



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년05월26일
 (11) 등록번호 10-1400568
 (24) 등록일자 2014년05월21일

- | | |
|--|---|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7021888
(22) 출원일자(국제) 2007년02월02일
심사청구일자 2012년02월02일
(85) 번역문제출일자 2008년09월08일
(65) 공개번호 10-2008-0100248
(43) 공개일자 2008년11월14일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/000923
(87) 국제공개번호 WO 2007/090579
국제공개일자 2007년08월16일
(30) 우선권주장
10 2006 005 861.5 2006년02월09일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
WO2000040561 A1
WO2002085886 A2
전체 청구항 수 : 총 9 항 | (73) 특허권자
아이쿠리스 게임메하 운트 코. 카게
독일 42117 부퍼탈 프리드리히-에베르트-스트라쎄 475
(72) 발명자
푸에르스트너, 칸탈
독일 45478 무엘하임 안 데르 루르 아르놀트스트라쎄 33
테드, 카이
독일 42115 부페르탈 클라우디우스베크 3
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 양영환 |
|--|---|
- 심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 **치환된 퀴놀론 III**

(57) 요약

본 발명은 치환된 퀴놀린, 이의 제조 방법, 및 질환의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한, 특히 거대세포 바이러스를 제어하기 위한 항바이러스제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

짐메르만, 홀거

독일 42113 부페르탈 카테른베르거 술베크 53

브루엑크너, 다비드

독일 45128 에센 피쉐르스트라쎄 15

헨닝거, 케르스틴

독일 42115 부페르탈 클라우디우스베크 7

랑, 디터

독일 42553 벨베르트 뫼메르스베르거 스트라쎄 60

쇼헤-루프, 루돌프

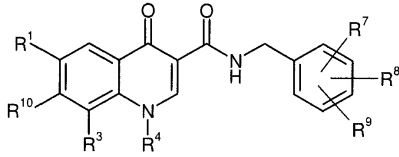
독일 42327 부페르탈 아른트스트라쎄 10아

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 이의 용매화물 또는 이의 염의 용매화물.

<화학식 I>



식 중,

R¹은 불소 또는 염소를 나타내고,

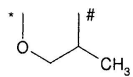
R³은 할로젠, 히드록시, 또는 C₁-C₄-알콕시를 나타내고,

R⁴는 C₁-C₆-알킬 또는 C₃-C₈-시클로알킬을 나타내고,

상기 알킬은 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고,

상기 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로젠 치환기로 치환될 수 있거나, 또는

R³ 및 R⁴는 이들이 부착되는 원자와 함께 하기 화학식의 기



(식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고, #는 질소 원자에 대한 연결 부위임)

를 통해 고리를 형성하고,

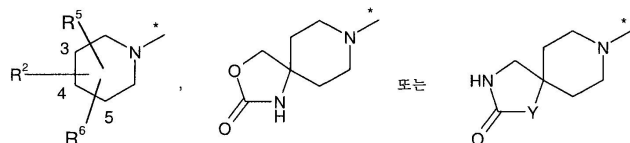
R⁷ 및 R⁸은 서로 독립적으로 할로젠, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C₁-C₃-알킬 또는 C₁-C₃-알콕시를 나타내고,

R⁹은 수소, 할로젠 또는 C₁-C₃-알킬을 나타내거나, 또는

R⁸은 트리플루오로메톡시를 나타내고,

R⁷ 및 R⁹은 수소를 나타내고,

R¹⁰은 하기 화학식의 기



(식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고,

R²는 제3 또는 제4 위치에 부착되며, 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시카르보닐, C₃-C₆-시클로알킬아미노카르보닐 또는 임의로 히드록시-치환된 C₁-C₆-알킬아미노카르보닐을 나타내고,

상기 알킬은 히드록시카르보닐, C₁-C₄-알콕시카르보닐 및 2-옥소피롤리딘-1-일로 이루어진 군으로부터 선택된 치

환기로 치환되고,

R⁵ 및 R⁶는 서로 독립적으로 제3, 제4 또는 제5 위치에 부착되며, 서로 독립적으로 수소, 히드록시, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

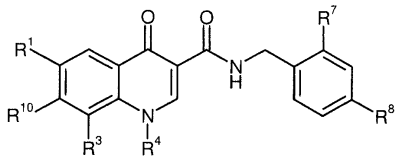
Y는 메틸렌기 또는 산소 원자를 나타냄)

를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia에 일치하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염, 이의 용매화물 또는 이의 염의 용매화물.

<화학식 Ia>



식 중,

R¹은 불소 또는 염소를 나타내고,

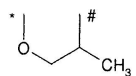
R³는 할로젠, 히드록시 또는 C₁-C₄-알콕시를 나타내고,

R⁴는 C₁-C₆-알킬 또는 C₃-C₈-시클로알킬을 나타내고,

상기 알킬은 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고,

상기 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로젠 치환기로 치환될 수 있거나, 또는

R³ 및 R⁴는 이들이 부착되는 원자와 함께 하기 화학식의 기

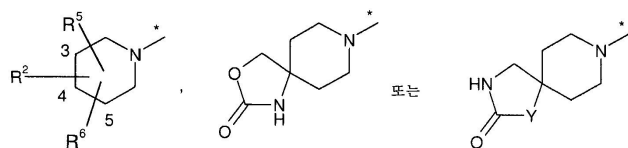


(식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고, #는 질소 원자에 대한 연결 부위임)

를 통해 고리를 형성하고,

R⁷ 및 R⁸은 서로 독립적으로 할로젠, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C₁-C₃-알킬 또는 C₁-C₃-알콕시를 나타내고,

R¹⁰은 하기 화학식의 기



(식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고,

R²는 제3 또는 제4 위치에 부착되며, 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-알콕시카르보닐을 나타내고,

상기 알킬은 히드록시카르보닐 및 C₁-C₄-알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되고,

R⁵ 및 R⁶는 서로 독립적으로 제3, 제4 또는 제5 위치에 부착되며, 서로 독립적으로 수소, 히드록시, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

Y는 메틸렌기 또는 산소 원자를 나타냄)

를 나타낸다.

청구항 3

제2항에 있어서,

R¹이 불소 또는 염소를 나타내고,

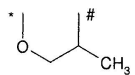
R³가 할로젠, 히드록시 또는 C₁-C₃-알콕시를 나타내고,

R⁴가 C₁-C₆-알킬 또는 C₃-C₆-시클로알킬을 나타내고,

상기 알킬이 할로젠 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고,

상기 시클로알킬이 1개의 할로젠 치환기로 치환될 수 있거나, 또는

R³ 및 R⁴가 이들이 부착되는 원자와 함께 하기 화학식의 기

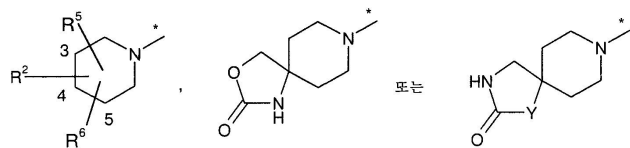


(식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고, #는 질소 원자에 대한 연결 부위임)

를 통해 고리를 형성하고,

R⁷ 및 R⁸이 서로 독립적으로 할로젠, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C₁-C₃-알킬 또는 C₁-C₃-알콕시를 나타내고,

R¹⁰이 하기 화학식의 기



(식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고,

R²는 제3 또는 제4 위치에 부착되며, 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-알콕시카르보닐을 나타내고,

상기 알킬은 히드록시카르보닐 및 C₁-C₄-알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되고,

R⁵ 및 R⁶는 서로 독립적으로 제3, 제4 또는 제5 위치에 부착되며, 서로 독립적으로 수소, 히드록시, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

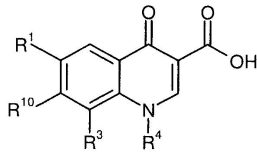
Y는 메틸렌기 또는 산소 원자를 나타냄)

를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염, 이의 용매화물 또는 이의 염의 용매화물.

청구항 4

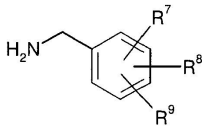
[A] 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키거나

<화학식 II>



(식 중, R¹, R³, R⁴ 및 R¹⁰은 제1항에 나타난 의미를 가짐)

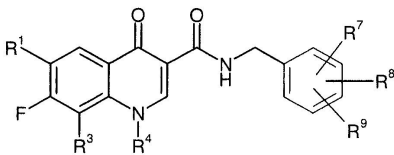
<화학식 III>



(식 중, R⁷, R⁸ 및 R⁹은 제1항에 나타난 의미를 가짐), 또는

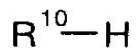
[B] 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키거나

<화학식 IV>



(식 중, R¹, R³, R⁴, R⁷, R⁸ 및 R⁹은 제1항에 나타난 의미를 가짐)

<화학식 V>



(식 중, R¹⁰은 제1항에 나타난 의미를 가짐), 또는

[C] 방법 [A] 또는 [B]에 의해 형성되며 라디칼 R¹⁰에 에스테르기를 갖는 화합물을 염기로 가수분해하여 상응하는 산을 형성하는 것을 특징으로 하는,

제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 불활성 비독성의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는, 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방용 제약 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방용 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 바이러스 감염이 인간 거대세포바이러스 (HCMV)를 포함하는 헤르페스 바이러스에 의한 감염인

것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 바이러스 감염이 인간 거대세포바이러스 (HCMV)에 의한 감염인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물을 항바이러스 유효량으로 포함하는, 인간 및 동물에서 바이러스 감염을 제어하기 위한 제약 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 치환된 퀴놀론 및 이의 제조 방법 뿐만 아니라 질환의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한, 특히 거대세포바이러스에 대한 항바이러스제로서 사용하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] WO 00/040561호 및 US 4,959,363호에는 헤르페스균 바이러스에 대한 활성을 갖는 퀴놀론이 기재되어 있다. EP-A 612731호에는 특히 HIV에 대한 항바이러스제로서 퀴놀론이 기재되어 있다. WO 02/009758호, WO 02/085886호 및 WO 03/050107호에는 광범위한 항생제로서 퀴놀론이 청구되어 있다. WO 97/004775호 및 WO 97/004779호에는 염증성 질환, HIV 및 HCMV의 치료를 위한 것들 중 PDE4 및 TNF α의 억제제로서 퀴놀론이 기재되어 있다. EP-A 276700호에는 항생제로서 8-시아노퀴놀론이 기재되어 있다. WO 02/026713호에는 구충제 화합물로서 퀴놀론이 기재되어 있다.

[0003] 시장에는 항바이러스 활성을 갖는 구조적으로 상이한 작용제가 존재하는데, 이의 적용 범위가 뚜렷한 부작용 프로파일 및 가능한 내성 발달 때문에 현저히 제한된다. 따라서, 보다 양호하고 보다 효과적인 치료를 위한 신규 작용제가 요망된다.

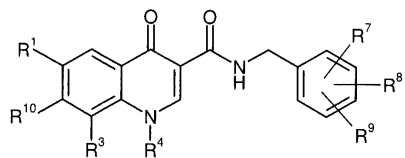
[0004] 따라서, 본 발명의 한 목적은 인간 및 동물에서 바이러스 감염성 질환의 치료를 위한 동일 또는 개선된 항바이러스 활성을 갖는 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0005] 놀랍게도, 본 발명에 기재된 치환된 퀴놀론이 항바이러스 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

발명의 상세한 설명

[0006] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 염의 용매화물에 관한 것이다.

화학식 I

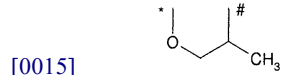


- [0007]
- [0008] 식 중,
- [0009] R¹은 수소, 불소, 염소 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,
- [0010] R³은 할로젠, 히드록시, C₁-C₄-알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 또는 에틸을 나타내고,
- [0011] R⁴는 C₁-C₆-알킬 또는 C₃-C₈-시클로알킬을 나타내고,
- [0012] 상기 알킬은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-

C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬아미노, C₁-C₆-알킬카르보닐 및 C₁-C₆-알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고,

[0013] 상기 시클로알킬은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬아미노, C₁-C₆-알킬카르보닐 및 C₁-C₆-알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있거나, 또는

[0014] R³ 및 R⁴는 이들이 부착되는 원자와 함께 하기 화학식의 기



[0016] (식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고, #는 질소 원자에 대한 연결 부위임)

[0017] 를 통해 고리를 형성하고,

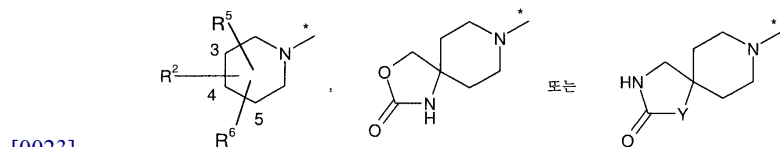
[0018] R⁷ 및 R⁸은 서로 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, C₁-C₃-알킬 또는 C₁-C₃-알콕시를 나타내고,

[0019] R⁹은 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, C₁-C₃-알킬 또는 C₁-C₃-알콕시를 나타내거나, 또는

[0020] R⁸은 트리플루오로메톡시를 나타내고,

[0021] R⁷ 및 R⁹은 수소를 나타내고,

[0022] R¹⁰은 하기 화학식의 기



[0024] (식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고,

[0025] R²는 제3 또는 제4 위치에 부착되며, 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시카르보닐, C₃-C₆-시클로알킬아미노카르보닐 또는 임의로 히드록시-치환된 C₁-C₆-알킬아미노카르보닐을 나타내고,

[0026] 상기 알킬은 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알콕시카르보닐 및 2-옥소피롤리딘-1-일로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되고,

[0027] R⁵ 및 R⁶는 서로 독립적으로 제3, 제4 또는 제5 위치에 부착되며, 서로 독립적으로 수소, 히드록시, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

[0028] Y는 메틸렌기 또는 산소 원자를 나타냄)

[0029] 를 나타낸다.

[0030] 본 발명의 화합물은 화학식 I 및 Ia의 화합물 및 이의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이며; 또한 예시적인 실시양태(들)로서 하기에 명시되고 화학식 I 및 Ia에 포함되는 화합물 및 이의 염, 용매화물 및 염의 용매화물은 하기에서 언급되고 화학식 I 및 Ia에 포함되는 한 이미 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 아니다.

[0031] 본 발명의 화합물은 구조에 따라 입체이성질체 형태 (거울상이성질체, 부분입체이성질체)로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 및 이의 각각의 혼합물에 관한 것이다. 이러한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물로부터, 입체이성질체적으로 순수한 성분을 공지된 방식으로 분리하는 것이 가능하다.

- [0032] 본 발명의 화합물이 호변이성질체 형태로 발생할 수 있는 경우, 본 발명은 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.
- [0033] 본 발명의 목적에 바람직한 염은 본 발명의 화합물의 생리학상 허용되는 염이다. 그러나, 그 자체로는 제약 응용에 적합하지 않지만 예를 들어 본 발명의 화합물을 단리 또는 정제하는데 사용될 수 있는 염이 또한 포함된다.
- [0034] 본 발명의 화합물의 생리학상 허용되는 염에는 무기산, 카르복실산 및 술폰산의 산 부가염, 예를 들어 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌디술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산의 염이 포함된다.
- [0035] 본 발명의 화합물의 생리학상 허용되는 염에는 또한 통상적인 염기의 염, 예를 들어 바람직하게는 알칼리금속염 (예를 들어 나트륨 및 칼륨염), 알칼리토금속염 (예를 들어 칼슘 및 마그네슘염) 및 암모니아로부터 유도된 암모늄염 또는 1 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 유기 아민, 예를 들어 바람직하게는 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 아르기닌, 리신, 에틸렌디아민, N-메틸피페리딘 및 콜린이 포함된다.
- [0036] 본 발명의 목적을 위한 용매화물은 고체 또는 액체 상태로 용매 분자와의 배위를 통해 착물을 형성하는 본 발명의 화합물의 형태를 나타낸다. 수화물은 물과 배위가 일어나는 용매화물의 특정 형태이다.
- [0037] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 전구약물에까지 더 확대된다. 용어 "전구약물"은 그 자체가 생물학적으로 활성이거나 또는 불활성이지만 체내 잔류 시간 동안 (예를 들어, 대사 또는 가수분해에 의해) 본 발명의 화합물로 전환되는 화합물을 포함한다.
- [0038] 본 발명의 목적을 위해, 치환기는 달리 명시하지 않는 한 하기 의미를 갖는다.
- [0039] 알콧시, 알킬아미노, 알킬카르보닐, 알콧시카르보닐 및 알킬아미노카르보닐에서 알킬 그 자체 및 "알크" 및 "알킬"은 통상적으로 1 내지 6개, 바람직하게는 1 내지 4개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼, 예를 들어 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸 및 n-헥실을 나타낸다.
- [0040] 알콧시는 예를 들어 바람직하게는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시 및 n-헥속시를 나타낸다.
- [0041] 알킬아미노는 1 또는 2개의 알킬 치환기 (서로 독립적으로 선택됨)를 갖는 알킬아미노 라디칼, 예를 들어 바람직하게는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노, n-부틸아미노, tert-부틸아미노, n-펜틸아미노, n-헥실아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-메틸-N-n-프로필아미노, N-이소프로필-N-n-프로필아미노, N-메틸-N-n-부틸아미노, N-tert-부틸-N-메틸아미노, N-에틸-N-n-펜틸아미노 및 N-n-헥실-N-메틸아미노를 나타낸다. C₁-C₃-알킬아미노는 예를 들어 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노 라디칼 또는 알킬 치환기 당 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 디알킬아미노 라디칼을 나타낸다.
- [0042] 알킬카르보닐은 예를 들어 바람직하게는 아세틸 및 프로파노일을 나타낸다.
- [0043] 알콧시카르보닐은 예를 들어 바람직하게는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n-프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, n-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, n-펜톡시카르보닐 및 n-헥속시카르보닐을 나타낸다.
- [0044] 알킬아미노카르보닐은 1 또는 2개의 알킬 치환기 (서로 독립적으로 선택됨)를 갖는 알킬아미노카르보닐 라디칼, 예를 들어 바람직하게는 메틸아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐, n-프로필아미노카르보닐, 이소프로필아미노카르보닐, tert-부틸아미노카르보닐, n-펜틸아미노카르보닐, n-헥실아미노카르보닐, N,N-디메틸아미노카르보닐, N,N-디에틸아미노카르보닐, N-에틸-N-메틸아미노카르보닐, N-메틸-N-n-프로필아미노카르보닐, N-이소프로필-N-n-프로필아미노카르보닐, N-메틸-N-n-부틸아미노카르보닐, N-tert-부틸-N-메틸아미노카르보닐, N-에틸-N-n-펜틸아미노카르보닐 및 N-n-헥실-N-메틸아미노카르보닐을 나타낸다. C₁-C₃-알킬아미노카르보닐은 예를 들어 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노카르보닐 라디칼 또는 알킬 치환기 당 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 디알킬아미노카르보닐 라디칼을 나타낸다.
- [0045] 시클로알킬은 통상적으로 3 내지 8개, 바람직하게는 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기를 나타낸다.

시클로알킬의 바람직한 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸이 포함된다.

[0046] 시클로알킬아미노카르보닐은 아미노카르보닐기를 통해 부착된, 통상적으로 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기를 나타낸다. 시클로알킬아미노카르보닐의 바람직한 예에는 시클로프로필아미노카르보닐, 시클로부틸아미노카르보닐, 시클로펜틸아미노카르보닐 및 시클로헥실아미노카르보닐이 포함된다.

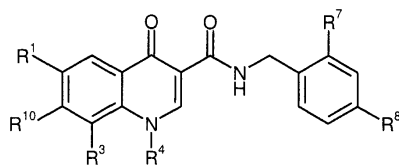
[0047] 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 바람직하게는 불소 및 염소를 나타낸다.

[0048] R^3 및 R^4 를 나타낼 수 있는 기의 화학식에서, * 또는 #가 존재하는 곳에 인접한 선의 종점은 탄소 원자 또는 CH_2 기를 나타내는 것이 아니라 R^3 및 R^4 가 부착되는 원자에 대한 결합 성분이다.

[0049] R^{10} 을 나타낼 수 있는 기의 화학식에서, *가 존재하는 곳에 인접한 선의 종점은 탄소 원자 또는 CH_2 기를 나타내는 것이 아니라 R^{10} 이 부착되는 원자에 대한 결합 성분이다.

[0050] 하기 화학식 Ia에 일치하는 화학식 I의 화합물 및 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 염의 용매화물이 바람직하다.

화학식 Ia



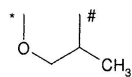
[0051] 식 중,
 [0052] R^1 은 수소, 불소, 염소 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,
 [0053]

[0054] R^3 는 할로겐, 히드록시, C_1 - C_4 -알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 또는 에틸닐을 나타내고,
 [0055]

[0056] R^4 는 C_1 - C_6 -알킬 또는 C_3 - C_8 -시클로알킬을 나타내고,
 [0057] 상기 알킬은 할로겐, 히드록시, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C_1 - C_6 -알콕시, C_1 - C_6 -알킬아미노, C_1 - C_6 -알킬카르보닐 및 C_1 - C_6 -알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고,
 [0058]

[0057] 상기 시클로알킬은 할로겐, 히드록시, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시, C_1 - C_6 -알킬아미노, C_1 - C_6 -알킬카르보닐 및 C_1 - C_6 -알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있거나, 또는

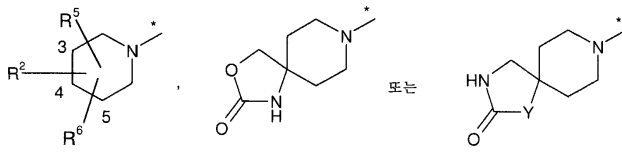
[0058] R^3 및 R^4 는 이들이 부착되는 원자와 함께 하기 화학식의 기



[0059] (식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고, #는 질소 원자에 대한 연결 부위임)
 [0060] 를 통해 고리를 형성하고,
 [0061]

[0062] R^7 및 R^8 은 서로 독립적으로 할로겐, 히드록시, 시아노, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, C_1 - C_3 -알킬 또는 C_1 - C_3 -알콕시를 나타내고,

[0063] R¹⁰은 하기 화학식의 기



[0064]

[0065] (식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고,

[0066] R²는 제3 또는 제4 위치에 부착되며, 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-알콕시카르보닐을 나타내고,

[0067] 상기 알킬은 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐 및 C₁-C₄-알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되고,

[0068] R⁵ 및 R⁶는 서로 독립적으로 제3, 제4 또는 제5 위치에 부착되며, 서로 독립적으로 수소, 히드록시, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

[0069] Y는 메틸렌기 또는 산소 원자를 나타냄)

[0070] 를 나타낸다.

[0071] 또한, R¹이 수소, 불소 또는 염소를 나타내고,

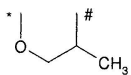
[0072] R³가 할로젠, 히드록시, C₁-C₃-알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시를 나타내고,

[0073] R⁴가 C₁-C₆-알킬 또는 C₃-C₆-시클로알킬을 나타내고,

[0074] 상기 알킬이 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고,

[0075] 상기 시클로알킬이 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있거나, 또는

[0076] R³ 및 R⁴가 이들이 부착되는 원자와 함께 하기 화학식의 기



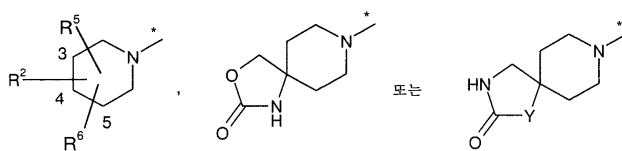
[0077]

[0078] (식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고, #는 질소 원자에 대한 연결 부위임)

[0079] 를 통해 고리를 형성하고,

[0080] R⁷ 및 R⁸이 서로 독립적으로 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, C₁-C₃-알킬 또는 C₁-C₃-알콕시를 나타내고,

[0081] R¹⁰이 하기 화학식의 기



[0082]

[0083] (식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고,

[0084] R²는 제3 또는 제4 위치에 부착되며, 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-알콕시카르보닐을 나타내고,

[0085] 상기 알킬은 히드록시카르보닐 및 C₁-C₄-알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되고,

[0086] R⁵ 및 R⁶는 서로 독립적으로 제3, 제4 또는 제5 위치에 부착되며, 서로 독립적으로 수소, 히드록시, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

[0087] Y는 메틸렌기 또는 산소 원자를 나타냄)

[0088] 를 나타내는, 화학식 I 및 Ia의 화합물 및 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 염의 용매화물이 바람직하다.

[0089] 또한, R¹이 수소 또는 불소를 나타내고,

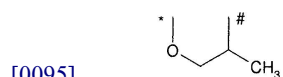
[0090] R³가 염소, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 시아노, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시를 나타내고,

[0091] R⁴가 C₁-C₄-알킬, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸을 나타내고,

[0092] 상기 알킬이 할로젠, 트리플루오로메틸 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고,

[0093] 상기 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸이 할로젠, 트리플루오로메틸, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있거나, 또는

[0094] R³ 및 R⁴가 이들이 부착되는 원자와 함께 하기 화학식의 기

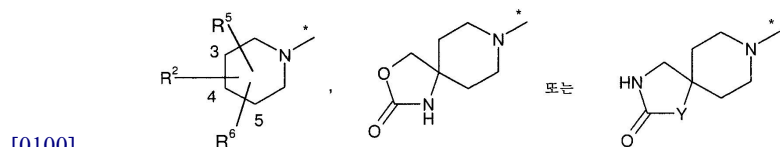


[0096] (식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고, #는 질소 원자에 대한 연결 부위임)

[0097] 를 통해 고리를 형성하고,

[0098] R⁷ 및 R⁸이 서로 독립적으로 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 메틸 또는 메톡시를 나타내고,

[0099] R¹⁰이 하기 화학식의 기



[0101] (식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고,

[0102] R²는 제3 또는 제4 위치에 부착되며, 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, 메틸, 에틸 또는 C₁-C₄-알콕시카르보닐을 나타내고,

[0103] 상기 메틸 및 에틸은 히드록시카르보닐 및 C₁-C₄-알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되고,

[0104] R⁵는 제3 위치에 부착되며, 수소, 히드록시 또는 메틸을 나타내고,

[0105] R⁶는 제5 위치에 부착되며, 수소, 히드록시 또는 메틸을 나타내고,

[0106] Y는 메틸렌기 또는 산소 원자를 나타냄)

[0107] 를 나타내는, 화학식 I 및 Ia의 화합물 및 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 염의 용매화물이 바람직하다.

[0108] 또한, R¹이 불소를 나타내고,

[0109] R³가 염소, 히드록시, 메톡시 또는 에톡시를 나타내고,

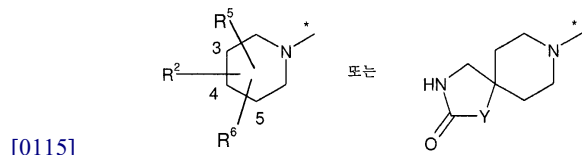
[0110] R⁴가 C₁-C₃-알킬, 시클로프로필 또는 시클로부틸을 나타내고,

[0111] 상기 알킬이 불소 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환될 수 있고,

[0112] 상기 시클로프로필 및 시클로부틸이 1 내지 3개의 불소 치환기로 치환될 수 있고,

[0113] R⁷ 및 R⁸이 서로 독립적으로 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 메틸을 나타내고,

[0114] R¹⁰이 하기 화학식의 기



[0116] (식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위이고,

[0117] R²는 제3 또는 제4 위치에 부착되며, 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

[0118] 상기 메틸 및 에틸은 히드록시카르보닐 치환기로 치환되고,

[0119] R⁵는 제3 위치에 부착되며, 수소 또는 메틸을 나타내고,

[0120] R⁶는 제5 위치에 부착되며, 수소 또는 메틸을 나타내고,

[0121] Y는 메틸렌기를 나타냄)

[0122] 를 나타내는, 화학식 I 및 Ia의 화합물 및 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 염의 용매화물이 바람직하다.

[0123] 또한, R¹이 불소인 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.

[0124] 또한, R²가 제3 또는 제4 위치에 부착되며, 히드록시, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐 또는 메틸을 나타내고, 상기 메틸이 히드록시카르보닐 치환기로 치환된 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.

[0125] 또한, R²가 히드록시카르보닐 또는 히드록시카르보닐메틸을 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.

[0126] 또한, R³가 할로젠, 히드록시, C₁-C₃-알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 또는 에틸을 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.

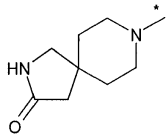
[0127] 또한, R³가 할로젠, 시아노, 메톡시, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 또는 에틸을 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.

[0128] 또한, R³가 할로젠, 시아노, 메톡시, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시를 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.

[0129] 또한, R³가 염소, 시아노, 메톡시, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시를 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.

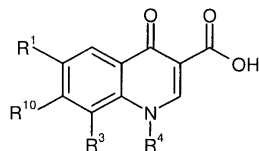
[0130] 또한, R³가 염소, 메톡시, 트리플루오로메틸 또는 디플루오로메톡시를 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.

- [0131] 또한, R³가 염소 또는 메톡시를 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.
- [0132] 또한, R³가 염소, 히드록시, 메톡시 또는 에톡시를 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.
- [0133] 또한, R⁴가 시클로프로필 또는 2-플루오로시클로프로프-1-일을 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.
- [0134] 또한, R⁴가 2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 1-플루오로프로프-2-일 또는 1,1,1-트리플루오로프로프-2-일을 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.
- [0135] 또한, R⁴가 2,2,2-트리플루오로에틸을 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.
- [0136] 또한, R⁵ 및 R⁶가 수소 또는 메틸을 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.
- [0137] 또한, R⁷ 및 R⁸이 서로 독립적으로 할로젠, 트리플루오로메틸, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 메틸 또는 메톡시를 나타내고, R⁹이 수소 또는 메틸을 나타내는 화학식 I의 화합물이 바람직하다.
- [0138] 또한, R⁷이 염소 또는 메틸을 나타내고, R⁸이 염소, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시를 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.
- [0139] 또한, R⁹이 수소를 나타내는 화학식 I의 화합물이 바람직하다.
- [0140] 또한, R¹⁰이 하기 화학식의 기



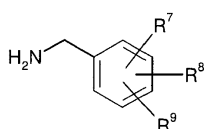
- [0141] (식 중, *는 탄소 원자에 대한 연결 부위임)
- [0143] 를 나타내는 화학식 I 및 Ia의 화합물이 바람직하다.
- [0144] 라디칼의 각각의 조합 및 바람직한 조합에 구체적으로 기재된 라디칼 정의는 또한 필요한 경우, 명시된 라디칼의 또다른 조합인 각각의 특정 조합의 라디칼 정의로 대체된다.
- [0145] 상기 바람직한 범위의 2개 이상의 조합이 매우 특히 바람직하다.
- [0146] 본 발명은 또한
- [0147] [A] 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키거나

화학식 II



- [0148]
- [0149] (식 중, R¹, R³, R⁴ 및 R¹⁰은 상기 나타낸 의미를 가짐)

화학식 III

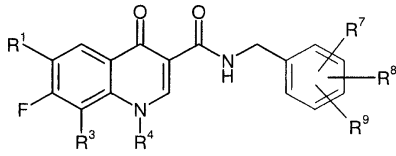


- [0150]

[0151] (식 중, R⁷, R⁸ 및 R⁹은 상기 나타낸 의미를 가짐), 또는

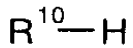
[0152] [B] 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키거나

화학식 IV



[0153] (식 중, R¹, R³, R⁴, R⁷, R⁸ 및 R⁹은 상기 나타낸 의미를 가짐)

화학식 V



[0155] (식 중, R¹⁰은 상기 나타낸 의미를 가짐), 또는

[0157] [C] 방법 [A] 또는 [B]에 의해 형성되며 라디칼 R¹⁰에 임의의 에스테르기를 갖는 화합물을 염기로 가수분해하여 상응하는 산을 형성하는 (에스테르기는 R¹⁰의 정의에 상응할 수 있지만 상응해야만 하는 것은 아님)

[0158] 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0159] 방법 [A]의 반응은 일반적으로, 바람직하게는 대기압 하 -30℃ 내지 50℃의 온도에서, 적절한 경우 염기의 존재 하에, 탈수제의 존재 하에 불활성 용매 중에서 일어난다.

[0160] 불활성 용매의 예에는 할로젠화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄 또는 트리클로로메탄, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 니트로메탄, 디옥산, 디메틸포름아미드 또는 아세트니트릴이 포함된다. 또한, 용매의 혼합물을 사용하는 것도 가능하다. 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드가 특히 바람직하다.

[0161] 염기의 예에는 알칼리금속 카르보네이트, 예컨대 탄산나트륨 또는 칼륨 또는 탄산수소나트륨 또는 칼륨, 또는 유기 염기, 예컨대 트리알킬아민, 예를 들어 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, N-메틸피페리딘, 4-디메틸아미노피리딘 또는 디이소프로필에틸아민이 포함된다.

[0162] 적합한 탈수제의 예에는 카르보디이미드, 예컨대 N,N'-디에틸-, N,N'-디프로필-, N,N'-디이소프로필-, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, N-(3-디메틸아미노이소프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC), N-시클로헥실카르보디이미드-N'-프로필옥시메틸-폴리스티렌 (PS-카르보디이미드), 또는 카르보닐 화합물, 예컨대 카르보닐디이미다졸, 또는 1,2-옥사졸륨 화합물, 예컨대 2-에틸-5-페닐-1,2-옥사졸륨-3-술페이트 또는 2-tert-부틸-5-메틸-이속사졸륨 퍼클로레이트, 또는 아실아미노 화합물, 예컨대 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린, 또는 프로판포스포산 무수물, 또는 이소부틸 클로로포르메이트, 또는 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포릴 클로라이드, 또는 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 2-(2-옥소-1-(2H)-피리딜)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TPTU) 또는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 또는 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 또는 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP), 또는 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 또는 N-히드록시숙신이미드, 또는 이들과 염기의 혼합물이 포함된다.

[0163] 바람직하게, 축합은 HATU, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP)로 또는 HOBt의 존재 하에 EDC로 수행된다.

[0164] 별법으로, 방법 [A]에 따른 반응은 산 클로라이드 또는 혼합 무수물로서 화학식 II의 산의 활성화를 통해 일어날 수 있다.

[0165] 방법 [B]의 반응은 문헌 [A. Da Silva, M. De Almeida, V. De Souza, M. Couri, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 21-39]에 기재된 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0166] 방법 [C]의 가수분해는 일반적으로, 바람직하게는 대기압 하 -30℃ 내지 100℃의 온도에서 염기의 존재 하에 물 또는 불활성 용매 또는 물과 불활성 용매의 혼합물 중에서 일어난다.

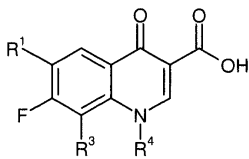
[0167] 불활성 용매의 예에는 할로젠화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄 또는 트리클로로메탄, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 또는 다른 용매, 예컨대 니트로메탄, 디옥산, 메탄올, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴이 있다. 또한, 용매의 혼합물을 사용하는 것도 가능하다. 디옥산, 메탄올, 테트라히드로푸란 또는 디메틸포름아미드가 특히 바람직하다.

[0168] 염기의 예에는 알칼리금속 히드록시드 또는 알칼리금속 카르보네이트, 예컨대 수산화나트륨, 칼륨 또는 리튬, 탄산나트륨 또는 칼륨 또는 탄산수소나트륨 또는 칼륨이 포함된다.

[0169] 화학식 III 및 IV의 화합물은 공지되어 있거나 또는 상응하는 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0170] 화학식 II의 화합물은 공지되어 있거나 또는 하기 화학식 VI의 화합물을 방법 [B]에 따른 화학식 V의 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다.

화학식 VI



[0171]

(식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 상기 나타낸 의미를 가짐)

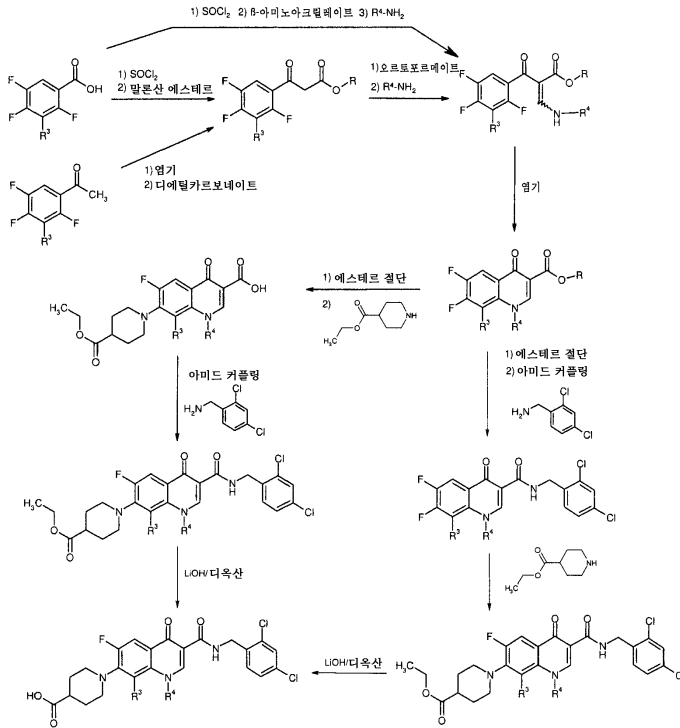
[0173] 화학식 VI의 화합물에서, 적절한 경우, 화학식 V의 화합물과의 반응 전에, 카르복실산기가 보론 에스테르의 형성에 의해 활성화된다.

[0174] 화학식 VI의 화합물은 공지되어 있거나 또는 예를 들어 문헌 [A. Da Silva, M. De Almeida, V. De Souza, M. Couri, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 21-39]에 기재된 바와 같이 상응하는 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0175] 화학식 IV의 화합물은 공지되어 있거나 또는 화학식 VI의 화합물을 방법 [A]에 따른 화학식 III의 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다.

[0176] 본 발명의 화합물의 제조는 하기 합성 반응식에 의해 예시될 수 있다.

[0177] 합성 반응식:



[0178]

[0179] 본 발명의 화합물은 예상할 수 없었던 놀라운 효과를 나타낸다. 이들은 대표적인 헤르페스 비리대 (헤르페스 바이러스) 군, 특히 거대세포바이러스 (CMV), 특히 인간 거대세포바이러스 (HCMV)에 대한 항바이러스 활성을 나타낸다.

[0180] 예를 들어 언급할 수 있는 적응증의 범위는 다음과 같다:

- [0181] 1) 에이즈 환자에서 HCMV 감염 (망막염, 폐렴, 위장 감염)의 치료 및 예방.
- [0182] 2) 종종 생명을 위협하는 HCMV 폐렴 또는 뇌염을 발전시키는, 골수 및 기관 이식 환자에서 거대세포바이러스 감염, 및 위장 및 전신적 HCMV 감염의 치료 및 예방.
- [0183] 3) 신생아 및 유아에서 HCMV 감염의 치료 및 예방.
- [0184] 4) 임신 여성에서 급성 HCMV 감염의 치료.
- [0185] 5) 암 및 암 치료와 관련하여 면역저하된 환자에서 HCMV 감염의 치료.
- [0186] 6) HCMV-매개된 중양 진행을 감소시킬 목적으로 HCMV-양성 암 환자의 치료 (문헌 [J. Cinatl, et al., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77] 참조).

[0187] 본 발명은 또한 질환, 특히 바이러스, 특히 상기 언급된 바이러스로의 감염, 및 이에 의해 유발된 감염성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 바이러스 감염은 이하에서 바이러스로의 감염 및 바이러스로의 감염에 의해 유발된 질환 모두를 의미한다.

[0188] 본 발명은 또한 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0189] 본 발명은 또한 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0190] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 대표적인 헤르페스 비리대 군, 특히 거대세포바이러스, 특히 인간 거대세포바이러스로의 감염의 예방 및/또는 치료에 적합한 약제의 제조에 사용된다.

[0191] 본 발명은 또한 항바이러스 유효량의 본 발명의 화합물을 사용하여 질환, 특히 상기 언급된 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

- [0192] 본 발명은 또한, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 1종 이상의 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가 활성 성분을 포함하는 약제에 관한 것이다. 언급될 수 있는 조합에 적합한 활성 성분은 예를 들어 바람직하게는 항바이러스 활성 성분, 예컨대 발간시클로비어, 간시클로비어, 아시클로비어, 시도포비어 또는 포스카르네트이다.
- [0193] 본 발명의 화합물은 전식적으로 및/또는 국부적으로 작용할 수 있다. 이들은 이러한 목적을 위해 적합한 방식, 예를 들어 경구, 비경구, 폐, 코, 설하부, 설상부, 구강, 직장, 피부, 경피, 결막, 귀 또는 국소적으로, 또는 임플란트 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.
- [0194] 이들 투여 경로를 위해, 본 발명의 화합물은 적합한 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0195] 경구 투여에 적합한 것은, 종래 기술에 따라 기능하며 본 발명의 화합물을 급속히 및/또는 변형된 방식으로 전달하고 본 발명의 화합물을 결정질 및/또는 비정질 및/또는 용해 형태로 포함하는 투여 형태, 예를 들어 정제 (비코팅 정제 또는 예를 들어 위산에 내성이 있거나 지연 용해되거나 불용성이며 본 발명의 화합물의 방출을 조절하는 코팅을 갖는 코팅 정제), 구강에서 급속히 분해되는 정제 또는 필름/웨이퍼, 필름/리오필리세이트 (lyophilisate), 캡슐 (예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당의정, 과립, 알약, 분말, 에멀전, 현탁액, 에어로졸 또는 용액이다.
- [0196] 비경구 투여는 흡수 단계를 피하면서 (예를 들어 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수내 또는 요추내) 또는 흡수를 포함하면서 (예를 들어 근육내, 피하, 피부내, 경피 또는 복막내) 일어날 수 있다. 비경구 투여에 적합한 투여 형태는 특히 용액, 현탁액, 에멀전, 리오필리세이트 또는 멸균 분말 형태로 주사 및 주입하기 위한 제제이다.
- [0197] 다른 투여 경로에 적합한 예는, 흡입을 위한 제약 형태 (특히 분말 흡입기, 분무기), 비액, 용액, 분무액; 설상부, 설하부 또는 구강으로 투여되는 정제, 필름/웨이퍼 또는 캡슐, 좌제, 귀 및 눈을 위한 제제, 질 캡슐, 수성 현탁액 (로션, 진탕 혼합물), 호지성 현탁액, 연고, 크림, 경피 치료 시스템, 밀크, 페이스트, 발포제, 산제, 임플란트 또는 스텐트이다.
- [0198] 본 발명의 화합물은 상술한 투여 형태로 전환될 수 있다. 이는 불활성 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 공지된 방식 그 자체로 일어날 수 있다. 이들 부형제에는 특히 담체 (예를 들어 결정질 셀룰로스, 락토즈, 만니톨), 용매 (예를 들어 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들어 나트륨 도데실 황페이트, 폴리옥시소르비탄 올레이트), 결합제 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체 (예를 들어 알부민), 안정화제 (예를 들어 아스코르브산과 같은 항산화제), 착색제 (예를 들어 산화철과 같은 무기 안료) 또는 맛- 및/또는 냄새-교정약이 포함된다.
- [0199] 본 발명은 또한 1종 이상의 본 발명의 화합물을 통상적으로 1종 이상의 불활성 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 함께 포함하는 약제, 및 상기 언급된 목적을 위한 이의 용도에 관한 것이다.
- [0200] 일반적으로, 유효한 결과를 달성하기 위해 체중 kg 당 약 0.001 내지 10 mg, 바람직하게는 약 0.01 내지 5 mg의 정맥내 투여량으로 투여하는 것이 유리하다고 입증되었으며, 경구 투여시 투여량은 체중 kg 당 약 0.01 내지 25 mg, 바람직하게는 0.1 내지 10 mg이다.
- [0201] 그럼에도 불구하고 적절한 경우, 특히 체중, 투여 경로, 활성 성분에 대한 개별 반응, 제제의 유형 및 투여가 일어나는 시간 또는 간격의 작용에 따라 언급된 양을 벗어나는 것이 필요할 수 있다. 따라서, 일부 경우에는 상기 언급된 최소량 미만으로 수행하는 것이 충분할 수 있지만, 다른 경우에는 언급된 상한을 초과하여야 한다. 보다 많은 투여량의 경우, 이를 하루에 걸쳐 수회의 개별 투여량으로 분할하는 것이 타당할 수 있다.

실시예

- [0202] 하기 시험 및 실시예에서 % 데이터는 달리 나타내지 않는 한 중량%이며, 부는 중량부이다. 액체/액체 용액의 용매비, 희석비 및 농도 데이터는 각각의 경우에서 부피를 기준으로 한다. 실시예 화합물의 수율의 % 데이터는 몰 기준이다.
- [0203] **A. 실시예**
- [0204] **약어:**
- [0205] BOC tert-부톡시카르보닐

[0206]	CDCl ₃	듀테로클로로포름
[0207]	DCI	직접적 화학 이온화 (MS 중)
[0208]	DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
[0209]	DMSO	디메틸설폭시드
[0210]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0211]	EDC	N-(3-디메틸아미노이소프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
[0212]	EI	전자 충격 이온화 (MS 중)
[0213]	ESI	전자분무 이온화 (MS 중)
[0214]	h	시간
[0215]	HPLC	고압 액체, 고성능 액체 크로마토그래피
[0216]	HV	고진공
[0217]	LC-MS	커플링된 액체 크로마토그래피-질량 분광법
[0218]	LDA	리튬 디이소프로필아미드
[0219]	min	분
[0220]	MS	질량 분광법
[0221]	MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
[0222]	NMR	핵자기공명 분광법
[0223]	Pd-C	탄소 상의 팔라듐
[0224]	PyBOP	1-벤조트리아졸릴옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0225]	RP-HPLC	역상 HPLC
[0226]	RT	실온
[0227]	R _t	체류 시간 (HPLC 중)
[0228]	TFA	트리플루오로아세트산
[0229]	THF	테트라히드로푸란
[0230]	<u>일반 LC-MS 및 HPLC 방법:</u>	
[0231]	<p>방법 1 (LC-MS): 기구: HPLC 에질런트(Agilent) 시리즈 1100이 장착된 마이크로매스 쿼트로(Micromass Quattro) LCZ; 컬럼: 페노메닉스 시너지(Phenomenex Synergi) 2μ 히드로-RP 머큐리 20 mm x 4 mm; 용출액 A: 물 1 L + 50% 포름산 0.5 ml, 용출액 B: 아세트니트릴 1 L + 50% 포름산 0.5 ml; 구배: 0.0분 90%A → 2.5분 30%A → 3.0분 5%A → 4.5분 5%A; 유속: 0.0분 1 ml/분, 2.5분/3.0분/4.5분 2 ml/분; 오븐: 50°C; UV 검출: 208 내지 400 nm.</p>	
[0232]	<p>방법 2 (LC-MS): MS 기구 유형: 마이크로매스 ZQ; HPLC 기구 유형: 워터스 알리안스(Waters Alliance) 2795; 컬럼: 페노메닉스 시너지 2μ 히드로-RP 머큐리 20 mm x 4 mm; 용출액 A: 물 1 L + 50% 포름산 0.5 ml, 용출액 B: 아세트니트릴 1 L + 50% 포름산 0.5 ml; 구배: 0.0분 90%A → 2.5분 30%A → 3.0분 5%A → 4.5분 5%A; 유속: 0.0분 1 ml/분, 2.5분/3.0분/4.5분 2 ml/분; 오븐: 50°C; UV 검출: 210 nm.</p>	
[0233]	<p>방법 3 (LC-MS): MS 기구 유형: 마이크로매스 ZQ; HPLC 기구 유형: HP 1100 시리즈; UV DAD; 컬럼: 페노메닉스 시너지 2μ 히드로-RP 머큐리 20 mm x 4 mm; 용출액 A: 물 1 L + 50% 포름산 0.5 ml, 용출액 B: 아세트니트릴 1 L + 50% 포름산 0.5 ml; 구배: 0.0분 90%A → 2.5분 30%A → 3.0분 5%A → 4.5분 5%A; 유속: 0.0분 1 ml/분, 2.5분/3.0분/4.5분 2 ml/분; 오븐: 50°C; UV 검출: 210 nm.</p>	

[0234] 방법 4 (LC-MS): 기구: HPLC 에질런트 시리즈 1100이 장착된 마이크로매스 플랫폼(Platform) LCZ; 컬럼: 써모 하이퍼실 골드(Thermo Hypersil GOLD) 3 μ 20 mm x 4 mm; 용출액 A: 물 1 L + 50% 포름산 0.5 ml, 용출액 B: 아세트니트릴 1 L + 50% 포름산 0.5 ml; 구배: 0.0분 100%A → 0.2분 100%A → 2.9분 30%A → 3.1분 10%A → 5.5분 10%A; 오븐: 50°C; 유속: 0.8 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[0235] 방법 5 (분취 HPLC, 포름산): 컬럼: 그롬-실(Grom-Sil) 120 ODS-4HE, 10 μ m, SNr. 3331, 250 mm x 30 mm; 용출액 A: 물 중 포름산 0.1%, 용출액 B: 아세트니트릴; 유속: 50 ml/분. 프로그램: 0 내지 3분: 10%B; 3 내지 27분: 95%B 까지의 구배; 27 내지 34분: 95%B; 34.01 내지 38분: 10%B.

[0236] 방법 6 (분취 HPLC, 염화수소산): 컬럼: 그롬-실 120 ODS-4HE, 10 μ m, SNr. 3331, 250 mm x 30 mm; 용출액 A: 물 중 염화수소산 0.1%, 용출액 B: 아세트니트릴; 유속: 50 ml/분. 프로그램: 0 내지 2분 10%B, 3 내지 43분: 100%B 까지의 구배, 43.01 내지 45분: 100%B.

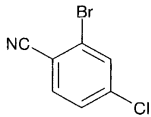
[0237] 방법 7 (분석 HPLC): 기구: DAD 검출기가 장착된 HP 1100; 컬럼: 크로마실(Kromasil) 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; 용출액 A: 물 1 L 당 퍼클로르산(70%) 5 ml, 용출액 B: 아세트니트릴; 구배: 0분 2%B, 0.5분 2%B, 4.5분 90%B, 9분 90%B, 9.2분 2%B, 10분 2%B; 유속: 0.75 ml/분; 컬럼 온도: 30°C; UV 검출: 210 nm.

[0238] 방법 8 (분석 HPLC): 기구: DAD 검출기가 장착된 HP 1100; 컬럼: 크로마실 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; 용출액 A: 물 1 L 당 퍼클로르산(70%) 5 ml, 용출액 B: 아세트니트릴; 구배: 0분 2%B, 0.5분 2%B, 4.5분 90%B, 6.5분 90%B, 6.7분 2%B, 7.5분 2%B; 유속: 0.75 ml/분; 컬럼 온도: 30°C; UV 검출: 210 nm.

[0239] **출발 화합물**

[0240] **실시예 1A**

[0241] 2-브로모-4-클로로벤조니트릴



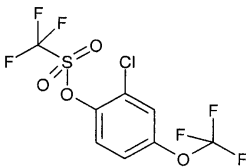
[0242]

[0243] 2-브로모-4-클로로벤조산 588 mg (2.5 mmol) 및 우레아 300 mg을 디클로로메탄/메탄올 중에 용해시키고, 회전식 증발기 상에서 알루미늄 (중성) 364 mg 상으로 농축시켰다. 잔류물을 150°C에서 총 60분 동안 마이크로파 처리하였다. 냉각 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물과 함께 교반하고, 여과하고, 수성상을 분리하였다. 유기상을 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전식 증발기 상에서 농축시킨 다음, 고진공 하에서 건조시켰다. 생성물 (383 mg, 80% 순도, 이론치의 57%)을 추가 정제 없이 더 반응시켰다.

[0244] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H).

[0245] **실시예 2A**

[0246] 2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐 트리플루오로메틸술포네이트

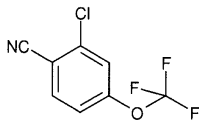


[0247]

[0248] 톨루엔 50 ml 중 2-클로로-4-트리플루오로메톡시페놀 4.00 g 및 물 중 30% 인산칼륨 수용액 50 ml를 0°C에서 제공하고, 트리플루오로메탄술포산 무수물 3.82 ml를 서서히 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물 (6.2 g)을 정제 없이 실시예 3A로 더 반응시켰다.

[0249] **실시예 3A**

[0250] 2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴



[0251]

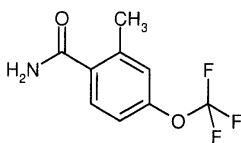
[0252] 실시예 2A의 화합물 3.00 g을 시안화아연 2.04 g 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 1.00 g을 함유한 탈기된 DMF 12 ml 중에 용해시키고, 용액을 아르곤 하 120°C에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 용액으로 2회, 이어서 포화 염화나트륨 용액으로 진탕하여 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 (10:1))로 정제하였다. 표제 화합물 880 mg (이론치의 44%)을 수득하였다.

[0253]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.62 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

[0254] **실시예 4A**

[0255] 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드



[0256]

[0257] 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤조산 795 mg (3.61 mmol)을 환류 하에서 티오닐 클로라이드 4 ml (54.8 mmol) 및 DMF 1적과 함께 30분 동안 가열하였다. 냉각 후, 반응 용액을 빙-냉각된 진한 암모니아 수용액에 서서히 적가 도입하였다. 생성된 침전물을 흡입 여과로 수집하고, 물 30 ml 중에 용해시키고, 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 고체를 여과로 수집하고, 진공 하에서 건조시켰다. 수득량 562 mg (이론치의 71%).

LC-MS (방법 2): R_t = 1.61분.

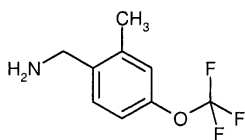
MS (ESI⁺): m/z = 220 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.79 (bs, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

[0258]

[0259] **실시예 5A**

[0260] 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민



[0261]

[0262] 보란-THF 착물 (1 M) 18.8 ml (18.8 mmol)를 아르곤 하에 빙냉각시키면서 제공하였다. THF 80 ml 중 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드 (실시예 4A) 823 mg (3.76 mmol)의 용액을 적가한 다음, 혼합물을 환류 하에서 8시간 동안 교반하였다. 빙냉각시키면서, 1 N 염화수소산 80 ml를 적가하고 (기체 방출이 종료될 때까지), 혼합물을 환류 하에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1 N 수산화나트륨 용액을 이용하여 알칼리성이 되게 하고, 디클로로메탄으로 3회 추출하고, 합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 이로써 오일을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 더 반응시켰다. 수득량: 732 mg (이론치의 95%).

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.41$ 분.

MS (ESI⁺): $m/z = 206$ (M+H)⁺

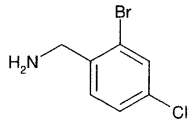
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32-7.40$ (m, 1H), 6.99-7.11 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

[0263]

[0264] 디옥산 중 초과 HCl (4 N)을 첨가하고, 회전식 증발기 상에서 휘발성 성분을 제거하여 상응하는 히드로클로라이드를 수득하였다.

[0265] **실시예 6A**

[0266] 2-브로모-4-클로로벤질아민



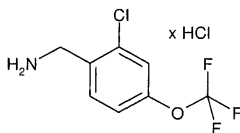
[0267]

[0268] 보란-THF 착물 (1 M) 13.9 ml (13.9 mmol)을 빙냉각시키면서 제공하였다. THF 60 ml 중 2-브로모-4-클로로벤조니트릴 (실시예 1A) 604 mg (2.8 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 환류 하에서 1시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 1 N 염화수소산 20 ml를 빙냉각시키면서 적가하였다. 후처리 동안, 용액을 1 N 수산화나트륨 용액을 이용하여 알칼리성이 되게 하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전식 증발기 상에서 농축시켰다. 조 생성물 (450 mg, 약 73% 순도)을 정제 없이 더 반응시켰다.

[0269] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.89$ (s, 2H), 7.35-7.45 (m [ABM], 2H), 7.55 (d, 1H).

[0270] **실시예 7A**

[0271] 2-클로로-4-트리플루오로메톡시벤질아민 히드로클로라이드



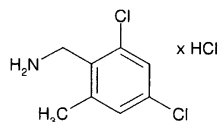
[0272]

[0273] 제조를 실시예 6A와 유사하게 실시예 3A의 화합물로부터 출발하여 이후 디옥산 중 4 N 염화수소산으로 처리하고, 회전식 증발기 상에서 휘발성 성분을 제거하여 수행하였다.

[0274] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.15$ (s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.56 (bs, 3H).

[0275] **실시예 8A**

[0276] 2,4-디클로로-6-메틸벤질아민 히드로클로라이드



[0277]

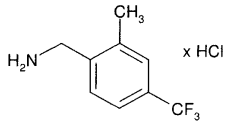
[0278] 제조를 실시예 6A와 유사하게 2,4-디클로로-6-메틸벤조니트릴로부터 출발하여 이후 디옥산 중 4 N 염화수소산으로 처리하고, 회전식 증발기 상에서 휘발성 성분을 제거하여 수행하였다.

[0279] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.5$ (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.40 (bs, 3H).

[0279] LC-MS (방법 4): $R_t = 2.44$ 분, MS (ES⁺) = 190 (M+H)⁺.

[0280] **실시예 9A**

[0281] 2-메틸-4-트리플루오로메틸-벤질아민 히드로클로라이드



[0282]

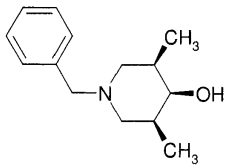
[0283] 제조를 실시예 6A와 유사하게 2-메틸-4-트리플루오로메틸벤조니트릴로부터 출발하여 이후 디옥산 중 4 N 염화수소산으로 처리하고, 회전식 증발기 상에서 휘발성 성분을 제거하여 수행하였다.

[0284]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.43 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 7.63 (s, 3H), 8.56 (br. s, 3H).

[0285] **실시예 10A**

[0286] (올-시스)-N-벤질-3,5-디메틸-4-히드록시피페리딘

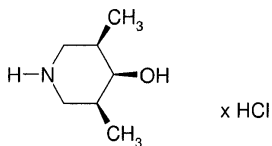


[0287]

[0288] N-벤질-3,5-디메틸피페리딘-4-온의 TFA 염 200 mg (0.60 mmol) (제법에 대해 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry (1964), 7 (6), 726-728] 참조)을 실온에서 에탄올 2 ml 중에 제공하고, 수소화붕소나트륨 46 mg (1.21 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 물 2 ml를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 염화나트륨 용액 사이에서 진탕하여 추출하였다. 수성상을 다시 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 회전식 증발기 상에서 용매를 제거하여 표제 화합물 130 mg (이론치의 98%)을 수득하고, 이를 바로 더 반응시켰다.

[0289] **실시예 11A**

[0290] (올-시스)-3,5-디메틸-4-히드록시피페리딘 히드로클로라이드



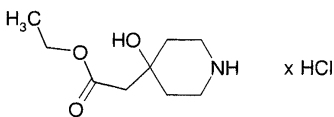
[0291]

[0292] 실시예 10A의 화합물 130 mg을 메탄올 10 ml 중 촉매로서 탄소 상의 10% Pd 및 디옥산 중 염화수소 4 M 용액 0.5 ml를 사용하여 대기압 하에서 24시간 동안 수소화하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 진공 하에서 여액으로부터 용매를 제거하였다. 잔류물을 고진공 하에서 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 98 mg (정량)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0293] MS (DCI (NH₃)): m/z = 147 (27) [M+NH₄]⁺, 130 (100) [M+H]⁺.

[0294] **실시예 12A**

[0295] 에틸 (4-히드록시피페리딘-4-일)아세테이트 히드로클로라이드



[0296]

[0297] THF 중 LDA 2 M 용액 3.01 ml (6.02 mmol)를 THF 7 ml 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트 540 μl (5.52 mmol)를 첨가하고, 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. THF 10 ml 중 N-tert-부톡시카르보닐피페리딘-4-온 1.00 g (5.01 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 추가 1시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 서서히 가온하였다. 포화 염화암모늄 용액을 첨가하고, 생성물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 용매를 제거하여 에틸 (N-tert-부톡시카르보닐-4-히드록시피페리딘-4-일)아세테이트를 수득하였다. 이러한 조 생성물을 HPLC로 크로마토그래피하여 (방법 6), tert-부톡시카르보닐 보호기를 용출액에서 염화수소

산으로 절단하였다. 표제 화합물 478 mg (이론치의 42%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.69-1.86 (m, 4H), 2.48 (s, 2H), 2.96-3.18 (m, 4H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.05 (br. s, 1H).

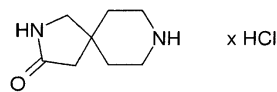
[0298]

실시예 13A

[0299]

[0300] 3-옥소-2,8-디아자스피로[4,5]데칸 히드로클로라이드

[0301]



[0302]

8-tert-부톡시카르보닐-3-옥소-2,8-디아자스피로[4,5]데칸 (제법에 대해 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38(19), 3772-3780] 참조) 310 mg (1.22 mmol)을 실온에서 2시간 동안 디옥산 중 염화수소 4 M 용액 8 ml로 처리한 다음, 회전식 증발기 상에서 고진공 하에 휘발성 성분을 제거하여, 표제 화합물을 정량 수득량으로 수득하였다.

MS (ES⁺): m/z = 155 [M+H]⁺.

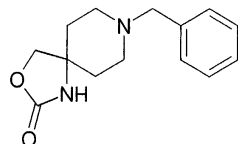
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.71 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.13 (s, 2H), 2.95-3.11 (m, 4H), 3.09 (s, 2H), 7.60 (br. s, 1H), 8.78 (br. s, 2H).

[0303]

실시예 14A

[0304]

[0305] 8-벤질-2-옥사-4,8-디아자스피로[4,5]데칸-3-온



[0306]

4-아미노-1-벤질-4-히드록시메틸피페리딘 (제법에 대해 문헌 [Eur. J. Med. Chim. Ther. (1974) 9, 424-433] 참조) 1.04 g (4.72 mmol)을 디클로로메탄 16 ml 중에 현탁시키고, 카르보닐디이미다졸 842 mg (5.2 mmol)을 첨가하였다. 반응이 진행함에 따라, 용액이 형성되었고, 이후 완료 반응을 디클로로메탄으로 희석하고, 먼저 물, 이어서 5% 중탄산나트륨 용액, 다시 한번 물로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전식 증발기 상에서 용매를 제거하였다. 표제 화합물 1.04 g을 조 생성물로서 수득하고, 이를 그 자체로 더 반응시켰다.

LC-MS (방법 4): R_t = 1.80 분, MS (ES⁺): m/z = 247 (M+H)⁺

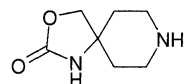
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.74-1.84 (m, 4H), 2.40 (br.s, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 5.90 (br.s, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H).

[0308]

실시예 15A

[0309]

[0310] 2-옥사-4,8-디아자스피로[4,5]데칸-3-온



[0311]

실시예 14A의 화합물 500 mg (1.61 mmol)을 메탄올 중 Pd (탄소 상의 10%) 10 mg 및 디옥산 중 4 N 염화수소 100 μl를 사용하여 대기압 하 실온에서 밤새 수소화하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 회전식 증발기 상에서 여액으로부터 용매를 제거하였다. 유리 염기는 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 용액 사이의 추출에 의해 정제할 수 없었다. 따라서, 수성상을 회전식 증발기 상에서 농축시키고, 건조시키고, 잔류물을 메탄올과 함께 교반하였다. 염을 대부분 여과로 제거하였다. 여액으로부터 용매를 제거하여 조 생성물 360 mg을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0312]

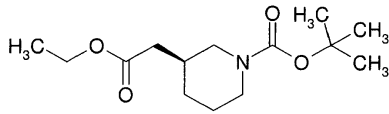
MS (DCI (NH₃)): m/z = 174 (M+NH₄)⁺, 157 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.68-1.80 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 4.19 (s, 2H).

[0313]

[0314] **실시예 16A**

[0315] 에틸 (S)-(1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-3-일)아세테이트

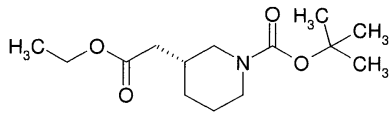


[0316]

[0317] 라세미 에틸 피페리딘-3-일아세테이트 1 g (5.84 mmol)을 디클로로메탄 중에 제공하고, 디-tert-부틸 디카르보네이트 1.4 g (6.42 mmol)을 첨가하였다. 기체 방출이 종료될 때까지 용액을 실온에서 교반하고, 회전식 증발기 상에서 용매를 제거하였다. 2개의 거울상이성질체를 키랄 HPLC (다이셀 키랄팩(Daicel Chiralpak) AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm, 용출액 이소헥산/2-프로판올 (95:5)에 의해 분리하였다. 첫번째로 용출된 생성물 (Rt = 5.10분)은 (S)-거울상이성질체 (실시예 16A) (311 mg, 이론치의 20%)이었다. 절대 입체화학을 이후 실시예 73의 X-선 구조를 통해 정하였다.

[0318] **실시예 17A**

[0319] 에틸 (R)-(1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-3-일)아세테이트

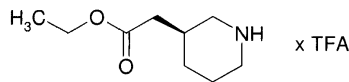


[0320]

[0321] 제조: 실시예 16A 참조.

[0322] **실시예 18A**

[0323] 에틸 (S)-피페리딘-3-일아세테이트 히드로트리플루오로아세테이트



[0324]

[0325] 에틸 (S)-(1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 16A) 280 mg (1.03 mmol)을 디클로로메탄 2 ml 및 트리플루오로아세트산 2 ml와 함께 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 고진공 하에서 건조시켰다. 생성된 오일 (290 mg, 이론치의 99%)을 그 자체로 더 반응시켰다.

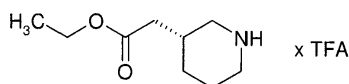
MS (ES⁺): m/z = 172 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 3H), 2.28-2.35 (m, 3H), 2.70 (br.q, 1H), 2.87 (br.q, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 4.13 (q, 2H), 8.50 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H).

[0326]

[0327] **실시예 19A**

[0328] 에틸 (R)-피페리딘-3-일아세테이트 히드로트리플루오로아세테이트



[0329]

[0330] 에틸 (R)-(1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-3-일)아세테이트 (실시예 17A) 290 mg (1.07 mmol)을 디클로로메탄 2 ml 및 트리플루오로아세트산 2 ml와 함께 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 고진공 하에서 건조시켰다. 생성된 오일 (301 mg, 이론치의 99%)을 그 자체로 더 반응

응시켰다.

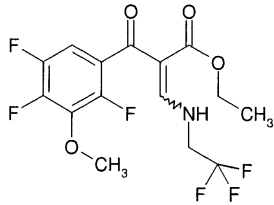
MS (ES⁺): m/z = 172 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 3H), 2.32 (br s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 4.13 (q, 2H), 8.72 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H).

[0331]

[0332] **실시예 20A**

[0333] 에틸 3-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-2-(2,4,5-트리플루오로-3-메톡시벤조일)아크릴레이트 (E + Z)



[0334]

[0335] 에틸 3-옥소-3-(2,4,5-트리플루오로-3-메톡시페닐)프로파노에이트 (제법에 대해 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38 (22), 4478-87] 참조) 2.00 g (5.79 mmol)을 환류 하에 아세트산 무수물 3.8 ml (4.14 g, 40.55 mmol) 및 트리에틸 오르토포르메이트 4.82 ml (4.29 g, 28.96 mmol) 중에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 회전식 증발기 상에서 완전히 제거하고, 잔류물을 에탄올 10 ml 중에 용해시켰다. 2,2,2-트리플루오로-1-아미노에탄 1.03 g (10.43 mmol)을 빙-냉각된 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온이 되게 하고, 그 온도에서 밤새 교반하였다. 후처리 동안, 용매를 제거하고, 잔류물을 정제 단계 없이 조 생성물로서 더 반응시켰다 (수득량은 정량적인 것으로 가정).

[0336] LC-MS (방법 2): Rt = 2.37분, MS (ES⁺) = 386 (M+H)⁺.

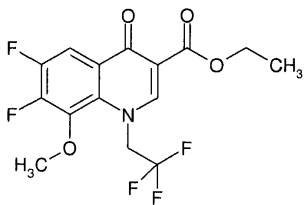
[0337] 하기 실시예 21A 내지 25A를 실시예 20A와 유사하게 상응하는 아민으로부터 제조하였다.

실시예 번호	구조	분석 데이터 LC-MS(방법)/측정값
21A (R)-거울상이성질체		LC-MS (방법 1): R _t = 2.46 분 MS (ES+): m/z = 400 (M+H) ⁺
22A 라세미체		LC-MS (방법 2): R _t = 2.28 분 MS (ES+): m/z = 364 (M+H) ⁺
23A		LC-MS (방법 3): R _t = 2.72 분 MS (ES+): m/z = 358 (M+H) ⁺
24A		LC-MS (방법 2): R _t = 2.22 분 MS (ES+): m/z = 368 (M+H) ⁺
25A (1S,2R)- 거울상이성질체		LC-MS (방법 1): R _t = 2.40 분 MS (ES+): m/z = 382 (M+H) ⁺

[0338]

[0339] 실시예 26A

[0340] 에틸 6,7-디플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트



[0341]

[0342] 아르곤 분위기 하에 냉각시키면서, 60% 수소화나트륨 0.32 g (8.11 mmol)을 테트라히드로푸란 5 ml 중에 제공하고, 테트라히드로푸란 15 ml 중 실시예 20A의 화합물 2.23 g (5.79 mmol)의 용액을 서서히 적가하였다. 혼합물을 이후 실온으로 가온하고, 그 온도에서 2시간 동안 교반하고, 밤새 유지시켰다. 후처리 동안, 아세트산 2 ml를 적가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 수회 및 포화 탄산수소나트륨 용액으로 1회 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 회전식 증발기 상에서 완전히 제거하였다. 조 생성물을 실리카겔 60 상의 컬럼 크로마토그래피 (용출액: 디클로로메탄/메탄올 100/1 → 100/2)로 재정제하였다. 세부 정제 동안, 조 생성물의 절반을 분취 HPLC (방법 5)로 정제하였다 (순수 생성물 0.83 g). 나머지 절반은 아세토니트릴로부터 재결정화하였다 (1.02 g). 그 결과, 전체 수득량은 1.85 g (이론치의 87%)이었다.

HPLC (방법 8): R_t = 4.34분

[0343]

MS (DCI (NH₃)) = 366 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (t, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.41 (q, 2H), 5.23 (q, 2H), 8.11 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H).

[0344]

[0345] 하기 표에 나열된 실시예 27A 내지 31A를 실시예 26A와 유사하게 제조하였다.

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
27A (R)- 거울상이성질체		21A	LC-MS (방법 1): R _t = 2.22 분 MS (ES+): m/z = 380 (M+H) ⁺
28A 라세미체		22A	HPLC (방법 8): R _t = 4.11 분 MS (DCI (NH ₃)): m/z = 344 (M+H) ⁺
29A		23A	LC-MS (방법 3): R _t = 2.33 분 MS (ES+): m/z = 338 (M+H) ⁺

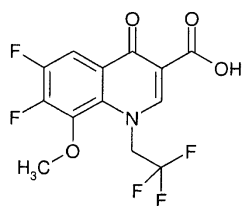
[0346]

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
30A		24A	LC-MS (방법 2): R _t = 1.83 분 MS (ES+): m/z = 348 (M+H) ⁺
31A (1S,2R)- 거울상이성질체		25A	LC-MS (방법 2): R _t = 1.76 분 MS (ES+): m/z = 342 (M+H) ⁺

[0347]

[0348] 실시예 32A

[0349] 6,7-디플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0350]

[0351] 실시예 26A의 화합물 800 mg (2.19 mmol)을 아세트산-물-황산 (12:8:1)의 혼합물 25 ml 중에 제공하고, 환류 하에서 밤새 교반하였다. 후처리 동안, 용매를 대부분 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 냉각시키면서 포화 탄산수소나트륨 용액을 이용하여 조심스럽게 pH 3으로 조정하고, 현탁액을 물로 희석하고, 침전물을 흡

입 여과로 수집하였다. 여과기 잔류물을 고진공 하에서 건조시킨 후, 표제 화합물 575 mg을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.41$ 분, MS (ES+) = 338 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.21$ (s, 3H), 5.37 (q, 2H), 8.11 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H), 14.05 (bs, 1H).

[0352]

[0353]

하기 실시예 33A 내지 37A를 실시예 32A와 유사하게 제조하였다.

실시예 번호	구조	출발 물질	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
33A (R)-거울상이성질체		27A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.47$ 분 MS (ES+): $m/z = 352$ (M+H) ⁺
34A 라세미체		28A	HPLC (방법 8): $R_t = 4.17$ 분 MS (ESI+): $m/z = 316$ (M+H) ⁺

[0354]

실시예 번호	구조	출발 물질	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
35A		29A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.35$ 분 MS (ES+): $m/z = 310$ (M+H) ⁺
36A		30A	HPLC (방법 7): $R_t = 4.15$ 분 MS (DCI (NH ₃)): $m/z = 337$ (M+NH ₄) ⁺
37A (1S,2R)- 거울상이성질체		31A	LC-MS (방법 2): $R_t = 1.84$ 분 MS (ES+): $m/z = 314$ (M+H) ⁺

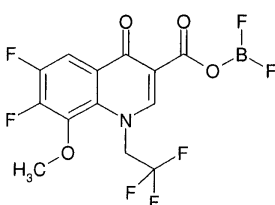
[0355]

[0356]

실시예 38A

[0357]

[6,7-디플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-일]카르보닐 디플루오로보레이트



[0358]

[0359] 실시예 32A의 화합물 1.45 g (4.30 mmol)을 테트라히드로푸란 10 ml 중에 제공하고, 이후 보론 트리플루오라이드-디에틸 에테르 착물 6.81 ml (7.63 g, 53.75 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 후처리 동안, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르 50 ml를 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하고, 생성된 침전물을 흡입 여과로 수집하였다. 고체를 고진공 하에서 건조시켜 표제 화합물 1150 mg을 수득하고, 이를 정제 없이 더 반응시켰다.

HPLC (방법 7): $R_t = 4.25$ 분.

MS (DCI (NH_3)) = 402 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.21$ (s, 3H), 6.12 (q, 2H), 8.38 (dd, 1H), 9.66 (s, 1H).

[0360]

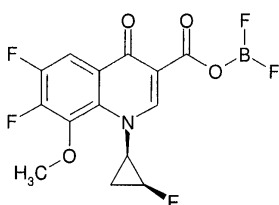
[0361] 하기 실시예 39A 내지 43A를 실시예 38A와 유사하게 제조하였다.

실시에 번호	구조	출발 물질	분석 데이터 LC-MS(방법)/측정값
39A (R)--거울상이성질체		33A	LC-MS (방법 2): $R_t = 1.98$ 분 MS (ES+): $m/z = 400$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
40A		34A	LC-MS (방법 1): $R_t = 1.96$ 분 MS (ES+): $m/z = 364$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
41A		35A	LC-MS (방법 1): $R_t = 1.92$ 분 MS (ES+): $m/z = 358$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
42A		36A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.09$ 분 MS (ES+): $m/z = 368$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
43A (1S,2R)- 거울상이성질체		37A	LC-MS (방법 2): $R_t = 1.74$ 분 MS (ES+): $m/z = 362$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

[0362]

[0363] **실시예 44A**

[0364] [6,7-디플루오로-1-((1R,2S)-2-플루오로시클로프로필아미노)-8-메톡시-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일]카르보닐 디플루오로보레이트



[0365]

[0366] 실시예 38A와 유사하게, 6,7-디플루오로-1-((1R,2S)-2-플루오로시클로프로필아미노)-8-메톡시-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (제법에 대해 WO 96/01262호 참조) 750 mg (2.39 mmol) 및 BF₃ 에테레이트 4.08 g (29 mmol)으로부터 표제 화합물 582 mg을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): R_t = 1.74 분

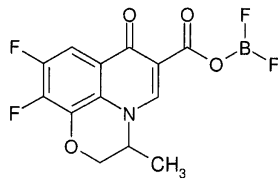
MS (ES⁺): m/z = 362 (M+H)⁺,

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.17 (s, 1H), 8.15 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.01 (dm, J = 63 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.00-1.75 (m, 3H).

[0367]

[0368] **실시예 45A**

[0369] 8,9-디플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디히드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르보닐 디플루오로보레이트



[0370]

[0371] 실시예 38A에 기재된 것과 동일한 방법에 의해, 8,9-디플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디히드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산 (제법에 대해 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35 (4), 611] 참조) 1.0 g 및 BF₃ 에테레이트 1.51 g (3 당량)으로부터 표제 화합물 1.0 g (이론치의 85%)을 수득하였다.

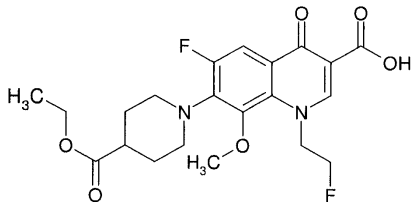
MS (ESI pos) : m/z = 330 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.64 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 7.5, 10.0 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.82 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0372]

[0373] **실시예 46A**

[0374] 7-(4-에톡시카르보닐피페리딘-1-일)-6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-8-메톡시-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0375]

[0376] 6,7-디플루오로-1-(2-플루오로에틸)-8-메톡시-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일]-카르보닐 디플루오로보레이트 (제법에 대해 EP 0241206호 참조) 155 mg (0.38 mmol) 및 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 120 mg (0.76 mmol, 2 당량)을 아세트니트릴 3 ml 중에서 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 에탄올 0.56 ml 및 트리에틸아민 0.53 ml를 잔류물에 첨가하였다. 이 용액을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 소량의 DMSO 중에 용해시키고, 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 회전식 증발기 상에서 상응하는 분획물을 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켜 표제 화합물 100 mg (이론치의 59%)을 수득하였다.

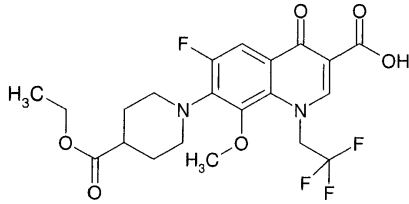
LC-MS (방법 2): R_t = 2.30 분, MS (ES⁺) : m/z = 439 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 14.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 25.6, 4 Hz, 2H), 4.71 (dt, J = 47 Hz, 4 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (br. d, J = 12 Hz, 2H), 3.23 (br. t, J = 12 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.05 (br. d, J = 10 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0377]

[0378] **실시예 47A**

[0379] 7-(4-에톡시카르보닐피페리딘-1-일)-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0380]

[0381] 실시예 46A와 동일한 방법에 따라, [6,7-디플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-일]카르보닐 디플루오로보레이트 (실시예 38A) 800 mg (2.08 mmol) 및 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 653 mg (4.15 mmol)으로부터 표제 화합물 625 mg (이론치의 63%)을 수득하였다.

HPLC (방법 8): $R_t = 4.97$ 분.

MS (ES+): $m/z = 475$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.40$ (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.31 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (br. d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.23 (br. t, $J = 12$ Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0382]

[0383] 보다 많은 양을 위한 별법: 실시예 38A의 화합물 15.5 g (40.3 mmol) 및 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 12.66 g (80.52 mmol)을 아세트니트릴 290 ml 중에서 50°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 완전히 제거하고, 잔류물을 환류 하에서 에탄올 250 ml와 트리에틸아민 125 ml의 혼합물과 함께 1시간 동안 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 메탄올 중에 용해시켰다. 이 용액을 1 N 염화수소산 1000 ml 중으로 교반하였다. 침전된 생성물을 흡입 여과로 수집하고, 고진공 하에서 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 19.1 g (이론치의 74%)을 수득하였다.

[0384] 하기 실시예 48A 내지 54A를 실시예 46A의 지시와 유사하게 제조하였다. 피페리딘 잔기에 대해 출발 물질이 도입되지 않은 경우, 사용된 치환된 피페리딘은 시판용이다.

실시예 번호	구조	출발 물질	분석 데이터 LC-MS(방법)/측정값
48A (R)- 거울상이성질체		39A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.92$ 분. MS (ES+): $m/z = 489$ (M+H) ⁺
49A 라세미체		40A	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.57$ 분. MS (ES+): $m/z = 453$ (M+H) ⁺
50A		41A	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.71$ 분. MS (ES+): $m/z = 447$ (M+H) ⁺
51A		42A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.69$ 분. MS (ES+): $m/z = 457$ (M+H) ⁺

[0385]

실시예 번호	구조	출발 물질	분석 데이터 LC-MS(방법)/측정값
52A (1R,2S)- 거울상이성질체		44A	LC-MS (방법 3): R _t = 2.74 분 MS (ES+): m/z = 451 (M+H) ⁺
53A 라세미체		45A	LC-MS (방법 1): R _t = 2.44 분 MS (ES+): m/z = 419 (M+H) ⁺
54A		38A + 15A	LC-MS (방법 1): R _t = 2.03 분 MS (ES+): m/z = 474 (M+H) ⁺

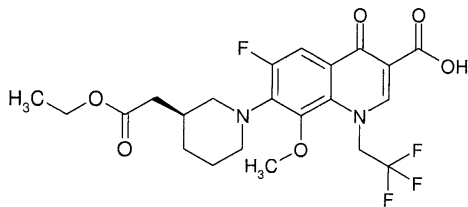
[0386]

[0387]

실시예 55A

[0388]

7-[(3S)-3-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0389]

[0390]

실시예 18A의 화합물 (S-거울상이성질체) 290 mg (1.05 mmol)을 실온에서 아세트니트릴 8 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (1.1 당량) 177 μ l 및 이후 실시예 38A의 화합물 356 mg (0.92 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 교반하였다. 1시간 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.5 당량) 80 μ l 및 2시간 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.5 당량) 추가 80 μ l를 첨가하였다. 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 밤새 교반한 다음, 회전식 증발기 상에서 휘발성 성분을 제거하였다. 잔류물을 에탄올 1.4 ml 및 트리에틸아민 1.4 ml와 함께 2시간 동안 비등시키고, 용액을 실온으로 냉각시켰다. 회전식 증발기 상에서 휘발성 성분을 제거한 후, 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 243 mg (이론치의 52%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): R_t = 2.65 분

MS (ES+): m/z = 489 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 14.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.31 (dq, J = 2.5, 7.9 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (br. d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.23 (br. d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.14 (br. t, J = 11 Hz, 1H), 2.90 (br. t, J ~ 11 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 3H), 1.96 (br. d, J ~ 8 Hz, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

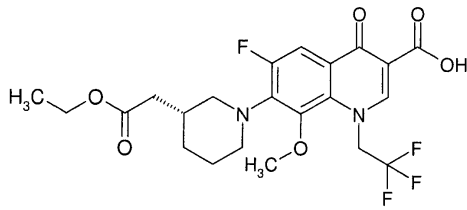
[0391]

[0392]

실시예 56A

[0393]

7-[(3R)-3-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0394]

[0395]

실시예 19A의 화합물 (R-거울상이성질체) 300 mg (1.05 mmol)을 실온에서 아세트니트릴 8 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (1.1 당량) 183 μ l 및 이후 실시예 38A의 화합물 368 mg (0.96 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 교반하였다. 1시간 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.5 당량) 83 μ l 및 2시간 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.5 당량) 추가 83 μ l를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반한 다음, 회전식 증발기 상에서 휘발성 성분을 제거하였다. 잔류물을 에탄올 1.4 ml 및 트리에틸아민 1.4 ml와 함께 2시간 동안 비등시키고, 용액을 실온으로 냉각시켰다. 회전식 증발기 상에서 휘발성 성분을 제거한 후, 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 243 mg (이론치의 52%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): R_t = 2.65 분

MS (ES+): m/z = 489 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 14.44 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.92 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.31 (dq, J = 2.5, 7.9 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (br. d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.23 (br. d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.14 (br. t, J = 11 Hz, 1H), 2.90 (br. t, J ~ 11 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 3H), 1.96 (br. d, J ~ 8 Hz, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

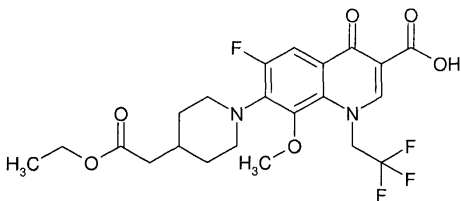
[0396]

[0397]

실시예 57A

[0398]

7-[4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0399]

[0400]

6,7-디플루오로-8-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-일]카르보닐 디플루오로보레이트 (실시예 38A) 1100 mg (2.86 mmol) 및 에틸 피페리딘-4-일아세테이트 979 mg (5.71 mmol, 2 당량)을 아세트니트릴 20.6 ml 중에서 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 에탄올 14 ml 및 트리에틸아민 28 ml를 잔류물에 첨가하였다. 이 용액을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 DMSO/아세트니트릴 중에 용해시키고, 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 회전식 증발기 상에서 상응하는 분획물을 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켜 표제 화합물 358 mg (이론치의 26%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): R_t = 2.64 분

MS (ES+): m/z = 489 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 14.48 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 5.32 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (br. d, 2H), 3.22 (br. d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.32 (d, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (br. d, 2H), 1.49 (dq, 2H), 1.28 (t, 3H).

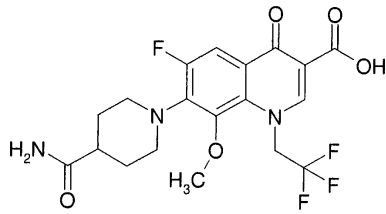
[0402]

[0403]

실시예 58A

[0404]

7-(4-아미노카르보닐피페리딘-1-일)-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0405]

[0406]

실시예 38A의 화합물 800 mg (2.08 mmol) 및 4-아미노카르보닐피페리딘 533 mg (4.16 mmol)을 아세트니트릴 15 ml 중에서 50°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 에탄올 20 ml 및 트리에틸아민 10 ml와 함께 1시간 동안 비등시켰다. 냉각 후, 휘발성 성분을 회전식 증발기 상에서 제거하였다. 잔류물을 아세트니트릴과 함께 교반하고, 고체를 여과로 수집하고, 아세트니트릴로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 655 mg (이론치의 71%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.90$ 분

[0407]

MS (ES+): $m/z = 446$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.01$ (s, 1H), 7.81 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.78 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (br. d, $J \sim 12.4$ Hz, 2H), 3.16 (br. t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 4H).

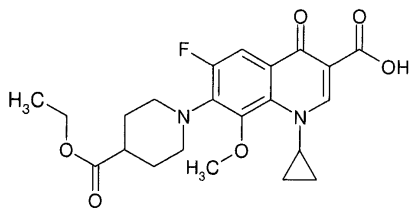
[0408]

[0409]

실시예 59A

[0410]

1-시클로프로필-7-(4-에톡시카르보닐피페리딘-1-일)-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0411]

[0412]

아세트니트릴 5 ml 중 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 275 mg (1.75 mmol) 및 (T-4)-(1-시클로프로필-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카르복실레이트-03,04)보론 디플루오라이드 (제법에 대해 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38(22), 4478-87] 참조) 250 mg (0.73 mmol)의 용액을 50°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 트리에틸아민 5 ml 및 에탄올 50 ml 중에 용해시키고, 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 용액을 회전식 증발기 상에서 농축시키고, 생성물을 RP-HPLC (방법 6)로 정제하였다. 표제 화합물 214 mg (이론치의 68%)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.00$ -1.06 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.96 (br d, $J = 11$ Hz, 2H), 2.59 (m, 1H), 3.22 (br. t, $J = 12$ Hz, 2H), 3.48 (br. d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.16 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 14.95 (s, 1H).

[0413]

[0414]

실시예 59A와 동일한 방법에 의해, 동일한 출발 물질 및 상응하게 치환된 피페리딘으로부터 하기 실시예 60A 내지 62A를 제조하였다. 피페리딘 잔기에 대해 실시예 번호가 명시되지 않은 경우, 사용된 치환된 피페리딘은 시판용이다.

실시예 번호	구조	피페리딘	분석 데이터 LC-MS(방법)/측정값
60A			LC-MS (방법 1): R _t = 2.67 분 MS (ES+): m/z = 447 (M+H) ⁺
61A		12A	LC-MS (방법 3): R _t = 2.29 분 MS (ES+): m/z = 463 (M+H) ⁺
62A			LC-MS (방법 2): R _t = 2.06 분 MS (ES+): m/z = 472 (M+H) ⁺

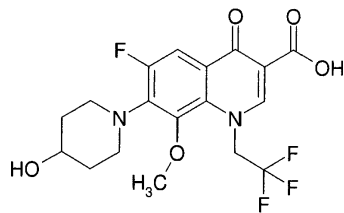
[0415]

[0416]

실시예 63A

[0417]

6-플루오로-7-(4-히드록시피페리딘-1-일)-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0418]

[0419]

실시예 38A의 화합물 500 mg (1.30 mmol) 및 4-히드록시피페리딘 394 mg (3.90 mmol)을 아세트니트릴 5 ml 중에서 50°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 에탄올 5 ml 중에서 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 현탁액을 0°C로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 에탄올/물 (10:1)로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 253 mg (이론치의 47%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): R_t = 2.21분, MS (ES+) = 419 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.50-1.61 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 3.16 (br t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.44 (br d, J = 12 Hz, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.79 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.78 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 14.66 (s, 1H).

[0420]

[0421]

실시예 63A와 동일한 방법에 의해, 상응하게 치환된 피페리딘을 이용하여 하기 실시예 64A를 제조하였다.

실시예 번호	구조	출발 물질	분석 데이터 LC-MS(방법)/측정값
64A (1S,2R)- 거울상이성질체		43A	LC-MS (방법 2): R _t = 2.32 분 MS (ES+): m/z = 451 (M+H) ⁺

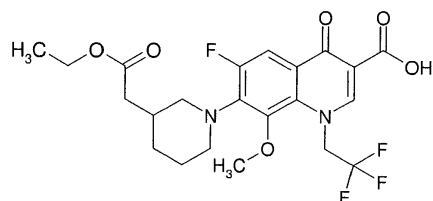
[0422]

[0423]

실시예 65A

[0424]

7-[3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-피페리딘-1-일]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (라세미체)



[0425]

[0426] 실시예 38A의 화합물 100 mg (0.26 mmol) 및 에틸 피페리딘-3-일아세테이트 80 mg (0.47 mmol)을 아세트니트릴 1.5 ml 중에서 50°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 에탄올 3 ml 중에서 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 에탄올을 회전식 증발기 상에서 제거하였다. 잔류물을 에탄올과 함께 수회 교반하고, 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하였다. 이어서, 고체를 에탄올/물 (8:2) 4 ml로 용해시키고, 에탄올의 대부분을 증류로 제거하여, 생성물을 침전시켰다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안 냉각시키고, 생성물을 여과로 수집하였다. 고체를 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 85 mg (이론치의 67%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): $R_t = 2.62$ 분

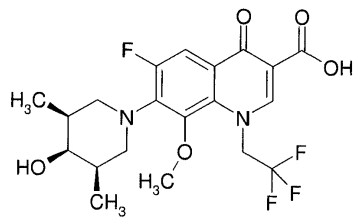
MS (ES+): $m/z = 489$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.18$ (t, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.59-1.80 (m, 2H), 1.84 (br d, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.30 (d, 2H), 3.11 (t, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.78 (q, 2H), 7.80 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 14.6 (br s, 1H).

[0427]

[0428] **실시예 66A**

[0429] 6-플루오로-7-[(올-시스)-4-히드록시-3,5-디메틸피페리딘-1-일]-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0430]

[0431] 실시예 38A의 화합물 201 mg (0.52 mmol) 및 (올-시스)-3,5-디메틸-4-히드록시피페리딘 히드로클로라이드 (실시예 11A) 95 mg (0.57 mmol)을 아세트니트릴 1.5 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 109 μ l (0.63 mmol)와 함께 50°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 트리에틸아민 2 ml 및 에탄올 4 ml 중에 용해시키고, 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 회전식 증발기 상에서 용액으로부터 용매를 제거하고, 생성물을 RP-HPLC (방법 5)로 정제하였다. 표제 화합물 36 mg (이론치의 15%)을 수득하였다.

[0432]

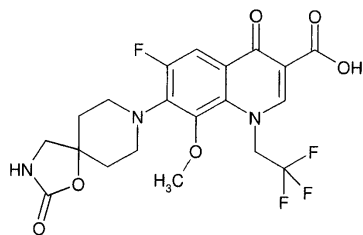
LC-MS (방법 2): $R_t = 2.28$ 분, MS (ES+) = 447 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01$ (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.43 (br.s, 1H), 2.02 (m, 2H), 3.09 (dd, J = 4.2, 12.4 Hz, 2H), 3.22 (br t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.76 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.31 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 14.50 (s, 1H).

[0433]

[0434] **실시예 67A**

[0435] 6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-7-{3-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸-2-일}-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0436]

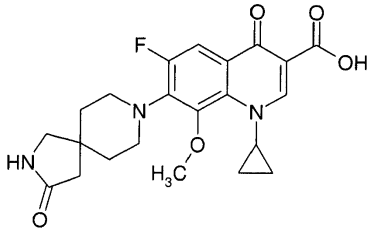
[0437] 실시예 66A의 제조와 유사하게, 1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸-2-온 (제법에 대해 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry (1981), 24, 1320-28] 참조) 760 mg (4.87 mmol) 및 실시예 38A 937 mg (2.43 mmol)으로부터 표제 화합물 160 mg (이론치의 6%)을 수득하였다.

[0438]

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.30$ 분, MS (ES+) = 474 (M+H)⁺.

[0439] **실시예 68A**

[0440] 1-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-7-(3-옥소-2,8-디아자스피로[4,5]데칸-8-일)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0441]

[0442] 3-옥소-2,8-디아자스피로[4,5]데칸 히드로클로라이드 (실시예 13A) 99 mg (0.52 mmol)으로부터, 디클로로메탄/메탄올 (10:1) 중 트리스(아미노에틸)폴리스티렌 1 g과 함께 20분 동안 교반하고, 이후 여과하고, 회전식 증발기 상에서 용매를 제거하여, 유리 염기를 유리시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 3 ml 중에 용해시키고, (T-4)-(1-시클로프로필-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-4-옥소-3-퀴놀린카르복실레이트-O3,04)보론 디플루오라이드 (제법에 대해 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38(22), 4478-4487] 참조) 89 mg (0.26 mmol)과 함께 50°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 트리에틸아민 3 ml 및 에탄올 30 ml 중에 용해시키고, 환류에서 1.5시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 소량의 DMSO 중에 용해시키고, RP-HPLC (방법 5)로 정제하였다. 표제 화합물 56 mg (이론치의 50%)을 수득하였다.

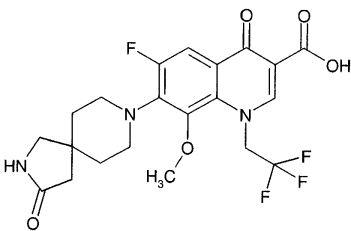
LC-MS (방법 3): $R_t = 1.92$ 분, MS (ES+) = 430 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97-1.03$ (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.86 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.35 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.33-3.43 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 7.89 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 14.73 (s, 1H)

[0443]

[0444] **실시예 69A**

[0445] 6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-7-(3-옥소-2,8-디아자스피로[4,5]데스-8-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산



[0446]

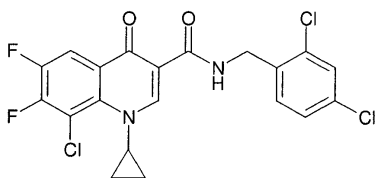
[0447] 실시예 68A의 제조와 유사하게, 실시예 38A 146 mg (0.38 mmol) 및 3-옥소-2,8-디아자스피로[4,5]데칸 히드로클로라이드 (실시예 13A) 145 mg (0.76 mmol)으로부터 표제 화합물 73 mg (이론치의 21%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.13$ 분, MS (ES+) = 472 (M+H)⁺.

[0448]

[0449] **실시예 70A**

[0450] 8-클로로-1-시클로프로필-N-(2,4-디클로로벤질)-6,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드



[0451]

[0452] 8-클로로-1-시클로프로필-6,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (제법에 대해 DE 3420743호 또는 문헌 [Y. Kimura et al. J. Med. Chem. 1994, 37 (20), 3344] 참조) 15.0 g을 DMF 500 ml 중에 용해시키

고, PyBOP 31.3 g 및 2,4-디클로로벤질아민 10.6 g을 첨가하였다. 1일 후 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 (95:5))로 정제하였다. 표제 화합물 21.2 g (이론치의 93%)을 수득하였다.

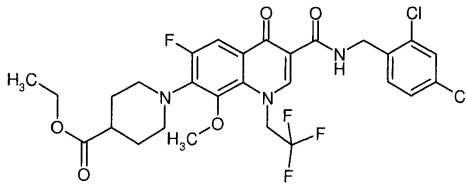
LC-MS (방법 1): $R_t = 3.10$ 분, MS (ES+) = 457 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.05-1.16$ (m, 2H), 1.18-1.29 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.9, 10.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.01 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

[0453] **예시적 실시양태**

[0454] **실시예 1**

[0455] 에틸 1-[3-{(2,4-디클로로벤질)아미노}카르보닐]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실레이트



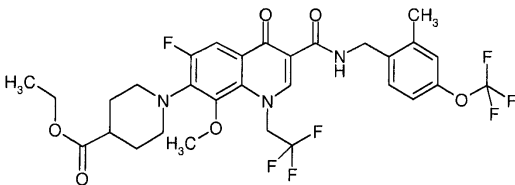
[0457] 실시예 47A의 화합물 200.0 mg (0.42 mmol) 및 2,4-디클로로벤질아민 111.3 mg (0.63 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 2.6 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 257 μ l (1.48 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 438.8 mg (0.84 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 후처리 동안, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 합한 수성상을 에틸 아세테이트로 1회 추출하고, 합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전식 증발기 상에서 용매를 완전히 제거하였다. 잔류물을 분취 RP-HPLC (방법 5)로 정제하여 표제 화합물 250.0 mg (이론치의 94%)을 수득하였다.

[0458] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (t, J = 7 Hz, 3H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.03 (dd, J = 3, 13 Hz, 2H), 2.52 (tt, J = 3.8, 11.1 Hz, 1H), 3.21 (br t, J = 12 Hz, 2H), 3.49 (br d, J = 12 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.24 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.390 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.392 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.22 (t, J = 5.9 Hz, 1H).

[0459] HPLC (방법 7): $R_t = 5.65$ 분.
MS (ES+): m/z = 632 (M+H)⁺

[0460] **실시예 2**

[0461] 에틸 1-[6-플루오로-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실레이트



[0462] 실시예 47A의 화합물 100.0 mg (0.21 mmol) 및 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민 (실시예 5A) 157.2 mg (0.42 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 3 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 202 μ l (1.16 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 274.2 mg (0.84 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 후 전체 반응 혼합물을 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 96.0 mg (이론치의 69%)을 수득하였다.

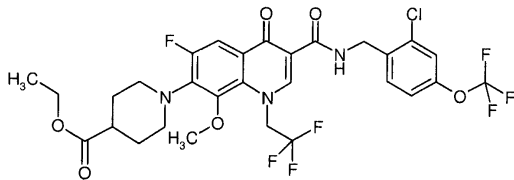
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.03 (br dd, J = 3, 13 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.21 (br. t, J = 12 Hz, 2H), 3.49 (br. d, J = 12 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.24 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.07 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[0464] HPLC (방법 8): R_t = 5.43분.

[0465] MS (ES⁺): m/z = 662 (M+H)⁺.

[0466] **실시예 3**

[0467] 에틸 1-[3-({[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실레이트



[0468]

[0469] 실시예 47A의 화합물 50.0 mg (0.105 mmol) 및 2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민 (실시예 7A) 55.2 mg (0.21 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 1.5 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 101 μl (0.58 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 137 mg (0.26 mmol)을 첨가하였다. 30분 후 전체 반응 혼합물을 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 63 mg (이론치의 87%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): R_t = 3.43 분.

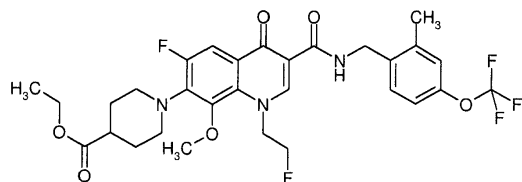
MS (ESI pos): m/z = 682 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 3.21 (br. t, J = 12 Hz, 2H), 3.49 (br. d, J = 12 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.24 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (CHCl₃ 하의 시그널, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

[0470]

[0471] **실시예 4**

[0472] 에틸 1-[6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실레이트



[0473]

[0474] 실시예 46A의 화합물 72.0 mg (0.164 mmol) 및 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민 히드로클로라이드 (실시예 5A) 47.6 mg (0.197 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 2.15 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 157 μl (0.90 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 170.9 mg (0.33 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후 전체 반응 혼합물을 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 85 mg (이론치의 83%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): $R_t = 3.22$ 분.

MS (ESI pos): $m/z = 626$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.21 (br. t, J = 12 Hz, 2H), 3.47 (br. d, J = 13 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.69 (dt, J = 46, 4 Hz, 2H), 4.78 (dt, J = 31, 4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H).

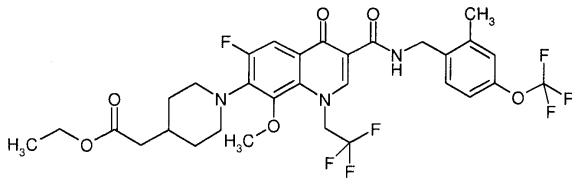
[0475]

[0476]

실시예 5

[0477]

에틸 [6-플루오로-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-일아세테이트



[0478]

[0479]

실시예 57A의 화합물 100.0 mg (0.18 mmol) 및 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민 히드로클로라이드 (실시예 5A) 46.7 mg (0.19 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 1 ml 중에 제공하고, N,N-디소프로필에틸아민 177 μ l (1.01 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 234.7 mg (0.46 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 후 전체 반응 혼합물을 분취 HPLC (방법 5)로 정제하였다. 표제 화합물 82.0 mg (이론치의 66%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): $R_t = 3.22$ 분.

MS (ESI pos): $m/z = 676$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.82 (br. d, J = 11 Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.32 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.20 (br. t, J = 12 Hz, 2H), 3.45 (br. d, J = 12 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.25 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

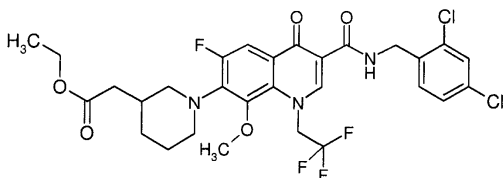
[0480]

[0481]

실시예 6

[0482]

에틸 [3-{{[2,4-디클로로벤질]아미노}카르보닐}-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-일아세테이트



[0483]

[0484]

실시예 65A의 화합물 78 mg (0.16 mmol), PyBOP 116.3 mg (0.22 mmol) 및 DMAP 9.7 mg (0.08 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 2 ml 중에 제공하고, 2,4-디클로로벤질아민 56.2 mg (0.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 49.0 mg (이론치의 47%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): $R_t = 3.21$ 분.

MS (ESI pos): $m/z = 646$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.16$ (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18-1.28 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.27-2.31 (m, 2H), 2.87 (br. t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.08 (br. t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.36 (m, 부분적으로 물 하에서의 시그널, 1H ?), 3.78 (s, 3H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.69 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

[0485]

[0486]

실시예 1과 유사하게 하기 실시예 7 내지 19를 제조하였다. 출발 아민에 대해 실시예 번호가 주어지지 않은 경우, 출발 아민은 시판용이다.

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
7		47A	HPLC (방법 7): $R_t = 5.55$ 분 MS (ESI+): $m/z = 612$ (M+H) ⁺
8		47A + 9A	LC-MS (방법 3): $R_t = 3.36$ 분 MS (ES+): $m/z = 646$ (M+H) ⁺
9		47A	LC-MS (방법 3): $R_t = 3.28$ 분 MS (ES+): $m/z = 628$ (M+H) ⁺
10		47A + 6A	LC-MS (방법 3): $R_t = 3.44$ 분 MS (ES+): $m/z = 676 / 678$ (M+H) ⁺
11		47A + 8A	LC-MS (방법 1): $R_t = 3.40$ 분 MS (ES+): $m/z = 646$ (M+H) ⁺
12		47A	LC-MS (방법 3): $R_t = 3.31$ 분 MS (ES+): $m/z = 648$ (M+H) ⁺

[0487]

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
13		64A	LC-MS (방법 2): R _t = 3.04 분 MS (ES+): m/z = 608 (M+H) ⁺
14		53A	LC-MS (방법 1): R _t = 3.14 분 MS (ES+): m/z = 576 (M+H) ⁺
15		50A + 5A	LC-MS (방법 2): R _t = 3.21 분 MS (ES+): m/z = 634 (M+H) ⁺
16		52A + 5A	LC-MS (방법 1): R _t = 3.21 분 MS (ES+): m/z = 638 (M+H) ⁺
17		51A + 5A	LC-MS (방법 2): R _t = 3.07 분 MS (ES+): m/z = 644 (M+H) ⁺
18		48A + 5A	LC-MS (방법 2): R _t = 3.22 분 MS (ES+): m/z = 676 (M+H) ⁺

[0488]

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
19		49A + 5A	LC-MS (방법 2): R _t = 3.10 분 MS (ES+): m/z = 640 (M+H) ⁺

[0489]

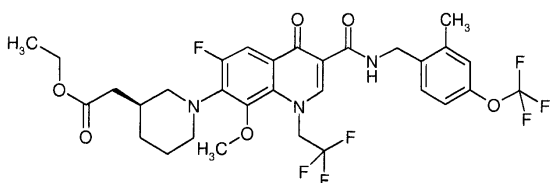
[0490]

실시예 20

[0491]

7-[(3S)-3-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-6-플루오로-8-메톡시-N-[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복사미드

[0492]



[0493]

실시예 55A의 화합물 100.0 mg (0.21 mmol) 및 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민 히드로클로라이드 (실시예 5A) 59.4 mg (0.25 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 2.7 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 196 μl (1.13 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 213.1 mg (0.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반

한 다음, 전체로서 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 100.0 mg (이론치의 72%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): $R_t = 3.24$ 분

MS (ES+): $m/z = 676$ (M+H)⁺

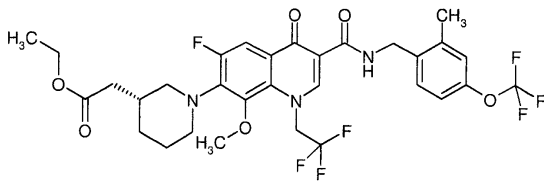
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.08$ (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 5.25 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (br. d, $J \sim 11$ Hz, 1H), 3.38 (br. d, $J \sim 12$ Hz, 1H), 3.12 (br.t, $J \sim 11$ Hz, 1H), 2.88 (br.t, $J \sim 11$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 3H), 1.95 (br. d, $J \sim 11$ Hz, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (m, 1H).

[0494]

[0495] **실시예 21**

[0496]

7-[(3R)-3-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-6-플루오로-8-메톡시-N-[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복사미드



[0497]

[0498]

실시예 56A의 화합물 100.0 mg (0.21 mmol) 및 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민 히드록로라이드 (실시예 5A) 59.4 mg (0.25 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 2.7 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 196 μ l (1.13 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 213.1 mg (0.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 전체로서 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 108 mg (이론치의 78%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): $R_t = 3.23$ 분

MS (ES+): $m/z = 676$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.08$ (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 5.25 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (br. d, $J \sim 11$ Hz, 1H), 3.38 (br. d, $J \sim 12$ Hz, 1H), 3.12 (br. t, $J \sim 11$ Hz, 1H), 2.88 (br. t, $J \sim 11$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 3H), 1.95 (br. d, $J \sim 11$ Hz, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (m, 1H).

[0499]

[0500] 실시예 1과 유사하게 하기 실시예 22 내지 30을 또한 제조하였다.

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
22		59A	LC-MS (방법 2): R _t = 3.05 분 MS (ES+): m/z = 570 (M+H) ⁺
23		60A	LC-MS (방법 1): R _t = 3.17 분 MS (ES+): m/z = 604 (M+H) ⁺
24		60A	LC-MS (방법 2): R _t = 3.12 분 MS (ES+): m/z = 584(M+H) ⁺

[0501]

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
25		61A	LC-MS (방법 3): R _t = 3.17 분 MS (ES+): m/z = 620 (M+H) ⁺
26		59A	LC-MS (방법 2): R _t = 3.12 분 MS (ES+): m/z = 590 (M+H) ⁺
27		58A	HPLC (방법 7): R _t = 4.64 분 MS (ES+): m/z = 603 (M+H) ⁺
28		58A	HPLC (방법 7): R _t = 4.54 분 MS (ES+): m/z = 583 (M+H) ⁺
29		58A	MS (ES+): m/z = 619 (M+H) ⁺
30		58A + 9A	LC-MS (방법 1): R _t = 2.59 분 MS (ES+): m/z = 617 (M+H) ⁺

[0502]

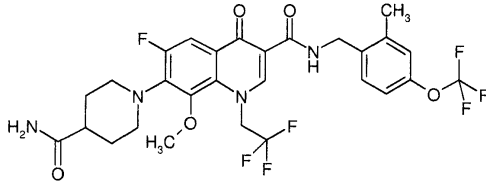
[0503]

실시예 31

[0504]

1-[6-플루오로-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루

오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복스아미드



[0505]

[0506]

실시예 58A의 화합물 60.0 mg (0.14 mmol) 및 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민 히드로클로라이드 (실시예 5A) 46 mg (0.16 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 1.7 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 129 μ l (0.74 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 140.2 mg (0.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 전체로서 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 57 mg (이론치의 67%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 1): R_t = 2.63분

MS (ES+): m/z = 633 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.88-2.03 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.23 (br. t, J = 12 Hz, 2H), 3.53 (br. d, J = 12 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.26 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 5.34 (br.s, 1H), 5.49 (br s, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.06 (t, J ~ 5Hz, 1H).

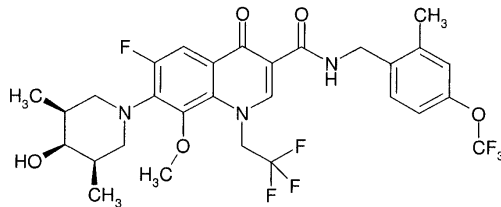
[0507]

[0508]

실시예 32

[0509]

6-플루오로-7-[(올-시스)-4-히드록시-3,5-디메틸피페리딘-1-일]-8-메톡시-N-[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드



[0510]

[0511]

실시예 66A의 화합물 36 mg (0.081 mmol) 및 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민 히드로클로라이드 (실시예 5A) 21.4 mg (0.089 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 0.7 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 77 μ l (0.44 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 105 mg (0.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 1 N 염화수소산 1 ml를 첨가한 다음, 혼합물을 전체로서 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 36 mg (이론치의 70%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): R_t = 3.24분

MS (ES+): m/z = 634 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.05 (dd, J = 4.1, 12.4 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.26 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.10 (t, J ~ 5.4 Hz, 1H).

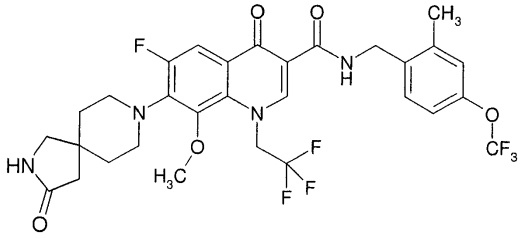
[0512]

[0513]

실시예 33

[0514]

6-플루오로-8-메톡시-N-[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]-4-옥소-7-(3-옥소-2,8-디아자스피로[4,5]데스-8-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드



[0515]

[0516]

실시예 69A의 화합물 36 mg (0.076 mmol) 및 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민 히드로클로라이드 (실시예 5A) 22.1 mg (0.092 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 1.0 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 73 μ l (0.42 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 79.4 mg (0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 전체로서 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 27 mg (이론치의 54%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 1): R_t = 2.73 분

MS (ES+): m/z = 659 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.84-1.88 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.32 (br.s, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.24 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 10.05 (t, J ~ 5.5 Hz, 1H).

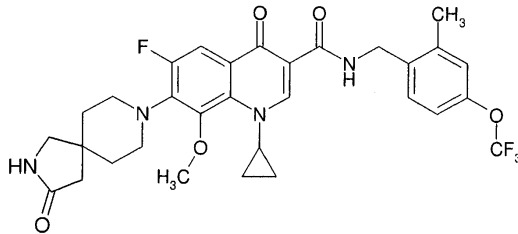
[0517]

[0518]

실시예 34

[0519]

1-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-N-[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]-4-옥소-7-(3-옥소-2,8-디아자스피로[4,5]테스-8-일)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드



[0520]

[0521]

실시예 68A의 화합물 28 mg (0.065 mmol) 및 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질아민 히드로클로라이드 (실시예 5A) 18.9 mg (0.078 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 0.8 ml 중에 제공하고, N,N-디이소프로필에틸아민 62 μ l (0.36 mmol) 및 마지막으로 PyBOP 67.9 mg (0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 전체로서 분취 HPLC (방법 5)로 정제하였다. 표제 화합물 27 mg (이론치의 54%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): R_t = 2.45 분

MS (ES+): m/z = 617 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.30-3.38 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.61 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 7.005 (d, J ~ 8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.21 (br. s, 1H).

[0522]

[0523] 실시예 1과 유사하게 하기 실시예 35 내지 42를 또한 제조하였다.

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
35		68A	LC-MS (방법 2): R _t = 2.43 분 MS (ES+): m/z = 587 (M+H) ⁺
36		69A + 7A	LC-MS (방법 3): R _t = 2.86 분 MS (ES+): m/z = 679 (M+H) ⁺
37		54A	LC-MS (방법 3): R _t = 2.90 분 MS (ES+): m/z = 631 (M+H) ⁺
38		54A	LC-MS (방법 1): R _t = 2.67 분 MS (ES+): m/z = 611 (M+H) ⁺
39		67A + 5A	LC-MS (방법 2): R _t = 2.57 분 MS (ES+): m/z = 661 (M+H) ⁺

[0524]

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
40		67A	LC-MS (방법 1): R _t = 2.72 분 MS (ES+): m/z = 631 (M+H) ⁺
41		62A	LC-MS (방법 3): R _t = 3.29 분 MS (ES+): m/z = 629 (M+H) ⁺
42		62A	LC-MS (방법 3): R _t = 3.24 분 MS (ES+): m/z = 609 (M+H) ⁺

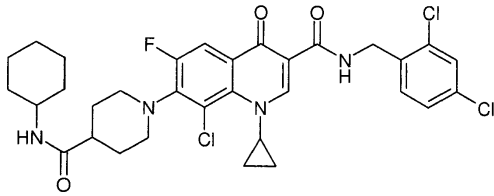
[0525]

[0526]

실시예 43

[0527]

8-클로로-7-{4-[(시클로헥실아미노)카르보닐]피페리딘-1-일}-1-시클로프로필-N-(2,4-디클로로벤질)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복사미드



[0528]

[0529]

실시예 70A의 화합물 200 mg (0.44 mmol) 및 4-(시클로헥실아미노)카르보닐피페리딘 (제법에 대해 WO 2003031397호 참조) 138 mg (0.66 mmol)을 DMSO 4 ml 중 트리에틸아민 91 μ l (0.66 mmol)와 함께 120°C에서 7 시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 전체 반응 혼합물을 분취 HPLC (방법 6)로 분리하였다. 표제 화합물 30 mg을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): $R_t = 3.24$ 분

[0530]

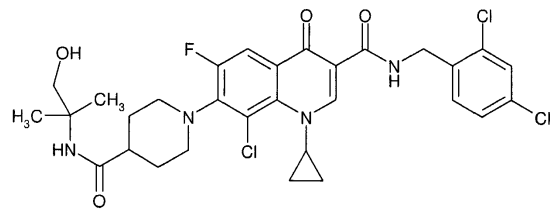
MS (ES+): $m/z = 647$ (M+H)⁺

[0531]

실시예 44

[0532]

8-클로로-1-시클로프로필-N-(2,4-디클로로벤질)-6-플루오로-7-(4-((2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노)카르보닐)피페리딘-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드



[0533]

[0534]

실시예 43A와 동일한 방법에 의해, 실시예 70A의 화합물 200 mg (0.44 mmol) 및 4-((2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노)카르보닐)피페리딘 (제법에 대해 GB 932487호 (1960) 참조) 131 mg (0.66 mmol)으로부터 표제 화합물 23 mg (이론치의 8%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 1): $R_t = 2.65$ 분

[0535]

MS (ES+): $m/z = 637$ (M+H)⁺

[0536]

실시예 44와 유사하게 실시예 45 및 46을 제조하였다.

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
45		70A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.73$ 분 MS (ES+): $m/z = 609$ (M+H) ⁺
46		70A	LC-MS (방법 1): $R_t = 3.35$ 분 MS (ES+): $m/z = 594$ (M+H) ⁺

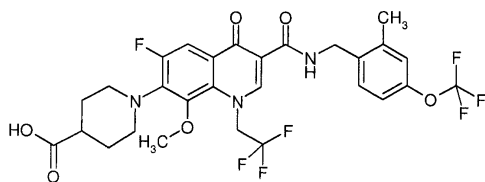
[0537]

[0538]

실시예 47

[0539]

1-[6-플루오로-8-메톡시-3-((2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질)아미노)카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산



[0540]

[0541]

실시예 2의 화합물 550 mg (0.698 mmol)을 디옥산 10 ml 중에 제공하고, 물 중 수산화리튬 1 M 용액 3.5 ml를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염화수소산으로 산성화하고, 회전식 증발기 상에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 분취 크로마토그래피 (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 330 mg (이론치의 72%)을 수득하였다.

HPLC (방법 8): $R_t = 4.67$ 분.

MS (ES+): $m/z = 634$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.87-1.99$ (m, 2H), 2.08 (br dd, $J = 3, 13$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.60 (tt, $J = 4.0, 11.1$ Hz, 1H), 3.23 (br. t, $J = 12$ Hz, 2H), 3.50 (br. d, $J = 12$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.63 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.27 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.00-7.50 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.10 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H).

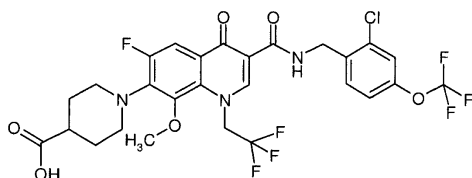
[0542]

[0543]

실시예 48

[0544]

1-[3-({[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산



[0545]

[0546]

실시예 3의 화합물 40 mg (0.059 mmol)을 디옥산 2 ml 중에 용해시키고, 수산화리튬 1 M 용액 293 μ l (5 당량)를 첨가하고, 반응이 완료될 때까지 (2일) 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염화수소산으로 산성화하고, 소량의 DMSO를 첨가하고, 전체 조 용액을 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 표제 화합물 25 mg (이론치의 65%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 1): $R_t = 2.95$ 분.

MS (ESI pos): $m/z = 654$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.87-1.99$ (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.23 (br. t, $J = 12$ Hz, 2H), 3.51 (br. d, $J = 12$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.73 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.26 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.27 (CHCl₃ 하의 시그널, 1H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.27 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H).

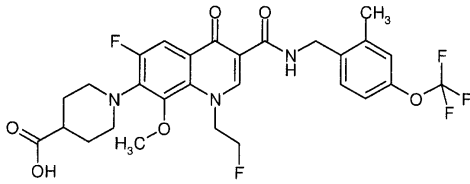
[0547]

[0548]

실시예 49

[0549]

1-[6-플루오로-1-(2-플루오로에틸)-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산



[0550]

[0551]

실시예 4의 화합물 60 mg (0.096 mmol)을 디옥산 2.35 ml 중에 용해시키고, 수산화리튬 1 M 용액 480 μ l (5 당량)를 첨가하고, 반응이 완료될 때까지 (4시간) 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염화수소 산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 상 분리 후, 유기상을 물로 다시 한번 세척한 다음, 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 회전식 증발기 상에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 54 mg (이론치의 94%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): R_t = 2.76분.

MS (ESI pos): m/z = 598 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.70 (br q, J = 11 Hz, 2H), 1.91 (br d, J = 11 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.15 (br. t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.42 (br. d, J = 12 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.53 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.73 (br d, J = 47 Hz, 2H), 4.78 (br d, J = 38 Hz, 2H), 7.17 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 12.3 (br.s, 1H).

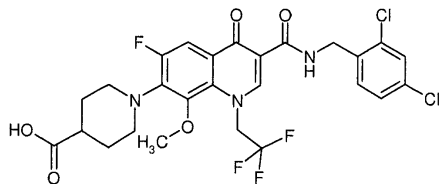
[0552]

[0553]

실시예 50

[0554]

1-[3-[[2,4-디클로로벤질]아미노]카르보닐]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산



[0555]

[0556]

실시예 49와 유사하게, 실시예 1의 화합물 225 mg (0.356 mmol)으로부터 가수분해하여 표제 화합물 200 mg (이론치의 88%)을 제조하였다.

HPLC (방법 7): R_t = 4.86 분.

MS (ES+): m/z = 604 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.86-1.99 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 3.22 (br t, J = 12 Hz, 2H), 3.50 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.27 (q, J = 8 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.385 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.392 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

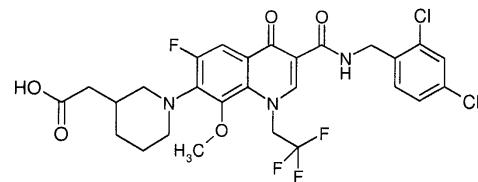
[0557]

[0558]

실시예 51

[0559]

[3-[[2,4-디클로로벤질]아미노]카르보닐]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-일아세트산



[0560]

[0561]

실시예 6의 화합물 40 mg (0.062 mmol)을 THF/물 (5:1) 3 ml 중에 제공하고, LiOH 7.4 mg (0.31 mmol, 5 당

량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 10시간 동안 교반하였다. 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 1 N HCl과 함께 교반하였다. 침전된 생성물을 흡입 여과로 수집하고, 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 39 mg을 수득하였다 (정량).

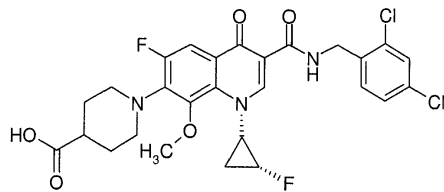
LC-MS (방법 1): R_t = 2.99분

MS (ES⁺): m/z = 618 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18-1.26 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 2H), 2.87 (br.t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.08 (br.t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.38 (1H ? 불하의 시그널), 3.78 (s, 3H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.70 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.1 (br s, 1H).

실시예 52

1-[3-{{(2,4-디클로로벤질)아미노}카르보닐}-6-플루오로-1-[(1S,2R)-2-플루오로시클로프로필]-8-메톡시-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산



[0566]

이 화합물을 실시예 51에 기재된 방법에 의해 실시예 13 (32 mg, 0.053 mmol)으로부터 제조하였다. 표제 화합물 30 mg (이론치의 98%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 1): R_t = 2.70분

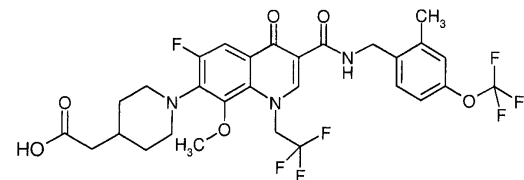
MS (ES⁺): m/z = 580 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.45-1.65 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.95 (br. d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.49 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.53-4.63 (m, 2H), 5.01 (dq, J = 65.2, ~3 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 12.3 (br s, 1H).

[0568]

실시예 53

[6-플루오로-8-메톡시-3-{{[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐}-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-일아세트산



[0571]

실시예 5의 화합물 60 mg (0.089 mmol)을 디옥산 2.2 ml 및 물 중 LiOH 1 M (5 당량) 444 μl 중에서 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 물로 2회 및 포화 NaCl 용액으로 1회 진탕하여 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 회전식 증발기 상에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 57 mg (이론치의 94%)을 수득하였다.

[0572]

LC-MS (방법 3): $R_t = 3.01$ 분.

MS (ESI pos): $m/z = 648$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.49$ (m, 2H), 1.87 (br. d, $J = 11$ Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.21 (br. t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.46 (br. d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.26 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.10 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H).

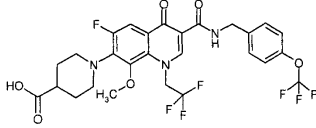
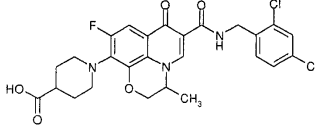
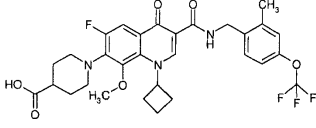
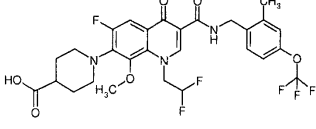
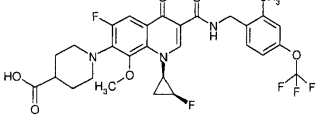
[0573]

[0574]

실시예 47과 유사하게 하기 실시예 54 내지 71의 카르복실산을 상응하는 에스테르로부터 제조하였다.

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
54		8	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.82$ 분 MS (ES+): $m/z = 618$ (M+H) ⁺
55		9	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.65$ 분 MS (ES+): $m/z = 600$ (M+H) ⁺
56		10	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.92$ 분 MS (ES+): $m/z = 649 / 651$ (M+H) ⁺
57		11	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.92$ 분 MS (ES+): $m/z = 618$ (M+H) ⁺
58		7	HPLC (방법 7): $R_t = 4.77$ 분 MS (ESI+): $m/z = 584$ (M+H) ⁺

[0575]

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
59		12	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.61$ 분 MS (ES+): $m/z = 620$ (M+H) ⁺
60		14	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.67$ 분 MS (ES+): $m/z = 548$ (M+H) ⁺
61		15	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.97$ 분 MS (ES+): $m/z = 606$ (M+H) ⁺
62		17	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.59$ 분 MS (ES+): $m/z = 616$ (M+H) ⁺
63		16	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.81$ 분 MS (ES+): $m/z = 610$ (M+H) ⁺

[0576]

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
64		18	LC-MS (방법 2): R _t = 2.79 분 MS (ES+): m/z = 648 (M+H) ⁺
65		19	LC-MS (방법 2): R _t = 2.60 분 MS (ES+): m/z = 612 (M+H) ⁺
66		45	LC-MS (방법 2): R _t = 2.67 분 MS (ES+): m/z = 566 (M+H) ⁺
67		24	LC-MS (방법 1): R _t = 2.75 분 MS (ES+): m/z = 556 (M+H) ⁺
68		26	LC-MS (방법 1): R _t = 2.76 분 MS (ES+): m/z = 592 (M+H) ⁺

[0577]

실시예 번호	구조	출발 물질 실시예 번호	분석 데이터 LC-MS (방법)/측정값 HPLC (방법)/측정값 MS (방법)/측정값
69		22	LC-MS (방법 1): R _t = 2.67 분 MS (ES+): m/z = 542 (M+H) ⁺
70		23	LC-MS (방법 1): R _t = 2.84 분 MS (ES+): m/z = 576 (M+H) ⁺
71		25	LC-MS(방법 2): R _t = 2.37 분 MS (ES+): m/z = 592 (M+H) ⁺

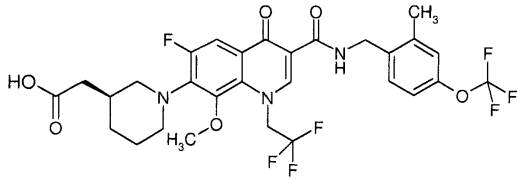
[0578]

[0579]

[0580]

실시예 72

{(3S)-1-[6-플루오로-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노)카르보닐]-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-일}아세트산



[0581]

[0582]

실시예 20의 화합물 72 mg (0.107 mmol)을 디옥산 2.6 ml 및 LiOH (물 중 1 M 용액, 5 당량) 533 μ l와 함께 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 회석하였다. 물로 2회 및 포화 NaCl 용액으로 1회 진탕하여 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 회전식 증발기 상에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 70 mg (이론치의 99%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): $R_t = 3.07$ 분

MS (ES+): $m/z = 648$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.17$ (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.42-5.24 (m, 2H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (br. d, J ~ 11.5 Hz, 1H), 3.38 (br. d, J ~ 12 Hz, 1H), 3.17 (br. t, J ~ 12 Hz, 1H), 2.84 (br. t, J ~ 11 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 1H).

[0583]

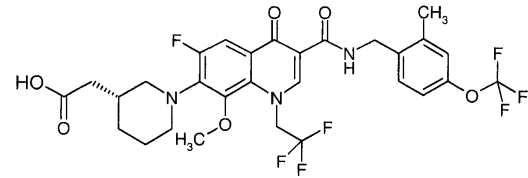
[0584]

실시예 73

[0585]

{(3R)-1-[6-플루오로-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-일}아세트산

[0586]



[0587]

실시예 21의 화합물 83 mg (0.123 mmol)을 디옥산 3.0 ml 및 LiOH (물 중 1 M 용액, 5 당량) 614 μ l와 함께 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 회석하였다. 물로 2회 및 포화 NaCl 용액으로 1회 진탕하여 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 회전식 증발기 상에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 73 mg (이론치의 90%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): $R_t = 3.07$ 분

MS (ES+): $m/z = 648$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.17$ (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.42-5.24 (m, 2H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (br. d, J ~ 11.5 Hz, 1H), 3.38 (br. d, J ~ 12 Hz, 1H), 3.17 (br. t, J ~ 12 Hz, 1H), 2.84 (br. t, J ~ 11 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 1H).

[0588]

[0589]

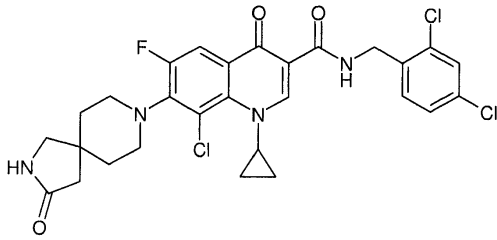
절대 입체화학을 X-선 구조 분석에 의해 확인하였다.

[0590]

실시예 74

[0591]

8-클로로-1-시클로프로필-N-(2,4-디클로로벤질)-6-플루오로-4-옥소-7-(3-옥소-2,8-디아자스피로[4,5]데스-8-일)-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복사미드



[0592]

[0593]

실시예 70A의 화합물 60 mg (0.13 mmol) 및 3-옥소-2,8-디아자스피로[4,5]데칸 히드록로라이드 (실시예 13A) 37 mg (0.20 mmol)을 DMSO 2 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 91 μ l (0.52 mmol)와 함께 120°C에서 2일 동안 교반하였다. 냉각 후, 전체 반응 혼합물을 분취 HPLC (방법 5)로 분리하였다. 회전식 증발기 상에서 적절한 분획물을 농축시키고, 고진공 하에서 건조시켜 표제 화합물 20 mg (이론치의 26%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.73$ 분

MS (ES+): $m/z = 592$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88-0.95$ (m, 3H), 1.20-1.26 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 3.31 (br.s, 6H), 4.27 (m, 1H), 4.69 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.44 (br s, 1H), 7.21 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 8.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.20 (t, J = 6.2 Hz, 1H).

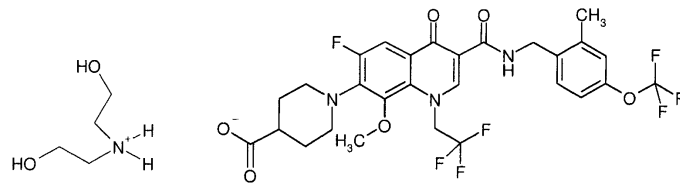
[0594]

[0595]

실시예 75

[0596]

1-[6-플루오로-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산 디에탄올아민 염



[0597]

[0598]

1-[6-플루오로-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산 (실시예 47) 400 mg (0.63 mmol)을 실온에서 탈이온수 20 ml 및 아세트ونی트릴 20 ml 중에 현탁시켰다. 디에탄올아민 60.5 μ l (66.4 mg, 0.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 회전식 증발기 상에서 생성된 용액으로부터 아세트ونی트릴을 제거하였다. 남아있는 수용액을 냉각시키고, 냉동건조시켰다. 분석에 의해 표제 화합물에 상응하는 것으로 밝혀진 잔류물 475 mg (이론치의 100%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.77-1.90$ (m, 2H), 2.01 (br d, J = 13 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.03-3.09 (m, 4H), 3.18 (br. t, J = 12 Hz, 2H), 3.49 (br. d, J = 12 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.86-3.89 (m, 4H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.27 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H).

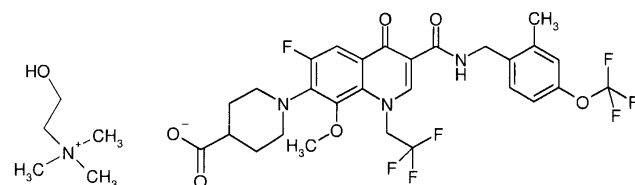
[0599]

[0600]

실시예 76

[0601]

1-[6-플루오로-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산 콜린 염



[0602]

[0603]

1-[6-플루오로-8-메톡시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산 (실시예 47) 400 mg (0.63 mmol)을 실온에서 탈이온수 20 ml 및 아세트니트릴 20 ml 중에 현탁시켰다. β-히드록시에틸트리메틸암모늄 히드록시드 ("콜린 히드록시드") 140 μl (153 mg, 0.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 회전식 증발기 상에서 생성된 용액으로부터 아세트니트릴을 제거하였다. 남아있는 수용액을 냉각시키고, 냉동건조시켰다. 분석에 의해 표제 화합물에 상응하는 것으로 밝혀진 잔류물 494 mg (이론치의 100%)을 수득하였다.

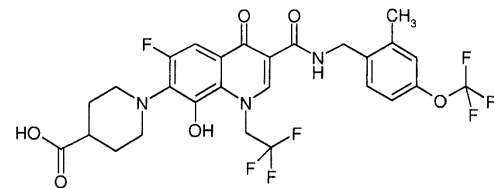
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.88 (dq, J = 3.8, ~12 Hz, 2H), 2.01 (br d, J ~ 12 Hz, 2H), 2.33 (tt, J = 3.6, 11.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.18 (br. t, J = 12 Hz, 2H), 3.49 (br. d, J ~ 12 Hz, 2H), 3.83 (br.s, 2H), 3.835 (s, 3H), 4.22 (br.s, 2H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.27 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.845 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H).

[0604]

실시예 77

[0605]

1-[6-플루오로-8-히드록시-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산



[0607]

[0608]

실시예 47의 화합물 150 mg (0.237 mmol)을 디클로로메탄 3 ml 중에 제공하고, 트리메틸실릴요오다이드 943 μl (6.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 초과 트리메틸실릴요오다이드를 분해하기 위해 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 에탄올 414 μl (7.1 mmol)와 피리딘 575 μl (7.1 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 5분 후 휘발성 성분을 회전식 증발기 상에서 제거하였다. 잔류물을 물-아세트니트릴 혼합물 (1:1) 5 ml 중에서 교반하고, 고체를 여과로 수집하였다. 이를 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 136 mg (이론치의 91%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): R_t = 2.68 분

MS (ES⁺): m/z = 620 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.06 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.69 (br. s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.72 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, J ~ 8Hz, 1H), 5.38 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.32 (br. t, J ~ 12 Hz, 2H), 3.02 (br.d, J ~ 12 Hz, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (br.d, J ~ 13 Hz, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H).

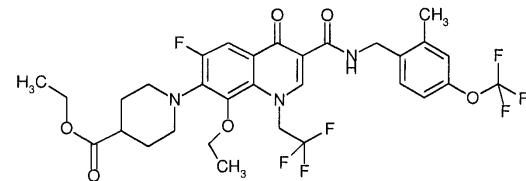
[0609]

[0610]

실시예 78

[0611]

에틸 1-[8-에톡시-6-플루오로-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실레이트



[0612]

[0613]

실시예 77의 화합물 110 mg (0.178 mmol), 탄산칼륨 135 mg (0.98 mmol) 및 에틸 요오다이드 142 μl (1.78 mmol)를 밀폐 용기에서 DMF 2.0 ml와 함께 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후 혼합물을 물 30 ml 상에 부었다. 현탁액을 잠시 교반한 후, 고체를 흡입 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 111 mg (이론치의 93%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 1): $R_t = 3.37$ 분

MS (ES+): $m/z = 676$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.02$ (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.7, 1H), 5.75 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.43-3.28 (m, 2H), 3.17 (br.t, J ~ 12 Hz, 2H), ca. 2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.93 (br.d, J ~ 12 Hz, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0614]

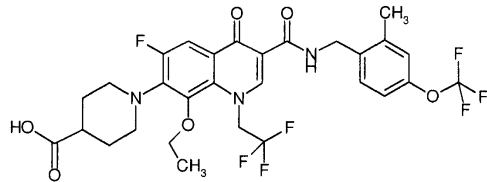
[0615]

실시예 79

[0616]

1-[8-에톡시-6-플루오로-3-({[2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}카르보닐)-4-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실산

[0617]



[0618]

메탄올 2 ml, DMF 2.5 ml 및 수산화나트륨 용액 (2 N) 2 ml를 실시예 78의 화합물 85 mg (0.126 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 1 N HCl을 이용하여 pH 1로 산성화하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전식 증발기 상에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 고진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물 81 mg (이론치의 96%)을 수득하였다.

LC-MS (방법 2): $R_t = 2.78$ 분

MS (ES+): $m/z = 648$ (M+H)⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.11$ (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 5.34 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.21 (br.t, J ~ 12 Hz, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0619]

[0620]

B. 생리학적 활성의 평가

[0621]

본 발명의 화합물의 시험관내 활성은 하기 분석에서 나타날 수 있다:

[0622]

항-HCMV (항-인간 거대세포바이러스) 세포병원성 시험

[0623]

시험 화합물은 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중 50 밀리몰 (mM) 용액으로서 사용된다. 간시클로비어(Ganciclovir, 등록상표), 포스카르네트(Foscarnet, 등록상표) 및 시도포비어(Cidofovir, 등록상표)가 참조 화합물로서 사용된다. 이중 측정을 위해 줄 2 A 내지 H 내 세포 배양 배지의 98 μ l 부분에 50, 5, 0.5 및 0.05 mM DMSO 원액 2 μ l를 각각 첨가한 후, 96-웰 플레이트의 줄 11까지 배지의 50 μ l 부분으로 1:2 희석을 수행하였다. 줄 1 및 12 내 웰 각각은 배지 50 μ l를 함유한다. 이어서, 1×10^4 세포 (인간 포피 섬유모세포 [NHDF])의 현탁액 150 μ l를 각각의 웰에 피펫팅하고 (줄 1 = 세포 대조군), 줄 2 내지 12에는 HCMV-감염 및 비감염 NHDF 세포의 혼합물 (M.O.I. = 0.001 내지 0.002), 즉 비감염 세포 1000개 당 감염 세포 1 내지 2개가 존재한다. 줄 12 (물질 비함유)는 바이러스 대조군으로서의 역할을 한다. 최종 시험 농도는 250 내지 0.0005 μ M이다. 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 6일 동안, 즉 바이러스 대조군 내 모든 세포가 감염될 때까지 (100% 세포병원성 효과 [CPE]) 인큐베이션한다. 이어서, 웰을 고정시키고, 포르말린과 지엠사(Giemsa) 염료의 혼합물을 첨가하여 염색하고 (30분), 이중-증류수로 세척하고, 건조 오븐 내 50°C에서 건조시킨다. 이어서, 플레이트를 오버헤드 현미경 (테크노마라(Technomara)로부터의 플라크 배율기)을 사용하여 시각적으로 평가한다.

[0624] 하기 데이터를 시험 플레이트로부터 수득할 수 있다:

[0625] CC_{50} (NHDF) = 비처리된 세포 대조군에 비해 세포 상에서 시각적 세포증식억제 효과가 없는 것이 분명한 물질 농도 (μM);

[0626] EC_{50} (HCMV) = 비처리된 바이러스 대조군에 비해 50%로 CPE (세포병원성 효과)를 억제하는 물질 농도 (μM);

[0627] SI (선택성 지수) = CC_{50} (NHDF) / EC_{50} (HCMV).

[0628] 본 발명의 화합물에 대한 대표적인 시험관내 활성 데이터를 하기 표 A에 나타낸다:

표 A

실시예 번호	HCMV EC_{50} [μM]	NHDF CC_{50} [μM]
1	0.009	94
2	0.005	47
3	0.008	24
7	0.018	94
13	0.019	23
27	0.013	21
28	0.014	21
30	0.034	11
31	0.008	16
32	0.017	11
33	0.017	19
34	0.040	11
36	0.014	21
47	0.004	86
48	0.003	20
49	0.006	94
50	0.012	47
51	0.026	47
53	0.005	94
54	0.022	21
55	0.031	16

[0629]

실시예 번호	HCMV EC_{50} [μM]	NHDF CC_{50} [μM]
57	0.026	23
58	0.006	47
61	0.007	21
62	0.001	148
63	0.008	47
65	0.079	106
67	0.061	21
73	0.003	47
75	0.002	47
76	0.002	47
77	0.006	250
79	0.002	125

[0630]

[0631] HCMV 감염의 치료에 대한 본 발명의 화합물의 적합성은 하기 동물 모델에서 나타날 수 있다:

[0632] **HCMV 이중이식 겔폼(Gelfoam, 등록상표) 모델**

- [0633] 동물:
- [0634] 5 내지 6주령 면역결핍 마우스 (16 내지 20 g), 폭스 체이스(Fox Chase) SCID.NOD 또는 NOD.CB17-Prkdc/J를 시판용 사육자 (타코닉 엠앤비(Taconic M&B), 덴마크 소재; 잭슨(Jackson), 미국 소재)로부터 구입한다. 동물을 멸균 조건 하 (깔짚 및 먹이를 포함)에 격리소에서 보관한다.
- [0635] 바이러스 성장:
- [0636] 인간 거대세포바이러스 (HCMV), 데이비스(Davis) 또는 AD169 균주를 인간 배아 포피 섬유모세포 (NHDF 세포) 상에서 시험관내 성장시킨다. NHDF 세포를 0.01 내지 0.03의 다수 감염도 (M.O.I.)로 감염시킨 후, 바이러스-감염된 세포를 5 내지 10일 후에 수확하고, -80℃에서 최소 필수 배지 (MEM), 20% 소 태아 혈청 (FCS) (v/v), 1% 글루타민 (v/v), 1% 페니(Pen)/스트렙(Strep) (v/v), 10% DMSO의 존재 하에 저장한다. 바이러스-감염된 세포의 일련의 10배 희석 후, 고정 및 지엠사 포름알데히드 용액으로 염색한 다음 컨플루언트 NHDF 세포의 24-웰 플레이트 상에서 역가(titre)를 결정한다.
- [0637] 스폰지(sponge)의 제조, 이식, 처리 및 평가:
- [0638] 콜라겐 스폰지 1x1x1 cm (크기) (겔폼(등록상표); 피셀 앤드 로레이(Peasel & Lorey), 주문번호 407534; 문헌 [K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, p. 439])를 먼저 인산염-완충 식염수 (PBS)로 습윤시키고, 갇힌 공기 기포를 탈기하여 제거한 다음, MEM, 10% FCS (v/v), 1% 글루타민 (v/v), 1% 페니/스트렙 (v/v) 중에 저장한다. 1×10^6 개의 바이러스-감염된 NHDF 세포 (HCMV 데이비스 또는 HCMV AD169로 감염, M.O.I = 0.03)를 감염 3시간 후 분리시키고, 20 μ l의 MEM, 10% FCS (v/v), 1% 글루타민 (v/v), 1% 페니/스트렙 (v/v) 중에서 습윤 스폰지 상에 적가한다. 스폰지를 3 내지 4시간 동안 인큐베이션하여 세포를 부착시킨다. 이어서, 배지 (MEM, 10% FCS (v/v), 1% 글루타민 (v/v), 1% 페니/스트렙 (v/v))의 첨가 후, 스폰지를 밤새 인큐베이션한다. 이식 동안, 면역결핍 마우스를 아버틴(Avertin) 또는 케타민/크실라진/아제프로마진 혼합물로 마취시키고, 등 위의 털을 면도기로 제거하고, 표피를 1 내지 2 cm 개방하고, 압박을 해제하고, 습윤 스폰지를 등 피부 아래에 이식한다. 외과적 상처를 조직 접착제 또는 클립으로 봉한다. 이식 4 내지 6시간 후, 마우스를 처음으로 처리할 수 있다 (처리하는 수술 날 제공됨). 이후의 날, 물질로의 경구 처리를 8일의 기간에 걸쳐 하루에 3회 (7.00시 및 14.00시 및 19.00시), 하루에 2회 (8시 및 18시), 또는 하루에 1회 (9시) 수행한다. 일일 투여량은 예를 들어 체중 kg 당 1 또는 3 또는 10 또는 30 또는 100 mg이고, 투여된 부피는 체중 kg 당 10 ml이다. 물질은 2% DMSO를 갖는 0.5% 티로소 (Tylose) 현탁액/PBS 또는 물질의 용해도를 촉진하는 또다른 적합한 혼합물, 예를 들어 2% 에탄올, 2.5% 솔루톨(Solutol), 95.5% PBS의 형태로 조제된다. 이식 10일 후 및 마지막 물질 투여 16시간 후, 동물을 통증없이 살생하고, 스폰지를 제거한다. 바이러스-감염된 세포를 콜라게나제 소화 (330 U/1.5 ml)에 의해 스폰지로부터 방출시키고, -140℃에서 MEM, 10% FCS (v/v), 1% 글루타민 (v/v), 1% 페니/스트렙 (v/v), 10% DMSO의 존재 하에 저장한다. 바이러스-감염된 세포의 일련의 10배 희석 후, 고정 및 지엠사 포름알데히드 용액으로 염색한 다음 컨플루언트 NHDF 세포의 24-웰 플레이트 상에서 역가를 결정하여 평가를 수행한다. 플라시보(placebo)-처리된 대조군과 비교하여 물질 처리 후 감염된 세포 또는 감염 바이러스 입자의 수 (감염 중심 분석)를 결정한다. 통계적 평가를 적합한 컴퓨터 프로그램, 예컨대 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)으로 수행한다.
- [0639] hERG 결합 분석:
- [0640] 화합물에 대한 hERG 결합을 하기 공개문헌 [Peter J.S. Chiu et al., J. Pharmacol. Sci. 95, 311-19 (2004)]에 기재된 바와 같이 HEK293 세포에서 [³H]-아스테미줄 결합 분석으로 측정할 수 있다.
- [0641] C. 제약 조성물의 예시적 실시양태
- [0642] 본 발명의 화합물을 하기 방법으로 제약 제제로 전환시킬 수 있다:
- [0643] 정제:
- [0644] 조성:
- [0645] 실시예 1의 화합물 100 mg, 락토즈 (일수화물) 50 mg, 옥수수 전분 (천연) 50 mg, 폴리비닐피롤리돈 (PVP 25) (바스프(BASF), 독일 루트비히샤펜 소재) 10 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2 mg.
- [0646] 정제 중량 212 mg. 직경 8 mm, 곡률반경 12 mm.

- [0647] 제조:
- [0648] 활성 성분, 락토즈 및 전분의 혼합물을 물 중 PVP 5% 용액 (m/m)으로 과립화한다. 이어서, 과립을 건조시키고, 5분 동안 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 이 혼합물을 통상적인 정제 프레스를 사용하여 압축한다 (정제의 형태에 대해서는 상기 참조). 압축에 사용된 압축력에 대한 지침은 15 kN이다.
- [0649] 경구 투여할 수 있는 현탁액:
- [0650] 조성:
- [0651] 실시예 1의 화합물 1000 mg, 에탄올 (96%) 1000 mg, 로디겔(Rhodigel) (잔탄검, FMC, 미국 펜실베이니아 소재) 400 mg 및 물 99 g.
- [0652] 경구 현탁액 10 ml는 본 발명의 화합물의 단일 투여량 100 mg과 동일하다.
- [0653] 제조:
- [0654] 로디겔을 에탄올 중에 현탁시키고, 활성 성분을 현탁액에 첨가한다. 물을 교반하면서 첨가한다. 로디겔의 팽윤이 완료될 때까지 혼합물을 약 6시간 동안 교반한다.
- [0655] 정맥내 투여할 수 있는 용액:
- [0656] 조성:
- [0657] 실시예 1의 화합물 10 내지 500 mg, 폴리에틸렌 글리콜 400 15 g 및 주사용수 250 g.
- [0658] 제조:
- [0659] 실시예 1의 화합물을 폴리에틸렌 글리콜 400과 함께 교반하면서 물 중에 용해시킨다. 용액을 여과 (기공 직경 0.22 μ m)로 멸균하고, 무균 조건 하에서 열-멸균된 주입 용기로 분배한다. 용기를 주입 스톱퍼 및 크립프 캡으로 봉한다.