에서 용해시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 EA (200 mL) 로 세정하였다. 여과액을 건조될 때까지 농축시켜 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (28.4 g; 98% 수율).

[0506] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 1H); 3.11 (s, 3H); 1.45 (s, 9H); 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0507] *A.ii. Rac-tert-부틸 4-브로모-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트:*

[0508] DMF (250 mL) 중 NaH (8.95 g, 224 mmol) 얼음-냉각된 현탁액에 DMF (50 mL) 중 중간체 A.i (23.3 g, 112 mmol) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃ 에서 10 분 동안, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 1,2-디브로모에탄 (29.3 mL, 336 mmol) 을 혼합물에 첨가하고, 이를 70℃ 에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 EA 로 3 회 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 잔류물 을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 목적하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다 (16.56 g; 47% 수율).

[0509] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 3.70-3.60 (m, 1H); 3.45-3.35 (m, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.71-2.59 (m, 1H); 2.42-2.31 (m, 1H); 1.48 (s, 3H); 1.45 (s, 9H).

[0510] MS (ESI, m/z): $C_{10}H_{19}O_4BrS$ 에서 질량 검출되지 않음; t_R = 0.84 min.

[0511] *A.iii. Rac-tert-부틸 4-아지도-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트:*

[0512] DMF (160 mL) 중 중간체 A.ii (14.6 g; 32.4 mmol) 및 NaN_3 (7.93 g; 121 mmol) 의 혼합물을 80℃ 에서 밤새 교반하였다. 물 및 EA 를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성층을 EA 로 2 회 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (14 g; quant.).

[0513] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 3.60-3.66 (m, 1H); 3.29-3.35 (중첩된 m, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.43-2.50 (중첩된 m, 1H); 1.97-2.04 (m, 1H); 1.46 (s, 9H); 1.44 (s, 3H).

[0514] *A.iv. Rac-tert-부틸 4-아미노-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트:*

[0515] THF (200 mL) 중 중간체 A.iii (14 g; 33.8 mmol) 의 용액에 PPh_3 (14.4 g; 54.3 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 60℃ 에서 1 h 동안 교반하고, 물 (70.4 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 60℃ 에서 1.5 h 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 DCM-MeOH 9-1 및 물로 희석하였다. 수성층을 DCM-MeOH 9-1 로 수 회 추출하였다. 조합된 유기층을 HCl (0.5*M*) 로 세정하였다. 유기층을 제거하고, 수성층의 pH 를 NaOH (0.5*M*) 를 이용하여 10 초과로 조정한 다음, DCM/MeOH 8:2 로 수 회 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다 (6.222 g; 73% 수율).

[0516] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 3.06 (s, 3H); 2.63-2.75 (m, 1H); 2.40-2.53 (중첩된 m, 1H); 2.16-2.28 (m, 1H); 1.74-1.85 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.40 (s, 3H).

[0517] **제조 B: *rac*-4-(7-브로모-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-*N*-((테트라히드로-2*H*-피란-2-일)옥시)부탄아미드:**

[0518] *B.i. 메틸 (E)-4-브로모-2-(((디메틸아미노)메틸렌)아미노)벤조에이트:*

[0519] 무수 DMF (2.6 mL) 중 메틸 2-아미노-4-브로모벤조에이트 (1.01 g; 4.28 mmol) 의 용액을 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (3.6 mL; 25.5 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 80℃ 에서 3 h 동안 가열하였다. 혼합물을 건조될 때까지 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다 (1.224 g; quant.).

[0520] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 7.71 (s, 1H); 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7.13 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.02 (s, 3H); 2.89 (s, 3H).

[0521] $C_{11}H_{13}N_2O_2Br$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 287.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.57 min.

[0522] *B.ii. Rac-tert-부틸 4-(7-브로모-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트:*

[0523] 중간체 B.i (1.22 g; 4.28 mmol), 제조 A 의 화합물 (1.19 g, 4.71 mmol) 및 페놀 (2.39 g; 25.4 mmol) 의 혼합물을 80℃ 에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.49 g; 76% 수율).

[0524] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 8.46 (s, 1H); 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7.72 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H); 3.96-4.12 (m, 2H); 3.14 (s, 3H); 2.45-2.60 (중첩된 m, 1H); 2.16-2.26 (m, 1H); 1.57 (s, 3H); 1.43 (s, 9H).

[0525] $C_{18}H_{23}N_2O_5BrS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 459.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.87 min.

[0526] *B.iii. Rac-4-(7-브로모-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄산 히드로클로라이드:*

[0527] 디옥산 (21 mL) 중 4*N* HCl 중의 중간체 B.ii (1.49 g; 3.24 mmol) 의 혼합물에 물 (1.5 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, Et_2O 로 2 회 동시-증발시켜 표제 산을 백색 고체로서 수득하였다 (1.45 g; quant.).

^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 8.45 (s, 1H); 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7.72 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H); 3.99-4.17 (m, 2H); 3.14 (s, 3H); 2.44-2.64 (중첩된 m, 1H); 2.16-2.28 (m, 1H); 1.59 (s, 3H).

[0528]

[0529] $C_{14}H_{16}N_2O_5BrClS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 403.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.66 min.

[0530] *B.iv.*
Rac-4-(7-브로모-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:

[0531] DMF (17 mL) 중 중간체 B.iii (1.425 g; 3.24 mmol) 의 용액에 연속하여 HOBT (0.925 g; 6.64 mmol), TEA (1.7 mL; 12.2 mmol), $THPONH_2$ (0.692 g; 5.79 mmol) 및 EDC.HCl (1.06 g; 5.48 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 물 (20 mL) 및 EA (30 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (25 mL), aq. 15% $NaHSO_4$ (25 mL), aq. sat. $NaHCO_3$ (25 mL) 및 염수 (25 mL) 로 세정하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (1.58 g; 97% 수율).

^{1}H NMR (d6-DMSO) δ (입체이성질체의 혼합물): 11.40 (s, 1H); 8.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H); 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.72 (dd, J = 1.6, 8.5 Hz, 1H); 4.87-4.95 (m, 1H); 3.81-4.20 (m, 3H); 3.41-3.54 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.05 (s, 1.5H); 2.44-2.66 (중첩된 m, 1H); 2.14-2.31 (m, 1H); 1.46-1.74 (중첩된 m, 6H); 1.60 (s, 1.5H); 1.61 (s, 1.5H).

[0532]

[0533] $C_{19}H_{24}N_3O_6BrS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 502.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.76 min.

[0534] **제조 C: 4-(3-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)모르폴린:**

[0535] *C.i. 4-(3-(4-브로모-3-플루오로페녹시)프로필)모르폴린:*

[0536] DMF (7.6 mL) 중 4-(3-클로로프로필)모르폴린 (1 g; 6.11 mmol; 시판용) 및 4-브로모-3-플루오로페놀 (1.17 g; 6.11 mmol) 의 용액에 Cs_2CO_3 (6.05 g; 18.4 mmol) 및 NaI (0.932 g; 6.16 mmol) 를 첨가하였다. 현탁액을 100℃ 에서 17 h 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과하고, 여과액을 물 (5 mL) 및 EA (10 mL) 로 희석하였다. 수성층을 EA (2 x 10 mL) 로 2 회 추출하고, 조합된 유기층을 1*M* NaOH (15 mL) 로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 표제 생성물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (1.53 g; 79% 수율).

^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 7.53 (t, J = 8.5 Hz, 1H); 7.00 (dd, J = 2.8, 11.1 Hz, 1H); 6.75 (ddd, J = 0.8, 2.8, 8.9 Hz, 1H); 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 3.49-3.57 (m, 4H); 2.27-2.41 (m, 6H); 1.84 (q, J = 6.5 Hz, 2H).

[0537]

[0538] $C_{13}H_{17}NO_2BrF$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 320.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.59 min.

[0539] *C.ii. 4-(3-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)모르폴린:*

[0540] 중간체 C.i (0.2 g; 0.63 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (0.179 g; 0.70 mmol), 비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐 (II) 디클로라이드 (0.031 g; 0.038 mmol) 및 포타슘 아세테이트 (0.187 g; 1.89 mmol) 를 밀봉 튜브에 도입하였다. 혼합물을 질소 하에서 5 분 동안 교반하고, DME (3.9 mL) 를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 방사 하 150℃ 에서 30 분 동안 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, 잔류물을 CC (DCM-MeOH) 로 정제하여 표제 생성물을 짙은 갈색 오일로서 수득하였다 (0.269 g; quant.).

^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 6.67-6.77 (m, 2H); 3.96-4.06 (m, 2H); 3.51-3.57 (m, 4H); 2.28-2.41 (m, 6H); 1.84 (q, J = 6.4 Hz, 2H); 1.05 (s, 12H).

[0541]

[0542] $C_{19}H_{29}NO_4BF$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 366.4 $[M+H^+]$; t_R = 0.68 min.

[0543] **제조 D: *rac*-4-(7-브로모-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-*N*-((테트라히드로-2*H*-피란-2-일)옥시)부탄아미드:**

[0544] *D.i. 메틸 2-아미노-4-브로모-5-플루오로벤조에이트:*

[0545] AcOH (40 mL) 중 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-니트로벤조에이트 (3.43 g; 12.3 mmol, WO 2010/037210 에 기재된 바와 같이 제조) 의 용액에 철 분말 (6.15 g; 110 mmol) 을 첨가하였다. 수득한 반응 혼합물을 90℃ 에서 50 분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트층을 통해 여과하고, EA (20 mL) 로 세정하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시키고, 시클로헥산 (3 x 50 mL) 으로 3 회 동시-증발시켜 표제 화합물을 갈색빛 고체로서 수득하였다 (3.05 g; quant.).

[0546] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 7.53 (d, J = 9.7 Hz, 1H); 7.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H); 6.68 (s, 2H); 3.80 (s, 3H).

[0547] *D.ii. Rac-tert-부틸 4-(7-브로모-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트:*

[0548] 무수 DMF (7 mL) 중 중간체 D.i (3.05 g, 12.3 mmol) 의 용액을 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (9.8 mL; 74 mmol) 로 처리하였다. 혼합물을 80℃ 에서 2 h 동안 가열하였다. 혼합물을 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물에 제조 A 의 화합물 (0.265 g; 1.05 mmol) 및 페놀 (0.355 g; 3.78 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 130℃ 에서 5 분 동안, 80℃ 에서 2.5 h 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (4.55 g; 77% 수율).

[0549] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 8.46 (s, 1H); 8.13 (d, J = 6.2 Hz, 1H); 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.05 (m, 2H); 3.33 (s, 2H); 2.53-2.60 (m, 1H); 2.18-2.25 (m, 1H); 1.58 (s, 3H); 1.44 (s, 9H).

[0550] $C_{18}H_{22}N_2O_5BrFS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 477.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.89 min.

[0551] *D.iii. 4-(7-브로모-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄산 히드로클로라이드:*

[0552] 디옥산 (68 mL) 및 물 (2 mL) 중 4*N* HCl 중의 중간체 D.ii (4.56 g; 9.55 mmol) 의 혼합물을 실온에서 17 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, Et_2O 로 2 회 동시-건조시켜 표제 산을 황색 고체로서 수득하였다 (4.37 g; quant.).

[0553] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 8.44 (s, 1H); 8.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.10 (m, 2H); 2.55-2.61 (m, 1H); 2.20-2.26 (m, 1H).

[0554] $C_{14}H_{15}N_2O_5BrClFS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 421.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.69 min.

[0555] *D.iv. Rac-4-(7-브로모-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0556] 중간체 D.iii (4.37 g; 9.55 mmol) 에서 개시하고, 제조 B, 단계 B.iv 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 CC (Hept-EA) 로 정제한 후 백색 고체로서 수득하였다 (3.9 g; 78% 수율).

[0557] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ (입체이성질체의 혼합물): 11.44 (br. s, 0.5H); 11.43 (br. s, 0.5H); 8.38 (s, 0.5H); 8.36 (s, 0.5H); 8.13 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.92 (br. s, 0.5H); 4.88 (br. s, 0.5H); 3.98-4.16 (m, 2H); 3.86-3.96 (m, 1H); 3.47-3.53 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.55-2.64 (m, 1H); 2.16-2.25 (m, 1H); 1.62-1.71 (m, 3H); 1.62 (s, 1.5H); 1.62 (s, 1.5H); 1.49-1.56 (m, 3H).

[0558] $C_{19}H_{23}N_3O_6BrFS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 520.1 $[M+H^+]$; t_R = 0.79 min.

[0559] **제조 E: *rac*-4-(7-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-*N*-(((RS)-테트라히드로-2*H*-피란-2-**

일)옥시)부탄아미드:

[0560] *E.i. Rac-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(4-옥소-7-((트리메틸실릴)에티닐)퀴나졸린-3(4H)-일)-N-(((RS)-테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0561] 제조 B 의 화합물 (0.514 g; 1.02 mmol), CuI (0.058 g; 0.31 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.112 g; 0.16 mmol) 의 혼합물을 N_2 로 플러싱하고, 탈기 THF (5.5 mL) 를 첨가한 다음, TMS-아세틸렌 (0.17 mL, 1.19 mmol) 및 탈기 TEA (0.36 mL; 2.59 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃ 에서 21 h 동안 교반하였다. 용매를 *진공에서* 제거하였다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 화합물을 갈색 검으로서 수득하였다 (0.527 g; 99% 수율).

[0562] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: (부분입체이성질체의 혼합물) 11.41 (s, 0.5H); 11.39 (s, 0.5H); 8.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H); 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 7.57 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H); 4.89-4.95 (m, 1H); 3.79-4.17 (m, 3H); 3.45-3.55 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.44-2.66 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.29 (m, 1H); 1.46-1.73 (중첩된 m, 6H); 1.61 (s, 1.5H); 1.60 (s, 1.5H); 0.26 (s, 9H).

[0563] $C_{24}H_{33}N_3O_6SSi$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 520.2 $[M+H^+]$; t_R = 0.91 min.

[0564] *E.ii.*
Rac-4-(7-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:

[0565] MeOH (5.6 mL) 중 중간체 E.i (0.527 g; 1.01 mmol) 의 용액에 K_2CO_3 (0.210 g; 1.52 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL) 로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성층을 DCM-MeOH 혼합물 (9-1; 2 x 50 mL) 로 2 회 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (60 mL) 로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 표제 화합물을 갈색 발포체로서 수득하였다 (0.382 g; 84% 수율).

[0566] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ (부분입체이성질체의 혼합물): 11.40 (br. s, 1H); 8.37 (d, J = 6.7 Hz, 1H); 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.74-7.77 (m, 1H); 7.60 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H); 4.88-4.96 (m, 1H); 4.53 (s, 1H); 3.80-4.20 (m, 3H); 3.44-3.57 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.41-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.15-2.29 (m, 1H); 1.47-1.74 (중첩된 m, 6H); 1.61 (s, 1.5H); 1.60 (s, 1.5H).

[0567] $C_{21}H_{25}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 448.1 $[M+H^+]$; t_R = 0.74 min.

[0568] **제조 F: 3-(4-요오도페닐)옥세탄-3-올:**

[0569] THF (100 mL) 중 1,4-디요오도벤젠 (10.690 g; 32.4 mmol) 의 용액을 -78℃ 에서 BuLi (Hex 중 1.35*M*; 20 mL) 로 처리하였다. 상기 온도에서 30 분 동안 교반한 후, 용액을 THF (20 mL) 중 3-옥세타논 (2.14 g; 29.7 mmol) 의 현탁액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 추가로 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% aq. $NaHSO_4$ (100 mL) 로 처리하고, 물 및 EA 로 희석하였다. 수성층을 EA 로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 알코올을 백색 고체로서 수득하였다 (5.3 g; 71% 수율).

[0570] ^{1}H NMR (d6-$CDCl_3$) δ: 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 4.82-4.91 (m, 4H); 2.54 (br. s, 1H).

[0571] **제조 G: tert-부틸 (*R*)-4-아미노-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트:**

[0572] *G.i. Tert-부틸 (R)-4-아지도-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트:*

[0573] 라세미 중간체 A.iii (25.5 g) 을 세미-분취용 키랄 HPLC 방법 C (Hept-EtOH-DEA 90-9.99-0.01; 유속: 24 mL/min, 217 nm 에서 UV 검출) 를 이용하여 분리하였고, 각각의 체류 시간 (유속: 0.8 mL/min) 은 10.6 및 11.2 분이었다. 표제 거울상이성질체는 첫번째 용리된 거울상이성질체로서 확인되었고, 투명한 오일로서 수득되었다 (11.6 g).

[0574] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 3.56-3.67 (m, 1H); 3.26-3.38 (중첩된 m, 1H); 3.10 (s, 3H); 2.38-2.53 (중첩된 m, 1H); 1.95-2.06 (m, 1H); 1.45 (s, 9H); 1.43 (s, 3H).

[0575] *G.ii. Tert-부틸 (R)-4-아미노-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트:*

[0576] tBuOH-EA 혼합물 (1-1; 236 mL) 중 중간체 G.i (11.6 g, 42.7 mmol) 의 용액을 10% Pd/C (0.6 g) 로 처리하였다. 현탁액을 수소 분위기 하 실온에서 3.5 h 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 *진공에서* 증발시켜 표제 화합물을 연녹색 오일로서 수득하였다 (10.68 g; 99% 수율).

[0577] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 3.06 (s, 3H); 2.63-2.75 (m, 1H); 2.40-2.53 (중첩된 m, 1H); 2.16-2.28 (m, 1H); 1.74-1.85 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.40 (s, 3H).

[0578] $C_{10}H_{21}NO_4S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 252.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.45 min.

[0579] **제조 H: (*R*)-4-(7-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-*N*-((테트라히드로-2*H*-피란-2-일)옥시)부탄아미드:**

[0580] 2-아미노-4-브로모벤조에이트 (5.0 g; 21.4 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 제조 B, 단계 B.i 내지 B.iv 및 제조 E, 단계 E.i 내지 E.ii 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다 (1.13 g, 93% 수율).

[0581] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ (부분입체이성질체의 혼합물): 11.43 (s, 0.5H); 11.42 (s, 0.5H); 8.38 (s, 0.5H); 8.36 (s, 0.5H); 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 7.58-7.61 (m, 1H); 4.92-4.94 (m, 0.5H); 4.89-4.91 (m, 0.5H); 4.55 (s, 1H); 3.99-4.17 (m, 2H); 3.83-3.95 (m, 1H); 3.47-3.54 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.47-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.17-2.25 (m, 1H); 1.59-1.70 (중첩된 m, 3H); 1.62 (s, 1.5H); 1.60 (s, 1.5H); 1.49-1.58 (m, 3H).

[0582] $C_{21}H_{25}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 447.9 [$M+H^+$]; t_R = 0.74 min.

[0583] **제조 I: ((*1S,2S*)-2-(브로모에티닐)시클로프로필)메틸 아세테이트 및 ((*1R,2R*)-2-(브로모에티닐)시클로프로필)메틸 아세테이트:**

[0584] *I.i. ((1S*,2S*)-2-(2,2-디브로모비닐)시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0585] -20℃ 에서 냉각된, DCM (76 mL) 중 CBr_4 (36.56 g; 108 mmol) 의 용액에 DCM (127 mL) 중 PPh_3 (55.39 g, 211 mmol) 의 용액을 1 h 에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 상기 온도에서 45 분 동안 교반한 다음, -78℃ 로 냉각시켰다. DCM (100 mL) 중 (*1S*,2S**)-2-포르밀시클로프로필)메틸 아세테이트 (7.54 g, 53 mmol, WO 2012/154204 에 기재된 바와 같이 제조) 의 용액을, IT 를 -70℃ 미만으로 유지하면서, 1.5 h 에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 상기 온도에서 30 분 동안 교반하고, 실온으로 30 분에 걸쳐 가온시켰다. 용매를 *진공에서* 제거하고, 잔류물을 CC (EA-Hept) 로 정제하여 표제 아세테이트를 무색 오일로서 수득하였다 (7.98 g; 50% 수율).

[0586] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 5.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 3.97 (m, 2H); 2.07 (s, 3H); 1.61 (m, 1H); 1.33 (m, 1H); 0.78-0.92 (m, 2H).

[0587] $C_8H_{10}O_2Br_2$ 에 대한 MS (ESI, m/z) : 295.0 [$M+H^+$]; t_R = 0.87 min.

[0588] *I.ii. ((1S,2S)-2-(브로모에티닐)시클로프로필)메틸 아세테이트 및 ((1R,2R)-2-(브로모에티닐)시클로프로필)메*

틸 아세테이트:

[0589] THF (160 mL) 중 중간체 I.i (7.98 g; 26.8 mmol) 의 용액에 TBAF 3수화물 (48 g; 151 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃ 에서 3 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et_2O (150 mL) 로 희석하였다. 유기상을 물 (60 mL) 및 염수 (60 mL) 로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 CC (EA-Hept) 및 prep-HPLC (방법 1) 로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (2.94 g; 51% 수율). 라세미 생성물을 세미-분취용 키랄 HPLC 방법 B (Hept-EtOH 9-1; 유속: 16 mL/min, 220 nm 에서 UV 검출) 를 이용하여 분리하였고, 각각의 체류 시간 (유속: 0.8 mL/min) 은 5.9 및 8.7 분이었다. 표제 거울상이성질체를 무색 오일로서 수득하였다 (각각 1.4 g).

[0590] 첫번째-용리된 거울상이성질체, (*1S,2S*)-배치:

[0591] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.97 (dd, J = 6.5, 11.7 Hz, 1H); 3.84 (dd, J = 7.5, 11.7 Hz, 1H); 2.06 (s, 3H); 1.50 (m, 1H); 1.25 (m, 1H); 0.97 (m, 1H); 0.76 (m, 1H).

[0592] $[\alpha]_D$ = +96° (c = 1.03; MeOH).

[0593] 두번째-용리된 거울상이성질체, (*1R,2R*)-배치:

[0594] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.97 (dd, J = 6.5, 11.7 Hz, 1H); 3.84 (dd, J = 7.5, 11.7 Hz, 1H); 2.06 (s, 3H); 1.50 (m, 1H); 1.25 (m, 1H); 0.97 (m, 1H); 0.76 (m, 1H).

[0595] $[\alpha]_D$ = -94° (c = 1.01; MeOH).

[0596] 이러한 화합물의 각각의 절대 배치를 두번째 용리된 거울상이성질체의 해당 (*S*) 및 (*R*) α-메톡시-α-트리플루오로메틸페닐아세틸 에스테르로의 변형 및 [Tsuda et al. *Chem. Pharm. Bull.* (2003), **51**, 448-451] 에 기재된 바와 같은 NMR 스펙트럼 후속 분석을 통해 측정하였다.

[0597] **제조 J: 3-(요오도에티닐)옥세탄-3-올:**

[0598] MeOH (50 mL) 및 1*M* aq. KOH (28 mL) 중 3-에티닐옥세탄-3-올 (1.097 g; 11.2 mmol; 시판용) 의 용액에 요오드 (3.549 g; 14 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물 (150 mL) 및 DCM (500 mL) 을 첨가하였다. 수성층을 EA (500 mL) 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적하는 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다 (2.21 g; 88% 수율).

[0599] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 4.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 4.45 (d, J = 6.5 Hz, 2H).

[0600] **제조 K: ((1-(브로모에티닐)시클로프로필)메톡시)(*tert*-부틸)디페닐실란:**

[0601] (디브로모메틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (8.527 g, 16.6 mmol) 및 THF (40 mL) 의 혼합물에 tBuOK (THF 중 1*M*) (16.6 mL, 16.6 mmol) 의 용액을 첨가하였다. 수득한 짙은 갈색 용액을 실온에서 3 분 동안 교반한 다음, 0℃ 로 냉각시켰다. THF (23 mL) 중 1-(((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)시클로프로판카르브알데히드 (2.2 g; 6.62 mmol; WO 2010/135536 에 기재된 바와 같이 제조) 의 용액을 적가하였다. 반응액을 0℃ 에서 40 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78℃ 로 냉각시키고, tBuOK (THF 중 1*M*, 29.1 mL, 29.1 mmol) 를 신속하게 첨가하고, -78℃ 에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수 (150 mL) 로 켄칭하였다. 수성층을 분리하고, Et_2O (3 x 150 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 CC (Hept/EA) 로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (2.052 g; 75% 수율).

[0602] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.60-7.66 (m, 4H); 7.42-7.48 (m, 6H); 3.57 (s, 2H); 1.02 (s, 9H); 0.84-0.88 (m, 2H); 0.72-0.76 (m, 2H).

[0603] **제조 L: *tert*-부틸 (4-요오도-2-메틸부트-3-인-2-일)카르바메이트:**

[0604] THF (10 mL) 중 *tert*-부틸 (2-메틸부트-3-인-2-일)카르바메이트 (1.027 g, 5.6 mmol) 의 용액을 질소 하에서 -78℃ 로 냉각시키고, *n*-BuLi (헥산 중 1.6*M*; 7 mL, 11.2 mmol) 를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃ 에서 1 h 동안 교반하였다. THF (5 mL) 중 요오드 (1.422 g, 5.6 mmol) 의 용액을, -78℃ 에서 용액 (갈색

용액) 에 적가하고, 반응 혼합물을 -78℃ 에서 2 h 동안 교반하였다. 이어서, sat. $Na_2S_2O_3$ 를 첨가함으로써 반응액을 켄칭하고, 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 Et_2O (3 x 15 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, *진공에서* 농축시켜 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다 (1.50 g; 86% 수율).

[0605] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 4.64 (br. s, 1H); 1.56 (m, 6H); 1.45 (s, 9H).

[0606] **제조 M: (*R*)-4-(7-에티닐-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-*N*-((테트라히드로-2*H*-피란-2-일)옥시)부탄아미드:**

[0607] 중간체 D.i (3.05 g; 12.3 mmol) 및 제조 K 의 화합물 (3.434 g; 13.7 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 제조 D, 단계 D.ii 내지 D.iv (수율: 고리화 77%; 에스테르 가수분해 quant.; THPO-NH_2 와 아미드 커플링 78%) 및 제조 E, 단계 E.i 및 E.ii (수율: Sonogashira 커플링 86%; TMS 절단 95%) 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (2.9 g).

[0608] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ (부분입체이성질체의 혼합물): 11.44 (br. s, 1H); 8.40 (s, 0.5H); 8.38 (s, 0.5H); 7.88-7.92 (m, 2H); 4.83-4.93 (중첩된 m, 1H); 4.85 (s, 1H); 4.10-4.27 (m, 1H); 3.86-4.07 (m, 2H); 3.43-3.51 (m, 1H); 3.09 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.35-2.58 (중첩된 m, 1H); 2.11-2.25 (m, 1H); 1.36-1.90 (m, 9H).

[0609] $C_{21}H_{24}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 466.0 [$M+H^+$]; t_R = 0.76 min.

[0610] **제조 N: ((3-(브로모에티닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)(*tert*-부틸)디페닐실란:**

[0611] *N.i. 바이시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일디메탄올:*

[0612] 0℃ 에서 냉각된, THF (12 mL) 중 디메틸 바이시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디카르복실레이트 (1.74 g; 9.45 mmol; 시판용) 의 용액에 $LiAlH_4$ (THF 중 2.4*M*; 5.29 mL; 12.7 mmol) 를, IT 를 15℃ 미만으로 유지하면서, 45 분에 걸쳐 적가하였다. 현탁액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 0℃ 로 냉각시키고, 주의하여 물 (0.48 mL), 15% 수성 NaOH (0.48 mL) 및 물 (1.44 mL) 로 켄칭하였다. 혼합물을 실온에서 35 분 동안 교반한 다음, THF (17 mL) 및 $MgSO_4$ (4 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다.

수득한 현탁액을 여과하고, 고체를 THF (20 mL) 로 세정하고, 여과액을 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (1.2 g; 99% 수율).

[0613] ^{1}H NMR (*d_6*-DMSO) *δ*: 4.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H); 3.35 (d, J = 5.6 Hz, 4H); 1.46 (s, 6H).

[0614] *N.ii. (3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올:*

[0615] 실온에서, THF (8 mL) 중 NaH (오일 중 60%; 0.41 g; 10.2 mmol) 의 현탁액에 THF (5.7 mL) 중 중간체 N.i (1.19 g; 9.31 mmol) 의 용액을 서서히 첨가하였다. IT 를 27℃ 미만으로 유지하였다. 1 h 교반한 후, THF (4.8 mL) 중 TBDPS-Cl (2.5 mL, 9.38 mmol) 의 용액을 16 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 3 h 동안 교반한 다음, Et_2O (30 mL) 중에서 희석하였다. 유기상을 염수 (20 mL) 로 2 회 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (0.61 g; 26% 수율).

[0616] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.56-7.64 (m, 4H); 7.39-7.50 (m, 6H); 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 3.64 (s, 2H); 3.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H); 1.49 (s, 6H); 1.01 (s, 9H).

[0617] *N.iii. 3-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카르브알데히드:*

[0618] -10℃ 로 냉각된, DCM (6.9 mL) 중 중간체 N.ii (1.09 g; 2.98 mmol) 의 용액에, 15 분에 걸쳐 DIPEA (1.59 mL; 9.31 mmol) 를 첨가하였다. 이어서, IT 를 -5℃ 미만으로 유지하면서, DMSO (4.03 mL) 중 Pyr.SO_3 착물 (45%; 1.44 g; 4.07 mmol) 의 용액을 10 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃ 에서 1.25 h 및 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (35 mL) 및 DCM (20 mL) 사이에 분배하였다. 두 층을 분리

하고, 수성층을 DCM (15 mL) 으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (2 x 10 mL) 과 동시 증발시키고, CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 알데히드를 무색 오일로서 수득하였다 (0.94 g; 87% 수율).

[0619] ^{1}H NMR (d6-DMSO) δ: 9.53 (s, 1H); 7.57-7.62 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 3.68 (s, 2H); 1.86 (s, 6H); 1.01 (s, 9H).

[0620] *N.iv. Tert-부틸((3-(2,2-디브로모비닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)디페닐실란:*

[0621] 중간체 N.iii (0.941 g; 2.58 mmol) 에서 개시하고, 제조 I, 단계 I.i 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 CC (Hept-EA) 로 정제한 후 황색 오일로서 수득하였다 (1.196 g; 89% 수율).

[0622] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.57-7.61 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 6.74 (s, 1H); 3.64 (s, 2H); 1.90 (s, 6H); 1.01 (s, 9H).

[0623] *N.v. ((3-(브로모에티닐)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)(tert-부틸)디페닐실란:*

[0624] -78℃ 에서 냉각된, 무수 THF (2 mL) 중 중간체 N.iv (0.45 g; 0.86 mmol) 의 용액을 tBuOK (1*M*, 3.8 mL) 의 용액으로 처리하였다. IT 를 -69℃ 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 -78℃ 에서 30 분 동안 교반하고, 염수 (8 mL) 로 희석하고, 실온에 도달하도록 하였다. Et_2O (15 mL) 를 첨가하였다. 수성층을 분리하고, Et_2O (15 mL) 로 다시 한 번 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL) 로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색빛 오일로서 수득하였다 (0.37 g; 97% 수율).

[0625] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.55-7.60 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 3.60 (s, 2H); 1.91 (s, 6H); 1.00 (s, 9H).

[0626] **제조 O: (*3aR,5S,6aS*)-5-(브로모에티닐)-2,2-디메틸테트라히드로-4*H*-시클로펜타[*d*][1,3]디옥솔:**

[0627] (*3aR,5S,6aS*)-5-(2,2-디브로모비닐)-2,2-디메틸테트라히드로-4*H*-시클로펜타[*d*][1,3]디옥솔 (2.06 g; 6.32 mmol; WO 2013/170030 에 기재된 바와 같이 제조) 에서 개시하고, 제조 N, 단계 N.v 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (1.37 g; 88% 수율).

[0628] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 4.60-4.63 (m, 2H); 2.85-2.93 (m, 1H); 2.12-2.17 (m, 2H); 1.51-1.60 (중첩된 m, 2H); 1.41 (s, 3H); 1.26 (s, 3H).

[0629] **제조 P: (1-(4-요오도페닐)시클로프로필)메탄올:**

[0630] NaI (0.83 g; 5.49 mmol), CuI (0.1 g; 0.55 mmol) 및 1-(4-브로모페닐)시클로프로필)메탄올 (0.62 g; 2.74 mmol) 을 밀봉 튜브에 채웠다. 1,4-디옥산 (3 mL) 및 트랜스-*N,N'*-디메틸시클로헥사-1,2-디아민 (0.17 mL; 1.1 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 방사 하 180℃ 에서 40 분 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 고체를 EA 로 세정하고, 여과액을 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 생성물을 황색 오일로서 수득하고, 이를 정치시켜 결정화하였다 (0.654 g; 87% 수율).

[0631] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 3.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H); 0.70-0.73 (m, 1H); 0.81-0.84 (m, 1H).

[0632] **제조 Q: (*R*)-5-요오도펜트-4-인-1,2-디올:**

[0633] MeOH (13 mL) 중 (*R*)-펜트-3-인-1,2-디올 (0.299 g; 2.99 mmol; WO 2013/170030 에 기재된 바와 같이 제조) 및 1*M* KOH (7.5 mL) 의 혼합물에 I_2 (0.992 g; 3.91 mmol) 를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.75 h 동안 교반하였다. 물 (15 mL) 및 DCM (60 mL) 을 첨가하였다. 상을 분리하였다. 수성층을 EA (3 x 20 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.7 g; quant.).

[0634] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.85-3.91 (m, 1H); 3.71-3.77 (m, 1H); 3.56-3.62 (m, 1H); 2.62 (dd, J = 3.2, 6.4 Hz, 2H); 2.36 (br. s, 1H); 1.92 (br. s, 1H).

[0635] **제조 R: ((*1R,2R*)-2-(브로모에티닐)-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트:**

[0636] ((*1R,2R*)-2-포르밀-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트 (0.250 g; 1.6 mmol; WO 2012/154204 에 기재된 바와 같이 제조) 에서 개시하고, 제조 I, 단계 I.i (100% 수율) 및 I.ii (43% 수율) 와 유사하게 진행하여, CC (PE-EA) 로 정제한 후 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (0.160 g).

[0637] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.89 (d, J = 11.4 Hz, 1H); 3.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.39 (dd, J = 5.5, 8.9 Hz, 1H); 1.27 (s, 3H); 0.94 (dd, J = 4.8, 8.9 Hz, 1H); 0.64-0.67 (m, 1H).

[0638] **제조 S: (디브로모메틸)트리페닐포스포늄 브로마이드:**

[0639] 실온에서, 무수 DCM (120 mL) 중 PPh_3 (31.6 g; 121 mmol) 의 용액에 DCM (25 mL) 중 CBr_4 (20 g; 60.3 mmol) 의 용액을 45 분에 걸쳐 적가하였다. 40 분 후, 물 (10 mL) 을 서서히 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 비등 무수 MeOH (25 mL) 에 용해시키고, 혼합물을 20℃ 로 냉각시켰다. EA (45 mL) 를 첨가한 후, -30℃ 로 냉각시키고, 침전물을 여과하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (24.33 g; 78 % 수율).

[0640] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 10.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 8.13-8.23 (m, 6H); 7.81-7-87 (m, 3H); 7.71-7.77 (m, 6H).

[0641] $C_{19}H_{15}Br_2P$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 434.7 [$M+H^+$]; t_R = 0.71 min.

[0642] **제조 T: (*RS*)-4-(1-(브로모에티닐)시클로프로필)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란:**

[0643] *T.i. (RS)-1-(1-((벤질옥시)메틸)시클로프로필)에탄-1,2-디올:*

[0644] DCM (65 mL) 및 물 (17 mL) 중 (((1-비닐시클로프로필)메톡시)메틸)벤젠 (5.39 g, 17.5 mmol, [Wender et al., *Org. Lett.* (2010), **12**, 1604-1607] 에 기재된 바와 같이 제조) 의 용액에 NMO (2.45 g, 21 mmol) 및 포타슘 오스메이트 (0.191 g; 0.52 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 격렬하게 교반하였다. Aq. 40% 소듐 바이술파이트 (30 mL) 및 DCM (30 mL) 을 첨가하였다. 수성층을 DCM (40 mL) 으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여목적하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (5.40 g; quant.).

[0645] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.24-7.40 (m, 5H); 4.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H); 4.43 (s, 2H); 4.31 (t, J = 5.5 Hz, 1H); 3.66 (d, J = 9.9 Hz, 1H); 3.47-3.54 (m, 1H); 3.34-3.41 (중첩된 m, 1H); 3.18-3.25 (m, 1H); 3.07 (d, J = 10.1 Hz, 1H); 0.51-0.58 (m, 1H); 0.41-0.47 (m, 1H); 0.35-0.40 (m, 1H); 0.26-0.33 (m, 1H).

[0646] $C_{13}H_{18}O_3$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 223.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.63 min.

[0647] *T.ii. (RS)-4-(1-((벤질옥시)메틸)시클로프로필)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란:*

[0648] THF (122 mL) 중 중간체 T.i (5.40 g; 24.3 mmol) 의 용액에 TsOH (0.231 g; 1.21 mmol) 및 2,2-디메톡시프로판 (9.14 mL; 72.9 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. Sat. aq. $NaHCO_3$ (20 mL) 및 EA (35 mL) 를 첨가하였다. 수성층을 EA (25 mL) 로 1 회 추출하였다. 유기층을 염수 (20 mL) 로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압 하에서 증발시켜 목적하는 생성물을 무색 오일로서 수득하였다 (6.78 g; quant.).

[0649] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.25-7.40 (m, 5H); 4.40-4.49 (m, 2H); 3.92-4.08 (m, 2H); 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 3.33 (d, J = 10.2 Hz, 1H); 3.40 (d, J = 10.1 Hz, 1H); 1.27 (s, 3H); 1.25 (s, 3H); 0.55 (m, 2H); 0.41 (m, 2H).

[0650] *T.iii. (RS)-(1-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)시클로프로필)메탄올:*

[0651] MeOH (200 mL) 중 중간체 T.ii (6.78 g; 30.5 mmol) 의 용액에 10% Pd/C (3 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하 실온에서 교반하였다. 촉매를 여과하고, EA 로 세정하였다. 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 목적하는 생성물을 무색 오일로서 수득하였다 (2.16 g; 41% 수율).

[0652] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 4.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 4.07 (dd, J = 6.1, 7.5 Hz, 1H); 3.97 (dd, J = 6.1, 8.1 Hz, 1H); 3.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 3.26-3.38 (m, 2H); 1.27 (s, 3H); 1.25 (s, 3H); 0.31-0.54 (m, 4H).

[0653] *T.iv. (RS)-1-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)시클로프로판-1-카르브알데히드:*

[0654] 중간체 T.iii (3.58 g; 20.8 mmol) 에서 개시하고, 제조 N, 단계 N.iii 와 유사하게 진행하여, CC (Hept-EA) 로 정제한 후 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (3.26 g; 92% 수율).

[0655] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 8.83 (m, 1H); 4.45 (t, J = 6.6 Hz, 1H); 4.16 (dd, J = 6.4, 8.2 Hz, 1H); 3.54 (dd, J = 6.9, 8.2 Hz, 1H); 1.30 (s, 3H); 1.26 (s, 3H); 1.07-1.24 (m, 4H).

[0656] *T.v. (RS)-4-(1-(브로모에티닐)시클로프로필)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란:*

[0657] THF (25 mL) 중 제조 S 로부터의 화합물 (5.29 g; 10.3 mmol) 의 용액에 tBuOK (THF 중 1*M*; 13.2 mL; 13.2 mmol) 를 신속하게 첨가하였다. 수득한 짙은 갈색 용액을 실온에서 3 분 동안 교반한 다음, 0℃ 로 냉각시켰다. THF (9 mL) 중 중간체 T.iv (0.5 g; 2.94 mmol) 의 용액을 적가하였다. 반응액을 0℃ 에서 40 분 동안 교반하고, -78℃ 로 냉각시켰다. tBuOK (THF 중 1*M*; 12.9 mL; 12.9 mmol) 를 신속하게 첨가하였다. 반응을 -78℃ 에서 30 분 동안 진행하였다. 염수 (75 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에 도달하도록 하였다. 수성층을 분리하고, Et_2O (3 x 100 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (100 mL) 로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.543 g; 75% 수율).

[0658] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 4.06 (dd, J = 6.4, 8.2 Hz, 1H); 3.77 (dd, J = 7.0, 8.2 Hz, 1H); 3.56 (t, J = 6.7 Hz, 1H); 1.35 (s, 3H); 1.26 (s, 3H); 0.74-0.96 (m, 4H).

[0659] **제조 U: (((*1R,2R*)-2-(브로모에티닐)-2-메틸시클로프로필)메톡시)(*tert*-부틸)디페닐실란:**

[0660] *U.i. ((1R,2R)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0661] 0℃ 에서, MeOH (10 mL) 중 ((*1R,2R*)-2-포르밀-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트 (0.925 g; 5.92 mmol, WO 2012/154204 에 기재된 바와 같이 제조) 의 용액에 $NaBH_4$ (0.297 g; 7.7 mmol) 를 조금씩 첨가하였다. 반응액을 0℃ 에서 80 분 동안 교반한 다음, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 물 (10 mL) 및 DCM (40 mL) 을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성층을 DCM-MeOH 9-1 (2 x 15 mL) 로 추출하고, 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 감압 하에서, 여과액을 증발시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (0.968 g; quant.).

[0662] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H); 3.82 (d, J = 11.3 Hz, 1H); 3.74-3.80 (m, 1H); 3.49-3.56 (m, 1H); 2.08 (s, 3H); 1.19 (s, 3H); 1.09-1.15 (m, 1H); 0.70-0.76 (m, 1H); 0.27-0.31 (m, 1H).

[0663] *U.ii. ((1R,2R)-2-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0664] DCM (12 mL) 중 중간체 U.i (0.94 g; 5.92 mmol) 의 용액에 이미다졸 (0.819 g; 11.9 mmol) 을 첨가하였다. 용액을 0℃ 로 냉각시키고, TBDPS-Cl (1.6 mL; 6.03 mmol) 을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃ 에서 20 분

동안 교반한 다음, 실온에서 2.5 h 동안 교반하였다. 수성 $NaHSO_4$ (15%, 20 mL) 를 첨가하였다. 수성상을 DCM (10 mL) 으로 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (2.29 g; 97% 수율).

[0665] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.66-7.70 (m, 4H); 7.35-7.45 (m, 6H); 3.84 (s, 2H); 3.82-3.88 (중첩된 m, 1H); 3.46-3.55 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.14 (s, 3H); 1.05 (s, 9H); 1.03-1.11 (중첩된 m, 1H); 0.59-0.65 (m, 1H); 0.14-0.19 (m, 1H).

[0666] $C_{24}H_{32}O_3Si$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 397.01 [$M+H^+$]; t_R = 1.13 min.

[0667] *U.iii. ((1R,2R)-2-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로프로필)메탄올:*

[0668] MeOH (50 mL) 중 중간체 U.ii (2.29 g; 5.77 mmol) 의 용액에 K_2CO_3 (1.59 g; 11.5 mmol) 를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM 으로 세정하였다. 감압 하에서, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 물 (30 mL) 및 DCM (40 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 DCM-MeOH 9-1 (40 mL) 및 EA-MeOH 9-1 (40 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (1.59 g; 78% 수율).

[0669] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.66-7.72 (m, 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 3.86 (dd, J = 5.8, 11.1 Hz, 1H); 3.49 (dd, J = 8.7, 11.1 Hz, 1H); 3.38 (d, J = 11.0 Hz, 1H); 3.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H); 1.16 (s, 3H); 1.05 (s, 9H); 0.95-1.02 (m, 1H); 0.55 (dd, J = 4.8, 9.0 Hz, 1H); 0.12-0.16 (m, 1H).

[0670] *U.iv. (((1R,2R)-2-(브로모에티닐)-2-메틸시클로프로필)메톡시)(tert-부틸)디페닐실란:*

[0671] 중간체 U.iii (1.59 g; 4.5 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 제조 N, 단계 N.iii (92% 수율), 제조 I, 단계 I.i (85% 수율) 및 제조 N, 단계 N.v (98% 수율) 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (1.48 g).

[0672] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.65-7.72 (m, 4H); 7.36-7.46 (m, 6H); 3.79 (dd, J = 5.6, 11.5 Hz, 1H); 3.49 (dd, J = 8.4, 11.5 Hz, 1H); 1.43-1.51 (m, 1H); 1.25 (s, 3H); 1.05 (s, 9H); 1.02 (dd, J = 4.7, 9.1 Hz, 1H); 0.37 (dd, J = 4.7, 6.4 Hz, 1H).

[0673] **제조 V: (*R*)-4-(7-에티닐-8-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-*N*-((테트라히드로-2*H*-피란-2-일)옥시)부탄아미드:**

[0674] *V.i. 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로벤조에이트:*

[0675] 2-아미노-4-브로모-3-플루오로벤조산 (1.742 g, 7.44 mmol; WO 2012/170845 에 따라 제조) 및 TMS-디아조메탄 (헥산 중 2*M*; 8.5 mL; 17 mmol) 에서 개시하고, 제조 D, 단계 D.i 와 유사하게 진행하여, CC (Hept-EA) 로 정제한 후 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (1.17 g, 63% 수율).

[0676] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.48 (dd, J = 1.7, 8.8 Hz, 1H); 6.79-6.82 (m, 3H); 3.82 (s, 3H).

[0677] $C_8H_7NO_2BrF$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 290.7 [M+41]; t_R = 0.86 min.

[0678] *V.ii. 메틸 (E)-4-브로모-2-(((디메틸아미노)메틸렌)아미노)-3-플루오로벤조에이트:*

[0679] 중간체 V.i (1.17 g; 4.72 mmol) 에서 개시하고, 제조 B, 단계 B.i 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 자주색 오일로서 수득하였다 (1.38 g; 96% 수율).

[0680] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 7.34 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H); 7.24 (dd, J = 6.2, 8.5 Hz, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.00 (s, 3H); 2.92 (s, 3H).

[0681] $C_{11}H_{12}N_2O_2BrF$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 304.9 $[M+H^+]$; t_R = 0.54 min.

[0682] *V.iii. Tert-부틸 (R)-4-(7-브로모-8-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부타노에이트:*

[0683] 중간체 V.ii (1.38 g, 4.55 mmol) 및 제조 G 의 화합물 (1.26 g; 5.03 mmol) 에서 개시하고, 제조 B, 단계 B.ii 와 유사하게 진행하여, CC (Hept-EA) 로 정제한 후, 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (1.69 g; 78% 수율).

[0684] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 8.52 (s, 1H); 7.90 (dd, J = 1.2, 8.7 Hz, 1H); 7.82 (dd, J = 6.1, 8.7 Hz, 1H); 3.98-4.14 (m, 2H); 3.14 (s, 3H); 2.47-2.60 (중첩된 m, 1H); 2.18-2.29 (m, 1H); 1.57 (s, 3H); 1.43 (s, 9H).

[0685] $C_{18}H_{22}N_2O_5BrFS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 478.9 $[M+H^+]$; t_R = 0.88 min.

[0686] *V.iv. (R)-4-(7-브로모-8-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄산 히드로클로라이드:*

[0687] 중간체 V.iii (1.69 g; 3.53 mmol) 에서 개시하고, 제조 B, 단계 B.iii 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.59 g; quant.).

[0688] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 8.50 (s, 1H); 7.88 (dd, J = 1.1, 8.7 Hz, 1H); 7.81 (dd, J = 6.0, 8.7 Hz, 1H); 4.02-4.20 (m, 2H); 3.14 (s, 3H); 2.46-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.19-2.29 (m, 1H); 1.59 (s, 3H).

[0689] $C_{14}H_{14}N_2O_5BrFS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 422.8 $[M+H^+]$; t_R = 0.67 min.

[0690] *V.v. (R)-4-(7-브로모-8-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0691] 중간체 V.iv (1.59 g; 3.47 mmol) 에서 개시하고, 제조 B, 단계 B.iv 와 유사하게 진행하여, 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.53 g; 85% 수율).

[0692] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.41 (s, 1H); 8.45 (s, 0.5H); 8.43 (s, 0.5H); 7.89 (dd, J = 0.8, 8.7 Hz, 1H); 7.79-7.85 (m, 1H); 4.91-4.93 (m, 0.5H); 4.86-4.89 (m, 0.5H); 3.85-4.19 (m, 3H); 3.45-3.56 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.46-2.67 (중첩된 m, 1H); 2.15-2.26 (m, 1H); 1.59-1.70 (중첩된 m, 3H); 1.62 (s, 1.5H); 1.61 (s, 1.5H); 1.48-1.57 (m, 3H).

[0693] $C_{19}H_{23}N_3O_6BrFS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 521.9 $[M+H^+]$; t_R = 0.77 min.

[0694] *V.vi. (R)-4-(8-플루오로-4-옥소-7-((트리메틸실릴)에티닐)퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0695] 중간체 V.v (1.532 g; 2.94 mmol) 및 TMS-아세틸렌 (0.47 mL, 3.3 mmol) 에서 개시하고, 제조 E, 단계 E.i 와 유사하게 진행하여, CC (Hept-EA) 로 정제한 후 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (1.44 g; 91% 수율).

[0696] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: (부분입체이성질체의 혼합물) 11.42 (s, 0.5H); 11.41 (s, 0.5H); 8.43 (s, 0.5H); 8.41 (s, 0.5H); 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.57-7.62 (m, 1H); 4.89-4.94 (m, 1H); 3.98-4.17 (m, 2H); 3.85-3.96 (m, 1H); 3.46-3.54 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.45-2.67 (중첩된 m, 1H); 2.16-2.26 (m, 1H); 1.59-1.70 (중첩된 m, 3H); 1.62 (s, 1.5H); 1.61 (s, 1.5H); 1.49-1.57 (m, 3H); 0.28 (s, 9H).

[0697] $C_{24}H_{32}N_3O_6FSSi$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 538.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.92 min.

[0698] *V.vii. (R)-4-(7-에티닐-8-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0699] 중간체 V.vi (1.44 g; 2.68 mmol) 에서 개시하고, 제조 E, 단계 E.ii 와 유사하게 진행하여, CC (DCM-MeOH) 로 정제한 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.761 g; 61% 수율).

[0700] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ (부분입체이성질체의 혼합물): 11.42 (s, 0.5H); 11.41 (s, 0.5H); 8.44 (s, 0.5H); 8.42 (s, 0.5H); 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.59-7.65 (m, 1H); 4.91-4.93 (m, 0.5H); 4.87-4.90 (m, 0.5H); 4.85 (s, 1H); 3.98-4.17 (m, 2H); 3.87-3.97 (m, 1H); 3.46-3.54 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.44-2.67 (중첩된 m, 1H); 2.16-2.26 (m, 1H); 1.59-1.70 (중첩된 m, 3H); 1.62 (s, 1.5H); 1.61 (s, 1.5H); 1.48-1.58 (m, 3H).

[0701] $C_{21}H_{24}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 465.9 [$M+H^+$]; t_R = 0.75 min.

[0702] **제조 W: (1-(4-요오도페닐)시클로프로필)메틸 디메틸글리시네이트:**

[0703] DCM (19 mL) 중 (1-(4-요오도페닐)시클로프로필)메탄올 (0.46 g; 1.68 mmol; 시판용) 의 용액에 *N,N*-디메틸글리신 (0.18 g, 1.69 mmol), EDC.HCl (0.44 g; 2.3 mmol) 및 DMAP (0.27 g; 2.19 mmol) 를 첨가하였다. 반응액을 실온에서 31 h 동안 교반하였다. 5% aq. $NaHCO_3$ (5 mL) 의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 두 상을 분리하였다. 수성층을 DCM (3 x 20 mL) 으로 2 회 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (DCM-MeOH) 로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (0.48 g; 79% 수율).

[0704] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.61-7.65 (m, 2H); 7.08-7.12 (m, 2H); 4.17 (s, 2H); 3.10 (s, 2H); 2.17 (s, 6H); 0.95-0.98 (m, 2H); 0.86-0.90 (m, 2H).

[0705] $C_{14}H_{18}NO_2I$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 361.0 [$M+H^+$]; t_R = 0.66 min.

[0706] **제조 X: ((*1S,2S*)-2-(브로모에티닐)-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트:**

[0707] *X.i. (R,E)-3-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-메틸알릴 아세테이트:*

[0708] THF (48 mL) 중 (*R,E*)-3-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-메틸프로프-2-엔-1-올 (1.4 g; 8.1 mmol; [Smith et al., *Tetrahedron* (2009), **65**(33), 6470-6488] 에 기재된 바와 같이 제조) 에 TEA (2.8 mL, 20.1 mmol) 를 첨가하였다. 아세틸 클로라이드 (1.2 mL; 8.2 mmol) 를 0℃ 에서 10 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃ 에서 2 h 동안 교반하였다. 반응액을 물 (80 mL) 에 붓고, 수성층을 EA (3 x 50 mL) 로 3 회 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 미정제물을 CC (PE-EA) 로 정제하여 생성물을 무색 오일로서 수득하였다 (1.64 g; 94% 수율).

[0709] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 5.48-5.51 (m, 1H); 4.79-4.84 (m, 1H); 4.44-4.52 (m, 2H); 4.07-4.11 (m, 1H); 3.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 2.09 (s, 3H); 1.75 (d, J = 1.3 Hz, 3H); 1.43 (s, 3H); 1.40 (s, 3H).

[0710] *X.ii. ((1S,2S)-2-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0711] 기계적 교반기가 구비된 반응기에서, -25℃ 에서 냉각된 톨루엔 (102 mL) 중 중간체 X.i (1.64 g; 7.65 mmol) 의 용액에 $ZnEt_2$ (톨루엔 중 15%; 34.5 mL, 38.3 mmol) 를, IT 를 -20℃ 미만으로 유지하면서, 20 분에 걸쳐 적가하였다. 첨가시, 디요오도메탄 (6.5 mL; 76.9 mmol) 을, IT 를 -20℃ 미만으로 유지하면서, 격렬한 교반과 함께 10 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -20℃ 에서 2 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온시키고, 상기 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl (33 mL) 를 첨가함으로써 켄칭하고, Et_2O (4 x 30 mL) 로 4 회 추출하였다. 조합된 유기층을 sat. aq. $Na_2S_2O_3$ (30 mL), 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL) 로 세정한 다음, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (PE-EA) 로 정제하여 황색 오일을 수득하였다 (1.4 g; 80% 수율).

[0712] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 4.09 (dd, J = 5.9, 7.9 Hz, 1H); 3.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H); 3.74 (d, J = 5.9, 7.9 Hz, 1H); 3.70-3.76 (중첩된 m, 1H); 3.61-3.66 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.45 (s, 3H); 1.36 (s, 3H); 1.13 (s, 3H); 0.85-0.95 (m, 2H); 0.56 (t, J = 5.0 Hz, 1H).

[0713] *X.iii. ((1S,2S)-2-((R)-1,2-디히드록시에틸)-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트*:

[0714] AcOH 80% (14 mL) 중 중간체 X.ii (1.4 g; 6.1 mmol) 의 혼합물을 실온에서 23 h 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ (100 mL; pH 6-7) 에 첨가하고, 수성층을 DCM (3 x 60 mL) 으로 3 회 추출하였다. 조합된 유기층을 물 (10 mL) 및 염수 (20 mL) 로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 시클로헥산과 동시-증발시켰다. 미정제물을 CC (DCM-MeOH) 로 정제하여 무색 오일을 수득하였다 (1 g; 87% 수율).

[0715] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H); 3.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H); 3.68 (dd, J = 3.4, 11.2 Hz, 1H); 3.57 (dd, J = 7.4, 11.2 Hz, 1H); 3.33-3.39 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.16 (s, 3H); 0.89 (td, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H); 0.80 (dd, J = 4.9, 8.8 Hz, 1H); 0.48 (t, J = 5.3 Hz, 1H).

[0716] *X.iv. ((1S,2S)-2-포르밀-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0717] 중간체 X.iii (1 g; 5.3 mmol) 를, THF (16.5 mL), 물 (3.4 mL) 및 sat. aq. $NaHCO_3$ (1.6 mL) 의 혼합물에 용해시켰다. 용액을 얼음-냉각 배쓰에서 냉각시키고, $NaIO_4$ (1.48 g; 6.9 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃ 에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 고체를 Et_2O 로 세정하고, 상을 분리하였다. 수성층을 Et_2O (3 x 40 mL) 로 3 회 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 생성물을 무색 오일로서 수득하였다 (0.81 g; 98% 수율).

[0718] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 9.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H); 4.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H); 3.85 (d, J = 11.4 Hz, 1H); 2.09 (s, 3H); 1.92-1.97 (m, 1H); 1.39 (t, J = 5.3 Hz, 1H); 1.32 (s, 3H); 1.21 (dd, J = 5.0, 8.3 Hz, 1H).

[0719] *X.v. ((1S,2R)-2-(2,2-디브로모비닐)-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0720] 중간체 X.iv (0.81 g; 5.2 mmol) 에서 개시하고, 제조 I, 단계 I.i 와 유사하게 진행하여, CC (PE-TBME) 로 정제한 후, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (1.31 g; 81% 수율).

[0721] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 6.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 3.90 (s, 2H); 2.08 (s, 3H); 1.63 (td, J = 5.6, 8.7 Hz, 1H); 1.18 (s, 3H); 1.07 (dd, J = 5.1, 8.9 Hz, 1H); 0.59 (t, J = 5.3 Hz, 1H).

[0722] MS (ESI, m/z): $C_9H_{12}O_2Br_2$ 에서 질량 검출되지 않음; t_R = 0.91 min.

[0723] *X.vi. ((1S,2S)-2-(브로모에티닐)-1-메틸시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0724] 중간체 X.v (1.3 g; 4.2 mmol) 에서 개시하고, 제조 I, 단계 I.ii 와 유사하게 진행하여, CC (PE-TBME) 로 정제한 후, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (0.6 g; 62% 수율).

[0725] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.89 (d, J = 11.4 Hz, 1H); 3.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.39 (dd, J = 5.5, 8.9 Hz, 1H); 1.27 (s, 3H); 0.94 (dd, J = 4.8, 8.9 Hz, 1H); 0.65 (t, J = 5.1 Hz, 1H).

[0726] MS (ESI, m/z): $C_9H_{11}O_2Br$ 에서 질량 검출되지 않음; t_R = 0.86 min.

[0727] **제조 Y: *tert*-부틸 (1-(요오도에티닐)시클로프로필)카르바메이트:**

[0728] *tert*-부틸 (1-에티닐시클로프로필)카르바메이트 (0.885 g; 4.88 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 제조 Q 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 미정제 연황색 고체로서 수득하였다 (1.36 g; 91% 수율).

[0729] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 5.00 (br. s, 1H); 1.49 (s, 9H); 1.23 (s, 2H); 1.11 (s, 2H).

[0730] **제조 Z: (*S*)-4-((1*R*,2*R*)-2-(브로모에티닐)시클로프로필)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란:**

[0731] (1*R*,2*R*)-2-((*S*)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)시클로프로판-1-카르브알데히드 (1 g; 5.88 mmol; [Mohapatra et al., *Tetrahedron Lett.* (2012), **53**(49), 6718-6720] 에 기재된 바와 같이 제조) 에서 개시하고, 연속하여 제조 I, 단계 I.i (79% 수율) 및 제조 N, 단계 N.v (92% 수율) 와 유사하게 진행하여, CC (PE-TBME) 로 정제한 후, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (1.05 g).

[0732] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 4.08-4.13 (m, 1H); 3.72-3.77 (m, 1H); 3.63-3.68 (m, 1H); 1.41 (s, 3H); 1.20-1.35 (중첩된 m, 2H); 1.32 (s, 3H); 0.83-1.00 (m, 2H).

[0733] MS (ESI, m/z): $C_{10}H_{13}O_2Br$ 에서 질량 검출되지 않음; t_R = 0.83 min.

[0734] **제조 AA: *tert*-부틸 (2-((3-(요오도에티닐)시클로펜틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트:**

[0735] *AA.i. 메틸 3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트아미도)시클로펜탄-1-카르복실레이트:*

[0736] 메틸 3-아미노시클로펜탄 카르복실레이트 히드로클로라이드 (0.87 g; 4.58 mmol; 시판용) 및 Boc-Gly-OH (0.845 g; 4.82 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 제조 B, 단계 B.iv 와 유사하게 진행하여, 임의의 정제 없이 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (1.41 g; quant.).

[0737] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 6.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.47 (d, J = 6.1 Hz, 2H); 2.76-2.85 (m, 1H); 2.08-2.16 (m, 1H); 1.77-1.87 (m, 3H); 1.54-1.62 (m, 1H); 1.41-1.48 (m, 1H); 1.33-1.39 (중첩된 m, 1H); 1.37 (s, 9H).

[0738] $C_{14}H_{24}N_2O_5$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 301.05 [M+H$^+$]; t_R = 0.67 min.

[0739] *AA.ii. Tert-부틸 (2-((3-(히드록시메틸)시클로펜틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트:*

[0740] THF (9 mL) 중 중간체 AA.i (1.38 g; 4.58 mmol) 의 용액에, 0℃ 에서 90 분에 걸쳐, 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서, DIBAH (톨루엔 중 1*M*; 19 mL) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물 (11 mL) 을 서서히 첨가하면서 반응 혼합물을 켄칭하였다. 2 h 교반 후, 혼합물을 셀라이트층을 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (DCM-MeOH) 로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다 (0.604 g; 48% 수율).

[0741] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 6.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H); 4.50 (t, J = 5.2 Hz, 1H); 3.91-4.06 (m, 1H); 3.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 3.28-3.32 (m, 2H); 1.90-2.02 (m, 2H); 1.72-1.81 (m, 1H); 1.56-1.64 (m, 1H); 1.31-1.44 (중첩된 m, 2H); 1.37 (s, 9H); 1.01-1.11 (m, 1H).

[0742] $C_{13}H_{24}N_2O_4$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 273.07 [M+H$^+$]; t_R = 0.56 min.

[0743] *AA.iii. Tert-부틸 (2-((3-포르밀시클로펜틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트:*

[0744] 중간체 AA.ii (0.604 g; 2.22 mmol) 에서 개시하고, 제조 N, 단계 N.iii 와 유사하게 진행하여, CC (DCM-MeOH) 로 정제한 후, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.483 g; 81% 수율).

[0745] $C_{13}H_{22}N_2O_4$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 271.09 [M+H$^+$]; t_R = 0.59 min.

[0746] *AA.iv. Tert-부틸 (2-((3-에티닐시클로펜틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트:*

[0747] MeOH (16 mL) 중 중간체 AA.iii (0.483 g, 1.79 mmol) 및 K_2CO_3 (0.500 g; 3.62 mmol) 의 현탁액을, 디메틸 (1-디아조-2-옥소프로필) 포스포네이트 (0.382 g; 1.99 mmol; 시판용) 로 적가하여 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증류시키고, 잔류물을 DCM (15 mL) 및 물 (10 mL) 중에 용해시켰다. 수성층을 DCM (15 mL) 으로 1 회 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL) 로 세정하고,

여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 CC (DCM-MeOH) 로 정제하여 목적하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.416 g; 87% 수율).

[0748] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 6.32 (br. s, 0.5H); 6.03 (br. s, 0.5H); 5.06 (br.s, 1H); 4.30-4.45 (m, 1H); 3.71-3.77 (m, 2H); 2.74-2.86 (m, 1H); 2.17-2.30 (m, 1H); 2.01-2.14 (m, 1.5H); 1.91-2.00 (m, 0.5H); 1.78-1.90 (m, 1H); 1.55-1.76 (m, 2H); 1.38-1.48 (중첩된 m, 1H); 1.46 (s, 4.5H); 1.46 (s, 4.5H).

[0749] $C_{14}H_{22}N_2O_3$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 267.10 [$M+H^+$]; t_R = 0.71 min.

[0750] *AA.v. Tert-부틸 (2-((3-(요오도에티닐)시클로펜틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트:*

[0751] MeOH (13 mL) 및 aq. KOH (1*M*; 12 mL) 중 중간체 AA.iv (0.416 g; 1.56 mmol) 의 용액에 요오드 (0.524 g; 2.06 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.75 h 동안 교반하였다. 물 (30 mL) 및 DCM (50 mL) 을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성층을 DCM-MeOH (9-1; 30 mL), 이후 EA (30 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL) 로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득하였다 (0.552 g; *시스-트랜스* 혼합물; 90% 수율).

[0752] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 6.13-6.20 (m, 0.5H); 6.01-6.08 (m, 0.5H); 5.08 (br. s, 1H); 4.26-4.41 (m, 1H); 3.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 3.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H); 2.88-3.00 (m, 1H); 2.26-2.33 (m, 0.5H); 2.16-2.24 (m, 0.5H); 1.99-2.12 (m, 0.5H); 1.90-1.98 (m, 0.5H); 1.67-1.88 (m, 2H); 1.54-1.66 (중첩된 m, 1H); 1.36-1.49 (중첩된 m, 1H); 1.47 (s, 4.5H); 1.45 (s, 4.5H).

[0753] $C_{14}H_{21}N_2O_3I$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 392.88 [$M+H^+$]; t_R = 0.80 min.

[0754] **제조 AB: *tert*-부틸 (((*1R,2R*)-2-(요오도에티닐)시클로프로필)메틸)카르바메이트:**

[0755] *AB.i. Tert-부틸 (((1R,2R)-2-에티닐시클로프로필)메틸)카르바메이트:*

[0756] *tert*-부틸 (((1*R*,2*R*)-2-포르밀시클로프로필)메틸)카르바메이트 (0.560 g, 2.81 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 제조 AA, 단계 AA.iv 와 유사하게 진행하여, 정제없이 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.563 g; quant.).

[0757] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 4.64 (br. s, 1H); 3.08-3.16 (m, 1H); 2.94-3.00 (m, 1H); 1.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 1.45 (s, 9H); 1.30-1.37 (m, 1H); 1.12-1.18 (m, 1H); 0.89-0.94 (m, 1H); 0.70-0.75 (m, 1H).

[0758] *AB.ii. Tert-부틸 (((1R,2R)-2-(요오도에티닐)시클로프로필)메틸)카르바메이트:*

[0759] 중간체 AB.i (0.523 g; 2.68 mmol) 에서 개시하고, 제조 AA, 단계 AA.v 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.746 g; 87% 수율).

[0760] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 4.64 (br. s, 1H); 3.08-3.17 (m, 1H); 2.90-2.97 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.30-1.38 (m, 1H); 1.24-1.30 (m, 1H); 0.90-0.95 (m, 1H); 0.68-0.74 (m, 1H).

[0761] **제조 AC: (((*1R**,*2R**)-2-(브로모에티닐)-2-플루오로시클로프로필)메톡시)(*tert*-부틸)디페닐실란:**

[0762] *AC.i. ((1R*,2R*)-2-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-1-플루오로시클로프로필)메탄올:*

[0763] -78℃ 로 냉각된, THF (9 mL) 중 에틸 (*1R**,*2R**)-2-(((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-1-플루오로시클로프로판-1-카르복실레이트 (0.5 g; 1.25 mmol; [Sakagami et al., *Bioorg. Med. Chem.* (2008), **16**(8), 4359-4366] 에 기재된 바와 같이 제조) 의 용액에 $LiBH_4$ (THF 중 2*M*; 2.2 mL; 4.4 mmol) 를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 실온에서 24 h 동안 교반하였다. MeOH (2 mL) 를 신중하게 첨가하고, 반응 혼합물을

20 분 동안 교반하고, 건조될 때까지 농축시키고, 물 (10 mL) 및 DCM (15 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 DCM (2 x 10 mL) 으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 건조될 때까지 농축시킨 후, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (0.429 g; 96% 수율).

[0764] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.66-7.72 (m, 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 3.89 (ddd, J = 1.6, 6.0, 11.0 Hz, 1H); 3.80-3.83 (m, 1H); 3.70-3.78 (m, 2H); 1.74 (t, J = 6.4 Hz, 1H); 1.24-1.33 (m, 1H); 1.05 (s, 9H); 0.79-0.88 (m, 2H).

[0765] $C_{21}H_{27}O_2FSi$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 358.95 [$M+H^+$]; t_R = 1.01 min.

[0766] *AC.ii. (((1R*,2R*)-2-(브로모에티닐)-2-플루오로시클로프로필)메톡시)(tert-부틸)디페닐실란:*

[0767] 중간체 AC.i (2.04 g; 5.7 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 제조 N, 단계 N.iii (83% 수율), N.iv (17% 수율) 및 N.v (99% 수율) 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다 (0.351 g).

[0768] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.66-7.70 (m 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 3.84 (ddd, J = 1.6, 5.8, 11.3 Hz, 1H); 3.71 (ddd, J = 1.1, 8.0, 11.3 Hz, 1H); 1.56-1.64 (m, 1H); 1.14-1.20 (m, 1H); 1.06 (s, 9H); 0.98-1.04 (m, 1H).

[0769] **제조 AD: (1-(브로모에티닐)시클로프로필)메틸 디-*tert*-부틸 포스페이트:**

[0770] *AD.i. 디-tert-부틸 ((1-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)시클로프로필)메틸) 포스페이트:*

[0771] 실온에서, THF (140 mL) 중 (1-(((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)시클로프로필)메탄올 (13.1 g, 38.5 mmol, WO 2010/135536 에 기재된 바와 같이 제조) 의 용액에, 테트라졸 (MeCN 중 0.45*M*; 170 mL) 및 디-*tert*-부틸 디이소프로필포스포라미다이트 (17.2 mL; 51.8 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃ 에서 밤새 교반하였다. 0℃ 에서 75 분에 걸쳐, 35% H_2O_2 (330 mL) 를, 내부 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서, 서서히 첨가하였다. 10℃ 에서 1 h 교반 후, 물 (400 mL) 을 첨가하였다. 수성층을 EA (3 x 100 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 수집하고, 10% 수성 $NaHSO_3$ (5 x 100 mL) 및 염수 (100 mL) 로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 무색 오일을 수득하였다 (7.16 g; 35% 수율).

[0772] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.62-7.68 (m, 4H); 7.35-7.45 (m, 6H); 3.97 (d, J = 5.5 Hz, 2H); 3.60 (s, 2H); 1.46 (s, 18H); 1.05 (s, 9H); 0.50-0.53 (m, 2H); 0.40-0.44 (m, 2H).

[0773] $C_{29}H_{45}O_5PSi$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 533.10 [$M+H^+$]; t_R = 1.15 min.

[0774] *AD.ii. 디-tert-부틸 ((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸) 포스페이트:*

[0775] THF (32 mL) 중 중간체 AD.i (7.16 g; 13.4 mmol) 의 용액에 TBAF (THF 중 1*M*; 27 mL) 를 첨가하였다. 반응을 실온에서 3.5 h 동안 진행하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 잔류물 (15.62 g) 을 CC (DCM-MeOH) 로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (3.72 g; 94% 수율).

[0776] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H); 3.52 (s, 2H); 1.49 (s, 18H); 0.53-0.55 (m, 4H).

[0777] $C_{13}H_{27}O_5P$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 295.03 [$M+H^+$]; t_R = 0.72 min.

[0778] *AD.iii. 디-tert-부틸 ((1-포르밀시클로프로필)메틸) 포스페이트:*

[0779] 중간체 AD.ii (3.69 g, 12.5 mmol) 에서 개시하고, 제조 N, 단계 N.iii (85% 수율) 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (3.12 g).

[0780] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 9.08 (s, 1H); 4.20 (d, J = 6.7 Hz, 2H); 1.48 (s, 18H); 1.20-1.30 (m, 4H).

[0781] $C_{13}H_{25}O_5P$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 293.00 [$M+H^+$]; t_R = 0.77 min.

[0782] *AD.iv. 디-tert-부틸 ((1-에티닐시클로프로필)메틸) 포스페이트:*

[0783] MeOH (30 mL) 중 중간체 AD.iii (1 g; 3.44 mmol) 및 K_2CO_3 (0.947 g; 6.85 mmol) 의 현탁액을 디메틸(1-디아조-2-옥소-프로필)포스페이트 (0.992 g, 5.16 mmol) 로 적가하여 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM (30 mL) 및 물 (30 mL) 중에 용해시켰다. 수성층을 EA (20 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.93 g; 94% 수율).

[0784] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 1.90 (s, 1H); 1.49 (s, 18H); 0.98-1.01 (m, 2H); 0.88-0.91 (m, 2H).

[0785] $C_{14}H_{25}O_4P$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 289.01 [$M+H^+$]; t_R = 0.85 min.

[0786] *AD.v. (1-(브로모에티닐)시클로프로필)메틸 디-tert-부틸 포스페이트:*

[0787] 아세톤 (13 mL) 중 중간체 AD.iv (0.93 g, 3.22 mmol) 및 NBS (0.691 g, 3.88 mmol) 의 용액에 $AgNO_3$ (0.0586 g, 0.345 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.25 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (1.07 g, 91% 수율).

[0788] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.84 (d, J = 6.3 Hz, 2H); 1.49 (s, 18H); 0.98-1.01 (m, 2H); 0.86-0.88 (m, 2H).

[0789] $C_{14}H_{24}O_4BrP$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 368.80 [$M+H^+$]; t_R = 0.92 min.

[0790] **제조 AE: (((*1R*,2R**)-2-(브로모에티닐)-1-플루오로시클로프로필)메틸 아세테이트:**

[0791] *AE.i. ((1R*,2R*)-2-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)-1-플루오로시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0792] 중간체 AC.i (2.12 g; 5.91 mmol) 에서 개시하고, 제조 X, 단계 X.i 와 유사하게 진행하여, 미정제 생성물을 황색 오일로서 수득하였다 (2.3 g).

[0793] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.66-7.71 (m, 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 4.27-4.35 (m, 2H); 3.90 (ddd, J = 1.6, 5.8, 11.0 Hz, 1H); 3.69 (ddd, J = 1.2, 8.3, 11.0 Hz, 1H); 2.11 (s, 3H); 1.31-1.40 (m, 1H); 1.06 (s, 9H); 0.80-0.94 (m, 2H).

[0794] $C_{12}H_{18}NO_2$ 에 대한 MS1 (ESI, m/z): 400.98 [$M+H^+$]; t_R = 1.09 min.

[0795] *AE.ii. ((1R,2R)-1-플루오로-2-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0796] THF (10 mL) 중 중간체 AE.i (2.16 g; 5.39 mmol) 의 용액에 TBAF (THF 중 1*M*; 7 mL) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, CC (DCM-MeOH) 로 정제하여 표제 알코올을 황색 오일로서 수득하였다 (0.726 g; 83% 수율).

[0797] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 4.27-4.41 (m, 2H); 3.94 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 2.13 (s, 3H); 1.51 (m, 1H); 1.41 (m, 1H); 0.98-1.06 (m, 2H)

[0798] *AE.iii. ((1R,2R)-2-(브로모에티닐)-1-플루오로시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0799] 중간체 AE.ii (0.725 g; 4.46 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 제조 N, 단계 N.iii (100% 수율), 단계 N.iv (52% 수율) 및 단계 N.v (57% 수율) 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (0.351 g).

[0800] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 6.21 (dd, J = 1.3, 8.8 Hz, 1H); 4.32-4.38 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 1.90-1.98 (m, 1H); 1.22-1.35 (m, 2H).

[0801] **제조 AF: ((1-(브로모에티닐)시클로부틸)메톡시)(*tert*-부틸)디페닐실란:**

[0802] 시클로부탄-1,1-디일디메탄올 (3.03 g; 24.8 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 연속하여 제조 N, 단계 N.ii (98% 수율), N.iii (86% 수율), N.iv (93% 수율) 및 N.v (quant.) 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (4.79 g).

[0803] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.70-7.74 (m 4H); 7.40-7.48 (m, 6H); 3.67 (s, 2H); 2.18-2.29 (m, 4H); 2.00-2.08 (m, 1H); 1.86-1.95 (m, 1H); 1.11 (s, 9H).

[0804] **제조 AG: 3-(3-요오도프로프-2-인-1-일)옥세탄-3-올:**

[0805] $ZnBr_2$ (1.08 g, 4.80 mmol) 및 Mg 터닝 (5.85 g) 으로 충전된 플라스크를 진공 하, 150℃ 에서 2 h 동안 교반하며 가열한 다음, 실온으로 냉각하였다. Et_2O (90 mL) 및 몇 방울의 1,2-디브로모에탄을 첨가하였다. 이어서, Et_2O (70 mL) 중 프로파르길 브로마이드 (9 mL; 118.78 mmol) 를 적가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1 h 동안 교반하였다. 다른 플라스크에 3-옥세타논 (3.15 g; 43.71 mmol) 및 THF (420 mL) 를 도입하였다. 눈금이 있는 추가 깔때기에 충전된 Grignard 시약 용액 (127 mL; 65.56 mmol) 을 적가하였다. 용액을 동일한 온도에서 1 h 동안 교반하고, 포화 수성 NH_4Cl 및 Hex (100 mL) 으로 희석하였다. 두 층을 분리하고, 수성층을 Hex (100 mL) 으로 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 이와 같이 수득된 미정제 중간체 (4.33 g; 38.63 mmol) 에서 개시하고, 제조 K 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (3.01 g; 33% 수율).

[0806] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 4.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H); 4.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H); 2.98 (s, 2H); 2.55 (s, 1H).

[0807] ***참조예:***

[0808] **참조예 1: (*RS*)-4-(7-(2-플루오로-4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드 포르메이트:**

[0809] *RE1.i. (RS)-4-(7-(2-플루오로-4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0810] 제조 B 의 화합물 (0.249 g; 0.50 mmol) 및 제조 C 의 화합물 (0.230 g; 0.63 mmol) 에서 개시하고, 절차 A 와 유사하게 진행하여, CC (DCM-MeOH, 이후 DCM-MeOH+1% NH_4OH) 로 정제한 후, 표제 생성물을 회백색 발포체로서 수득하였다 (0.235 g; 72% 수율).

[0811] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.42 (s, 1H); 8.38 (s, 0.5H); 8.36 (s, 0.5H); 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.68-7.73 (m, 1H); 7.55-7.64 (m, 1H); 6.91-7.05 (m, 2H); 4.93-4.97 (m, 0.5H); 4.89-4.92 (m, 0.5H); 3.84-4.22 (m, 5H); 3.46-3.62 (m, 5H); 3.09 (s, 1.5H); 3.07 (s, 1.5H); 2.18-2.69 (중첩된 m, 8H); 1.84-1.97 (m, 2H); 1.47-1.72 (중첩된 m, 6H); 1.63 (s, 1.5H); 1.62 (s, 1.5H).

[0812] $C_{32}H_{41}N_4O_8FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 661.3 [$M+H^+$]; t_R = 0.66 min.

[0813] *RE1.ii. (RS)-4-(7-(2-플루오로-4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-N-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드 포르메이트:*

[0814] 중간체 RE1.i (0.235 g; 0.36 mmol) 에서 개시하고, 절차 B 를 사용하여 prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다 (0.136 g; 61% 수율).

[0815] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.60-7.74 (m, 2H); 6.93-7.07 (m, 2H); 4.09-4.21 (m, 3H); 3.83-4.04 (m, 3H); 3.59-3.80 (m, 2H); 3.10 (s, 3H); 2.40-2.65 (중첩된 m, 5H); 2.08-2.29 (m, 5H); 1.61 (s, 3H).

[0816] $C_{28}H_{35}N_4O_9FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 577.2 [$M+H^+$]; t_R = 0.49 min.

[0817] **참조예 2: (*RS*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-(4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드 포르메이트:**

[0818] 제조 B 의 화합물 (0.158 g, 0.315 mmol) 및 (4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)보론산 (0.096 g; 0.362 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 절차 A (84% 수율) 및 절차 B (64% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 생성물을 백색 발포체로서 수득하였다 (0.100 g).

[0819] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.01 (br. s, 1H); 9.23 (br. s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.77-7.92 (중첩된 m, 2H); 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 4.09-4.21 (m, 3H); 3.70-3.97 (m, 5H); 3.15-3.49 (중첩된 m, 4H); 3.10 (s, 3H); 2.47-2.65 (중첩된 m, 3H); 2.11-2.29 (m, 3H); 1.61 (s, 3H).

[0820] $C_{28}H_{36}N_4O_9S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 559.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.55 min.

[0821] **참조예 3: (*RS*)-4-(7-(2-플루오로-4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드 포르메이트:**

[0822] 제조 B 의 화합물 (0.123 g; 0.245 mmol) 및 4-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페녹시)에틸)모르폴린 (0.137 g; 0.292 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 절차 A (49% 수율) 및 절차 B (50% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 생성물을 백색 발포체로서 수득하였다 (0.0364 g).

[0823] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (br. s, 1H); 9.23 (br. s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.62-7.75 (m, 2H); 6.99-7.17 (m, 2H); 4.37-4.51 (m, 2H); 4.10-4.22 (m, 1H); 3.84-4.06 (m, 3H); 3.42-3.80 (m, 4H); 3.10 (s, 3H); 2.41-2.66 (중첩된 m, 5H); 2.16-2.30 (m, 1H); 1.62 (s, 3H).

[0824] $C_{27}H_{33}N_4O_9FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 563.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.54 min.

[0825] **참조예 4: (*RS*)-4-(7-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0826] *RE4.i. (RS)-4-(7-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0827] 제조 B 의 화합물 (0.114 g; 0.226 mmol) 및 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산 (0.045 g; 0.270 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 절차 A 와 유사하게 진행하여, CC (Hept-EA) 로 정제한 후, 표제 생성물을 무색 검으로서 수득하였다 (0.079 g; 64% 수율).

[0828] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ (부분입체이성질체의 혼합물): 11.41 (br. s, 1H); 8.39 (s, 0.5H); 8.37 (s, 0.5H); 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.68-7.74 (m, 1H); 7.23-7.32 (m, 2H); 7.12-7.21 (m, 1H); 4.93-4.96 (m, 0.5H); 4.88-4.92 (m, 0.5H); 3.90 (s, 3H); 3.83-4.23 (중첩된 m, 3H); 3.46-3.56 (m, 1H); 3.09 (s, 1.5H); 3.07 (s, 1.5H); 2.44-2.68 (중첩된 m, 1H); 2.17-2.32 (m, 1H); 1.63 (s, 1.5H); 1.62 (s, 1.5H); 1.60-1.73 (중첩된 m, 3H); 1.48-1.58 (m, 3H).

[0829] $C_{26}H_{30}N_3O_7FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 548.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.83 min.

[0830] *RE4.ii. (RS)-4-(7-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-N-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:*

[0831] 중간체 RE4.i (0.079 g; 0.14 mmol) 에서 개시하고, 절차 D 를 사용하여, 여과 및 일정한 중량까지 건조시킨 후, 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.046 g; 68% 수율).

[0832] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 9.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.79-7.82 (m, 1H); 7.69-7.74 (m, 1H); 7.25-7.30 (m, 2H); 7.13-7.21 (m, 1H); 4.10-4.22 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.84-3.96 (중첩된 m, 1H); 3.10 (s, 3H); 2.48-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.16-2.29 (m, 1H); 1.61 (s, 3H).

[0833] $C_{21}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 464.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.71 min.

[0834] **참조예 5: (*RS*)-4-(7-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0835] 제조 B 의 화합물 (0.101 g; 0.202 mmol) 및 3-플루오로-4-메톡시페닐보론산 (0.045 g; 0.264 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 연속하여 절차 A (73% 수율) 및 절차 D (87% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.059 g).

[0836] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 7.88 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H); 7.76 (dd, J = 2.2, 12.9 Hz, 1H); 7.64-7.70 (m, 1H); 7.26-7.35 (m, 1H); 4.09-4.20 (m, 1H); 3.91 (s, 3H); 3.83-3.95 (중첩된 m, 1H); 3.10 (s, 3H); 2.36-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.15-2.30 (m, 1H); 1.61 (s, 3H).

[0837] $C_{21}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 464.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.71 min.

[0838] **참조예 6: (*RS*)-4-(7-(4-(디메틸아미노)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0839] 제조 B 의 화합물 (0.0816 g; 0.162 mmol) 및 4-(*N*,*N*-디메틸아민)페닐보론산 (0.036 g; 0.214 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 연속하여 절차 A (74% 수율) 및 절차 D (73% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.040 g).

[0840] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.78-783 (m, 2H); 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.07-4.20 (m, 1H); 3.80-3.94 (m, 1H); 3.10 (s, 3H); 2.98 (s, 6H); 2.43-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.15-2.29 (m, 1H); 1.61 (s, 3H).

[0841] $C_{22}H_{26}N_4O_5S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 459.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.58 min.

[0842] **참조예 7: (*RS*)-*N*-히드록시-4-(7-(4-(히드록시메틸)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0843] 제조 B 의 화합물 (0.094 g; 0.187 mmol) 및 4-(히드록시메틸)페닐보론산 (0.031 g; 0.200 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 절차 A (73% 수율) 및 절차 D (66% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.039 g).

[0844] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (br. s, 1H); 9.22 (br. s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.88 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H); 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 5.26 (t, J = 5.8 Hz, 1H); 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H); 4.09-4.22 (m, 1H); 3.83-3.96 (m, 1H); 3.10 (s, 3H); 2.46-2.66 (중첩된 m, 1H); 2.15-2.30 (m, 1H); 1.61 (s, 3H).

[0845] $C_{21}H_{23}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 446.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.59 min.

[0846] **참조예 8: (*RS*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드 포르메이트:**

[0847] 제조 B 의 화합물 (0.079 g; 0.157 mmol) 및 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)모르폴린 (0.066 g; 0.218 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 절차 A (94% 수율) 및 절차 B (58% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제하고, Et_2O 로 분쇄한 후, 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.045 g).

[0848] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.01 (s, 1H); 9.23 (br. s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.89-8.02 (m, 4H); 7.60-7.68 (m, 2H); 4.35-4.52 (m, 2H); 4.10-4.23 (m, 1H); 3.83-4.05 (m, 3H); 3.55-3.74 (m, 2H); 3.04-3.47 (중첩된 m, 4H); 3.10 (s, 3H); 2.41-2.66 (중첩된 m, 1H); 2.15-2.30 (m, 1H); 1.62 (s, 3H).

[0849] $C_{26}H_{32}N_4O_8S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 515.2 [$M+H^+$]; t_R = 0.50 min.

[0850] **참조예 9: (*RS*)-4-(6-플루오로-4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0851] 제조 D 의 화합물 (0.071 g; 0.136 mmol) 및 페닐보론산 (0.022 g; 0.169 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 절차 A (77% 수율) 및 절차 D (50% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.023 g).

[0852] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 7.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H); 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.63-7.71 (m, 2H); 7.48-7.59 (m, 3H); 4.07-4.22 (m, 1H); 3.84-3.98 (m, 1H); 3.09 (s, 3H); 2.43-2.66 (중첩된 m, 1H); 2.15-2.29 (m, 1H); 1.61 (s, 3H).

[0853] $C_{20}H_{20}N_3O_5FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 433.9 [$M+H^+$]; t_R = 0.72 min.

[0854] **참조예 10: (*RS*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(히드록시메틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0855] 제조 B 의 화합물 (0.217 g; 0.43 mmol) 및 4-에티닐벤질 알코올 (0.113 g; 0.85 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 절차 E (38% 수율) 및 절차 D (40% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.031 g).

[0856] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.67 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 5.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H); 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H); 4.07-4.19 (m, 1H); 3.82-3.94 (m, 1H); 3.09 (s, 3H); 2.43-2.66 (중첩된 m, 1H); 2.14-2.29 (m, 1H); 1.61 (s, 3H).

[0857] $C_{23}H_{23}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 470.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.66 min.

[0858] **참조예 11: (*RS*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(3-히드록시옥세탄-3-일)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0859] 제조 E 의 화합물 (0.100 g; 0.223 mmol) 및 제조 F 의 화합물 (0.068 g; 0.246 mmol) 에서 개시하고, 연속하

여 절차 F (70% 수율) 및 절차 D (27% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.022 g).

[0860] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (br. s, 1H); 9.23 (br. s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 7.64-7.74 (m, 5H); 6.48 (s, 1H); 4.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H); 4.69 (d, J = 6.6 Hz, 2H); 4.07-4.20 (m, 1H); 3.83-3.96 (m, 1H); 3.09 (s, 3H); 2.43-2.66 (중첩된 m, 1H); 2.14-2.29 (m, 1H); 1.61 (s, 3H).

[0861] $C_{25}H_{25}N_3O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 512.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.65 min.

[0862] **참조예 12: (*RS*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드 포르메이트:**

[0863] 제조 B 의 화합물 (0.181 g; 0.359 mmol) 및 4-(4-에티닐벤질)모르폴린 (0.050 g; 0.377 mmol; [Oddo and Holl, *Carbohydrate Research* 2012(359), 59-64] 에 기재된 바와 같이 제조) 에서 개시하고, 연속하여 절차 E (11% 수율) 및 절차 D (61% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다 (0.014 g).

[0864] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.56-7.71 (m, 3H); 7.38-7.51 (m, 2H); 4.06-4.23 (m, 1H); 3.80-3.99 (m, 1H); 3.45-3.70 (m, 6H); 3.09 (s, 3H); 2.11-2.66 (중첩된 m, 6H); 1.61 (s, 3H).

[0865] $C_{28}H_{32}N_4O_8S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 539.2 [$M+H^+$]; t_R = 0.56 min.

[0866] ***본 발명에 따른 화합물의 실시예:***

[0867] **실시예 1: (*R*)-4-(7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0868] *1.i. (RS)-4-(7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0869] 제조 B 의 화합물 (0.186 g; 0.37 mmol) 및 2-플루오로-4-메톡시페닐보론산 (0.066 g; 0.38 mmol) 에서 개시하고, 절차 A 를 사용하여, CC (Hept-EA) 로 정제한 후, 표제 생성물을 황색빛 검으로서 수득하였다 (0.144 g, 71% 수율).

[0870] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: (부분입체이성질체의 혼합물) 11.42 (br. s, 1H); 8.38 (s, 0.5H); 8.36 (s, 0.5H); 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.67-7.73 (m, 1H); 7.51-7.66 (m, 1H); 6.91-7.05 (m, 2H); 4.93-4.96 (m, 0.5H); 4.88-4.92 (m, 0.5H); 3.88-4.23 (m, 3H); 3.84 (s, 3H); 3.44-3.57 (m, 1H); 3.09 (s, 1.5H); 3.07 (s, 1.5H); 2.41-2.76 (중첩된 m, 1H); 2.17-2.31 (m, 1H); 1.63 (s, 1.5H); 1.62 (s, 1.5H); 1.59-1.71 (중첩된 m, 3H); 1.48-1.58 (m, 3H).

[0871] $C_{26}H_{30}N_3O_7FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 548.2 [$M+H^+$]; t_R = 0.86 min.

[0872] *1.ii. (R)-4-(7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-N-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:*

[0873] 중간체 1.i (0.144 g; 0.262 mmol) 에서 개시하고, 절차 D 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 라세미 혼합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.082 g). 생성물을 세미-분취용 키랄 HPLC 방법 A (Hept-MeOH-EtOH-TFA 20-40-40-0.8; 유속: 24 mL/min, 265 nm 에서 UV 검출) 를 이용하여 분리하였고, 각각의 체류 시간 (유속: 1.2 mL/min) 은 13.6 및 19.7 분이었다. 표제 거울상이성질체는 첫번째 용리된 거울상이성질체로서 확인되었고, 분홍빛 오렌지색 고체로서 수득되었다 (0.030 g).

[0874] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (s, 1H); 9.23 (br. s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.57-7.66 (m, 1H); 6.91-7.05 (m, 2H); 4.08-4.22 (m, 1H); 3.84 (s, 3H); 3.75-3.99 (중첩된 m, 1H); 3.10 (s, 3H); 2.38-2.67 (중첩된 m, 1H); 2.15-2.30 (m, 1H); 1.61 (s, 3H).

[0875] $C_{21}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 464.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.72 min.

[0876] **실시예 2: (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드:**

[0877] *2.i. 3-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-카르복실산:*

[0878] 질소 하에서, 2-아미노-4-브로모벤조산 (0.992 g; 4.46 mmol), 페닐보론산 (0.832 g; 6.69 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.052 g; 0.045 mmol) 의 혼합물에 탈기 DMF (10 mL) 및 aq. 1*M* K_2CO_3 (7 mL) 를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 80℃ 에서 16 h 동안 교반하였다. DMF 를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 4*N* NaOH (40 mL) 중에 용해시키고, 수성상을 EA (2 x 50 mL) 로 2 회 세정하였다. 4*N* HCl 을 첨가함으로써, 수성층의 pH 를 5 로 조정하였다. 수성상을 EA (3 x 50 mL) 로 3 회 및 DCM-MeOH 9-1 (50 mL) 로 1 회 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압 하에서 증발시켜 베이지색 고체를 수득하였다. 이를 Et_2O 중에 분쇄시키고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (0.721 g; 76% 수율).

[0879] $C_{13}H_{11}NO_2$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 214.3 [$M+H^+$]; t_R = 0.78 min.

[0880] *2.ii. 3-아미노-N-(2-히드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복사미드:*

[0881] 중간체 2.i (0.721 g; 3.38 mmol) 및 에탄올아민 (0.34 mL; 5.65 mmol) 에서 개시하고, 제조 B, 단계 B.iv 와 유사하게 진행하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (0.820 g; 95% 수율).

[0882] $C_{15}H_{16}N_2O_2$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 257.3 [$M+H^+$]; t_R = 0.65 min.

[0883] *2.iii. 3-(2-히드록시에틸)-7-페닐퀴나졸린-4(3H)-온:*

[0884] NMP (0.57 mL) 중 중간체 2.ii (0.147 g; 0.57 mmol) 의 용액에 디옥산 (4*N*; 0.072 mL) 중 트리에틸오르토포르메이트 (0.293 mL; 1.72 mmol) 및 HCl 을 첨가하였다. 용액을 110℃ 에서 3 h 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (10 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 EA (3 x 10 mL) 로 3 회 추출하였다. 조합된 유기층을 물 (2 x 5 mL) 로 2 회, 이후 염수 (5 mL) 로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.095 g; 62% 수율).

[0885] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 8.30 (s, 1H); 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.92-7.95 (m, 1H); 7.79-7.90 (m, 3H); 7.42-7.57 (m, 3H); 4.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 4.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 3.65-3.72 (m, 2H).

[0886] $C_{16}H_{14}N_2O_2$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 267.3 [$M+H^+$]; t_R = 0.71 min.

[0887] *2.iv. 2-(4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4H)-일)에틸 메탄술포네이트:*

[0888] 0℃ 에서 냉각된, DCM (15 mL) 중 중간체 2.iii (0.347 g; 1.3 mmol) 의 용액에 TEA (0.364 mL; 2.61 mmol) 및 MsCl (0.121 mL, 1.57 mmol) 을 첨가하였다. 반응액을 0℃ 에서 40 분 동안 교반하였다. Sat. aq. $NaHCO_3$ (10 mL) 및 DCM (5 mL) 을 첨가하였다. 두 층을 디캔팅 (decant) 하였다. 수성층을 DCM (10 mL) 으로 1 회 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 표제 화합물을 황색 검으로서 수득하였다 (0.476 g; quant.).

[0889] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 8.37 (s, 1H); 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.93-7.96 (m, 1H); 7.86-7.91 (m, 1H); 7.80-7.85 (m, 2H); 7.43-7.58 (m, 3H); 4.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H); 4.35 (t, J = 5.0 Hz, 2H); 3.17 (s, 3H).

[0890] $C_{17}H_{16}N_2O_4S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 345.2 [$M+H^+$]; t_R = 0.79 min.

[0891] *2.v. 3-(2-요오도에틸)-7-페닐퀴나졸린-4(3H)-온:*

[0892] 2-부타논 (4.5 mL) 중 중간체 2.iv (0.448 g; 1.3 mmol) 의 현탁액에 NaI (0.351 g; 2.34 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 90℃ 에서 75 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL) 및 EA (15 mL) 로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성층을 EA (2 x 10 mL) 로 2 회 추출하였다. 조합된 유기층을 10% $Na_2S_2O_4$ (10 mL) 및 염수 (10 mL) 로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 표제 생성물을 옅은 황색 고체로서 수득하였다 (0.426 g; 87% 수율).

[0893] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 8.43 (s, 1H); 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.88 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H); 7.80-7.86 (m, 2H); 7.43-7.58 (m, 3H); 4.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

[0894] $C_{16}H_{13}N_2OI$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 377.0 [$M+H^+$]; t_R = 0.89 min.

[0895] *2.vi. 에틸 (RS)-2-(메틸술포닐)-4-(4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4H)-일)부타노에이트:*

[0896] 0℃ 에서, DMF (1.8 mL) 중 NaH (60%; 0.029 g; 0.72 mmol) 의 혼합물에 에틸메탄술포닐 아세테이트 (0.2 mL; 1.47 mmol) 를 서서히 첨가하였다. 반응액을 실온으로 가온시키고, 90 분 동안 교반하였다. DMF (2 mL) 중 중간체 2.v (0.203 g; 0.54 mmol) 의 현탁액을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15 h 동안 교반하였다. 물 (10 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. EA (10 mL) 를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성상을 EA (2 x 10 mL) 로 2 회 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 CC (Hept-EA) 로 정제하여, 표제 생성물을 무색 검으로서 수득하였다 (0.160 g; 72% 수율).

[0897] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 8.36 (s, 1H); 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 7.87 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H); 7.80-7.85 (m, 2H); 7.42-7.58 (m, 3H); 4.39-4.46 (m, 1H); 3.97-4.25 (m, 4H); 3.13 (s, 3H); 2.40-2.52 (중첩된 m, 2H); 1.14-1.22 (m, 3H).

[0898] $C_{21}H_{22}N_2O_5S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 415.3 [$M+H^+$]; t_R : 0.83 min.

[0899] *2.vii. 에틸 (RS)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4H)-일)부타노에이트:*

[0900] DMF (1.8 mL) 중 중간체 2.vi (0.160 g; 0.39 mmol) 의 용액에 Cs_2CO_3 (0.161 g; 0.49 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응액에 MeI (0.036 mL; 0.58 mmol) 를 첨가하고, 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 물 (10 mL) 및 EA (10 mL) 를 첨가하였다. 상을 분리하였다. 수성층을 EA (10 mL) 로 1 회 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (15 mL) 로 세정하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압하에서 증발시켜 표제 생성물을 황색 검으로서 수득하였다 (0.166 g; quant.).

[0901] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 8.43 (s, 1H); 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.93-7.97 (m, 1H); 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.81-7.86 (m, 2H); 7.41-7.58 (m, 3H); 3.98-4.19 (m, 4H); 3.16 (s, 3H); 2.60-2.75 (m, 1H); 2.23-2.36 (m, 1H); 1.65 (s, 3H); 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0902] $C_{22}H_{24}N_2O_5S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 429.3 [$M+H^+$]; t_R = 0.86 min.

[0903] *2.viii. (RS)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4H)-일)부탄산:*

[0904] 0℃ 에서, THF-MeOH-물 (2-2-1; 4 mL) 중 중간체 2.vii (0.165 g; 0.39 mmol) 의 용액에 LiOH (56%; 0.050 g; 0.67 mmol) 를 첨가하였다. 반응액을 점진적으로 실온으로 가온시키고, 3.5 h 동안 교반하였다. 감압

하에서 증발시킨 후, 잔류물을 물 (5 mL) 로 희석하고, 10% aq. $NaHSO_4$ 를 이용하여 pH 3 으로 산성화하였다. 수득한 백색 침전물을 여과하고, 물로 세정하고, 일정한 중량으로 건조시켰다. 표제 산을 백색 고체로서 수득하였다 (0.122 g; 79% 수율).

[0905] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 8.42 (s, 1H); 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 7.88 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H); 7.80-7.85 (m, 2H); 7.42-7.57 (m, 3H); 3.99-4.26 (m, 2H); 3.16 (s, 3H); 2.45-2.67 (중첩된 m, 1H); 2.19-2.33 (m, 1H); 1.61 (s, 3H).

[0906] $C_{20}H_{20}N_2O_5S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 401.2 $[M+H^+]$; t_R = 0.75 min.

[0907] *2.ix. (RS)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4H)-일)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0908] 중간체 2.viii (0.121 g; 0.303 mmol) 에서 개시하고, 제조 B, 단계 B.iv 와 유사하게 진행하여, 표제 생성물을 무색 검으로서 수득하였다 (0.152 g; quant.).

[0909] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ (부분입체이성질체의 혼합물): 11.42 (br. s, 1H); 8.39 (s, 0.5H); 8.36 (s, 0.5H); 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 7.88 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H); 7.80-7.85 (m, 2H); 7.42-7.58 (m, 3H); 4.94-4.97 (m, 0.5H); 4.91-4.94 (m, 0.5H); 3.83-4.25 (m, 3H); 3.45-3.59 (m, 1H); 3.10 (s, 1.5H); 3.07 (m, 1.5H); 2.40-2.68 (중첩된 m, 1H); 2.18-2.31 (m, 1H); 1.63 (s, 1.5H); 1.62 (s, 1.5H); 1.60-1.72 (중첩된 m, 3H); 1.48-1.59 (m, 3H).

[0910] $C_{25}H_{29}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 500.4 $[M+H^+]$; t_R = 0.83 min.

[0911] *2.x. (R)-N-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4H)-일)부탄아미드:*

[0912] 중간체 2.ix (0.152 g; 0.305 mmol) 에서 개시하고, 절차 D 와 유사하게 진행하여, 라세미 혼합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.104 g). 생성물을 세미-분취용 키랄 HPLC 방법 A (Hept-MeOH-EtOH-TFA 1-2-2-0.04; 유속: 24 mL/min, 258 nm 에서 UV 검출) 를 이용하여 분리하였고, 각각의 체류 시간 (유속: 1.2 mL/min) 은 13.4 및 18.9 분이었다. 표제 거울상이성질체는 첫번째 용리된 거울상이성질체로서 확인되었고, 오렌지색 발포체로서 수득되었다 (0.045 g).

[0913] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (br. s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 7.87 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H); 7.79-7.84 (m, 2H); 7.40-7.56 (m, 3H); 4.06-4.22 (m, 1H); 3.81-3.97 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.43-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.29 (m, 1H); 1.60 (s, 3H).

[0914] $C_{20}H_{21}N_3O_5S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 416.1 $[M+H^+]$; t_R = 0.69 min.

[0915] **실시예 3: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1S,2S*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0916] *3.i. ((1S,2S)-2-((3-((3R)-3-메틸-3-(메틸술포닐)-4-옥소-4-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)아미노)부틸)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-일)부타-1,3-디인-1-일)시클로프로필)메틸 아세테이트:*

[0917] 실온에서, $nBuNH_2$ (물 중 30%; 2.6 mL) 의 용액에 CuCl (0.022 g; 0.22 mmol) 및 $NH_2OH.HCl$ (0.25 g; 3.34 mmol) 을 첨가하였다. 제조 H 의 화합물 (0.7 g; 1.6 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 즉시 0℃ 로 냉각시켰다. 제조 I 의 화합물 ((*S,S*)-거울상이성질체; 0.482 g, 1.85 mmol) 를 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 진행하였다. 혼합물을 물 (10 mL) 로 희석하고, EA (4 x 20 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 표제 화합물을 녹색빛 검으로서 수득하였다 (1.22 g).

[0918] $C_{29}H_{33}N_3O_8S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 583.9 $[M+H^+]$; t_R = 0.89 min.

[0919] *3.ii. (2R)-4-(7-(((1S,2S)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0920] MeOH (6 mL) 중에 중간체 3.i (1.22 g; 1.6 mmol) 를 용해시켰다. K_2CO_3 (0.5 g; 3.5 mmol) 를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 h 동안 교반하였다. 물 (5 mL) 을 첨가하고, aq. 혼합물을 EA (60 mL) 로 1 회, 이후 EA-MeOH (9-1; 4 x 20 mL) 로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 미정제물을 CC (DCM-MeOH) 로 정제하여 황색 오일을 수득하였다 (0.80 g; 94% 수율).

[0921] $C_{27}H_{31}N_3O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 542.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.78 min.

[0922] *3.iii. (R)-N-히드록시-4-(7-(((1S,2S)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:*

[0923] 중간체 3.ii (0.114 g; 0.210 mmol) 에서 개시하고, 절차 D 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시키고, Et_2O 로 분쇄한 후, 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.331 g; 56% 수율).

[0924] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (br. s, 1H); 9.23 (br. s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 4.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 4.06-4.15 (m, 1H); 3.83-3.92 (m, 1H); 3.41-3.47 (m, 1H); 3.23-3.29 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.47-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.22 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.43-1.53 (m, 2H); 0.94-0.99 (m, 1H); 0.88-0.93 (m, 1H).

[0925] $C_{22}H_{23}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 458.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.66 min.

[0926] **실시예 4: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((3-히드록시옥세탄-3-일)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0927] 제조 H 의 화합물 (0.131 g; 0.292 mmol) 및 제조 J 의 화합물 (0.068 g; 0.303 mmol) 에서 개시하고, 절차 G (93% 수율) 및 절차 B (24% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.030 g).

[0928] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.98 (s, 1H); 9.21 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 6.83 (s, 1H); 4.74 (d, J = 6.2 Hz, 2H); 4.57 (d, J = 6.2 Hz, 2H); 4.06-4.18 (m, 1H); 3.82-3.95 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.43-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.25 (m, 1H); 1.60 (s, 3H).

[0929] $C_{21}H_{21}N_3O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 459.9 $[M+H^+]$; t_R = 0.61 min.

[0930] **실시예 5: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1R,2R*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0931] 제조 H 의 화합물 (0.110 g; 0.246 mmol) 및 제조 I 의 화합물 ((*R,R*)-거울상이성질체; 0.059 g; 0.271 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i 및 3.ii 및 절차 B 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.020 g; 3 단계에 걸쳐 16% 수율).

[0932] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 7.61 (dd, J = 1.4, 8.3 Hz, 1H); 4.72 (br. s, 1H); 4.06-4.17 (m, 1H); 3.82-3.93 (m, 1H); 3.41-3.46 (m, 1H); 3.24-3.29 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.45-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.14-2.21 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.43-1.52 (m, 2H); 0.95-0.99 (m, 1H); 0.88-0.93 (m, 1H).

[0933] $C_{22}H_{23}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 458.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.66 min.

[0934] **실시예 6: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0935] *6.i. (R)-4-(7-((1-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0936] 제조 H 의 화합물 (0.134 g; 0.300 mmol) 및 제조 K 의 화합물 (0.130 g; 0.314 mmol) 에서 개시하고, 실시예 3, 단계 3.i 와 유사하게 진행하여, CC (DCM-MeOH) 로 정제한 후, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.182 g; 78% 수율).

[0937] $C_{43}H_{49}N_3O_7SSi$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 780.0 $[M+H^+]$; t_R = 1.13 min.

[0938] *6.ii. (R)-4-(7-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)-N-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미드:*

[0939] THF (0.46 mL) 중 중간체 6.i (0.180 g; 0.230 mmol) 의 용액에 TBAF (THF 중 1*M*; 0.48 mL) 를 첨가하였다. 반응을 실온에서 1 h 동안 진행하였다. 이어서, TBAF (0.24 mL) 를 첨가하고, 반응액을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공에서* 농축시키고, 잔류물을 CC (DCM-MeOH) 로 정제하여 표제 화합물을 황색 빛 오일로서 수득하였다 (0.097 g; 77% 수율).

[0940] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.43 (s, 0.5H); 11.41 (s, 0.5H); 8.38 (s, 0.5H); 8.36 (s, 0.5H); 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 7.61-7.64 (m, 1H); 5.07 (t, J = 6.1 Hz, 1H); 4.92-4.94 (m, 0.5H); 4.88-4.91 (m, 0.5H); 3.98-4.16 (m, 2H); 3.83-3.95 (m, 1H); 3.47-3.54 (m, 1H); 3.40 (d, J = 6.1 Hz, 2H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.46-2.68 (중첩된 m, 1H); 2.14-2.27 (m, 1H); 1.61 (s, 1.5H); 1.60 (s, 1.5H); 1.59-1.70 (중첩된 m, 3H); 1.49-1.58 (m, 3H); 0.96-1.00 (m, 2H); 0.90-0.93 (m, 2H).

[0941] $C_{27}H_{31}N_3O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 542.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.78 min.

[0942] *6.iii. (R)-N-히드록시-4-(7-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:*

[0943] 중간체 6.ii (0.097 g; 0.179 mmol) 에서 개시하고, 절차 B 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제하고, Et_2O 로 분쇄한 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.029 g; 35% 수율).

[0944] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 5.07 (s, 1H); 4.07-4.14 (m, 1H); 3.83-3.91 (m, 1H); 3.40 (s, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.47-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.14-2.22 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 0.96-0.99 (m, 2H); 0.90-0.93 (m, 2H).

[0945] $C_{22}H_{23}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 457.9 $[M+H^+]$; t_R = 0.66 min.

[0946] **실시예 7: (*R*)-4-(7-(5-아미노-5-메틸헥사-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드 포르메이트:**

[0947] 제조 H 의 화합물 (0.150 g; 0.334 mmol) 및 제조 L 의 화합물 (0.104 g; 0.336 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (77% 수율) 및 절차 B (10% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.013 g).

[0948] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (br. s, 1H); 9.22 (br. s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 7.68 (dd, J = 1.4, 8.3 Hz, 1H); 4.07-4.15 (m, 1H); 3.85-3.93 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.46-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.23 (m, 1H); 1.60 (s, 3H); 1.59 (s, 6H).

[0949] $C_{22}H_{26}N_4O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 485.9 $[M+CH_3CN^+]$; t_R = 0.51 min.

[0950] **실시예 8: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(2-히드록시에틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0951] 제조 H 의 화합물 (0.151 g; 0.337 mmol) 및 2-(4-요오도페닐)에탄-1-올 (0.085 g; 0.35 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 연속하여 절차 F (81% 수율) 및 절차 D (28% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (0.037 g).

[0952] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.01 (br. s, 1H); 9.25 (br. s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 7.66 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H); 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 4.66-4.71 (m, 1H); 4.08-4.18 (m, 1H); 3.84-3.95 (m, 1H); 3.61-3.65 (m, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 2.47-2.62 (중첩된 m, 1H); 2.15-2.24 (m, 1H); 1.60 (s, 3H).

[0953] $C_{24}H_{25}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 484.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.68 min.

[0954] **실시예 9: (*R*)-4-(6-플루오로-7-(((*1S*,*2S*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0955] 제조 M 의 화합물 (0.252 g, 0.540 mmol) 및 제조 I 의 화합물 ((*S*,*S*)-거울상이성질체; 0.117 g; 0.540 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (53% 수율) 및 절차 D (17% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (0.023 g).

[0956] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 7.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H); 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 4.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 4.06-4.15 (m, 1H); 3.84-3.93 (m, 1H); 3.41-3.48 (m, 1H); 3.24-3.29 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.47-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.21 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.46-1.55 (m, 2H); 0.98-1.03 (m, 1H); 0.90-0.96 (m, 1H).

[0957] $C_{22}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 475.9 $[M+H^+]$; t_R = 0.68 min.

[0958] **실시예 10: (*R*)-4-(7-((*R*)-5,6-디히드록시헥사-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0959] 제조 H 의 화합물 (0.199 g; 0.446 mmol) 및 제조 Q 의 화합물 (0.103 g; 0.454 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (56% 수율) 및 절차 D (45% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 표제 화합물을 진황색 고체로서 수득하였다 (0.051 g).

[0960] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 5.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H); 4.06-4.15 (m, 1H); 3.82-3.91 (m, 1H); 3.61-3.67 (m, 1H); 3.29-3.41 (중첩된 m, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.43-2.67 (중첩된 m, 3H); 2.13-2.21 (m, 1H); 1.59 (s, 3H).

[0961] $C_{21}H_{23}N_3O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 463.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.56 min.

[0962] **실시예 11: (*R*)-4-(6-플루오로-7-(((*1R*,*2R*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0963] 제조 M 의 화합물 (0.251 g; 0.539 mmol) 및 제조 I 의 화합물 ((*R*,*R*)-거울상이성질체; 0.119 g; 0.548 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (61% 수율) 및 절차 D (49% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 다음 EtOH 중에서 침전시킨 후, 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (0.077 g).

[0964] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 9.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 8.37 (s, 1H); 7.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H); 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 4.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 4.06-4.14 (m, 1H); 3.84-3.93 (m, 1H); 3.41-3.48 (m, 1H); 3.24-3.30 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.46-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.21 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.46-1.55 (m, 2H); 0.98-1.02 (m, 1H); 0.90-0.95 (m, 1H).

[0965] $C_{22}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 476.0 [$M+H^+$]; t_R = 0.68 min.

[0966] **실시예 12: (*R*)-4-(6-플루오로-7-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0967] 제조 M 의 화합물 (0.150 g; 0.323 mmol) 및 제조 K 의 화합물 (0.134 g; 0.323 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (43% 수율), 실시예 6, 단계 6.ii (70% 수율) 및 절차 D (47% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.022 g).

[0968] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 9.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 8.37 (s, 1H); 7.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H); 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 5.09 (t, J = 5.9 Hz, 1H); 4.06-4.14 (m, 1H); 3.84-3.92 (m, 1H); 3.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.47-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.21 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 0.99-1.03 (m, 2H); 0.91-0.95 (m, 2H).

[0969] $C_{22}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 475.9 [$M+H^+$]; t_R = 0.69 min.

[0970] **실시예 13: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((3-(히드록시메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0971] 제조 H 의 화합물 (0.104 g; 0.232 mmol) 및 제조 N 의 화합물 (0.102 g; 0.233 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (53% 수율), 실시예 6, 단계 6.ii (68% 수율) 및 절차 D (66% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.027 g).

[0972] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 7.63 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 1H); 4.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 4.07-4.14 (m, 1H); 3.83-3.91 (m, 1H); 3.35 (d, J = 5.6 Hz, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.46-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.23 (m, 1H); 2.00 (s, 6H); 1.59 (s, 3H).

[0973] $C_{24}H_{25}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 485.0 [$M+H^+$]; t_R = 0.70 min.

[0974] **실시예 14: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(2-히드록시에톡시)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0975] 제조 H 의 화합물 (0.150 g; 0.336 mmol) 및 2-(4-요오도페녹시)에탄-1-올 (0.0896 g; 0.339 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 절차 F (31% 수율) 및 절차 D (23% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.012 g).

[0976] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.01 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 7.64 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H); 7.54-7.58 (m, 2H); 7.00-7.04 (m, 2H); 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 4.08-4.16 (m, 1H); 4.04 (t, J = 4.8 Hz, 2H); 3.83-3.93 (m, 1H); 3.71-3.75 (m, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.45-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.15-2.23 (m, 1H); 1.60 (s, 3H).

[0977] $C_{24}H_{25}N_3O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 500.0 [$M+H^+$]; t_R = 0.67 min.

[0978] **실시예 15: (*R*)-4-(7-(((*1s,3R,4S*)-3,4-디히드록시시클로펜틸)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0979] 제조 H 의 화합물 (0.198 g; 0.443 mmol) 및 제조 O 의 화합물 (0.136 g; 0.553 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (38% 수율) 및 절차 B (4% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (0.004 g).

[0980] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.98 (br. s, 1H); 9.26 (br. s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 4.58 (br. s, 2H); 4.07-4.14 (m, 1H); 3.96 (br. s, 2H); 3.83-3.91 (m, 1H); 3.16-3.24 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.43-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.14-2.22 (m, 1H); 1.91-1.99 (m, 2H); 1.76-1.83 (m, 2H); 1.59 (s, 3H).

[0981] $C_{23}H_{25}N_3O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 488.0 [M+H$^+$]; t_R = 0.61 min.

[0982] **실시예 16: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0983] 제조 H 의 화합물 (0.152 g; 0.339 mmol) 및 제조 P 의 화합물 (0.093 g; 0.339 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 절차 F (58% 수율) 및 절차 D (31% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.031 g).

[0984] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.01 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 7.66 (dd, J = 1.4, 8.3 Hz, 1H); 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 4.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 4.08-4.17 (m, 1H); 3.83-3.92 (m, 1H); 3.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.47-2.62 (중첩된 m, 1H); 2.16-2.23 (m, 1H); 1.60 (s, 3H); 0.88-0.92 (m, 2H); 0.78-0.82 (m, 2H).

[0985] $C_{26}H_{27}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 510.0 [M+H$^+$]; t_R = 0.72 min.

[0986] **실시예 17: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1S,2R*)-2-(히드록시메틸)-2-메틸시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0987] 제조 H 의 화합물 (0.155 g; 0.347 mmol) 및 제조 R 의 화합물 (0.100 g; 0.433 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (42% 수율) 및 절차 D (32% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.022 g).

[0988] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (br. s, 1H); 9.24 (br. s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 7.63 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 1H); 4.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H); 4.06-4.15 (m, 1H); 3.82-3.91 (m, 1H); 3.28-3.35 (중첩된 m, 1H); 3.20-3.25 (dd, J = 5.4, 11.2 Hz, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.46-2.61 (m, 1H); 2.14-2.21 (m, 1H); 1.62 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.09 (dd, J = 3.9, 8.7 Hz, 1H); 0.68-0.71 (m, 1H).

[0989] $C_{23}H_{25}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 472.0 [M+H$^+$]; t_R = 0.69 min.

[0990] **실시예 18: (*R*)-4-(7-((4-((*R*)-1,2-디히드록시에틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0991] 제조 H 의 화합물 (0.147 g; 0.328 mmol) 및 (*R*)-1-(4-요오도페닐)에탄-1,2-디올 (0.087 g; 0.33 mmol; 시판용) 에서 개시하고, 연속하여 절차 F (52% 수율) 및 절차 D (64% 수율) 와 유사하게 진행하여, 물 중에서 침전시킨 후, 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (0.055 g).

[0992] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.01 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.67 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H); 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 5.37 (br. s, 1H); 4.77 (br. s, 1H); 4.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 4.09-4.16 (m, 1H); 3.83-3.94 (m, 1H); 3.41-3.50 (m, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.47-2.67 (중첩된 m, 1H); 2.16-2.25 (m, 1H); 1.60 (s, 3H).

[0993] $C_{24}H_{25}N_3O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 500.00 [$M+H^+$]; t_R = 0.59 min.

[0994] **실시예 19: (*2R*)-4-(7-((1-((*RS*)-1,2-디히드록시에틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0995] 제조 H 의 화합물 (0.157 g; 0.351 mmol) 및 제조 T 의 화합물 (0.094 g; 0.383 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (75% 수율) 및 절차 B (18% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.023 g).

[0996] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (br. s, 1H); 9.22 (br. s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 7.62 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H); 5.09 (d, J = 4.6 Hz, 1H); 4.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 4.06-4.15 (m, 1H); 3.82-3.92 (m, 1H); 3.55-3.62 (m, 1H); 3.39-3.48 (m, 1H); 3.05-3.12 (중첩된 m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.47-2.60 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.24 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 0.89-1.03 (m, 4H).

[0997] $C_{23}H_{25}N_3O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 488.0 [$M+H^+$]; t_R = 0.60 min.

[0998] **실시예 20: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1R,2R*)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[0999] 제조 H 의 화합물 (0.189 g; 0.423 mmol) 및 제조 U 의 화합물 (0.192 g; 0.448 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (69% 수율), 실시예 6, 단계 6.ii (87% 수율) 및 절차 D (12% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (0.015 g).

[1000] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 7.61 (dd, J = 1.2, 8.3 Hz, 1H); 4.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H); 4.05-4.18 (m, 1H); 3.82-3.94 (m, 1H); 3.59-3.67 (m, 1H); 3.23-3.36 (중첩된 m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.45-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.24 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.43-1.52 (m, 1H); 1.32 (s, 3H); 1.15 (dd, J = 4.4, 9.3 Hz, 1H); 0.67 (dd, J = 4.7, 6.7 Hz, 1H).

[1001] $C_{23}H_{25}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 472.0 [$M+H^+$]; t_R = 0.69 min.

[1002] **실시예 21: (*R*)-4-(8-플루오로-7-(((*1R,2R*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[1003] 제조 V 의 화합물 (0.203 g; 0.436 mmol) 및 제조 I 의 화합물 ((*R,R*)-거울상이성질체; 0.113 g; 0.518 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (48% 수율) 및 절차 D (23% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (0.023 g).

[1004] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.98 (br. s, 1H); 9.26 (br. s, 1H); 8.44 (s, 1H); 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.64 (dd, J = 6.3, 8.4 Hz, 1H); 4.73 (br. s, 1H); 4.05-4.19 (m, 1H); 3.86-3.95 (m, 1H); 3.42-3.47 (m, 1H); 3.24-3.39 (중첩된 m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.43-2.69 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.26 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.45-1.55 (m, 2H); 0.97-1.04 (m, 1H); 0.89-0.96 (m, 1H).

[1005] $C_{22}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 476.0 [$M+H^+$]; t_R = 0.67 min.

[1006] **실시예 22: (*R*)-(1-(4-((3-(4-(히드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸술포닐)-4-옥소부틸)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸**

린-7-일)에티닐)페닐)시클로프로필)메틸 디메틸글리시네이트 히드로클로라이드:

[1007] 제조 H 의 화합물 (0.306 g; 0.683 mmol) 및 제조 W 의 화합물 (0.245 g; 0.682 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 절차 F (56% 수율) 및 절차 D (21% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.050 g).

[1008] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.01 (br. s, 1H); 10.14 (br. s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 7.66 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 1H); 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 4.39 (s, 2H); 3.82-4.29 (중첩된 m, 2H); 4.19 (d, J = 3.4 Hz, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.80 (d, J = 2.8 Hz, 6H); 2.42-2.67 (중첩된 m, 1H); 2.14-2.25 (m, 1H); 1.60 (s, 3H); 1.07-1.11 (m, 2H); 1.00-1.04 (m, 2H).

[1009] $C_{30}H_{35}N_4O_7ClS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 595.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.65 min.

[1010] **실시예 23: (*R*)-4-(8-플루오로-7-(((*1S,2S*)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[1011] 제조 V 의 화합물 (0.250 g; 0.537 mmol) 및 제조 I 의 화합물 ((*S,S*)-거울상이성질체; 0.135 g; 0.623 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (35% 수율) 및 절차 D (20% 수율) 와 유사하게 진행하여, CC (DCM-MeOH) 로 정제한 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.018 g).

[1012] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (br. s, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.65 (dd, J = 6.2, 8.3 Hz, 1H); 4.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 4.07-4.15 (m, 1H); 3.86-3.94 (m, 1H); 3.41-3.49 (m, 1H); 3.24-3.37 (중첩된 m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.44-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.22 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.46-1.55 (m, 2H); 0.98-1.04 (m, 1H); 0.89-0.96 (m, 1H).

[1013] $C_{22}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 476.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.67 min.

[1014] **실시예 24: (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(((*1R,2S*)-2-(히드록시메틸)-2-메틸시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[1015] 제조 H 의 화합물 (0.152 g; 0.339 mmol) 및 제조 X 의 화합물 (0.081 g; 0.351 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (64% 수율) 및 절차 D (35% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 1) 로 정제한 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.040 g).

[1016] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (br. s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 7.63 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H); 4.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H); 4.04-4.15 (m, 1H); 3.81-3.93 (m, 1H); 3.29-3.34 (중첩된 m, 1H); 3.23 (dd, J = 5.6, 11.3 Hz, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.48-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.22 (m, 1H); 1.62 (dd, J = 5.3, 8.7 Hz, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.06-1.12 (m, 1H); 0.67-0.72 (m, 1H).

[1017] $C_{23}H_{25}N_3O_6S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 472.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.69 min.

[1018] **실시예 25: (*R*)-4-(7-((1-아미노시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드 포르메이트:**

[1019] 제조 H 의 화합물 (0.150 g; 0.336 mmol) 및 제조 Y 의 화합물 (0.103 g; 0.337 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 절차 F (37% 수율) 및 절차 B (21% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 2) 로 정제한 후, 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (0.013 g).

[1020] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (br. s, 1H); 9.24 (br. s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 7.66 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H); 4.08-4.17 (m, 1H); 3.84-3.94 (m, 1H); 3.09 (s, 3H); 2.47-2.62 (중첩된 m, 1H); 2.12-2.24 (m, 1H); 1.60 (s, 3H); 1.26-1.32 (m, 2H); 1.19-1.24 (m, 2H).

[1021] $C_{22}H_{24}N_4O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 442.9 [M+H$^+$]; t_R = 0.50 min.

[1022] **실시예 26: (*R*)-4-(7-(((*1R,2R*)-2-((*S*)-1,2-디히드록시에틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[1023] 제조 H 의 화합물 (0.157 g; 0.351 mmol) 및 제조 Z 의 화합물 (0.178 g: 0.363 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (57% 수율) 및 절차 B (14% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 2) 로 정제한 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.014 g).

[1024] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (br. s, 1H); 9.23 (br. s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 7.61 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H); 4.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H); 4.59-4.65 (m, 1H); 4.06-4.15 (m, 1H); 3.82-3.92 (m, 1H); 3.28-3.40 (중첩된 m, 3H); 3.08 (s, 3H); 2.46-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.22 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.53 (m, 1H); 1.39-1.45 (m, 1H); 0.96-1.01 (m, 1H); 0.86-0.91 (m, 1H).

[1025] $C_{23}H_{25}N_3O_7S$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 487.9 [M+H$^+$]; t_R = 0.60 min.

[1026] **실시예 27: (*R*)-4-(7-((3-(2-아미노아세트아미도)시클로펜틸)부타-1,3-디인-1-일)-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드 히드로클로라이드:**

[1027] 제조 M 의 화합물 (0.231 g; 0.496 mmol) 및 제조 AA 의 화합물 (0.195 g; 0.498 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 절차 G (30% 수율) 및 절차 B (33% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 2) 로 정제한 후, 표제 염을 황색 고체로서 수득하였다 (0.028 g; *시스/트랜스* 이성질체의 혼합물).

[1028] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.00 (br. s, 1H); 8.53-8.60 (m, 1H); 8.37-8.42 (m, 1H); 8.01-8.08 (m, 3H); 7.98 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H); 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H); 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 4.20-4.28 (m, 0.5H); 4.06-4.15 (m, 1.5H); 3.85-3.96 (m, 1H); 3.46-3.57 (m, 2H); 3.12-3.19 (m, 0.5H); 3.08 (s, 3H); 2.99-3.10 (중첩된 m, 0.5H); 2.35-2.62 (중첩된 m, 1H); 1.77-2.21 (m, 4.5H); 1.65-1.73 (m, 0.5H); 1.46-1.63 (중첩된 m, 2H); 1.59 (s, 3H).

[1029] $C_{25}H_{29}N_5O_6ClFS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 546.0 [M+H$^+$]; t_R = 0.59 min.

[1030] **실시예 28: (*R*)-4-(7-(((*1R,2R*)-2-(아미노메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드 히드로클로라이드:**

[1031] 제조 M 의 화합물 (0.260 g; 0.557 mmol) 및 제조 AB 의 화합물 (0.176 g; 0.549 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 절차 G (29% 수율) 및 절차 B (34% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 2) 로 정제한 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.028 g).

[1032] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (br. s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.05 (br. s, 3H); 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H); 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 4.06-4.17 (m, 1H); 3.84-3.98 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.84-2.96 (m, 1H); 2.65-2.73 (m, 1H); 2.44-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.11-2.23 (m, 1H); 1.75-1.82 (m, 1H); 1.53-1.63 (중첩된 m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.14-1.19 (m, 1H); 1.04-1.10 (m, 1H).

[1033] $C_{22}H_{24}N_4O_5ClFS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 474.9 $[M+H^+]$; t_R = 0.55 min.

[1034] **실시예 29: (*R*)-4-(6-플루오로-7-(5-히드록시-5-메틸헥사-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[1035] 제조 M 의 화합물 (0.260 g; 0.557 mmol) 및 4-요오도-2-메틸부트-3-인-2-올 (0.119 g; 0.567 mmol; [Rajender Reddy et al., *Tetrahedron Lett.* (2010), **51**, 2170-2173] 에 기재된 바와 같이 제조) 에서 개시하고, 연속하여 절차 G (48% 수율) 및 절차 D (39% 수율) 와 유사하게 진행하여, CC (DCM-MeOH) 로 정제한 후, 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (0.043 g).

[1036] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.01 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 5.78 (s, 1H); 4.06-4.16 (m, 1H); 3.84-3.95 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.47-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.22 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.45 (s, 6H).

[1037] $C_{21}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 465.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.68 min.

[1038] **실시예 30: (*R*)-4-(7-(((*1R**,*2R**)-1-플루오로-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[1039] 제조 H 의 화합물 (0.136 g; 0.305 mmol) 및 제조 AC 의 화합물 (0.139 g: 0.323 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (78% 수율), 실시예 6, 단계 6.ii (72% 수율) 및 절차 C (59% 수율) 와 유사하게 진행하여, EtOH 중에서 침전시킨 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.048 g).

[1040] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H); 7.69 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H); 4.88-4.96 (m, 1H); 4.07-4.15 (m, 1H); 3.84-3.92 (m, 1H); 3.66-3.73 (m, 1H); 3.29-3.41 (중첩된 m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.45-2.62 (중첩된 m, 1H); 2.14-2.22 (m, 1H); 1.67-1.76 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.42-1.49 (m, 1H); 1.27-1.35 (m, 1H).

[1041] $C_{22}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 475.98 $[M+H^+]$; t_R = 0.67 min.

[1042] **실시예 31: (*R*)-(1-((3-(4-(히드록시아미노)-3-메틸-3-(메틸술포닐)-4-옥소부틸)-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-7-일)부타-1,3-디인-1-일)시클로프로필)메틸 디히드로겐 포스페이트:**

[1043] 제조 H 의 화합물 (0.096 g; 0.215 mmol) 및 제조 AD 의 화합물 (0.148 g: 0.402 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (51% 수율) 및 절차 B (32% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 2) 로 정제한 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.019 g).

[1044] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (br. s, 1H); 9.29 (br. s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 7.62 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H); 7.17 (br. s, 2H); 4.05-4.16 (m, 1H); 3.84-3.93 (m, 1H); 3.68 (d, J = 5.9 Hz, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.47-2.60 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.22 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.01-1.08 (m, 4H).

[1045] $C_{22}H_{24}N_3O_9PS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 538.93 $[M+H^+]$; t_R = 0.57 min.

[1046] **실시예 32: (*R*)-4-(7-(5-(디메틸아미노)펜타-1,3-디인-1-일)-6-플루오로-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드 포르메이트:**

[1047] 제조 M 의 화합물 (0.204 g; 0.438 mmol) 및 3-요오도-*N*,*N*-디메틸프로프-2-인-1-아민 (0.097 g; 0.465 mmol, [Crossley and Browne, *J. Org. Chem.* (2010), **75**, 5414-5416] 에 기재된 바와 같이 제조) 에서 개시하고, 연속하여 절차 G (67% 수율) 및 절차 B (12% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 2) 로 정제한 후, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.015 g).

[1048] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 4.27 (s, 2H); 4.07-4.17 (m, 1H); 3.86-3.96 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.76 (s, 6H); 2.45-2.62 (중첩된 m, 1H); 2.13-2.21 (m, 1H); 1.60 (s, 3H).

[1049] $C_{21}H_{23}N_4O_5FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 463.0 [M+H$^+$]; t_R = 0.51 min.

[1050] **실시예 33: (*R*)-4-(7-(((1*R**,2*R**)-2-플루오로-2-(히드록시메틸)시클로프로필)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[1051] 제조 H 의 화합물 (0.100 g; 0.178 mmol) 및 제조 AE 의 화합물 (0.078 g: 0.332 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (77% 수율) 및 절차 B (23% 수율) 와 유사하게 진행하여, prep-HPLC (방법 2) 로 정제한 후, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (0.019 g).

[1052] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 11.03 (br.s, 1H); 9.23 (br. s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 7.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 7.64 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H); 5.23-5.30 (m, 1H); 4.07-4.18 (m, 1H); 3.83-3.94 (m, 1H); 3.59-3.77 (중첩된 m, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.47-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.14-2.22 (m, 1H); 1.99-2.05 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.36-1.47 (m, 2H).

[1053] $C_{22}H_{22}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 476.96 [M+H$^+$]; t_R = 0.66 min.

[1054] **실시예 34: (*R*)-4-(6-플루오로-7-((1-(히드록시메틸)시클로부틸)부타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[1055] 제조 M 의 화합물 (0.151 g; 0.323 mmol) 및 제조 AF 의 화합물 (0.138 g: 0.323 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (38% 수율), 실시예 6, 단계 6.ii (57% 수율) 및 절차 C (32% 수율) 와 유사하게 진행하여, EtOH 중에서 침전시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.011 g).

[1056] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.99 (s, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 7.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 5.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 4.06-4.15 (m, 1H); 3.84-3.93 (m, 1H); 3.53 (d, J = 5.7 Hz, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.45-2.61 (중첩된 m, 1H); 2.11-2.23 (m, 5H); 1.88-2.03 (m, 2H); 1.59 (s, 3H).

[1057] $C_{23}H_{24}N_3O_6FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 490.0 [M+H$^+$]; t_R = 0.73 min.

[1058] **실시예 35: (*R*)-4-(6-플루오로-7-(5-(3-히드록시옥세탄-3-일)펜타-1,3-디인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드:**

[1059] 제조 M 의 화합물 (0.102 g; 0.219 mmol) 및 제조 AG 의 화합물 (0.103 g: 0.433 mmol) 에서 개시하고, 연속하여 실시예 3, 단계 3.i (87% 수율) 및 절차 D (11% 수율) 와 유사하게 진행하여, CC (DCM-MeOH) 및 prep-HPLC (방법 2) 로 정제한 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.010 g).

[1060] ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 10.82 (br. s, 1H); 9.30 (br. s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H); 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 6.14 (s, 1H); 4.38-4.50 (m, 4H); 4.10 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.94 (s, 2H); 2.44-2.65 (중첩된 m, 1H); 2.17 (m, 1H); 1.59 (s, 3H).

[1061] $C_{22}H_{22}N_3O_7FS$ 에 대한 MS (ESI, m/z): 492.0 [M+H$^+$]; t_R = 0.63 min.

[1062] 예를 들어, 키랄 HPLC 를 사용하여 참조예 1 내지 12 의 라세미 혼합물을 이의 거울상이성질체로 분리할 수 있다. 따라서, 하기의 추가의 본 발명의 화합물 또는 염을 수득할 수 있다:

[1063] - (*R*)-4-(7-(2-플루오로-4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[1064] - (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-(4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드;

[1065] - (*R*)-4-(7-(2-플루오로-4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[1066] - (*R*)-4-(7-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[1067] - (*R*)-4-(7-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[1068] - (*R*)-4-(7-(4-(디메틸아미노)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[1069] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-(4-(히드록시메틸)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[1070] - (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드;

[1071] - (*R*)-4-(6-플루오로-4-옥소-7-페닐퀴나졸린-3(4*H*)-일)-*N*-히드록시-2-메틸-2-메틸술포닐)부탄아미드;

[1072] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(히드록시메틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드;

[1073] - (*R*)-*N*-히드록시-4-(7-((4-(3-히드록시옥세탄-3-일)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)-2-메틸-2-(메틸술포닐)부탄아미드; 및

[1074] - (*R*)-*N*-히드록시-2-메틸-2-(메틸술포닐)-4-(7-((4-(모르폴리노메틸)페닐)에티닐)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)부탄아미드.

[1075] **본 발명의 화합물의 약리학적 특성**

[1076] *시험관내* 검정

[1077] 세균 성장 최소 억제 농도:

[1078] 실험 방법:

[1079] 최소 억제 농도 (MIC; mg/L) 를 양이온-조절된 뮐러-힌톤 브로쓰 (Mueller-Hinton Broth) 중에서, ["*Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*", Approved standard, 7th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)] 에 제시된 설명에 따른 미량희석법으로 측정하였다.

[1080] 결과:

[1081] 모든 실시예 화합물을 몇몇의 그람-양성 및 그람-음성 세균에 대해 시험하였다. 대표적인 항균성 시험 결과를 하기 표 1 에 제시하였다 (MIC 는 mg/L 로 나타냄). 폐렴구균 (*K. pneumoniae*) A-651 은 다중-내성 균주 (특히 퀴놀론-내성) 인 반면, 대장균 (*E. coli*) ATCC25922 및 녹농균 (*P. aeruginosa*) ATCC27853 는 퀴놀론-민감성 균주였다.

[1082]

실시예 번호	*E. coli* ATCC25922 에 대한 MIC	*P. aeruginosa* ATCC27853 에 대한 MIC	*K. Pneumoniae* A-651 에 대한 MIC
RE1	1	16	2
RE2	1	8	2
RE3	2	16	4
RE4	0.125	8	≤ 0.063
RE5	0.25	16	1
RE6	0.125	16	0.125
RE7	2	16	8
RE8	1	16	2
RE9	0.25	16	≤ 0.063
RE10	0.25	16	1
RE11	1	8	1
RE12	0.5	16	0.5
1	≤ 0.063	4	0.25
2	0.25	8	≤ 0.063
3	0.125	1	0.5
4	4	4	4
5	≤ 0.063	1	0.25
6	0.25	2	1
7	1	2	4
8	0.125	4	0.25
9	0.125	1	0.25
10	8	4	8
11	≤ 0.063	1	0.25
12	0.25	2	0.5
13	0.125	.5	0.25
14	0.25	16	0.5
15	1	2	1

실시예 번호	*E. coli* ATCC25922 에 대한 MIC	*P. aeruginosa* ATCC27853 에 대한 MIC	*K. Pneumoniae* A-651 에 대한 MIC
16	0.125	4	0.25
17	≤ 0.063	0.5	0.125
18	0.5	4	2
19	8	8	32
20	0.125	1	0.5
21	0.25	4	0.5
22	0.5	16	4
23	0.5	4	0.5
24	0.25	1	0.25
25	0.25	1	0.5
26	1	1	1
27	1	8	4
28	8	8	8
29	1	2	1
30	0.25	1	0.5
32	0.25	2	0.5
33	0.25	0.5	0.5
34	0.25	2	1
35	4	4	4
Cipro	0.5	> 32	> 32

[1083]

[1084] **표 1**

[1085] 실시예 31 의 화합물을 알칼리성 포스파타아제 부재 하에서, 알칼리성 포스파타아제 존재 하에서 및 에스테라아제 존재 하에서, 야생형 대장균 (*E. coli*) A-1261 에 대하여 시험하였다. 해당 항균성 시험 결과를 하기 표 2 에 제시하였다 (MIC 는 mg/L 로 나타냄).

실시예 번호	*E. coli* A-1261 에 대한 MIC		
	알칼리성 포스파타아제 또는 에스테라아제 부재 하	알칼리성 포스파타아제 존재 하 (2 i.U./mL)	에스테라아제 존재 하 (10 i.U./mL)
31	> 16	0.5	> 16

[1086]

[1087] **표 2**