



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0032649
(43) 공개일자 2018년03월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7006791
(22) 출원일자(국제) 2016년08월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2016/054832
(87) 국제공개번호 WO 2017/025917
국제공개일자 2017년02월16일
(30) 우선권주장
62/203,791 2015년08월11일 미국(US)

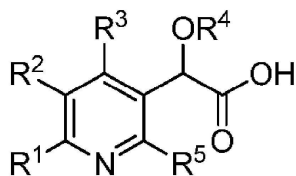
(71) 출원인
비브 헬스케어 유케이 (넘버5) 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드
980 (우: 티더블유8 9지에스)
(72) 발명자
이스트만, 카일 제이.
미국 06492 코네티컷 월링퍼드 리서치 파크웨이 5
카도우, 존 에프.
미국 06492 코네티컷 월링퍼드 리서치 파크웨이 5
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 인간 면역결핍 바이러스 복제의 억제제로서 5-(N-벤질 테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일 아세트산 유도체

(57) 요약

화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 하기 화학식 (I)의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 및 HIV 인테그라제를 억제하고 HIV 또는 AIDS로 감염된 대상체를 치료하는데 있어서 이들의 용도가 기재되어 있다:



I

화학식 (I)의 화합물에서, R¹은 수소, 알킬, 또는 사이클로알킬로부터 선택되며; R²는 테트라하이드로이소퀴놀린으로부터 선택되며, 1개의 R⁶ 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며; R³은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 또는 호모모르폴리닐로부터 선택되며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되며; R⁴는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며; R⁵는 알킬이며; R⁶은 Ar¹, (Ar¹)알킬, (크로마닐)알킬, 시아노사이클로알킬 또는 (디하이드로벤조디옥시닐)알킬로부터 선택되며; Ar¹은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐, 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-5개 치환기로 치환된 페닐이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4725 (2013.01)

A61P 31/18 (2018.01)

(72) 발명자

파르셀라, 카일 이.

미국 06492 코네티컷 윌링퍼드 리서치 파크웨이 5

나이두, 비. 나라심홀루

미국 06492 코네티컷 윌링퍼드 리서치 파크웨이 5

왕, 타오

미국 06492 코네티컷 윌링퍼드 리서치 파크웨이 5

인, 지웨이

미국 06492 코네티컷 윌링퍼드 리서치 파크웨이 5

장, 종성

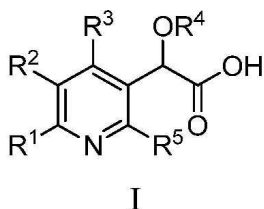
미국 06492 코네티컷 윌링퍼드 리서치 파크웨이 5

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R^1 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

R^2 은 테트라하이드로이소퀴놀리닐로부터 선택되며, 1개의 R^6 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며;

R^3 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모 모르폴리닐로부터 선택되며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되며;

R^4 는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며;

R^5 는 알킬이며;

R^6 은 Ar^1 , (Ar^1)알킬, (크로마닐)알킬, 시아노사이클로알킬 또는 (디하이드로벤조디옥시닐)알킬로부터 선택되며;

Ar^1 은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-5개 치환기로 치환된 페닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 가 1개의 R^6 치환기로 치환된 테트라하이드로이소퀴놀리닐인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^3 이 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 피페리디닐인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^6 이 (Ar^1)알킬인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^6 이 Ar^1 , (크로마닐)알킬, (디하이드로벤조디옥시닐)알킬 또는 시아노사이클로알킬인 화합물.

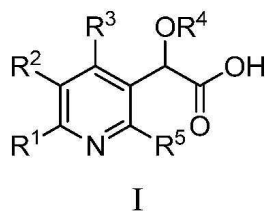
청구항 6

제1항에 있어서, Ar^1 이 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드

록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 7

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R^1 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

R^2 은 테트라하이드로이소퀴놀리닐로부터 선택되며, 1개의 R^6 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며;

R^3 은 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 피페리디닐이며;

R^4 는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며;

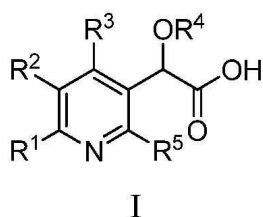
R^5 는 알킬이며;

R^6 은 Ar^1 , (Ar^1)알킬, (크로마닐)알킬, 시아노사이클로알킬 또는 (디하이드로벤조디옥시닐)알킬로부터 선택되며;

Ar^1 은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-5개의 치환기로 치환된 페닐이다.

청구항 8

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R^1 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

R^2 은 테트라하이드로이소퀴놀리닐로부터 선택되며, 1개의 R^6 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며;

R^3 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모 모르폴리닐로부터 선택되며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되며;

R^4 는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며;

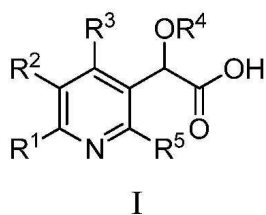
R^5 는 알킬이며;

R^6 은 (Ar^1)알킬이며;

Ar^1 은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐, 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-5개의 치환기로 치환된 페닐이다.

청구항 9

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R^1 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

R^2 는 테트라하이드로이소퀴놀리닐로부터 선택되며, 1개의 R^6 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며;

R^3 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모 모르폴리닐로부터 선택되며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되며;

R^4 는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며;

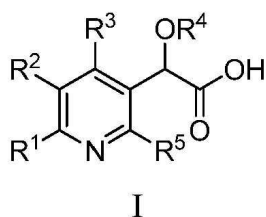
R^5 는 알킬이며;

R^6 은 Ar^1 , (크로마닐)알킬, (디하이드로벤조디옥시닐)알킬 또는 시아노사이클로알킬로부터 선택되며;

Ar^1 은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-5개의 치환기로 치환된 페닐이다.

청구항 10

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R^1 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

R^2 는 테트라하이드로이소퀴놀리닐로부터 선택되며, 1개의 R^6 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며;

R^3 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모 모르폴리닐로부터 선택되며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되며;

R^4 는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며;

R^5 는 알킬이며;

R^6 은 Ar^1 , (Ar^1)알킬, (크로마닐)알킬, 시아노사이클로알킬 또는 (디하이드로벤조디옥시닐)알킬로부터 선택되며;

Ar^1 은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 페닐이다.

청구항 11

치료량의 제1항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, HIV 감염을 치료하는데 유용한 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 발아 또는 성숙 억제제 및 HIV 인테그라제 억제제로부터 선택되는 AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료적 유효량의 적어도 하나의 다른 제제, 및 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 다른 제제가 돌루테그라비르(dolutegravir)인 조성물.

청구항 14

치료적 유효량의 제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 HIV 감염을 치료하기 위한 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 발아 또는 성숙 억제제 및 HIV 인테그라제 억제제로부터 선택되는 AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료적 유효량의 적어도 하나의 다른 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 다른 제제가 돌루테그라비르인 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 다른 제제가 제1항의 화합물 전에, 제1항의 화합물과 동시에, 또는 제1항의 화합물 이후에 환자에게 투여되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 발명에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2015년 8월 11일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/203,791호의 이점을 주장한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염의 치료를 위한 화합물, 조성물, 및 방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 HIV의 신규 억제제, 상기 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 HIV 감염의 치료에서 이들 화합물을 이용하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 하기 기재되는 화합물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 인간 면역결핍 바이러스(HIV)는 면역계의 파괴 및 생명을 위협하는 기회 감염에 대항할 수 없음을 특징으로 하는 치명적 질병인 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)의 원인이 되는 병인학적 제제로서 확인되었다. 최근의 통계는 전세계적으로 추정되는 3,530만 명의 사람들이 바이러스에 감염된 것을 나타낸다(UNAIDS: Global HIV/AIDS Epidemic에 보고됨, 2013). 이미 많은 수의 감염된 개인에 더하여, 바이러스는 지속적으로 전염된다. 2013년 그 해에만 340만 건에 가까운 새로운 감염이 2013년 시점에서 추정되었다. 같은 해에, HIV 및 AIDS와 관련된 약 160만 명이 사망하였다.

[0007] HIV-감염된 개인에 대한 현재의 요법은 승인된 항-레트로바이러스 제제의 조합으로 구성된다. 24종 이상의 약물이 단일 제제 또는 고정 용량 조합 또는 단일 정제 요법으로서 현재 HIV 감염에 대해 승인되었으며, 후자의 두 약제는 2-4개의 승인된 제제를 함유한다. 이들 제제는 바이러스 복제 주기 동안 바이러스 효소 또는 바이러스 단백질의 기능을 표적으로 하는 다수의 상이한 부류에 속한다. 따라서, 제제는 뉴클레오타이드 역전사효소 억제제(NRTI), 비-뉴클레오타이드 역전사효소 억제제(NNRTI), 프로테아제 억제제(PI), 인테그라제 억제제(INI), 또는 진입 억제제(하나는 숙주 CCR5 단백질을 표적으로 하는 마라비록(maraviroc)인 반면, 나머지는 엔푸버티드(enfuvirtide)는 바이러스 gp160 단백질의 gp41 영역을 표적으로 하는 펩티드임)로 분류된다. 또한, 항바이러스 활성을 갖지 않는 약동학적 향상제, 즉, 상표명 TYBOST™(코비시스타트(cobicistat)) 정제로 Gilead Sciences, Inc.로부터 이용가능한 코비시스타트는 최근에 부스팅으로부터 이익을 얻을 수 있는 특정한 항레트로바이러스 제제(ARV)와 조합하여 사용하도록 승인되었다.

[0008] 조합 요법이 널리 이용되는 미국에서는, HIV-관련 사망자의 수가 급격히 감소되었다(Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 853-860).

[0009] 불행히도, 모든 환자가 반응하는 것은 아니며, 많은 수의 환자가 이러한 요법에 실패한다. 사실, 최초 연구는 환자의 약 30-50%가 억제 조합에서 적어도 1종의 약물에 궁극적으로 실패함을 암시한다. 대부분의 경우 치료 실패는 바이러스 내성의 출현에 의해 야기된다. 바이러스 내성은 차례로 바이러스 중합효소와 관련된 비교적 높은 바이러스 돌연변이율 및 HIV-감염된 개인이 이의 처방된 의약을 복용하는데 있어서의 준수의 결여와 조합된 감염 과정 동안 HIV-1의 복제율에 의해 야기된다. 명백히, 바람직하게는 현재 승인된 약물에 이미 내성인 바이러스에 대해 활성을 갖는 새로운 항바이러스제가 필요하다. 다른 중요한 요인은 많은 현재 승인된 약물보다 개선된 안전성 및 더욱 편리한 투여 요법을 포함한다.

[0010] HIV 복제를 억제하는 화합물이 개시되었다. 예를 들어, 다음의 특허 출원을 참조한다: WO2007131350호, WO2009062285호, WO2009062288호, WO2009062289호, WO2009062308호, WO2010130034호, WO2010130842호, WO2011015641호, WO2011076765호, WO2012033735호, WO2013123148호, WO2013134113호, WO2014164467호, WO2014159959호, 및 WO2015126726호.

[0011] 당 분야에 현재 필요한 것은 HIV 치료에 신규하고 유용한 추가 화합물이다. 또한, 이들 화합물은 바람직하게는, 예를 들어, 이들의 작용 메커니즘, 결합, 억제 효능, 표적 선택성, 용해도, 안전성 프로파일, 또는 생체이용률 중 하나 이상과 관련하여 약학적 용도에 대한 이점을 제공할 수 있다. 또한, 이들 화합물을 사용하는 새로운 제형 및 치료 방법이 필요하다.

발명의 내용

- [0012] 발명의 개요
- [0013] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화학식 I의 화합물뿐만 아니라 약학적 조성물, 및 HIV를 억제하고, HIV 또는 AIDS에 감염된 사람들을 치료하는데 있어서의 이들의 용도를 포함한다.
- [0014] 본 발명에 의해, 신규하고 HIV의 치료에 유용한 화합물을 제공하는 것이 이제 가능하다. 추가로, 화합물은, 예를 들어, 이들의 작용 메커니즘, 결합, 억제 효능, 표적 선택성, 용해도, 안전성 프로파일, 또는 생체이용률 중 하나 이상과 관련된 약학적 용도에 이점을 제공할 수 있다.
- [0015] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명의 화합물, 및 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0016] 또한, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0017] 또한, 본 발명은 HIV 인테그라제를 억제하기 위한 방법을 제공한다.
- [0018] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법이 본 발명에 따라 또한 제공된다.
- [0019] 본 발명은 이들 뿐만 아니라 이후에 기재되는 다른 중요한 목적에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 발명의 상세한 설명
- [0021] 달리 명시되지 않는 한, 이들 용어는 하기 의미를 갖는다.
- [0022] "알킬"은 1 내지 10개의 탄소, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 포화 탄화수소를 의미한다.
- [0023] "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 갖고, 0-3개의 할로 또는 알콕시기로 선택적으로 치환되는 2 내지 10개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 의미한다.
- [0024] "알킬닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하고, 0-3개의 할로 또는 알콕시기로 선택적으로 치환되는 2 내지 10개의 탄소, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 의미한다.
- [0025] "아릴"은 융합되고/되거나 결합되고, 적어도 하나 또는 이의 조합이 방향족인 1-3개의 고리로 구성된 카르보사이클릭기를 의미한다. 비-방향족 카르보사이클릭 부분은 존재시 C₃ 내지 C₇ 알킬기로 구성될 것이다. 방향족기의 예는 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐, 테트라하이드로나프틸 및 사이클로프로필페닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아릴기는 기 내의 임의의 치환 가능한 탄소 원자를 통해 모(parent) 구조에 부착될 수 있다.
- [0026] "아릴알킬"은 1 내지 2개의 아릴기에 부착되고, 알킬 모이어티를 통해 모 구조에 연결된 C₁-C₅ 알킬기이다. 예로는 n = 1-5인 -(CH₂)_nPh, -CH(CH₃)Ph, -CH(Ph)₂를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0027] "아릴옥시"는 산소에 의해 모 구조에 부착된 아릴기이다.
- [0028] "사이클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소로 구성된 모노사이클릭 고리 시스템을 의미한다.
- [0029] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드를 포함한다.
- [0030] "할로알킬" 및 "할로알콕시"는 모노할로에서 퍼할로까지 모든 할로겐화된 이성질체를 포함한다.
- [0031] "헤테로아릴"은 하기에 정의되는 헤테로사이클릭기의 부분집합이며, 적어도 하나 또는 이의 조합이 방향족이며, 방향족 기가 산소, 질소 또는 황의 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 원자를 함유하는 1-3개의 고리로 구성된다.
- [0032] "헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릭"은 탄소, 및 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 적어도 하나의 다른 원자로 구성된 1-3개의 고리의 사이클릭기를 의미한다. 상기 고리는 직접 또는 스피로 부착을 통해 브릿징되고/되거나, 융합되고/되거나, 결합될 수 있으며, 하나 또는 이의 조합이 방향족임을 옵션으로 한다. 예로는 아자인돌, 아자인돌린, 아제티딘, 벤즈이미다졸, 벤조디옥솔릴, 벤조이소티아졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아

졸, 벤조티오펜, 벤족사졸, 카르바졸, 크로만, 디할로벤조디옥솔릴, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조[1,4]옥사진, 1,3-디하이드로벤조[c]티오펜, 2,2-디옥사이드, 2,3-디아히드로벤조[d]이소티아졸, 1,1-디옥사이드, 3,4-디하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진, 2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘 및 이의 위치이성질체 변이체, 6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진 및 이의 위치이성질체 변이체, 푸라닐페닐, 이미다졸, 이미다조[1,2-a]피리딘, 인다졸, 인돌, 인돌린, 이소퀴놀린, 이소퀴놀리논, 이소티아졸리딘, 1,1-디옥사이드, 모르폴린, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 옥사디아졸-페닐, 옥사졸, 페닐아스티딘, 페닐인다졸, 페닐피페리딘, 페닐피페리진, 페닐옥사졸, 페닐피롤리딘, 피페리딘, 피리딘, 피리디닐페닐, 피리디닐피롤리딘, 피리미딘, 피리미디닐페닐, 피라졸-페닐, 피롤리딘, 피롤리딘-2-온, 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 및 이의 위치이성질체 변이체, 피롤, 5H-피롤로[2,3-b]피라진, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 및 이의 위치이성질체 변이체, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘, 테트라하이드로퀴놀린, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2-c]피리딘, 1,2,5-티아디아졸리딘, 1,1-디옥사이드, 티오펜, 티오페닐페닐, 트리아졸, 또는 트리아졸론을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로사이클릭기는 기 내의 임의의 적합한 원자를 통해 모 구조에 부착되어 안정적인 화합물을 생성시킬 수 있다.

[0033] 기재된 헤테로사이클릭 예의 부분집합이 위치이성질체를 포함하는 것이 이해된다. 예를 들어, "아자인들"은 다음과 같은 위치이성질체 중 임의의 위치이성질체를 나타낸다: 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 1H-피롤로[2,3-c]피리딘, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘, 및 1H-피롤로[3,2-b]피리딘. 또한, 예를 들어, "5H-피롤로[2,3-b]피라진 및 이의 위치이성질체 변이체"에서와 같은 "위치이성질체 변이체" 표기법은 또한 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 7H-피롤로[2,3-c]피리다진, 1H-피롤로[2,3-d]피리다진, 5H-피롤로[3,2-c]피리다진, 및 5H-피롤로[3,2-d]피리미딘을 포함할 것이다. 유사하게, 6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-b]피라진 및 이의 위치이성질체 변이체는 6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 및 6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다진을 포함할 것이다. "위치이성질체 변이체" 표기법의 결여는 어떤 식으로든 청구 범위를 기재된 예로만 제한하지 않음이 또한 이해된다.

[0034] "헤테로사이클릴알킬"은 C_1-C_5 알킬기를 통해 모 구조에 부착된 헤테로사이클릴 모이어티이다. 예로는 n 이 1-5이고, R^Z 가 벤즈이미다졸, 이미다졸, 인다졸, 이소옥사졸, 페닐-피라졸, 피리딘, 퀴놀린, 티아졸, 트리아졸, 트리아졸론, 옥사디아졸로부터 선택되는 $-(CH_2)_n-R^Z$ 또는 $-CH(CH_3)-(R^Z)$ 를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0035] 탄화수소 모이어티(예를 들어, 알콕시)를 갖는 용어는 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 부분에 대한 직쇄형 및 분지형 이성질체를 포함한다.

[0036] 결합 및 위치 결합 관계는 유기 화학 종사자가 이해하는 바와 같이 안정적인 관계이다.

[0037] 괄호(Parenthetic) 및 다중괄호(multiparenthetic) 용어는 당업자에게 결합 상관관계를 명확하게 하기 위한 것이다. 예를 들어, ((R)알킬)과 같은 용어는 치환기 R로 추가로 치환된 알킬 치환기를 의미한다.

[0038] 다중 고리 시스템(예를 들어, 바이사이클릭 고리 시스템) 상의 변수 위치에서 결합하기 위해 화학 도면에 의해 예시되는 치환기는 첨부하기 위해 그려지는 고리에 결합하는 것으로 의도된다. 괄호 및 다중괄호 용어는 당업자에게 결합 상관관계를 명확하게 하기 위한 것이다. 예를 들어, ((R)알킬)과 같은 용어는 치환기 R로 추가로 치환된 알킬 치환기를 의미한다.

[0039] 화학식 I의 화합물과 적어도 하나의 항-HIV 제제의 투여에 대해 언급하는 "조합", "공동투여", "동시" 및 유사한 용어는 성분들이 AIDS 및 HIV 감염 분야의 종사자에 의해 이해되는 바와 같이 조합 항레트로바이러스 요법 또는 고강도 항레트로바이러스 요법("HAART")의 일부인 것을 의미한다.

[0040] "치료적으로 효과적인"은 AIDS 및 HIV 감염 분야의 종사자에 의해 이해되는 바와 같이 환자에게 이점을 제공하는데 필요한 제제의 양을 의미한다. 일반적으로, 치료 목적은 바이러스 부하의 억제, 면역 기능의 회복 및 보존, 삶의 질 개선, 및 HIV-관련 이환률 및 사망률의 감소이다.

[0041] "환자"는 HIV 바이러스에 감염된 사람을 의미한다.

[0042] "치료", "요법", "섭생법", "HIV 감염", "ARC," "AIDS" 및 관련 용어는 AIDS 및 HIV 감염 분야의 종사자에 의해 이해되는 바와 같이 사용된다.

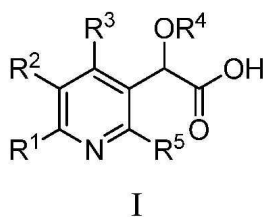
[0043] 본원에서 구체적으로 기재되지 않은 용어는 당해 기술 분야에서 일반적으로 이해되고 받아들여지는 의미를 가질 것이다.

[0044] 본 발명은 화합물의 모든 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 반대이온이 화합물의 생리 활성 또는 독성에 유의하게 기여하지 않고, 약리학적 등가물로 그대로 작용하는 것이다. 이들 염은 상업적으로 이용 가능한 시약을 이용하는 일반 유기 기술에 따라 제조될 수 있다. 일부 음이온성 염형태는 아세테이트, 아시스트레이트, 메실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루쿠로네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로요오다이드, 요오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 셀페이트, 타르트레이트, 토실레이트, 및 지노포에이트를 포함한다. 일부 양이온성 염 형태는 암모늄, 알루미늄, 벤자틴, 비스무트, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐사이클로헥실아민, 피페라진, 포타슘, 소듐, 트로메타민, 및 아연을 포함한다.

[0045] 본 발명의 화합물의 일부는 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명은 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함하는 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 포함한다. 입체이성질체를 제조하고 분리하는 방법은 당 분야에 공지되어 있다. 본 발명은 화합물의 모든 토토머 형태를 포함한다. 본 발명은 회전장애이성질체 및 회전 이성질체를 포함한다.

[0046] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 질량수가 다른 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 본 발명의 동위원소적으로 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술 또는 달리 사용되는 비-표지 시약 대신 적절한 동위원소적으로 표지된 시약을 이용하는 본원에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다. 상기 화합물은 다양한 잠재적 용도, 예를 들어, 생물학적 활성을 결정하는데 있어서의 기준 및 시약으로 사용될 수 있다. 안정한 동위원소의 경우, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적, 또는 약동학적 특성을 유리하게 변형시킬 잠재성을 가질 수 있다.

[0047] 본 발명의 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0048]

[0049] 상기 식에서,

[0050] R^1 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

[0051] R^2 는 테트라하이드로이소퀴놀리닐로부터 선택되고, 1개의 R^6 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며;

[0052] R^3 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모 모르폴리닐로부터 선택되고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되며;

[0053] R^4 는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며;

[0054] R^5 는 알킬이며;

[0055] R^6 은 Ar^1 , (Ar^1)알킬, (크로마닐)알킬, 시아노사이클로알킬 또는 (디하이드로벤조디옥시닐)알킬로부터 선택되고;

[0056] Ar^1 은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐, 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-5개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0057] 본 발명의 한 양태에서, R^2 는 1개의 R^6 치환기로 치환된 테트라하이드로이소퀴놀리닐이다.

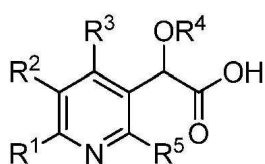
[0058] 본 발명의 한 양태에서, R^3 은 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 피페리디닐이다.

[0059] 본 발명의 한 양태에서, R^6 은 (Ar^1)알킬이다.

[0060] 본 발명의 한 양태에서, R^6 은 Ar^1 , (크로마닐)알킬, (디하이드로벤조디옥시닐)알킬, 또는 시아노사이클로알킬이다.

[0061] 본 발명의 한 양태에서, Ar^1 은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐, 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0062] 본 발명의 한 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



I

[0063]

[0064] 상기 식에서,

[0065] R^1 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

[0066] R^2 는 테트라하이드로이소퀴놀리닐로부터 선택되고, 1개의 R^6 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며;

[0067] R^3 은 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 피페리디닐이며;

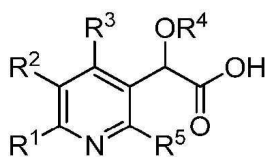
[0068] R^4 는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며;

[0069] R^5 는 알킬이며;

[0070] R^6 은 Ar^1 , (Ar^1)알킬, (크로마닐)알킬, 시아노사이클로알킬 또는 (디하이드로벤조디옥시닐)알킬로부터 선택되고;

[0071] Ar^1 은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐, 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-5개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0072] 본 발명의 한 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



I

[0073]

[0074] 상기 식에서,

[0075] R^1 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

[0076] R^2 는 테트라하이드로이소퀴놀리닐로부터 선택되고, 1개의 R^6 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며;

[0077] R^3 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 또는 호모모르폴리닐로부터 선택되며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되며;

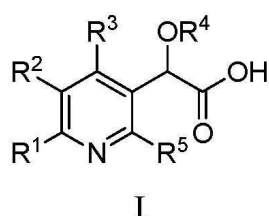
[0078] R^4 는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며;

[0079] R^5 는 알킬이며;

[0080] R^6 은 (Ar^1)알킬이며;

[0081] Ar^1 은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐, 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-5개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0082] 본 발명의 한 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0083]

[0084] 상기 식에서,

[0085] R^1 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

[0086] R^2 는 테트라하이드로이소퀴놀리닐로부터 선택되고, 1개의 R^6 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며;

[0087] R^3 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 또는 호모모르폴리닐로부터 선택되고, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되며;

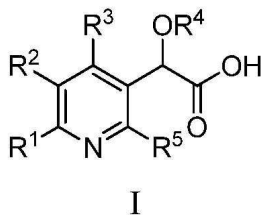
[0088] R^4 는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며;

[0089] R^5 는 알킬이며;

[0090] R^6 은 Ar^1 , (크로마닐)알킬, (디하이드로벤조디옥시닐)알킬, 또는 시아노사이클로알킬로부터 선택되고;

[0091] Ar^1 은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐, 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-5개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0092] 본 발명의 한 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0093]

[0094] 상기 식에서,

[0095] R¹은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

[0096] R²는 테트라하이드로이소퀴놀리닐로부터 선택되며, 1개의 R⁶ 치환기 및 또한 0-3개의 할로 또는 알킬 치환기로 치환되며;

[0097] R³은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 또는 호모모르폴리닐로부터 선택되며, 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되며;

[0098] R⁴는 알킬 또는 할로알킬로부터 선택되며;

[0099] R⁵는 알킬이며;

[0100] R⁶은 Ar¹, (Ar¹)알킬, (크로마닐)알킬, 시아노사이클로알킬 또는 (디하이드로벤조디옥시닐)알킬로부터 선택되고;

[0101] Ar¹은 시아노, 할로, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, (하이드록시)알콕시, (알콕시)알콕시, 페녹시, 벤질옥시, 카르복시, 페닐, 및 시아노사이클로알킬로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0102] 화학식 I의 특정 화합물에 대해, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 Ar¹을 포함하는 변수 치환기의 임의의 예의 범위는 변수 치환기의 임의의 다른 예의 범위와 독립적으로 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 다양한 양태의 조합을 포함한다.

[0103] 본 발명의 한 양태에서, 치료량의 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 HIV 감염을 치료하는데 유용한 조성물이 제공된다. 본 발명의 일 양태에서, 조성물은 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 발아 또는 성숙 억제제, 및 HIV 인테그라제 억제제로부터 선택되는 AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료적 유효량의 적어도 하나의 다른 제제, 및 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 본 발명의 일 양태에서, 다른 제제는 돌루테그라비르(dolutegravir)이다.

[0104] 본 발명의 일 양태에서, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 HIV 감염을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 본 발명의 일 양태에서, 상기 방법은 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 발아 또는 성숙 억제제, 및 HIV 인테그라제 억제제로부터 선택되는 AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료적 유효량의 적어도 하나의 다른 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 일 양태에서, 다른 제제는 돌루테그라비르이다.

[0105] 본 발명의 일 양태에서, 다른 제제는 화학식 I의 화합물 전에, 화학식 I의 화합물과 동시에, 또는 화학식 I의 화합물 이후에 투여된다.

[0106] 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 하기를 포함한다:

[0107] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;

- [0108] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0109] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0110] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0111] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0112] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0113] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0114] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0115] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0116] (S)-3-((6-(5-(3차-부톡시(카복시)메틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤조산;
- [0117] (S)-2-(5-(2-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세트산;
- [0118] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0119] (2S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(1-페닐에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0120] (S)-2-(5-(2-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세트산;
- [0121] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0122] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0123] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0124] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-4-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0125] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0126] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0127] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0128] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;

- [0129] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0130] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0131] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0132] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3,5-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0133] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0134] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0135] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,5-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0136] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0137] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3,5-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0138] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0139] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0140] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3,4,5-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0141] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-4-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0142] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-이소프로필벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0143] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0144] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,5-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산
- [0145] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0146] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0147] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,3,4-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0148] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(5-클로로-2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0149] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-5-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;

- [0150] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,3,6-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0151] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0152] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-5-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0153] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0154] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디플루오로-3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0155] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,4,5-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0156] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0157] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0158] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0159] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0160] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0161] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0162] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0163] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,4,6-트리메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0164] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0165] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-이소프로필벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0166] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-에틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0167] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-시아노벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0168] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-시아노벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0169] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(5-시아노-2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0170] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-시아노벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;

- [0171] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-시아노-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0172] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0173] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0174] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0175] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0176] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0177] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0178] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-2,3-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0179] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디플루오로-4-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0180] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-5-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0181] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-3,5-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0182] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디플루오로-5-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0183] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-이소프로필벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0184] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,4,5-트리메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0185] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3,5-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0186] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0187] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-(3차-부틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0188] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0189] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,5-디플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0190] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0191] (S)-2-(5-(2-(2-(벤질옥시)-3,5-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세트산;

- [0192] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4,5-디플루오로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0193] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디플루오로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0194] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0195] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0196] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디클로로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0197] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디클로로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0198] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디플루오로-3-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0199] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-2-플루오로-5-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0200] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로-5-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0201] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0202] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,3,5-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0203] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0204] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0205] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(5-클로로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0206] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-5-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0207] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-3-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0208] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0209] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-에톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0210] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0211] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0212] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;

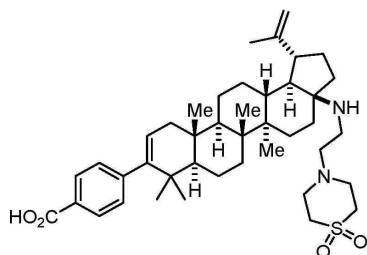
- [0213] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0214] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0215] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0216] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0217] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0218] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0219] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0220] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-(디플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0221] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0222] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-5-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0223] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0224] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0225] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-메톡시-5-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0226] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0227] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0228] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-5-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0229] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0230] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0231] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0232] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-에톡시-2,4-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0233] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;

- [0234] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0235] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-3-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0236] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0237] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0238] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-4-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0239] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(5-클로로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0240] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0241] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-2,6-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0242] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0243] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0244] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-3-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0245] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-이소프로필-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0246] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-메톡시-4-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0247] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-메톡시-3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0248] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0249] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-이소프로필-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0250] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로-6-하이드록시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0251] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0252] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산
- [0253] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-메톡시-2,3-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0254] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-메톡시-2,5-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;

- [0255] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-에톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0256] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-이소프로폭시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0257] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산
- [0258] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-이소프로폭시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0259] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-이소부톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0260] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-이소프로폭시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0261] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(크로만-6-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0262] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0263] (S)-2-(5-(2-(3,4-비스(디플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세트산;
- [0264] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0265] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-6-페녹시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0266] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-이소프로폭시-2,6-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0267] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0268] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(4-(1-시아노사이클로프로필)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0269] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-(노닐옥시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0270] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0271] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-메틸-5-(2-(2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0272] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0273] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0274] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;
- [0275] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산;

- [0276] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0277] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0278] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0279] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0280] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0281] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0282] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0283] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0284] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0285] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0286] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산;
- [0287] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산; 및
- [0288] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-메틸피리딘-3-일)아세트산; 및
- [0289] 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0290] 본원에 기재된 본 발명의 화합물은 통상적으로 약학적 조성물로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체로 구성되며, 통상적인 부형제 및/또는 희석제를 함유할 수 있다. 치료적 유효량은 의미 있는 환자 이익을 제공하기 위해 필요한 양이다. 약학적으로 허용되는 담체는 허용 가능한 안전성 프로파일을 갖는 통상적으로 공지된 담체이다. 조성물은 캡슐, 정제, 로젠지, 및 분말뿐만 아니라 액체 현탁액, 시럽, 엘릭서, 및 용액을 포함하는 모든 일반적인 고체 및 액체 형태를 포함한다. 조성물은 이용 가능한 제형화 기술, 및 조성물에 일반적으로 사용되는 부형제(예를 들어, 결합제 및 습윤제) 및 비히클(예를 들어, 물 및 알콜)을 이용하여 제조된다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)]을 참조한다.
- [0291] 투여량 단위로 일반적으로 제형화되는 고체 조성물 및 용량 당 약 1 내지 1000 밀리그램("mg")의 활성 성분을 제공하는 조성물이 통상적이다. 투여량의 일부 예는 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 및 1000 mg이다. 일반적으로, 다른 항레트로바이러스 제제는 임상적으로 사용되는 해당 부류의 제제와 유사한 단위 범위 내로 존재할 것이다. 통상적으로, 이는 약 0.25-1000 mg/단위이다.
- [0292] 액체 조성물은 일반적으로 투여 단위 범위 내로 존재한다. 일반적으로, 액체 조성물은 밀리리터 당 약 1-100 밀리그램("mg/mL")의 단위 투여 범위 내로 존재할 것이다. 투여량의 일부 예는 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL, 및 100 mg/mL이다. 일반적으로, 다른 항레트로바이러스 제제는 임상적으로 사용되는 해당 부류의 제제와 유사한 단위 범위 내로 존재할 것이다. 통상적으로, 이는 약 1-100 mg/mL이다.

- [0293] 본 발명은 모든 통상적인 투여 방식을 포함하며; 경구 및 비경구 방법이 바람직하다. 일반적으로, 투여 요법은 임상적으로 사용되는 다른 항레트로바이러스 제제와 유사할 것이다. 통상적으로, 일일 용량은 매일 체중 킬로그램 당 약 1-100 밀리그램("mg/kg")일 것이다. 일반적으로, 더 많은 화합물이 경구적으로 필요하고, 비경구적으로 덜 필요하다. 그러나, 특정 투여 요법은 타당한 의학적 판단을 이용하여 의사에 의해 결정될 것이다.
- [0294] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 HIV에 대한 활성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 및/또는 희석제를 투여하는 단계를 포함하는 인간 환자에서 HIV 감염을 치료하기 위한 방법이다.
- [0295] 본 발명은 또한 화합물이 조합 요법으로 제공되는 방법을 포함한다. 즉, 화합물은 AIDS 및 HIV 감염을 치료하는데 유용한 다른 제제와 함께, 그러나 별개로 사용될 수 있다. 화합물은 또한 화합물 및 하나 이상의 다른 제제가 물리적으로 고정-용량 조합(FDC)으로 함께 조합되는 조합 요법에서 사용될 수 있다. 이들 제제 중 일부는 HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 세포 융합 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, 발아 및 성숙 억제제, HIV 캡시드 억제제, 항감염제, 및 면역조절물질, 예를 들어, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 항체 등을 포함한다. 이들 조합 방법에서, 화학식 I의 화합물은 일반적으로 다른 제제와 함께 매일 약 1-100 mg/kg 체중의 일일 용량으로 제공될 것이다. 다른 제제는 일반적으로 치료적으로 사용되는 양으로 제공될 것이다. 그러나, 특정 투여 요법은 타당한 의학적 판단을 이용하여 의사에 의해 결정될 것이다.
- [0296] 뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제의 예는 아바카버(abacavir), 디다노신(didanosine), 엠트리시타빈(emtricitabine), 라미부딘(lamivudine), 스타부딘(stavudine), 테노포버(tenofovir), 잘시타빈(zalcitabine), 및 지도부딘(zidovudine)을 포함한다.
- [0297] 비-뉴클레오시드 HIV 역전사효소 억제제의 예는 델라버딘(delavirdine), 에파비렌즈(efavirenz), 에트리비린(etrvirine), 네비라핀(nevirapine), 및 릴피비린(rilpivirine)을 포함한다.
- [0298] HIV 프로테아제 억제제의 예는 암프레나버(amprenavir), 아타자나버(atazanavir), 다루나버(darunavir), 포삼프레나버(fosamprenavir), 인디나버(indinavir), 로피나버(lopinavir), 넬피나버(nelfinavir), 리토나버(ritonavir), 사퀴나버(saquinavir) 및, 티프라나버(tipranavir)를 포함한다.
- [0299] HIV 융합 억제제의 예는 엔푸버티드(enfuvirtide) 또는 T-1249이다.
- [0300] HIV 진입 억제제의 예는 마라비록(maraviroc)이다.
- [0301] HIV 인테그라제 억제제의 예는 돌루테그라버(dolutegravir), 엘비테그라버(elvitegravir), 또는 랄테그라버(raltegravir)를 포함한다.
- [0302] HIV 부착 억제제의 예는 포스탐사버(fostemsavir)이다.
- [0303] HIV 성숙 억제제의 예는 하기 구조를 갖는 BMS-955176이다:



- [0304]
- [0305] 따라서, 상기 기재된 바와 같이, 화학식 I의 화합물과 함께 AIDS의 치료에서 유용한 하나 이상의 제제의 조합이 본원에서 고려된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 유효량의 AIDS 항바이러스제, 면역조절물질, 항감염제, 또는 백신, 예를 들어, 하기의 비제한적인 표 내의 것과 조합하여 노출 전 및/또는 노출 후 어느 기간에든지 효과적으로 투여될 수 있다:

[0306]

항바이러스제

약물명	제조업체	적응증
릴피비린	Tibotec	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제)
COMPLERA®	Gilead	HIV 감염, AIDS, ARC; 엠트리시타빈, 릴피비린, 및 테노포버 디소프록실 푸마레이트와 병용
097	Hoechst/Bayer	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소(RT) 억제제)
암프레나버 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
아바카버 (1592U89)	Glaxo Wellcome	HIV 감염,

[0307]

GW 1592		AIDS, ARC (RT 억제제)
아세만난	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
아시클로버	Burroughs Wellcome	HIV 감염, AIDS, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	HIV 감염, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV 감염, AIDS, ARC
아데포버 디피복실 AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV 감염 ARC, PGL HIV 양성, AIDS
알파 인터페론	Glaxo Wellcome	카포시 육종, W/레트로버와 병용되는 HIV
안사마이신 LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC

[0308]

pH 불안정 알파	Advanced Biotherapy	AIDS, ARC
이상 인터페론을	Concepts	
중화시키는	(Rockville, MD)	
항체		
AR177	Aronex Pharm	HIV 감염, AIDS, ARC
베타-플루오로-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-관련 질병
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 감염
시도포버	Gilead Science	CMV 망막염, 헤르페스, 유두종바이러스
커드란 설페이트	AJI Pharma USA	HIV 감염
사이토메갈로바이러스	MedImmune	CMV 망막염
면역 글로빈		
시토벤	Syntex	시력 위협
간시클로버		CMV 말초 CMV 망막염

[0309]

다루나버	Tibotec- J & J	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
텔라비리딘	Pharmacia-Upjohn	HIV 감염, AIDS, ARC (RT 억제제)
텍스트란 설페이트	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV 양성 무증상
ddC 디데옥시시티딘	Hoffman-La Roche	HIV 감염, AIDS, ARC
ddI 디데옥시이노신	Bristol-Myers Squibb	HIV 감염, AIDS, ARC; AZT/d4T 와 병용
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)

[0310]

에파비렌즈 (DMP 266, SUSTIVA®) (-)-6-클로로-4-(S)- 사이클로프로필에틸닐- 4(S)-트리플루오로- 메틸-1,4-디하이드로- 2H-3,1-벤조사진- 2-온, 스토크린	Bristol Myers Squibb	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 RT 억제제)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV 감염
에트라비린	Tibotec/ J & J	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제)
팜시클로버	Smith Kline	대상포진, 단순헤르페스
GS 840	Gilead	HIV 감염, AIDS, ARC (역전사효소 억제제)

[0311]

HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제)
하이페리신	VIMRx Pharm.	HIV 감염, AIDS, ARC
재조합 인간 인터페론 베타	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, 카포시 육종, ARC
인터페론 알파-n3	인터페론 Sciences	ARC, AIDS
인디나버	Merck	HIV 감염, AIDS, ARC, 무증상 HIV 양성, 또한 AZT/ddI/ddC 와 병용
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV 망막염
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-관련 질병
라미부딘, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV 감염,

[0312]

		AIDS, ARC (역전사효소 억제제); 또한 AZT 와 병용
로부카버	Bristol-Myers Squibb	CMV 감염
넬피나버	Agouron Pharmaceuticals	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
네비라핀	Boehringer Ingelheim	HIV 감염, AIDS, ARC (RT 억제제)
노바프렌	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 억제제
펩티드 T 옥타펩티드 서열	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
트리소듐 포스포노포르메이트	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV 망막염, HIV 감염, 기타 CMV 감염
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 감염,

[0313]

		AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
프로부콜	Vyrex	HIV 감염, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV 감염, AIDS, ARC
리토나버	Abbott	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
사퀴나버	Hoffmann- LaRoche	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
스타부딘; d4T 디데하이드로데옥시- 티미딘	Bristol-Myers Squibb	HIV 감염, AIDS, ARC
티프라나버	Boehringer Ingelheim	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
발라시클로버	Glaxo Wellcome	생식 HSV & CMV 감염

[0314]

비라졸	Viratek/ICN	무증상 HIV
리바비린	(Costa Mesa, CA)	양성, LAS, ARC
VX-478	Vertex	HIV 감염, AIDS, ARC
잘시타빈	Hoffmann-LaRoche	HIV 감염, AIDS, ARC, AZT 와 병용
지도부딘; AZT	Glaxo Wellcome	HIV 감염, AIDS, ARC, 카포시 육종, 기타 요법과 병용
테노포버 디소프록실, 푸마레이트 염(VIREAD®)	Gilead	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
EMTRIVA® (엠티리시타빈) (FTC)	Gilead	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)

[0315]

COMBIVIR®	GSK	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
아바카버 숙시네이트 (또는 ZIAGEN®)	GSK	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
REYATAZ® (또는 아타자나버)	Bristol-Myers Squibb	HIV 감염 AIDS, 프로테아제 억제제
FUZEON® (엔푸버티드 또는 T-20)	Roche / Trimeris	HIV 감염 AIDS, 바이러스 융합 억제제
LEXIVA® (또는 포삼프레나버 칼슘)	GSK/Vertex	HIV 감염 AIDS, 바이러스 프로테아제 억제제
SELZENTRY™ 마라비록; (UK 427857)	Pfizer	HIV 감염 AIDS, (CCR5 길항제, 개발중)
TRIZIVIR®	GSK	HIV 감염 AIDS, (3 개의 약물 조합물)

[0316]

Sch-417690 (비크리비록)	Schering-Plough	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발중)
TAK-652	Takeda	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발중)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발중)
인테그라제 억제제 MK-0518 랄테그라버	Merck	HIV 감염 AIDs
TRUVADA [®]	Gilead	테노포버 디소프록실 푸마레이트 염 (VIREAD [®]) 및 EMTRIVA [®] (엠트리시타빈)의 조합물
인테그라제 억제제 GS917/JTK-303 엘비테그라버	Gilead/Japan Tobacco	HIV 감염 AIDs 개발중
삼중 약물 조합물 ATRIPLA [®]	Gilead/Bristol-Myers Squibb	테노포버 디소프록실 푸마레이트 염 (VIREAD [®]), EMTRIVA [®] (엠트리시타빈), 및 SUSTIVA [®] (에파비렌즈)의 조합물
FESTINAVIR [®]	Oncolys BioPharma	HIV 감염 AIDs 개발중
CMX-157 뉴클레오티드 테노포버의 지질 컨쥬게이트	Chimerix	HIV 감염 AIDs
GSK1349572 인테그라제 억제제 TIVICAY [®] 돌루테그라버	GSK	HIV 감염 AIDs

[0317]

[0318]

[0319]

면역조절물질

약물명	제조업체	적응증
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
브로피리민	Pharmacia Upjohn	진행된 AIDS
아세만난	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS, 카포시 육종
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	CD4+ 세포와 HIV 융합 차단
감마 인터페론	Genentech	ARC, w/TNF (종양 괴사 인자)와 병용
과립구	Genetics Institute	AIDS
대식세포 집락	Sandoz	
자극 인자		

[0320]

과립구	Hoechst-Roussel	AIDS
-----	-----------------	------

대식세포 집락 자극 인자	Immunex	
과립구 대식세포 집락 자극 인자	Schering-Plough	AIDS, w/AZT 와 병용
HIV 코어 입자 면역자극제	Rorer	혈청반응양성 HIV
IL-2 인터루킨-2	Cetus	AIDS, w/AZT 와 병용
IL-2 인터루킨-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS, ARC, HIV, w/AZT 와 병용
IL-2 인터루킨-2 (알데스류킨)	Chiron	AIDS, CD4 세포 수의 증가
면역 글로불린 정맥내 (인간)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	소아 AIDS, w/AZT 와 병용

[0321]

IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL
이뮤티울 디에틸 디티오 카르바메이트	Merieux Institute	AIDS, ARC
알파-2 인터페론	Schering Plough	카포시 육종 w/AZT, AIDS
메티오닌- 엔케팔린	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP-PE 뮤라밀-트리펩티드	Ciba-Geigy Corp.	카포시 육종
과립구 집락 자극 인자	Amgen	AIDS, w/AZT 와 병용
레문	Immune Response Corp.	면역요법
rCD4	Genentech	AIDS, ARC

[0322]

재조합

가용성 인간 CD4

rCD4-IgG

AIDS, ARC

하이브리드

재조합

Biogen

AIDS, ARC

가용성 인간 CD4

인터페론

Hoffman-La Roche

카포시 육종

Alfa 2a

AIDS, ARC,

w/AZT 와 병용

SK&F106528

Smith Kline

HIV 감염

가용성 T4

티모펜틴

Immunobiology
Research Institute
(Annandale, NJ)

HIV 감염

중양 괴사

Genentech

ARC,

인자; TNF

w/감마 인터페론과 병용

[0323]

[0324]

항감염제

약물명	제조사	적응증
클린다마이신과 프리마퀸	Pharmacia Upjohn	PCP
플루코나졸	Pfizer	크립토코커스 수막염, 칸디다증
파스틸(Pastille) 니스타틴 파스틸	Squibb Corp.	구강 칸디다증의 예방
오르니달 에플로르니틴	Merrell Dow	PCP
펜타미딘 이세티오네이트 (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP 치료
트리메토프림		항박테리아
트리메토프림/설파		항박테리아
피리트렉심	Burroughs Wellcome	PCP 치료

[0325]

흡입용 펜타미딘 이세티오네이트	Fisons Corporation	PCP 예방
스피라마이신	Rhone-Poulenc	크립토포리디움 설사
인트라코나졸- R51211	Janssen-Pharm.	히스토플라스마증; 크립토포커스 수막염
트리메트렉세이트	Warner-Lambert	PCP
다우노루비신	NeXstar, Sequus	카포시 육종
재조합 인간 에리트로포이어틴	Ortho Pharm. Corp.	AZT 요법과 관련된 중증 빈혈
재조합 인간 성장 호르몬	Serono	AIDS-관련 소모, 약액질
메게스트롤 아세테이트	Bristol-Myers Squibb	W/AIDS 관련 식욕부진의 치료
테스토스테론	Alza, Smith Kline	AIDS-관련 소모

[0326]

전체 장관	Norwich Eaton	AIDS 관련
영양	Pharmaceuticals	설사 및 흡수장애

[0327]

[0328]

합성 방법

[0329]

본 발명의 화합물은 하기 반응식의 것들을 포함하고, 특정 구현예 섹션 내에 있는 당 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 합성 반응식에 제시된 구조 넘버링 및 변수 넘버링은 청구항 또는 명세서의 나머지에서의 구조 또는 변수 넘버링과 구별되며, 이와 혼동되어선 안 된다. 반응식 내의 변수는 단지 본 발명의 화합물의 일부를 제조하는 방법을 예시하는 것을 의미한다. 본 개시는 전술한 예시적 실시예에 제한되지 않으며, 상기 실시예는 모든 면에서 예시적이고 제한적이지 않은 것으로 간주되어야 하고, 전술한 실시예가 아니라 첨부된 청구항을 참조하며, 따라서 청구항의 의미 및 균등 범위 내에 있는 모든 변화가 포함되는 것으로 의도된다.

[0330]

반응식 및 실시예에서 사용되는 약어는 일반적으로 당 분야에서 사용되는 관례를 따른다. 본 명세서 및 실시예에서 사용되는 화학 약어는 다음과 같이 정의된다: "KHMS"는 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드이고; "DMF"는 N,N-디메틸포름아미드이고; "HATU"는 O-(t-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이고; "MeOH"는 메탄올이고; "Ar"은 아릴이고; "TFA"는 트리플루오로아세트산이고; "DMSO"는 디메틸설폭사이드이고; "h"는 시간이고; "rt"는 실온 또는 체류 시간(문맥이 지정함)이고; "min"은 분이고; "EtOAc"는 에틸 아세테이트이고; "THF"는 테트라하이드로푸란이고; "Et₂O"는 디에틸 에테르이고; "DMAP"는 4-디메틸아미노피리딘이고; "DCE"는 1,2-디클로로에탄이고; "ACN"은 아세토니트릴이고; "DME"는 1,2-디메톡시에탄이고; "HOBt"는 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트이고; "DIEA"는 디이소프로필에틸아민이다.

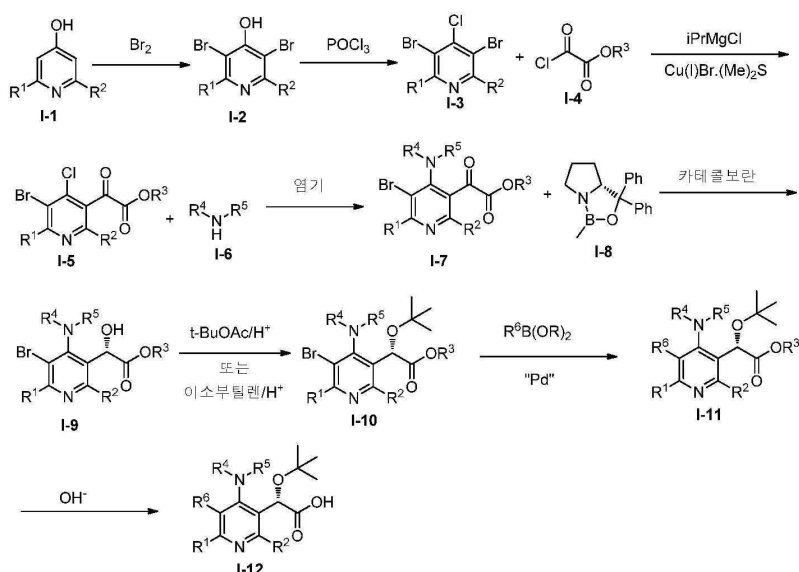
[0331]

본원에서 사용되는 특정한 다른 약어는 다음과 같이 정의된다: "1 x"는 1회이고, "2 x"는 2회이고, "3 x"는 3회이고, "°C"는 섭씨 온도이고; "eq"는 당량 또는 당량들이고; "g"는 그램 또는 그램들이고, "mg"은 밀리그램 또는 밀리그램들이고, "L"은 리터 또는 리터들이고, "mL"는 밀리리터 또는 밀리리터들이고, "μL"는 마이크로리터 또는 마이크로리터들이고, "N"은 노말이고, "M"은 몰이고, "mmol"은 밀리몰 또는 밀리몰들이고, "atm"은 대기이

고, "psi"는 제곱 인치 당 파운드이고, "conc."는 농축물이고, "sat" 또는 "sat'd"는 포화이고, "MW"는 분자량이고, "mp"는 융점이고, "ee"는 거울상 초과량이고, "MS" 또는 "Mass Spec"은 질량분광법이고, "ESI"는 전기분무 이온화 질량분광법이고, "HR"은 고해상도이고, "HRMS"는 고해상도 질량분광법이고, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량분광법이고, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피이고, "RP HPLC"는 역상 HPLC이고, "TLC" 또는 "tlc"는 박층 크로마토그래피이고, "NMR"은 핵 자기 공명 분광법이고, "¹H"는 양성자이고, "δ"는 델타이고, "s"는 싱글렛(singlet)이고, "d"는 더블렛(doublet)이고, "t"는 트리플렛(triplet)이고, "q"는 쿼텟(quartet)이고, "m"은 멀티플렛(multiplet)이고, "br"은 브로드(broad)이고, "Hz"는 헤르츠이고, "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z"는 당업자에게 친숙한 입체화학적 명칭이다.

[0332] 본 발명의 일부 화합물은 반응식 I에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다.

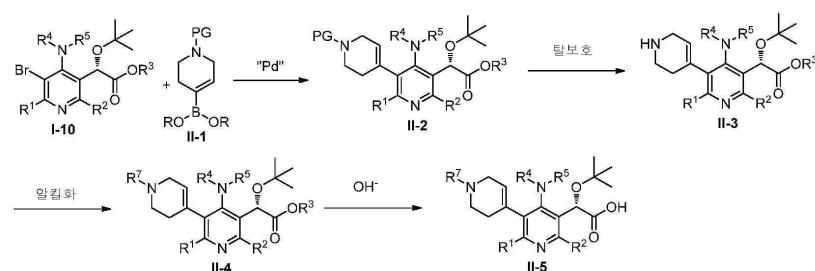
[0333] 반응식 I



[0334]

[0335] 본 발명의 일부 화합물은 반응식 II에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0336] 반응식 II



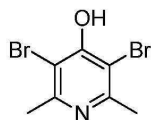
[0337]

[0338] 본원에 기재된 화합물은 기재된 적절한 용매 시스템을 이용한 실리카 겔 컬럼 상에서의 정상상 컬럼 크로마토그래피에 의해 당업자에게 널리 공지된 방법에 의해 정제되었다. 본 실험 섹션에서 언급된 분취용 HPLC 정제는 다음과 같은 이동상을 이용하여 SunfirePrep C18 ODB 컬럼(5 μm; 19 또는 30 X 100 mm) 또는 Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm; 19 X 200 또는 30 X 100 mm) 또는 Water Atlantis (5 μm; 19 또는 30 X 100 mm) 상에서의 구배 용리로 수행되었다: 이동상 A: 10 mM NH₄OAc를 갖는 9:1의 H₂O/아세트니트릴 및 이동상 B: A:10 mM NH₄OAc를 갖는 9:1의 아세트니트릴/H₂O; 또는 이동상 A: 0.1% TFA를 갖는 9:1의 H₂O/아세트니트릴 및 이동상 B: A: 0.1% TFA를 갖는 9:1의 아세트니트릴/H₂O; 또는 이동상 A: 20 mM NH₄OAc를 갖는 물/MeOH(9:1) 및 이동상 B: 20 mM NH₄OAc를 갖는 95:5의 MeOH/H₂O 또는 이동상 A: 0.1% TFA를 갖는 물/MeOH(9:1) 및 이동상 B: 0.1% TFA를 갖는 95:5 MeOH/H₂O 또는 이동상 A: 5:95 10-mM 암모늄 아세테이트를 갖는 5:95 아세트니트릴:물; 이동상 B: 10-mM

암모늄 아세테이트를 갖는 95:5 아세토니트릴:물.

[0339] 모든 액체 크로마토그래피(LC) 데이터는 SPD-10AV 또는 SPD-20A UV-Vis 검출기를 사용하여 Shimadzu LC-10AS 또는 LC-20AS 액체 크로마토그래프 상에 기록하고, Mass Spectrometry(MS) 데이터는 전기분사 모드의 LC에 대한 Micromass Platform을 사용하여 결정하였다.

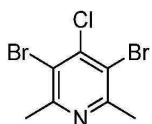
[0340] 분취용 HPLC에 의해 정제된 화합물을 메탄올(1.2mL) 또는 DMF에서 희석하고, Shimadzu LC-8A 또는 LC-10A 자동화된 분취용 HPLC 시스템을 사용하여 정제하였다.



[0341]

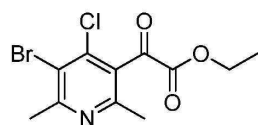
[0342] 3,5-디브로모-2,6-디메틸피리딘-4-올: 기계 교반기, 투입 깔때기 및 응축기가 장착된 3-넥 R.B-플라스크에 2,6-디메틸피리딘-4-올(100 g, 812 mmol), CH₂Cl₂(1000 mL) 및 MeOH(120 mL)를 충전시켰다. 생성된 연한 갈색 또는 황갈색 용액에 3차-BuNH₂(176 mL, 1665 mmol)를 첨가하고, 5-10℃(얼음-물)에서 유지되는 배쓰에서 냉각시키고, 70분에 걸쳐 Br₂(84 mL, 1624 mmol)를 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 저온 배쓰를 제거하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이후, 연한 오렌지색 슬러리를 여과시키고, 필터 케이크를 에테르(250 mL)로 세척하고, 건조시켜, 백색 고체로서 3,5-디브로모-2,6-디메틸피리딘-4-올, 하이드로브로마이드(280.75 g, 776 mmol, 96% 수율)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (br. s., 1H), 2.41 (s, 6H). LCMS (M+H) = 281.9.

[0343] 대안적 절차: 브롬(72.8 mL, 1.4 mol)을 디클로로메탄(1 L) 및 메탄올(100 mL) 중 2,6-디메틸피리딘-4-올(87 g, 706 mmol) 및 4-메틸모르폴린(156 mL, 1.4 mol)의 기계적으로 교반된 저온(얼음-물 배쓰) 용액에 60분에 걸쳐 투입 깔때기를 통해 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의한 모니터링을 기초로 하여 추가 브롬(약 15 mL)을 첨가하였다. 생성물을 여과시키고, 에테르로 세척하고, 진공하에서 건조시켜, 3,5-디브로모-2,6-디메틸피리딘-4-올(176.8 g, 88%)을 제공하였다.



[0344]

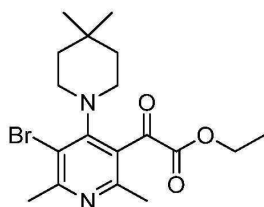
[0345] 3,5-디브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘: 트리에틸아민(28.8 mL, 206 mmol)을 클로로포름(450 mL) 중 3,5-디브로모-2,6-디메틸피리딘-4-올(58 g, 206 mmol) 및 포스포러스 옥시클로라이드(57.7 mL, 619 mmol)의 질소 퍼징된 용액에 첨가하고, 실온에서 1시간, 그 후 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 가열로부터 분리시키고, 하우스 진공(house vacuum), 그 후 고진공 하에서 즉시 농축시켰다. 외형은 크림색 고체였고, 이를 톨루엔(2x100 mL)과 공비시키고, 10분 동안 얼음(200 g)을 처리하고, NaHCO₃(분말), 및 1N NaOH 용액으로 조심스럽게 중화시키고, DCM(2 X 400 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조(MgSO₄)시키고, 농축시키고, 베이지색 고체를 획득하였고, 이를 헥산으로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜, 3,5-디브로모-4-클로로-2,6-디메틸-피리딘 52.74 g(85.1%)을 제공하였다. 헥산의 농축으로 3.5 g의 덜 순수한 생성물을 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.59 (s, 6H). LCMS (M+H) = 300.0.



[0346]

[0347] 에틸 2-(5-브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트: 5분에 걸쳐 -30℃에서 THF(50 mL) 중 3,5-디브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘(14.94 g, 49.9 mmol) 및 Cu(I)BrMe₂S(0.513 g, 2.495 mmol)의 교반된 혼합물에 2M iPrMgCl/THF(26.2 mL, 52.4 mmol)를 적가하였다. 이후, 생성된 슬러리를 30분에 걸쳐 -10℃로 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. 균질한 갈색 반응 혼합물을 -30℃에서 유지된 THF(50 mL) 중 에틸 2-클로로-

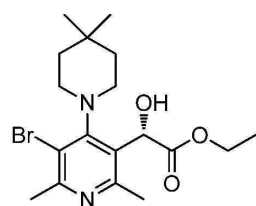
2-옥소아세테이트(6.14 ml, 54.9 mmol, 용액을 통해 N2를 버블링시킴으로써 5분 동안 탈기됨)의 용액으로 캐놀라를 통해 신속하게 옮겼다. 생성된 반응 혼합물을 0℃로 가온시키면서 교반(1.5시간)하였다. 이후, Et₂O(200 mL)에 취하고, 1:1 포화 Na₂CO₃/1M NH₄Cl(3 x 50 mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과시키고, 농축시켜, 갈색 점성 오일을 제공하였다. 2.5, 5 및 7.5% EtOAc/Hex를 이용한 플래시 크로마토그래피로 백색 고체로서 에틸 2-(5-브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(14.37 g, 44.8 mmol, 90% 수율)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.42 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 322.1.



[0348]

[0349]

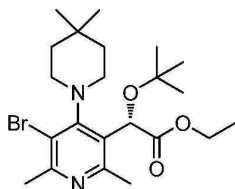
에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트: 실온에서 무수 CH₃CN(40 mL) 중 4,4-디메틸피페리딘(1.245 g, 11.00 mmol) 및 DIEA(3.49 ml, 20.00 mmol)의 용액에 에틸 2-(5-브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(3.21 g, 10 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 미리 가열된 오일 배쓰(80℃)에 넣었다. 22시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 각각 1리터의 2.5, 5, 7.5 및 10% EtOAc/Hex를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(2.846 g, 7.16 mmol, 71.6% 수율)를 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.67-2.75 (br.s., 4H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.38 (t, J=5.6 Hz, 4H), 1.00 (s, 6H). LCMS (M+H) = 399.4.



[0350]

[0351]

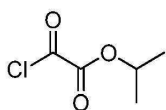
(S)-에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트: -35℃에서 톨루엔(30 mL) 중 에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(2.25 g, 5.66 mmol) 및 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사하이드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤(0.314 g, 1.133 mmol)의 교반된 황색 용액에 10분에 걸쳐 50% 카테콜보란(1.819 ml, 8.49 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 -15℃로 천천히 가온시킨 후, -15℃에서 2시간 동안 방치하였다. 이후, EtOAc(100 mL)로 희석시키고, 강하게 교반하고, 수성층을 분리시킴으로써 포화 Na₂CO₃(4 x 25 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과시키고, 농축시키고, 10, 20 및 25% EtOAc/Hex를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 약 10%의 (S)-에틸 2-(5-브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트로 오염된 원하는 (S)-에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트(2.2596 g, 5.66 mmol, 100% 수율)를 제공하였다. 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.54 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.29 (dq, J=10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.16 (dq, J=10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 2.71 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.71 (td, J=12.7, 4.7 Hz, 1H), 1.62 (td, J=13.0, 4.7 Hz, 1H), 1.42 (dd, J=13.1, 2.2 Hz, 1H), 1.37 (dd, J=12.9, 2.4 Hz, 1H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). LCMS (M+H) = 401.3.



[0352]

[0353]

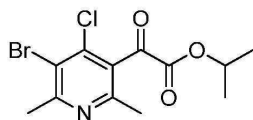
(S)-에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트: CH_2Cl_2 (100 mL) 중 (S)-에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트 (2.45 g, 6.14 mmol) 및 70% HClO_4 (1.054 mL, 12.27 mmol)의 교반된 얼음-냉각된 황색 혼합물을 반응 혼합물을 통해 버블링(10분)시킴으로써 이소부틸렌 가스로 포화시켰다. 2시간 후, 저온 배쓰(bath)를 제거하고, 혼합물 반응 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 이 시점에서의 LCMS는 4:1의 생성물 대 sm을 나타내었다. 따라서, 실온에서 이소부틸렌으로 포화시키고(5분), 추가 24시간 동안 교반하였다. 이후, 포화 Na_2CO_3 (30 mL)로 중화시키고, 유기층을 분리시키고, 수성층을 CH_2Cl_2 (25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과시키고, 농축시키고, 5, 10, 15, 20 및 40% EtOAc/hex를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 (S)-에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (2.3074 g, 5.07 mmol, 83% 수율): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.19 (br. s., 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.04 (dt, $J=2.5, 12.1$ Hz, 1H), 3.51 (dt, $J=2.5, 12.1$ Hz, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 1H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). LCMS (M+H) = 457.4; 및 담황색 페이스트로서 (S)-에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트 (0.3 g, 0.751 mmol, 12.24% 수율)를 제공하였다: LCMS (M+H) = 401.3.



[0354]

[0355]

이소프로필 2-클로로-2-옥소아세테이트: 프로판-2-올 (38.2 mL, 499 mmol)을 냉각되고(0°C), 질소 퍼징된 옥살릴 디클로라이드 (101 g, 799 mmol)의 용액에 15분에 걸쳐 적가하고, 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이후, 환류 응축기를 장착시키고, 약간의 진공을 HCl 가스가 제거될 때까지(HCl 가 NaHCO_3 의 포화 용액에 의해 포집되었음) 약 1시간 동안 적용하였다. 환류 응축기를 제거하고, 플라스크에 쇼트 패스 증류 헤드를 장착시켰다. 파인 시약을 하우스 진공(오일 배쓰가 65°C로 가열됨) 하에 증류에 의해 제거한 후, 온도를 85 내지 95°C로 상승시키고, 생성물을 증류시켜 (주의: ~5 mL의 첫번째 분획을 폐기하였음) 이소프로필 2-클로로-2-옥소아세테이트 52.62 g (70 %)를 제공하였다.

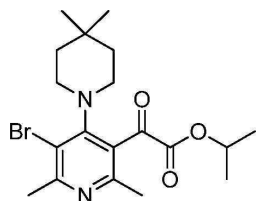


[0356]

[0357]

이소프로필 2-(5-브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트: 2M 이소프로필 마그네슘 클로라이드 (84 mL, 168 mmol)의 용액을 THF (240 mL) 중의 3,5-디브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘 (48 g, 160 mmol) 및 구리(I)브로마이드-디메틸 설페이트 착물 (1.65 g, 8.02 mmol)의 냉각되고(-70°C), 질소 퍼징된 용액에 20분에 걸쳐 적가한 후, 이를 60분에 걸쳐 -10°C로 가온되게 하였다. 반응 혼합물을 캐놀라(cannula)를 통해 -60°C에서 유지된 THF (160 mL) 중의 이소프로필 2-클로로-2-옥소아세테이트 (26.6 g, 176 mmol)를 함유한 1 L RB-플라스크에 옮기고, 반응물을 -10°C로 가온되게 하면서 추가의 2.5시간 교반하였다. 반응물을 에테르 (320 mL) 중의 10% NH_4Cl 용액 (80 mL)의 혼합물로 희석하면서 캔칭시켰다. 유기층을 160 mL의 포화된 NaH_3 /10% NH_4Cl 용액 (1:1), 염수로 세척하고, (Na_2SO_4) 건조시켰다. 미정제 생성물을 330 g ISCO 실리카 겔 카트리지에 충전하고 (DCM 용액), 크로마토그래피 스테이션(chromatography station)을 사용하여 용리되는 구배(5 - 20%

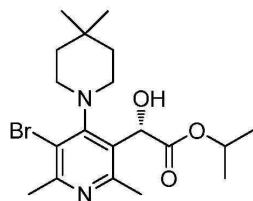
EtOAc/헥산)로 이소프로필 2-(5-브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트 40.38 g(76%)를 공하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.28-5.21 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 6H). LCMS (M+H) = 336.04.



[0358]

[0359]

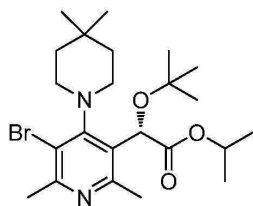
이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트: 무수 아세트니트릴(15 mL) 중의 이소프로필 2-(5-브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(7.2 g, 21.52 mmol) 및 DIEA(4.13 mL, 23.67 mmol)의 교반된 용액에 아세트니트릴(15 mL) 중의 4,4-디메틸피페리딘(2.68 g, 23.67 mmol)을 첨가하였다. 형성된 용액을 75℃에서 예비-가열된 오일 배스에 두었다. 24시간 동안 가열(75-78℃)한 후, 온도를 24시간 동안 85℃로 상승시켰다. 아세트니트릴(3 mL) 중의 또 다른 부분의 DIEA(3.5 mL, 20.04 mmol) 및 4,4-디메틸피페리딘(0.27g, 2.4 mmol)을 첨가하고, 하루 동안 85℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 에테르(100mL)로 희석하고, 물(100 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고, 농축시키고, ISCO 120 g 카트리지(EtOAc/hex: 0 내지 20%)로 정제하여 이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(6.8 g, 16.53 mmol, 77% 수율)를 제공하였다. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5.25 - 5.11 (m, 1H), 3.17 (br. s., 4H), 2.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.42 - 1.37 (m, 10H), 1.00 (s, 6H).). LCMS (M+H) = 413.3.



[0360]

[0361]

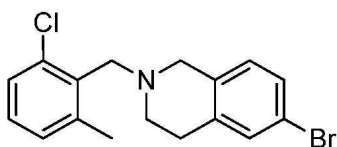
(S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트: 무수 톨루엔(100 mL) 중의 이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(7.7 g, 18.72 mmol) 및 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사하이드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤(7.5 mL, 7.50 mmol)의 황색 용액에 50% 카테콜보란/톨루엔(6 mL, 28.0 mmol)을 5분에 걸쳐 -50℃에서 적가하였다. 이후, 반응 혼합물을 1 h에 걸쳐 -30℃로 서서히 가온시키고, 3일 동안 냉각기(-20℃)에서 방치하였다. 이후, 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL) 및 20 mL의 1M Na_2CO_3 로 희석하고, 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 수성 층을 분리시키고, 유기 층을 매회 15 동안 격렬하게 교반함으로써 포화된 Na_2CO_3 (2 x 25 mL)으로 세척한 후, 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고, 농축시켜 미정제 생성물을 연한 자주색 페이스트로서 제공하고, 이를 0 내지 40% EtOAc/hex를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트(6.7 g, 15.72 mmol, 84% 수율)를 무색의 두꺼운 페이스트로서 제공하였다. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5.85 (d, J=5.7 Hz, 1H), 5.59 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.08 (dt, J=12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.73 (td, J=12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). LCMS (M+H) = 414.6.



[0362]

[0363]

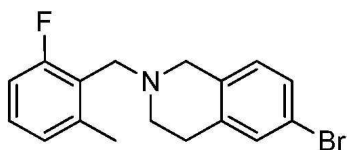
(S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트: 디클로로메탄(400 mL) 중의 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트(6.7 g, 16.21 mmol) 및 70% HClO₄(2.2 mL, 25.6 mmol)의 교반된 빙냉 황색 혼합물을, 반응 혼합물(10 분)을 통한 버블링(bubbling)에 의해 이소부틸렌 가스로 포화시켰다. 반응 혼합물은 탁하였으 며, 밀봉 튜브에 밀봉하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -10℃ 배쓰에서 재냉각시키고, 추가의 이소부틸렌(~15 분)을 버블링시켰다. 반응 혼합물이 이 시점에서 등명한 용액이 되었다. 튜브를 밀봉 하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS가 이 시점에서 불완전한 반응을 나타냈다. 따라서, 반응 혼합 물을 -30℃로 냉각시키고, 이소부텐(~15 분)을 버블링시켰다. 24시간 후, 반응 혼합물을 포화된 Na₂CO₃(20 mL)로 중화시키고, 유기 층을 분리시키고, 수성 층을 CH₂Cl₂(25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 농축시키고, ISCO 120 g 컬럼(EtOAc/hex: 0 내지 40%)에서 정제하여 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트(5.43 g, 9.83 mmol, 60.7% 수율)를 점성 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.26 (br. s., 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.72 - 1.54 (m, 3H), 1.47 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.23 - 1.20 (m, 12H), 1.15 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.09 (br. s., 3H), 1.04 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 471.3.



[0364]

[0365]

6-브로모-2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린: DCM (25 mL) 중의 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (1.25 g, 5.88 mmol)의 용액에 DCM (25 mL) 중의 2-클로로-6-메틸벤즈알데하이드 (1.0 g, 6.5 mmol) 및 아세트산 (0.337 mL, 5.88 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (1.62 g, 7.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16hr 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭시키고 EtOAc 로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 EtOAc로의 재결정화 에 의해 정제하여 6-브로모-2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (1.44 g, 4.11 mmol, 69.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (M+H): 350.00, 352.00. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 - 7.14 (m, 5H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

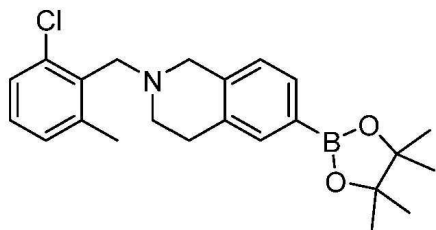


[0366]

[0367]

6-브로모-2-(2-플루오로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린: 본 화합물을 6-브로모-2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린에 대해 상기 기술된 절차에 의해 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 - 7.19 (m, 3H), 7.01 (dd, J=17.4, 7.6 Hz, 3H), 3.63 (d, J=2.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H),

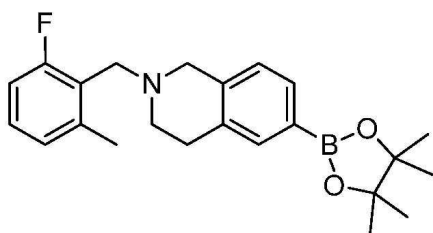
2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). LCMS (M+H) = 336.1



[0368]

[0369]

2-(2-클로로-6-메틸벤질)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린: 6-브로모-2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (1.00 g, 2.85 mmol), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (1.09 g, 4.28 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.209 g, 0.285 mmol) 및 포타슘 아세테이트 (0.840 g, 8.55 mmol)를 밀봉된 보틀에서 디옥산 (10 mL) 중에 합쳤다. 혼합물을 탈기시키고 85°C에서 8hr 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 2-(2-클로로-6-메틸벤질)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (1.05 g, 2.64 mmol, 93% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.34 (s, 12H). LCMS (M+H): 398.05.



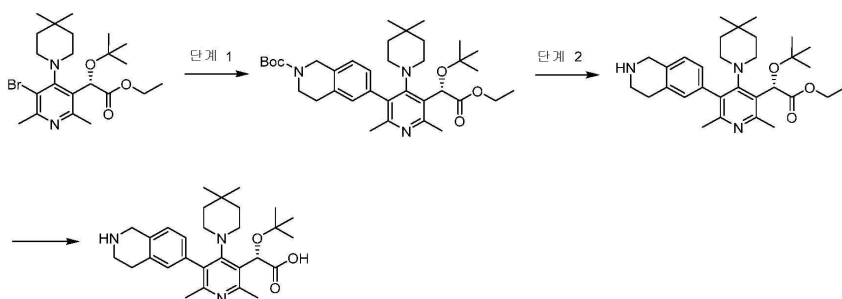
[0370]

[0371]

2-(2-플루오로-6-메틸벤질)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린: 본 화합물은 2-(2-클로로-6-메틸벤질)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린에 대해 상기 기술된 절차에 따라 6-브로모-2-(2-플루오로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하여 제조하였다. LCMS (M+H) = 382.2.

[0372]

(S)-에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트로부터의 중간체 (S)-에틸 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세테이트 및 (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산의 제조:



[0373]

[0374]

단계 1: 1,4-디옥산 (25 mL) 및 물 (5 mL) 중의 (S)-에틸 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (500 mg), (2-(3차-부톡시카르보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)보론산 (365 mg) 및 Cs₂CO₃ (715 mg)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₄ (127 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 플러싱시키고 그 후, 3시간 동안 85°C에서 가열하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 이어서 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합치고 염수로 세척하고 진공하에 농축하여 (S)-3차-부틸 6-(5-(1-(3차-부톡시)-

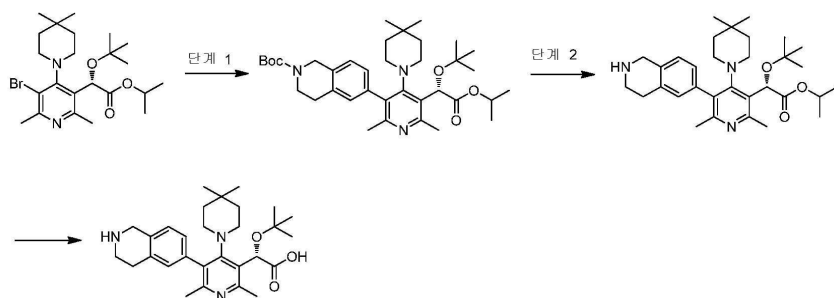
2-에톡시-2-옥소에틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-

2(1H)-카르복실레이트의 미정제물을 제공하고 이를 그대로 사용하였다. LCMS: MS (M+H)⁺ 이론치. 608.4; 실측치. 608.5.

[0375] 단계 2: CH₂Cl₂ (20 mL) 중의 (S)-3차-부틸 6-(5-(1-(3차-부톡시)-2-에톡시-2-옥소에틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (200 mg)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 모든 용매를 진공하에 제거하여 미정제 (S)-에틸 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세테이트를 제공하고 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: MS (M+H)⁺ 이론치. 508.4; 실측치. 508.3.

[0376] 단계 3: MeOH (1 mL) 및 THF (1 mL) 중의 (S)-에틸 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세테이트 (10 mg)의 용액에 소듐 하이드록사이드 (0.158 mL, 1N)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl에 의해 pH 약 4로 산성화시켰다. 모든 용매를 진공하에 제거하여 잔류물을 제공하고 분취용 HPLC 시스템에 의해 정제하였다. LCMS: MS (M+H)⁺ 이론치 480.3; 실측치 480.3.

[0377] (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트로부터 중간체 (S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세테이트 및 (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산의 제조:



[0378]

[0379] 단계 1: 1,4-디옥산 (40 mL) 및 물 (8 mL) 중의 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (1.1 g), (2-(3차-부톡시카르보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)보론산 (0.649 g) 및 Cs₂CO₃ (1.527 g)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₄ (0.271 g)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 플라싱시키고, 이어서 85℃에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 이어서 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합치고 염수로 세척하고 진공하에 농축하여 잔류물을 제공하고 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/EtOAc = 10:1 내지 3:1)에 의해 정제하여 (S)-3차-부틸 6-(5-(1-(3차-부톡시)-2-이소프로폭시-2-옥소에틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 제공하였다. LCMS: MS (M+H)⁺ 이론치. 622.4; 실측치. 622.4.

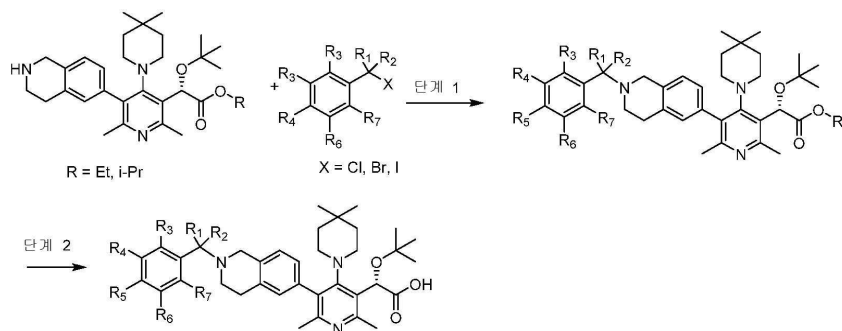
[0380] 단계 2: CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 (S)-3차-부틸 6-(5-(1-(3차-부톡시)-2-이소프로폭시-2-옥소에틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (420 mg)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 모든 용매를 진공하에 제거하여 (S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세테이트를 제공하고 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: MS (M+H)⁺ 이론치. 522.4; 실측치 522.3.

[0381] 단계 3: 에탄올 (4 mL) 중의 (S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세테이트 (50 mg)의 용액에 KOH (43.0 mg) 및 물 (0.4 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 1N HCl에 의해 pH = 4로 산성화시켰다. 모든 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: MS (M+H)⁺ 이론치

480.3; 실측치 480.2.

[0382]

(S)-에틸 또는 (S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세테이트로부터의 클레임 I의 제조를 위한 일반적 절차 A:



[0383]

[0384]

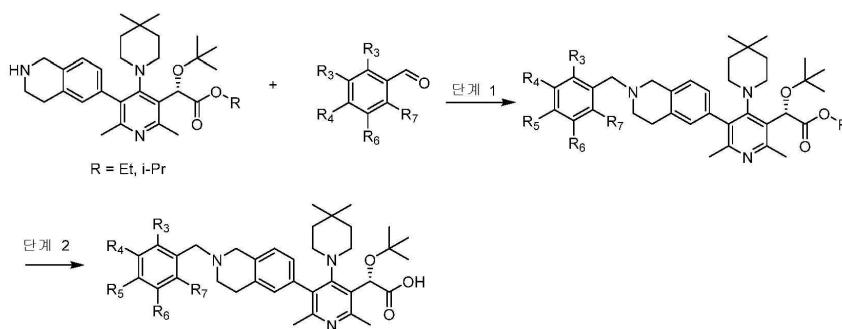
단계 1: Na_2CO_3 또는 K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3 또는 NaH (1 - 20 당량)를 아세토니트릴 또는 THF 또는 DMF 또는 디옥산 중의 (S)-에틸 또는 (S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세테이트 (1 당량) 및 일렉트로필 (1 - 20 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응을 실온에서 또는 증가된 온도 (150°C 이하)에서 소정의 시간 (10분 내지 72시간)동안 수행하였다. 진공하에 용매의 제거 후, 잔류물을 그대로 사용하거나 분취용 HPLC 시스템에 의해 정제하였다.

[0385]

단계 2: MeOH 또는 EtOH 및 THF (부피 비율 20:1 내지 1:20) 중의 단계 1(1 당량)로부터의 생성물의 용액에 NaOH 또는 KOH (1 내지 100 당량)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 또는 증가된 온도 (150°C 이하)에서 소정의 시간 (10분 내지 72시간) 동안 수행하였다. 혼합물을 1N HCl에 의해 약 pH 4로 산성화시켰다. 진공하에 용매를 제거하여 잔류물을 제공하고 이를 분취용 HPLC 시스템에 의해 정제하였다.

[0386]

(S)-에틸 또는 (S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세테이트로부터 클레임 I의 제조를 위한 일반적 절차 B:



[0387]

[0388]

단계 1: DMF 중의 (S)-에틸 또는 (S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세테이트 (1 당량) 및 알데하이드 (1 - 10 당량)의 용액을 실온에서 2-24시간 동안 교반시킨 후, NaCNBH_3 (1 - 20 당량) 및 AcOH (1 - 200 당량)를 첨가하였다. 반응을 실온 또는 증가된 온도 (150°C 이하)에서 소정의 시간(10분 내지 72시간) 동안 수행하였다. 반응을 물로 키텔시킨 후, 이를 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 물, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 그대로 사용하거나 분취용 HPLC 시스템에 의해 정제하였다.

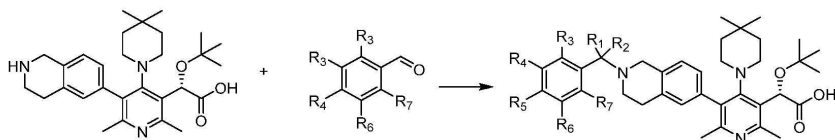
[0389]

단계 2: MeOH 또는 EtOH 및 THF (부피 비율 20:1 내지 1:20) 중의 단계 1(1 당량)로부터의 생성물 용액에 NaOH 또는 KOH (1 내지 100 당량)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 또는 증가된 온도 (150°C 이하)에서 소정의 시간 (10분 내지 72시간) 동안 수행하였다. 혼합물을 1N HCl에 의해 약 pH 4로 산성화시켰다. 진공하에 용매를 제거하여 잔류물을 제공하고 이를 분취용 HPLC 시스템에 의해 정제하였다.

[0390]

(S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)

피리딘-3-일)아세트산으로부터의 클레임 I의 제조를 위한 일반적 절차 C:



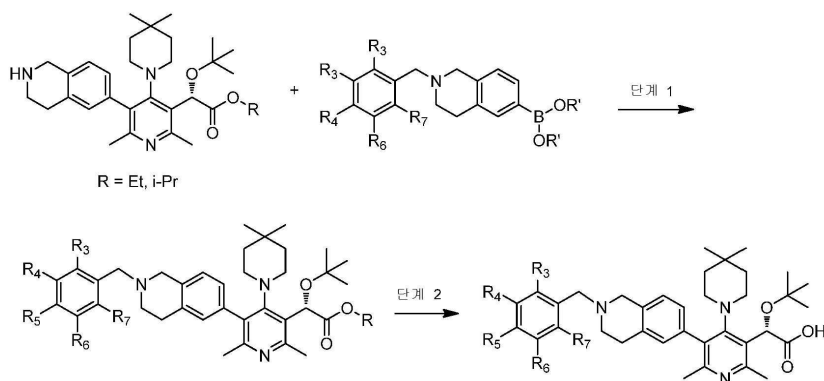
[0391]

[0392]

DMF 중의 (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산 (1 당량) 및 알데하이드 (1 - 10 당량)의 용액을 실온에서 2-24시간 동안 교반시킨 후, NaCNBH₃ (1 - 20 당량) 및 AcOH (1 - 200 당량)을 첨가하였다. 반응을 실온 또는 증가된 온도(150℃ 이하)에서 소정의 시간(10분 내지 72시간) 동안 수행하였다. 반응을 물로 켄칭시킨 후, 이를 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 그대로 사용하거나 분취용 HPLC 시스템에 의해 정제하였다.

[0393]

(S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산으로부터의 클레임 I의 제조를 위한 일반적 절차 D:



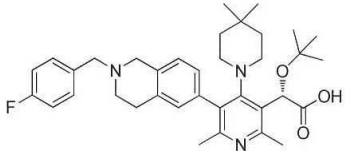
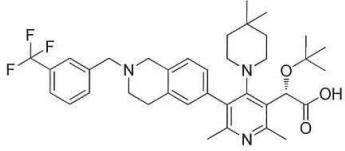
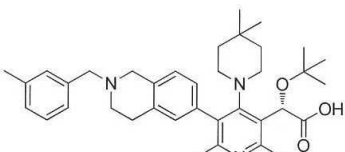
[0394]

[0395]

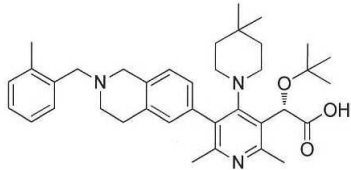
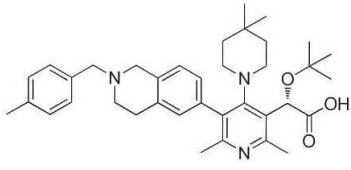
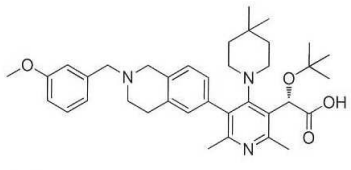
단계 1: 1,4-디옥산/물 중의 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (1 당량), 2-(아릴알킬)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (1 내지 5 당량) 및 세슘 카보네이트 (2 내지 10 당량)의 혼합물에 Pd(Ph₃P)₄ (0.1 내지 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 플러싱시키고 그 후, 반응이 완료될 때까지 (1 내지 24h) 90℃에서 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고 이어서 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합치고 염수로 세척하고 농축하여 잔류물을 제공하고, 이를 실리카겔 컬럼 (EtOAc/Hex; 구배 용리)에 의해 정제하여 (S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(아릴알킬)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세테이트를 제공하였다.

[0396]

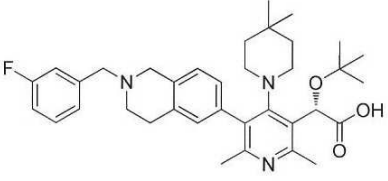
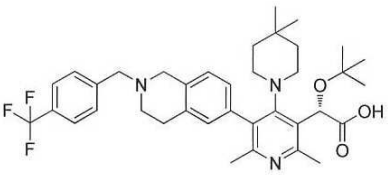
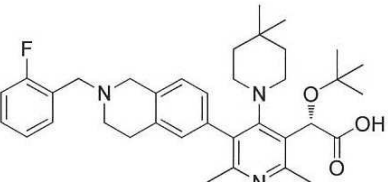
단계 2: MeOH 또는 EtOH 및 THF (부피 비 20:1 내지 1:20) 중의 단계 1(1 당량)로부터의 생성물 용액에 NaOH 또는 KOH (1 내지 100 당량)을 첨가하였다. 반응을 실온 또는 증가된 온도(150℃ 이하)에서 소정의 시간(10분 내지 72시간) 동안 수행하였다. 혼합물을 1N HCl에 의해 약 pH 4로 산성화시켰다. 진공하에 용매를 제거하여 잔류물을 제공하고 이를 분취용 HPLC 시스템에 의해 정제하였다.

화합물	명칭 이용된 일반적 방법 구조	LCMS (M+H) ⁺
1	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 588.7</p>	
2	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 638.8</p>	
3	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 584.8</p>	

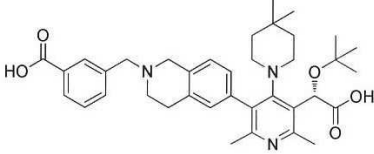
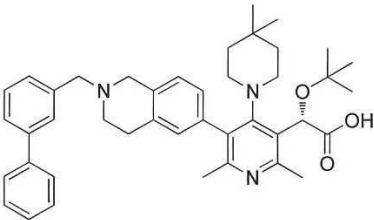
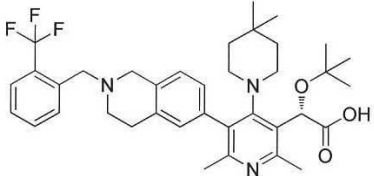
[0397]

4	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 584.2</p>
5	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 584.4</p>
6	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 600.3</p>

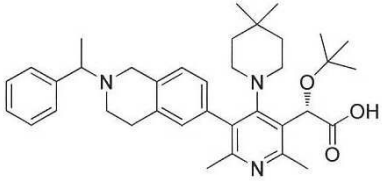
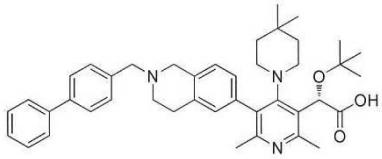
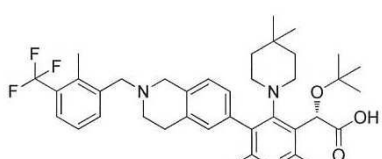
[0398]

7	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 588.2</p>
8	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 638.4</p>
9	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 588.8</p>

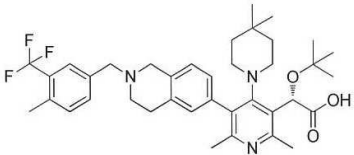
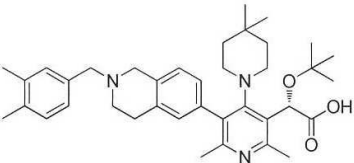
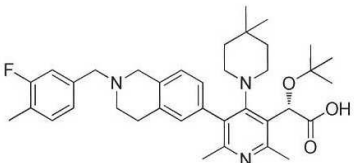
[0399]

10	<p>(S)-3-((6-(5-(3 차-부톡시(카르복시)메틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤조산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 614.2</p>
11	<p>(S)-2-(5-(2-([1,1'-바이페닐]-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3 차-부톡시)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 646.4</p>
12	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 638.3</p>

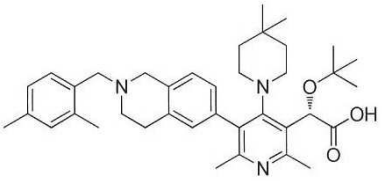
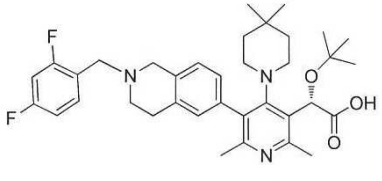
[0400]

13	<p>(2S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(1-페닐에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 584.3</p>
14	<p>(S)-2-(5-(2-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3 차-부톡시)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 646.4</p>
15	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 652.1</p>

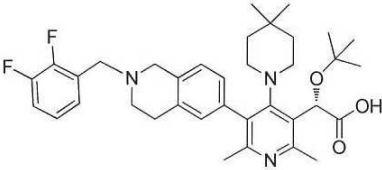
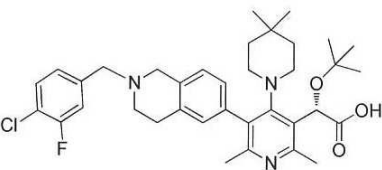
[0401]

16	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 652.1</p>
17	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 598.1</p>
18	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-4-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 602.3</p>

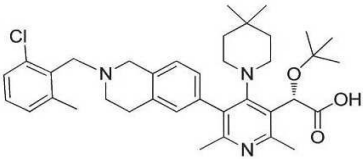
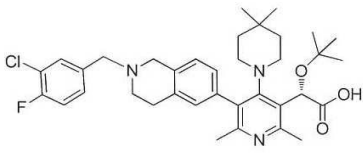
[0402]

19	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 598.5</p>
20	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.23 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.82 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.64 (br. s., 2H), 3.32 (br. s., 1H), 2.89 (s, 1H), 2.83 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.09 - 2.04 (m, 3H), 1.90 (s, 6H), 1.11 (s, 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.60 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 606.3</p>

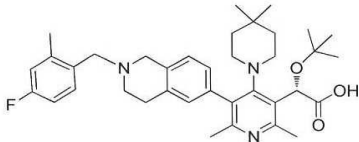
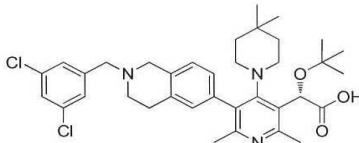
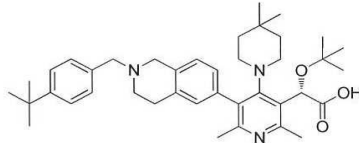
[0403]

21	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.79 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 6H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.90 (s, 5H), 1.11 (s, 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.60 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 606.3</p>
22	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 622.3</p>

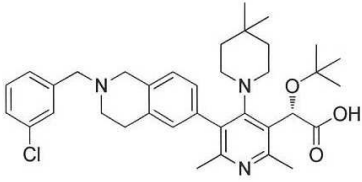
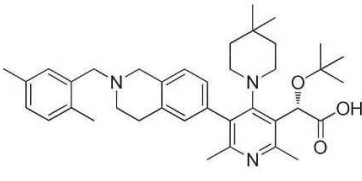
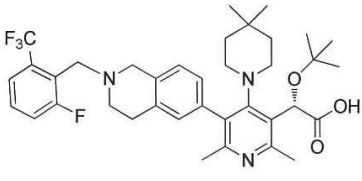
[0404]

23	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C, D: ^1H NMR (500MHz, METHANOL-d_4) δ 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.07 (m, 4H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 5.60 - 5.41 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.80 (s, $J=15.1$ Hz, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.81 - 2.60 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.35 (br. s., 4H), 1.20 (s, 9H), 0.85 (s, 6H). LCMS (M + H) = 618.3</p>
24	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-4-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.15 - 7.02 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 5.82 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 2.91 - 2.66 (m, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 3H), 1.90 (s, 4H), 1.11 (s, 9H), 0.85 (br. s., 3H), 0.61 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 622.3</p>

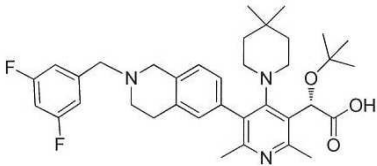
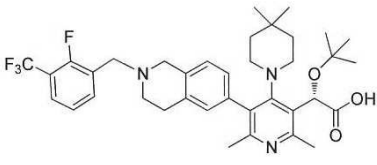
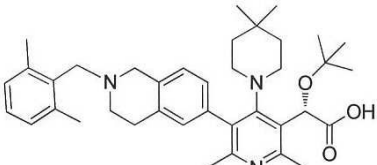
[0405]

25	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 4H), 6.85 (br. s., 1H), 5.77 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.59 (br. s., 4H), 2.90 - 2.66 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (br. s., 3H), 2.12 - 2.03 (m, 3H), 1.90 (s, 7H), 1.10 (br. s., 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.59 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 602.4</p>
26	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3,5-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 638.4</p>
27	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-(3 차-부틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 626.5</p>

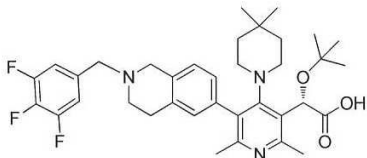
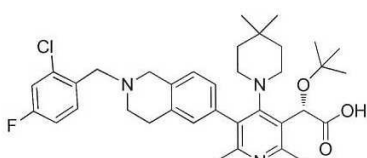
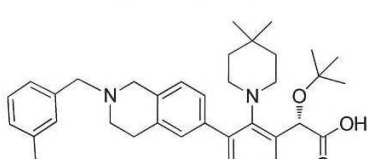
[0406]

28	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 604.4</p>
29	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,5-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 598.4</p>
30	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 656.5</p>

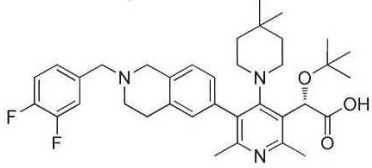
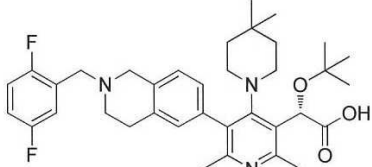
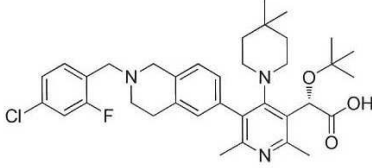
[0407]

31	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3,5-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 606.3</p>
32	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>
33	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 598.4</p>

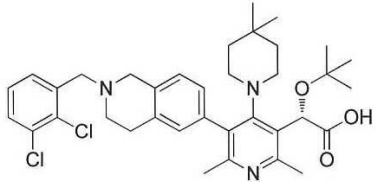
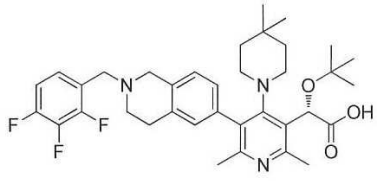
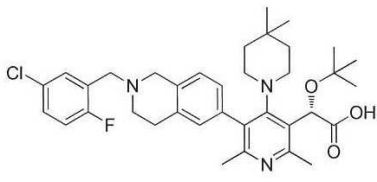
[0408]

34	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3,4,5-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A, C: LCMS (M + H) = 624.3</p>
35	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-4-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 622.0</p>
36	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-이소프로필벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 612.5</p>

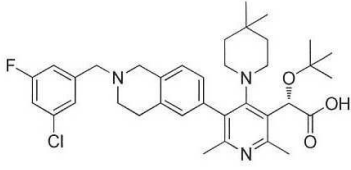
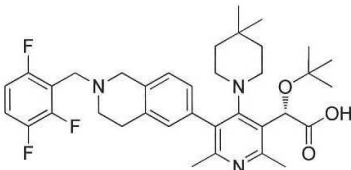
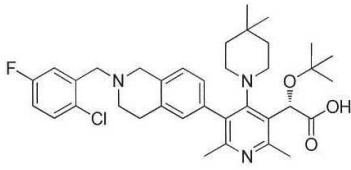
[0409]

37	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 606.5</p>
38	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,5-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 606.5</p>
39	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 622.4</p>

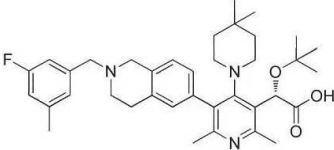
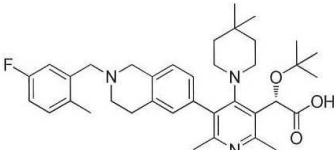
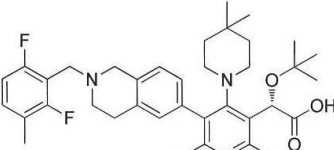
[0410]

40	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 638.3</p>
41	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,3,4-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A, C: LCMS (M + H) = 624.3</p>
42	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(5-클로로-2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 622.3</p>

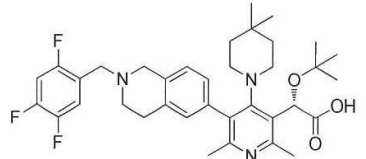
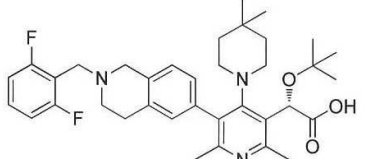
[0411]

43	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-5-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 622.4</p>
44	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,3,6-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 624.5</p>
45	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-5-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 622.4</p>

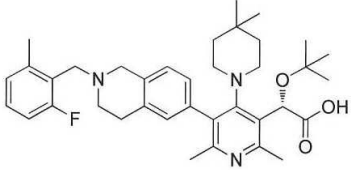
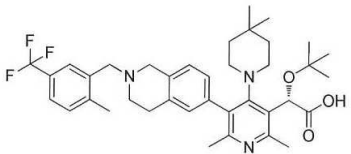
[0412]

46	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-5-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 602.5</p>
47	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 602.5</p>
48	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디플루오로-3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 620.5</p>

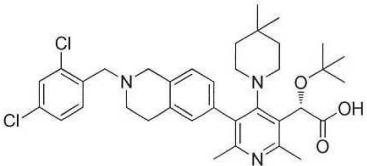
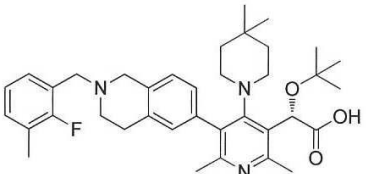
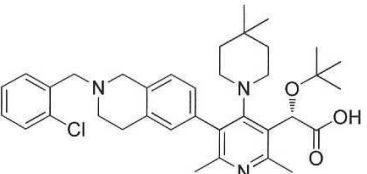
[0413]

49	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,4,5-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 624.4</p>
50	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 606.5</p>

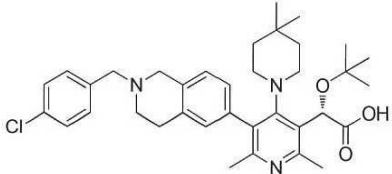
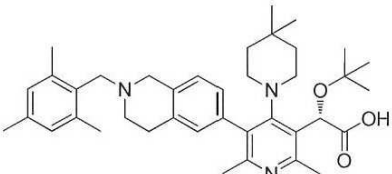
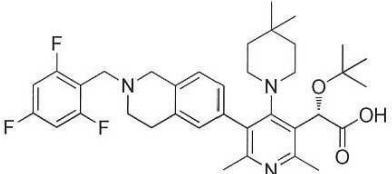
[0414]

51	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A, D: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 5.96 (br. s., 1H), 4.94 (td, $J=6.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.68 (br. s., 2H), 3.64 (br. s., 2H), 2.88 - 2.67 (m, 6H), 2.44 - 2.39 (m, 6H), 2.10 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.82 (t, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.25 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.17 (dd, $J=6.2, 1.3$ Hz, 4H), 1.15 - 1.09 (m, 14H), 0.84 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS (M+H) = 644.3. LCMS (M + H) = 602.5</p>
52	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-메틸-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 652.5</p>

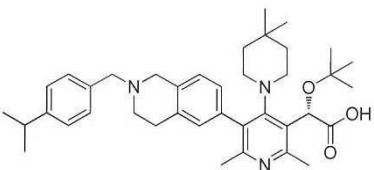
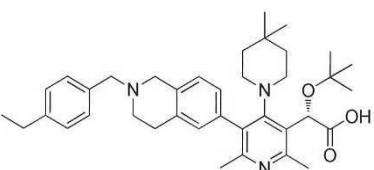
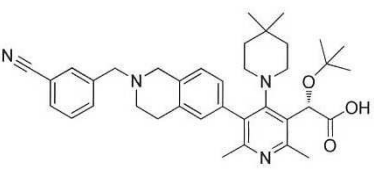
[0415]

53	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 638.4</p>
54	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 602.5</p>
55	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 604.5</p>

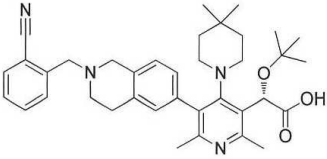
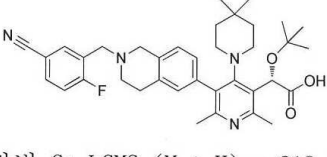
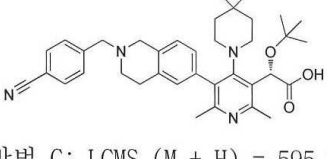
[0416]

56	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 604.4</p>
57	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,4,6-트리메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 612.5</p>
58	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 624.5</p>

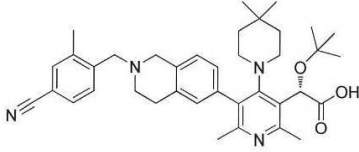
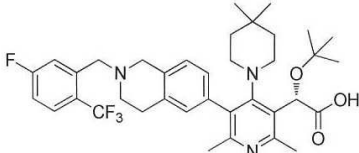
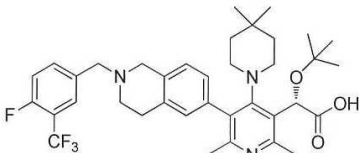
[0417]

59	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-이소프로필벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 612.6</p>
60	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-에틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 598.2</p>
61	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-시아노벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 595.3</p>

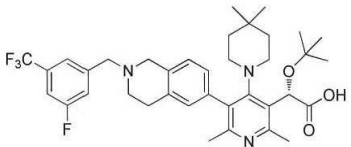
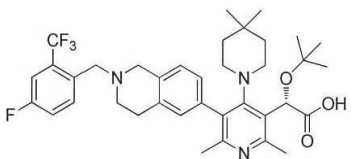
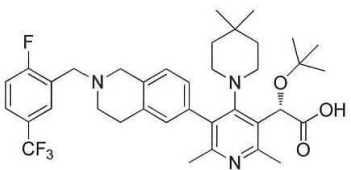
[0418]

62	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2-시아노벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 595.3</p>
63	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(5-시아노-2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 613.3</p>
64	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-시아노벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 595.3</p>

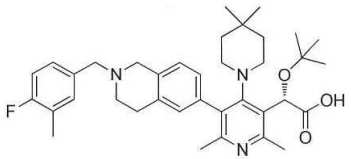
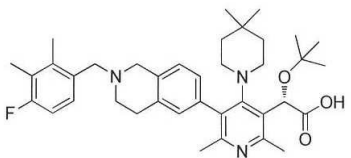
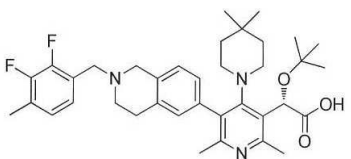
[0419]

65	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-시아노-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 609.3</p>
66	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>
67	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>

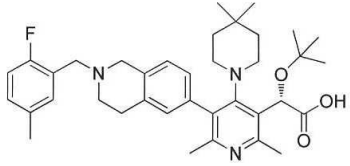
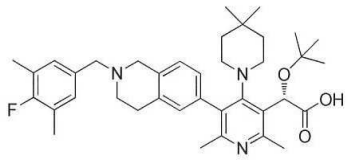
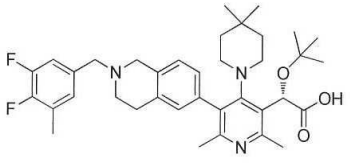
[0420]

68	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>
69	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>
70	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>

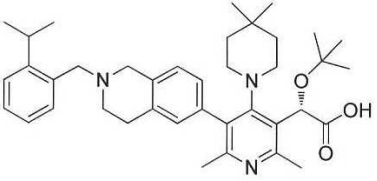
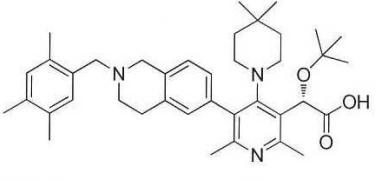
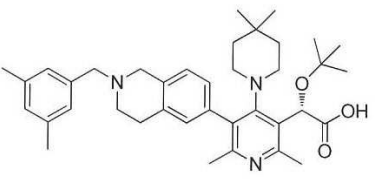
[0421]

71	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 602.3</p>
72	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-2,3-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 616.2</p>
73	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디플루오로-4-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 620.1</p>

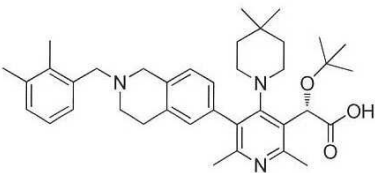
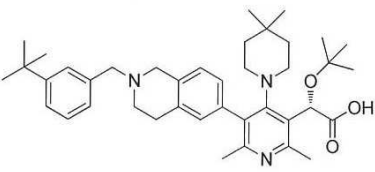
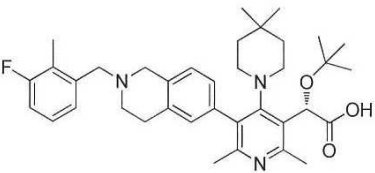
[0422]

74	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-5-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 602.3</p>
75	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-3,5-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 616.3</p>
76	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디플루오로-5-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 620.3</p>

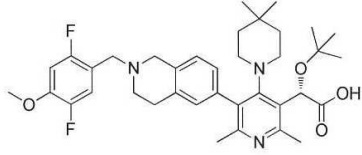
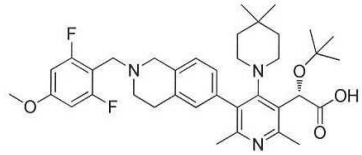
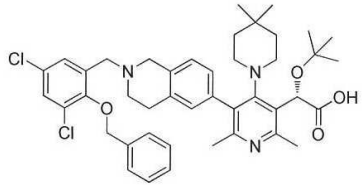
[0423]

77	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-이소프로필벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 612.4</p>
78	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,4,5-트리메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 612.2</p>
79	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3,5-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 598.3</p>

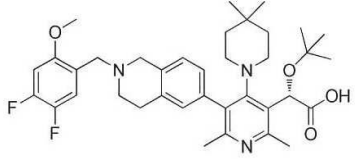
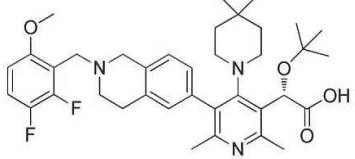
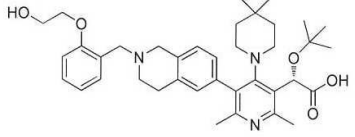
[0424]

80	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 598.3</p>
81	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-(3 차-부틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 626.4</p>
82	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 602.3</p>

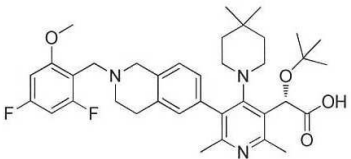
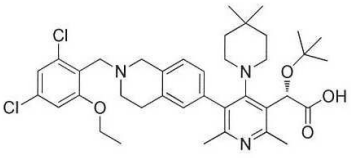
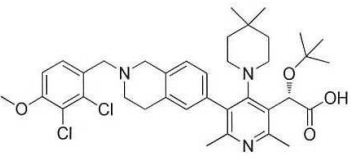
[0425]

83	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,5-디플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 636.2</p>
84	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 636.2</p>
85	<p>(S)-2-(5-(2-(2-(벤질옥시)-3,5-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3 차-부톡시)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 744.4</p>

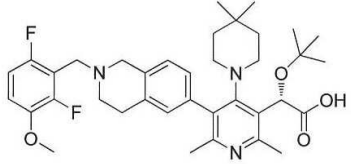
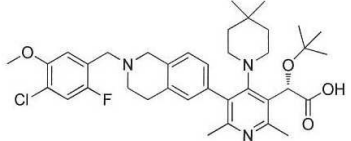
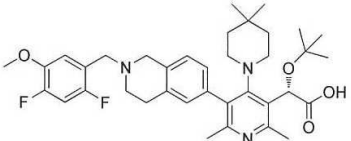
[0426]

86	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4,5-디플루오로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 636.2</p>
87	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디플루오로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A, C: LCMS (M + H) = 636.2</p>
88	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 630.2</p>

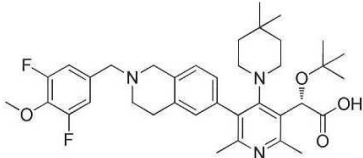
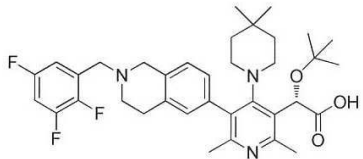
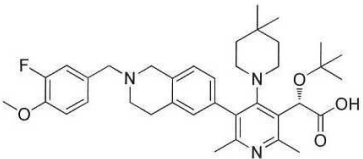
[0427]

89	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 636.2</p>
90	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디클로로-6-에톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 682.1</p>
91	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,3-디클로로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 668.1</p>

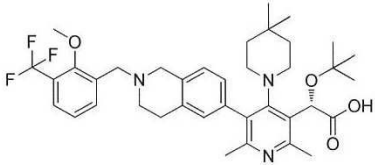
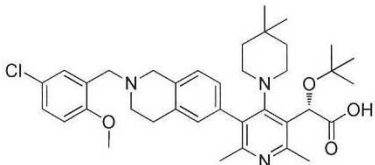
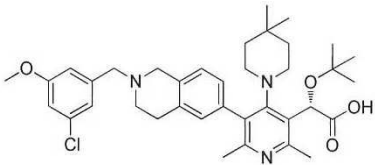
[0428]

92	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디플루오로-3-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 636.3</p>
93	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-2-플루오로-5-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 652.3</p>
94	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로-5-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A, C: LCMS (M + H) = 636.3</p>

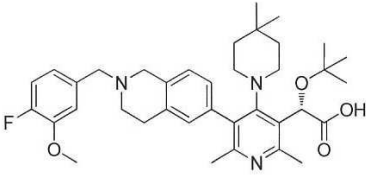
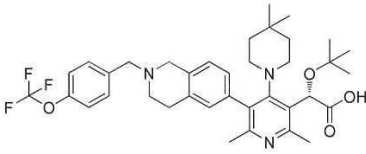
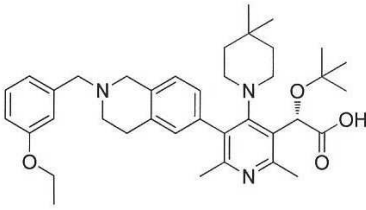
[0429]

95	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A, C: LCMS (M + H) = 636.5</p>
96	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2,3,5-트리플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 624.3</p>
97	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A, : LCMS (M + H) = 618.2</p>

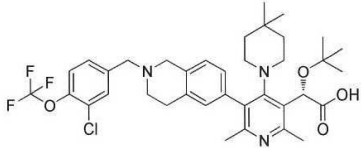
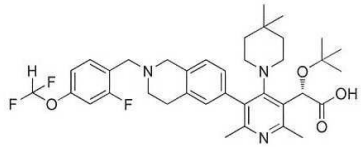
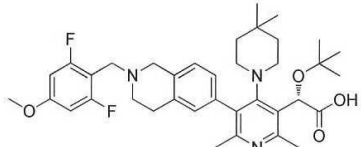
[0430]

98	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 668.7</p>
99	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(5-클로로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 634.4</p>
100	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-5-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 634.5</p>

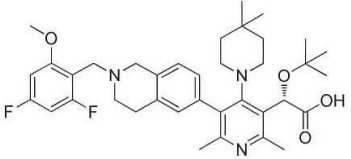
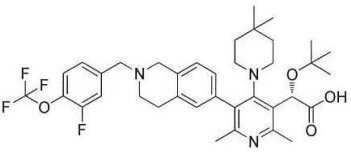
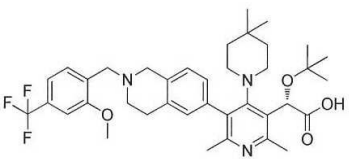
[0431]

101	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-3-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 618.5</p>
102	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 654.1</p>
103	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-에톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 614.3</p>

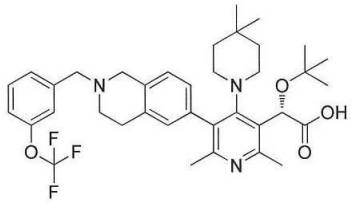
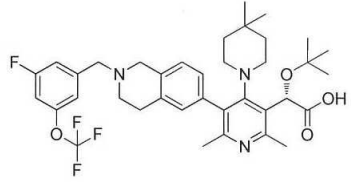
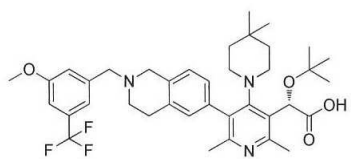
[0432]

104	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 688.1</p>
105	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 654.2</p>
106	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 636.7</p>

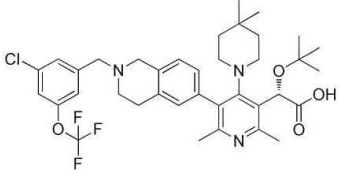
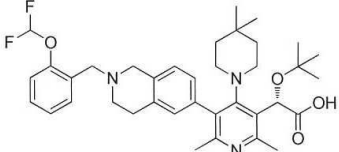
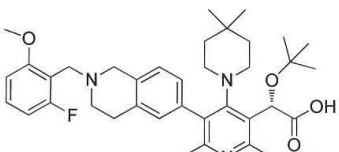
[0433]

107	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 636.7</p>
108	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 672.2</p>
109	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 668.2</p>

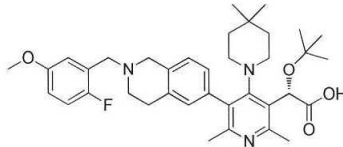
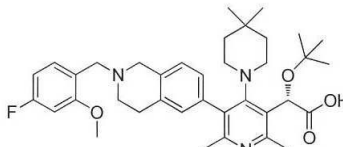
[0434]

110	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A, C: LCMS (M + H) = 654.4</p>
111	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 672.2</p>
112	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 668.2</p>

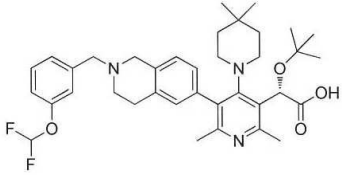
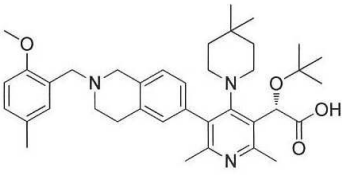
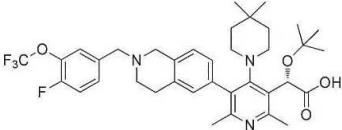
[0435]

113	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 688.3</p>
114	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2-(디플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 636.4</p>
115	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 618.2</p>

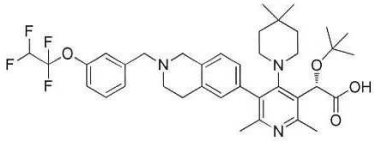
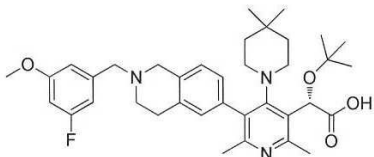
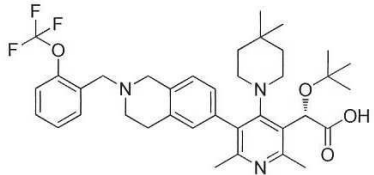
[0436]

116	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-5-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 618.2</p>
117	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-플루오로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.75 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 3H), 3.62 (br. s., 1H), 2.91 - 2.62 (m, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 3H), 1.89 (s, 8H), 1.10 (s, 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.61 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 618.2</p>

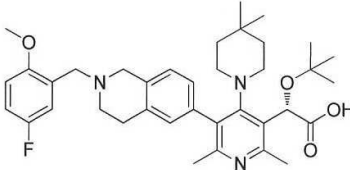
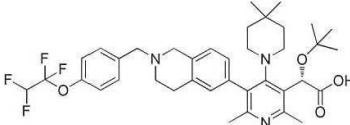
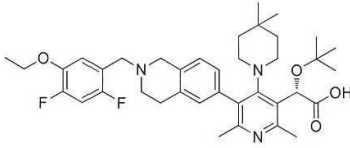
[0437]

118	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-((디플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘- 1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 636.2</p>
119	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-((2-(2-메톡시-5-메틸벤질)-1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3- 일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 614.4</p>
120	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-((2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3- 일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 672.2</p>

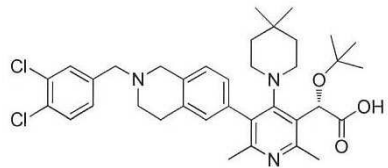
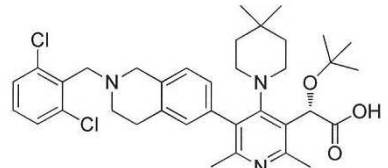
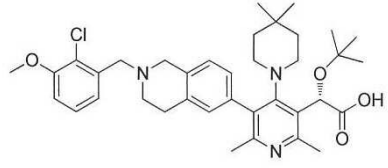
[0438]

121	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(3-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 686.2</p>
122	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-5-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 618.2</p>
123	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 654.3</p>

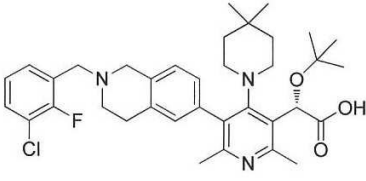
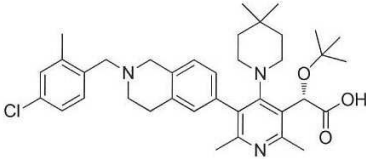
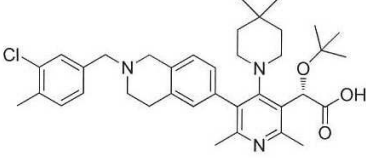
[0439]

124	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-플루오로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 618.4</p>
125	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 686.2</p>
126	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-에톡시-2,4-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 650.4</p>

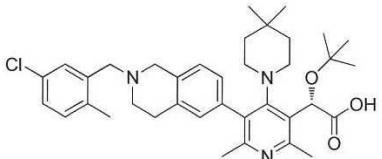
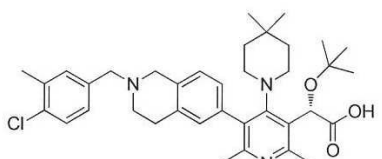
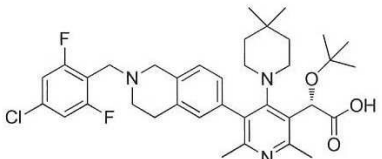
[0440]

127	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 638.1</p>
128	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,6-디클로로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 638.1</p>
129	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-3-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 634.2</p>

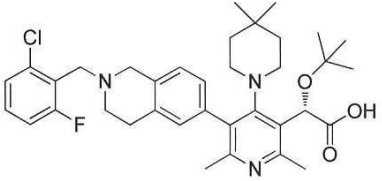
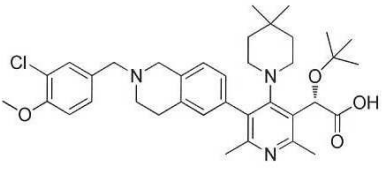
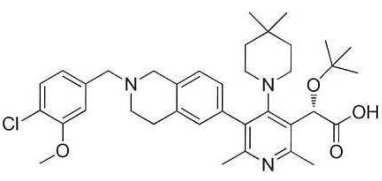
[0441]

130	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 622.1</p>
131	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 618.1</p>
132	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-4-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 618.1</p>

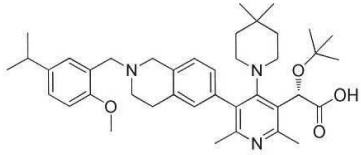
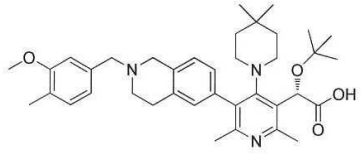
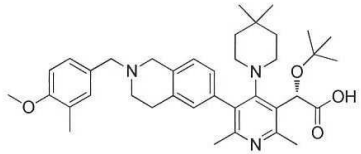
[0442]

133	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(5-클로로-2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 618.1</p>
134	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 618.1</p>
135	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-2,6-디플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 640.1</p>

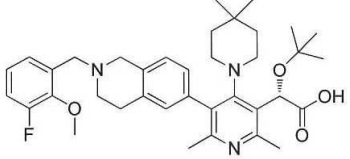
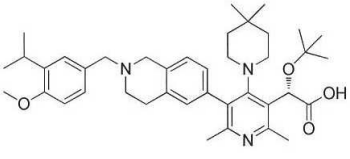
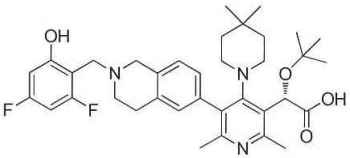
[0443]

136	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 622.1</p>
137	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3-클로로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 634.1</p>
138	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-클로로-3-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 634.1</p>

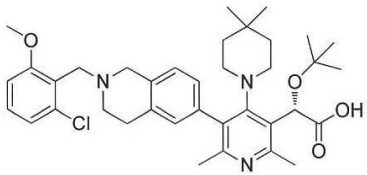
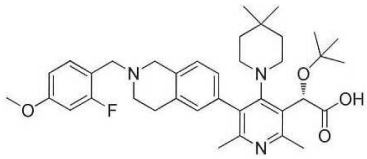
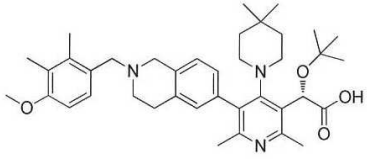
[0444]

139	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(5-이소프로필-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 642.2</p>
140	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-메톡시-4-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 614.2</p>
141	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-메톡시-3-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 614.2</p>

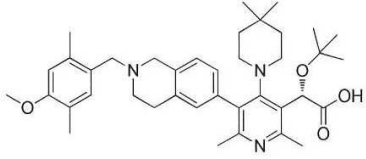
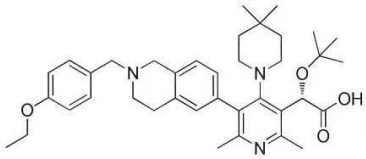
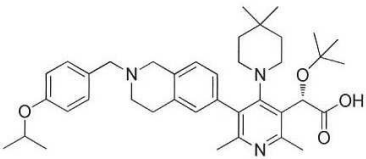
[0445]

142	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-플루오로-2-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 618.3</p>
143	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-이소프로필-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 642.4</p>
144	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2,4-디플루오로-6-하이드록시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 622.3</p>

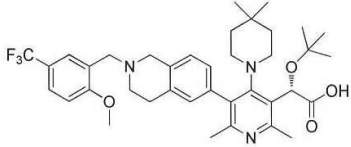
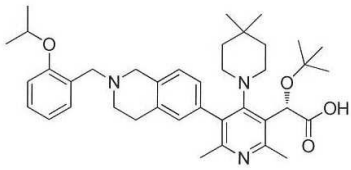
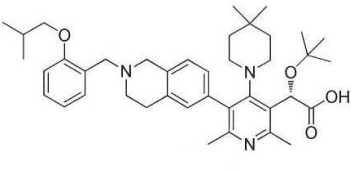
[0446]

145	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 634.5</p>
146	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-4-메톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 618.5</p>
147	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-메톡시-2,3-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 628.2</p>

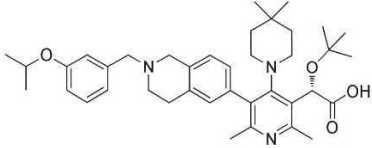
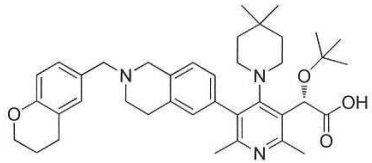
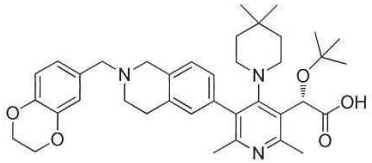
[0447]

148	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-메톡시-2,5-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 628.4</p>
149	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-에톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 614.1</p>
150	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-이소프로폭시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 628.2</p>

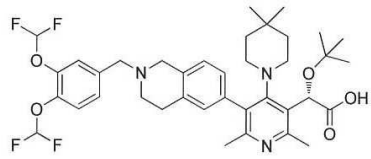
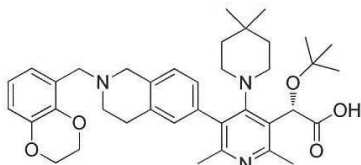
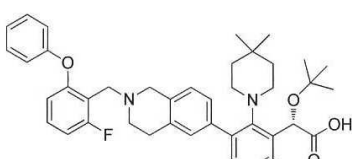
[0448]

151	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 668.3</p>
152	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-이소프로폭시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 628.4</p>
153	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-이소부톡시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 642.4</p>

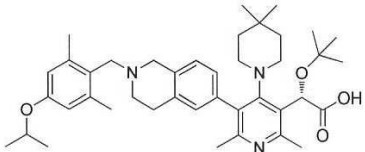
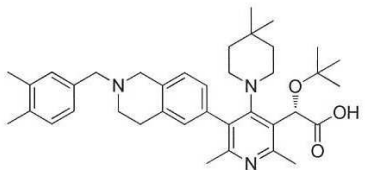
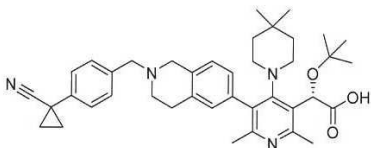
[0449]

154	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(3-이소프로폭시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 628.4</p>
155	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(크로만-6-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 626.2</p>
156	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 628.2</p>

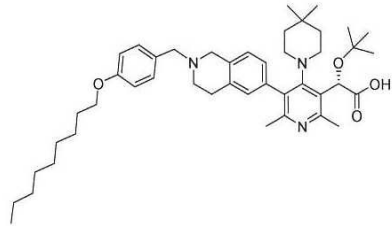
[0450]

157	<p>(S)-2-(5-(2-(3,4-비스(디플루오로메톡시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3 차-부톡시)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 702.1</p>
158	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 628.2</p>
159	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(2-플루오로-6-페녹시벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 680.2</p>

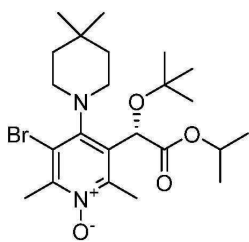
[0451]

160	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-5-(2-(4-이소프로폭시-2,6-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 656.2</p>
161	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(3,4-디메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 A: LCMS (M + H) = 598.4</p>
162	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(5-(2-(4-(1-시아노사이클로프로필)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 635.2</p>

[0452]

163	<p>(S)-2-(3 차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸-5-(2-(4-(노닐옥시)벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산</p>  <p>방법 C: LCMS (M + H) = 712.3</p>
-----	---

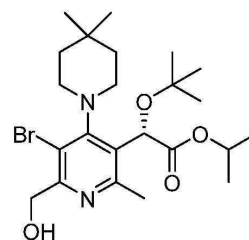
[0453]



[0454]

[0455]

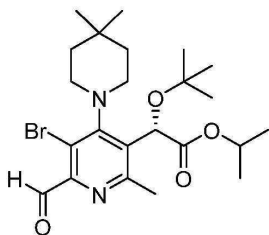
(S)-3-브로모-5-(1-(3차-부톡시)-2-이소프로폭시-2-옥소에틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘 1-옥사이드: DCM(170 ml) 중의 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트(16 g, 34 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 5분에 걸쳐 mCPBA(77% 최대)(11.7 g, 51.1 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 포화 수성 Na₂CO₃ (3 x 50 mL)으로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시켜 (S)-3-브로모-5-(1-(3차-부톡시)-2-이소프로폭시-2-옥소에틸)-4-(4,4-디메틸 피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘 1-옥사이드(14.6 g, 30.1 mmol, 88% 수율)를 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.28 (br. s., 1H), 5.03 (spt, J=6.3 Hz, 1H), 4.00 (t, J=11.4 Hz, 1H), 3.50 (td, J=12.1, 2.4 Hz, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (br. s., 1H), 1.45 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.22 - 1.17 (m, 13H), 1.14 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.10 - 1.05 (m, 3H), 1.04 - 1.00 (m, 3H). LCMS (M+) = 485.10, 487.10.



[0456]

[0457]

이소프로필 (S)-2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-6-(하이드록시메틸)-2-메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트: 무수 DCM(132 ml) 중의 (S)-3-브로모-5-(1-(3차-부톡시)-2-이소프로폭시-2-옥소에틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘 1-옥사이드(12.8 g, 26.4 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 무수물(7.45 ml, 52.7 mmol)을 5분에 걸쳐 실온에서 적가하였다. 2시간 후, 포화된 NaHCO₃(50 mL)를 서서히 첨가하고, 10분 동안 교반하고, 수성 층을 분리시키고, 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시키고, 셀라이트 상에 흡착시키고, 실리카 겔(Biotage, EtOAc/헥산 구배)에서 정제하였다. 주 피크를 수거하여 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-6-(하이드록시메틸)-2-메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트(9.7 g, 20 mmol, 76% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.24 (br. s., 1H), 5.04 (spt, J=6.3 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.72 - 4.59 (m, 2H), 4.05 (br. s., 1H), 3.48 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (d, J=15.0 Hz, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.22 - 1.19 (m, 12H), 1.15 - 1.12 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). LCMS (M+H) = 485.17, 487.17.

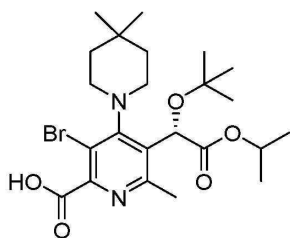


[0458]

[0459]

이소프로필 (S)-2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-6-포르말-2-메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트: CH₂Cl₂(19 ml) 중의 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-6-(하이드록시메틸)-2-메

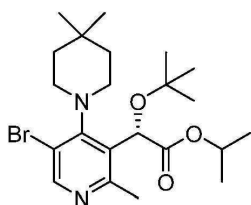
틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트(1.0 g, 2.1 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)(1.3 g, 3.1 mmol)을 한번에 첨가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 1M NaOH로 세척한 후, 염수로 세척하였다. 유기 상을 (Na₂SO₄) 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔(Biotage, EtOAc/헥산 구배, 10 CV에 걸쳐 0-100%)에서 정제하여 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-6-포르밀-2-메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트(960 mg, 1.99 mmol, 96% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.29 (s, 1H), 6.26 (br. s., 1H), 5.12 - 4.97 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.54 (t, J=12.1 Hz, 1H), 2.94 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 3H), 1.59 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 1.22 - 1.18 (m, 12H), 1.16 - 1.13 (m, 3H), 1.11 - 1.03 (m, 6H). LCMS (M+H) = 483.0, 485.0.



[0460]

[0461]

(S)-3-브로모-5-(1-(3차-부톡시)-2-이소프로폭시-2-옥소에틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-6-메틸피롤린산: DMSO(41 ml) 중의 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-6-포르밀-2-메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트(2.0 g, 4.1 mmol)의 교반된 용액에 물(10 mL) 중 일염기성 포타슘 포스페이트(1.69 g, 12.4 mmol)를 첨가한 후, 물(10 mL) 중 소듐 클로라이드(1.12 g, 12.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. ppt가 즉시 형성되었다. 반응물을 교반함에 따라, 침전물이 플라스크의 측면에 달라붙었다. 밤새 교반한 후, 용액을 부어내고, 고체를 EtOAc 중에 흡수시킨 후, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시켜 예상된 생성물을 얻었다. DMSO 용액이 또한 소정 생성물을 함유하였다. 이를 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, ppt로부터 분리된 물질과 합하였다. 합한 물질이 정량적 양의 (S)-3-브로모-5-(1-(3차-부톡시)-2-이소프로폭시-2-옥소에틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-6-메틸피롤린산(정량적)을 제공하였다. LCMS (M+H) = 499.04.

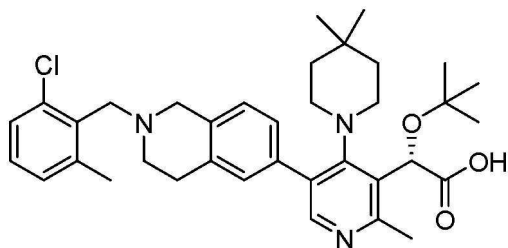


[0462]

[0463]

이소프로필 (S)-2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트: 물(0.16 ml, 8.8 mmol) 다음에 디페닐포스포릴 아지드(0.76 ml, 3.5 mmol)를 실온에서 톨루엔(18 ml) 중의 (S)-3-브로모-5-(1-(3차-부톡시)-2-이소프로폭시-2-옥소에틸)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-6-메틸피롤린산(882 mg, 1.77 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 반응물을 농축시키고, 셀라이트 상에 흡착시키고, 실리카 겔(Biotage, EtOAc/헥산 구배, 10 CV에 걸쳐 0-100%)에서 정제하여 예상된 생성물 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트를 정량적 분리 수율로 얻었다. LCMS (M+H) = 455.20, 457.20.

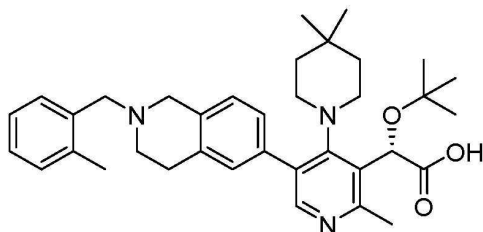
[0464] 실시예 164



[0465]

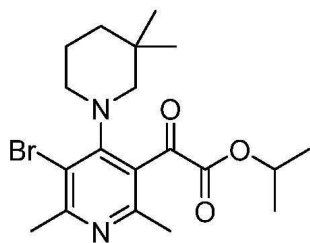
[0466] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-메틸피리딘-3-일)아세트산: (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (25 mg, 0.055 mmol), 2-(2-클로로-6-메틸벤질)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (33 mg, 0.082 mmol), 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐 (4.5 mg, 11 μ mol), PdOAc₂ (1.2 mg, 5.5 μ mol) 및 포타슘 포스페이트 삼염기 (87 mg, 0.41 mmol)를 N₂하에 합쳤다. 1,4-디옥산 (1 ml) 및 물 (0.2 ml)을 N₂ 하에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1h 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 셀라이트 상에 흡착시키고 실리카 겔 (Biotage, EtOAc/헥산 구배, 10CV에 걸쳐 0-100%)에서 정제하였다. 분리된 잔류물을 1.5mL의 EtOH 중에서 0.1mL의 5N NaOH로 처리함으로써 가수분해 조건으로 처리하고, 80C에서 밤새 교반하였다. 생성물을 함유하는 반응 혼합물을 정제 및 분석을 위해 Single Compound Purification 팀에 제출하였다. 미정제 물질을 분취용 LC/MS를 통해 정제하여 목적 생성물 (7.6mg)을 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.5 Hz, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.80 (dd, J=14.1, 4.2 Hz, 4H), 2.49 (br. s., 3H), 2.45 (s, 3H), 1.30 (br. s., 3H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (s, 10H), 0.88 - 0.75 (m, 7H). LCMS (M + H) = 604.18.

[0467] 실시예 165



[0468]

[0469] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-메틸-5-(2-(2-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피리딘-3-일)아세트산: (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (50 mg, 0.11 mmol), 2-(2-클로로-6-메틸벤질)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (66 mg, 0.17 mmol), 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐 (9.01 mg, 0.022 mmol), 포타슘 포스페이트 삼염기 (175 mg, 0.823 mmol), PdOAc₂ (2.5 mg, 11 μ mol)를 N₂ 하에 합쳤다. 1,4-디옥산 (1.8 ml) 및 물 (0.4 ml)을 N₂ 하에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1h 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고 셀라이트 상에 흡착시키고 실리카 겔 (Biotage, EtOAc/헥산 구배, 10CV에 걸쳐 0-100%)에서 정제하였다. 분리된 물질을 1.5mL의 EtOA 중에서 취하고, 5N 수성 NaOH(0.20ml, 1.1mmol)로 처리하였다. 반응물을 밤새 80C에서 교반하였다. 반응물을 적절하게 완충된 H₂O/CH₃CN 구배를 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 C18 컬럼 상에서 정제하였다. 표제 화합물의 것과 매칭되는 M+H를 갖는 마이너 피크 중 하나를 분취용 LC/MS를 통해 재-정제하여 목적 생성물 (7.1 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.30 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.04 (br. s., 1H), 5.80 (br. s., 1H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 2.84 (br. s., 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.55 (br. s., 3H), 1.29 (br. s., 3H), 1.10 (s, 13H), 0.87 (br. s., 3H), 0.73 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 570.25.



[0470]

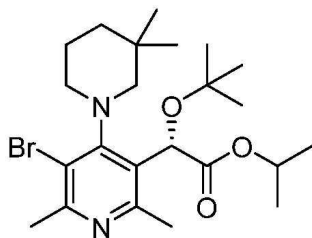
[0471]

이소프로필 2-(5-브로모-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트: 무수 CH_3CN (2.4 mL) 중의 이소프로필 2-(5-브로모-4-클로로-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트 (0.8 g, 2.391 mmol) 및 DIPEA (0.501 mL, 2.87 mmol)의 교반된 용액에 3,3-디메틸피페리딘 (0.325 g, 2.87 mmol)을 첨가하고, 생성 용액을 90°C에서 밤새 예열된 가열 블록 상에서 위치시켰다. 반응 혼합물을 합치고, 에틸 아세테이트 (80 mL)로 희석시키고 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 농축하였다. 잔류물을 ISCO 80 g 카트리지 (0-25%EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 이소프로필 2-(5-브로모-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트를 연황색 점성 오일 (0.74 g, 75%)로서 제공하였다. LCMS (M+H) = 413.0.

[0472]

[0473]

(S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트: -50°C에서 톨루엔 중의 이소프로필 2-(5-브로모-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트 (0.92 g, 2.237 mmol) 및 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사하이드로피롤로 [1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 (0.447 mL, 0.447 mmol)의 용액에 카테콜보란 (0.718 mL, 3.35 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 5h에 걸쳐 -15°C까지 서서히 가온시키고 -10°C에서 칠러에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1M Na_2CO_3 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 1M Na_2CO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 헥산 중의 10-50% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 (120 g isco 컬럼) 상에서 정제하였다. 요망되는 분획물을 농축시켜 이소프로필 (S)-2-(5-브로모-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트를 황색 점성 오일 (0.81 g, 1.95 mmol, 87% 수율)로서 제공하였다. LCMS (M+H) = 415.2.

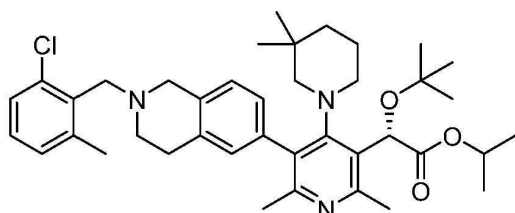


[0474]

[0475]

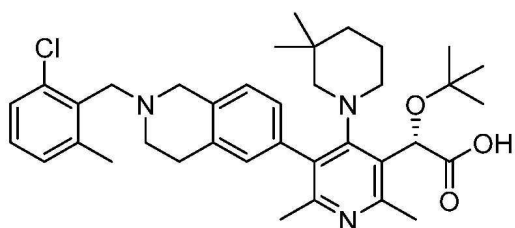
(S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트: 고무 셉텀 (빈 벌룬이 부착됨)을 갖는 쉬랭크 어댑터가 장착된 100mL 둥근 바닥 플라스크에서, 부피가 이중이고 벌룬이 단단하게 충전될 때까지 20분 동안 이소부틸렌 가스를 DCM (39 mL) 중의 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-하이드록시아세테이트 (0.81 g, 1.960 mmol) 및 과염소산 (0.168 mL, 1.960 mmol)의 냉각된 (0°C) 용액에 강하게 버블링시켰다. 2hr 후, 이소부틸렌 선을 끊고, 바늘을 용액 선 바로 위에 찢어 넣은 후 버블러에 연결시켜 이소부틸렌 가스 배출을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1h 동안 교반하고, 아이스 배쓰를 제거하고, 전환을 모니터링하면서 실온까지 가온시켰다. 2hr

후, 반응이 LCMS에 따라 완전한 전환으로 이동하는 것으로 보였다. 반응 혼합물을 500 mL Erlenmeyer 플라스크에 붓고, 강하게 교반하면서 2M 소듐 카보네이트로 염기성으로 만들었다. 유기 층을 분리하고 물로 세척한 후, 염수로 세척하고, 수집하고 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고 휘발물을 증발시켜 황색 오일을 미정제 생성물로서 제공하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 (80 g 컬럼, 10-50% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 생성물 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.704 g, 1.50 mmol, 77% 수율)를 황색 점성 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.40 (br. s., 1H), 5.14 - 4.97 (m, 1H), 3.89 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.24 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.40 (m, 9H), 1.85 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.68 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 1.51 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 1.42 - 0.86 (m, 22H). LCMS (M+H) = 470.1.



(S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세테이트: 1,4-디옥산 (1772 μl) 중의 (S)-이소프로필 2-(5-브로모-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.07 g, 0.149 mmol), 2-(2-클로로-6-메틸벤질)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 (0.089 g, 0.224 mmol), 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐 (0.012 g, 0.030 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (3.35 mg, 0.015 mmol) 및 2M K₃PO₄ (0.559 mL, 1.118 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 두었다. 반응 혼합물을 5분 동안 탈기시키고 1h 동안 80℃에서 가열하였다. 유기 층을 분리하고 hexan 중의 0-85% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 (24 g, isco 컬럼) 상에서 정제하였다. 목적하는 분획물을 농축하여 (S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세테이트를 연갈색 포말 고형물 (57 mg, 0.086 mmol, 58%)을 제공하였다. LCMS (M+H) = 661.5.

실시예 166



(S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세트산: NaOH (0.173 mL, 0.863 mmol)를 에탄올(1.5 mL) 중의 (S)-이소프로필 2-(3차-부톡시)-2-(5-(2-(2-클로로-6-메틸벤질)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-4-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-2,6-디메틸피리딘-3-일)아세테이트 (0.057 g, 0.086 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 4h 동안 가열하였다. 추가의 NaOH (0.173 mL, 0.863 mmol)를 첨가하고 혼합물을 6h 동안 가열하고 냉각시키고 분취용 LC/MS에 의해 정제하여 목적 생성물 (32.0 mg, 0.052 mmol, 60%)을 제공하였다. LCMS (M+H) = 619.3.

생물학적 방법

HIV 복제의 억제: NL4-3로부터의 nef 유전자의 섹션이 레닐라(Renilla) 루시페라제 유전자로 대체된 재조합 NL-RLuc 프로바이러스 클론을 작제하였다. 이러한 바이러스는 충분히 감염성이 있으며, 세포 배양에서 다수 주기의 복제를 겪을 수 있다. 또한, 루시페라스(luciferous) 리포터는 바이러스 성장 및 결과로서 시험 화합물의 항바이러스 활성의 정도를 정량하기 위한 간단하고 용이한 방법을 제공한다. 플라스미드 pNLRLuc는 PvuII 부위에서

pUC18로 클로닝된 프로바이러스 NL-Rluc DNA를 함유한다. NL-RLuc 바이러스를 플라스미드 pNLRLuc를 이용한 293T 세포의 형질감염에 의해 제조하였다. 형질감염을 제조업체에 따라 Invitrogen(Carlsbad, CA)으로부터의 LipofectAMINE PLUS 키트를 이용하여 수행하고, 생성된 바이러스를 MT-2 세포에서 적정하였다. 감수성 분석을 위해, 적정된 바이러스를 이용하여 화합물의 존재하에서 MT-2 세포를 감염시키고, 인큐베이션 5일 후, 세포를 가공하고, 발현된 루시페라제의 양에 의해 바이러스 성장에 대해 정량하였다. 검정 배지는 10% 가열 비활성화된 우 태아 혈청(FBS), 100 유닛/페니실린 G ml/100 유닛/스트렙토마이신 ml, 10 mM HEPES 완충액 pH 7.55 및 2 mM L-글루타민으로 보충된 RPMI 1640이었다. 적어도 2회의 실험으로부터의 결과를 이용하여 EC₅₀ 값을 계산하였다. 루시페라제를 Promega(Madison, WI)로부터의 Dual Luciferase키트를 이용하여 정량하였다. 화합물에 대한 바이러스의 감수성을 화합물의 연속 희석액의 존재하에서의 인큐베이션에 의해 결정하였다. 50% 유효 농도(EC₅₀)를 중간 유효 방정식의 지수 형태를 이용하여 계산하였다($(Fa) = 1/[1 + (ED_{50}/\text{약물 농도})^m]$)(Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In *Techniques in HIV Research*. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press.1990). 결과는 표 1에 제시된다. A와 동등한 활성은 EC₅₀ ≤ 100 nM를 갖는 화합물을 나타내는 반면, B 및 C는 100 nM 내지 1μM(B) 또는 >1μM(C)의 EC₅₀을 갖는 화합물을 나타낸다.

표 1.

화합물	활성	EC ₅₀ μM	화합물	활성	EC ₅₀ μM
1	A	0.006	84	A	
2	A		85	A	
3	A		86	A	
4	A		87	A	
5	A		88	A	0.012
6	A		89	A	
7	A	0.004	90	A	
8	A		91	A	
9	A		92	A	
10	C	1.475	93	A	
11	A		94	A	
12	A		95	A	
13	A		96	A	0.003
14	A	0.034	97	A	
15	A		98	A	
16	A		99	A	
17	A		100	A	
18	A		101	A	
19	A		102	A	
20	A		103	A	0.012
21	A		104	A	
22	A		105	A	
23	A	0.003	106	A	
24	A		107	A	
25	A		108	A	
26	A		109	A	
27	A		110	A	0.008

28	A		111	A	
29	A		112	A	
30	A		113	A	
31	A	0.011	114	A	
32	A		115	A	
33	A		116	A	0.002
34	A		117	A	
35	A		118	A	
36	A		119	A	
37	A		120	A	
38	A	0.006	121	A	
39	A		122	A	
40	A		123	A	0.011
41	A		124	A	
42	A		125	A	
43	A		126	A	
44	A		127	A	
45	A	0.003	128	A	
46	A		129	A	0.003
47	A		130	A	
48	A		131	A	
49	A		132	A	
50	A		133	A	
51	A	0.003	134	A	0.012
52	A		135	A	
53	A		136	A	
54	A		137	A	
55	A		138	A	

[0485]

56	A		139	A	0.03
57	A		140	A	
58	A		141	A	
59	A	0.058	142	A	
60	A		143	A	
61	A		144	A	0.008
62	A		145	A	
63	A		146	A	
64	A		147	A	
65	A		148	A	
66	A	0.013	149	A	
67	A		150	A	0.021
68	A		151	A	
69	A		152	A	
70	A		153	A	
71	A		154	A	
72	A		155	A	
73	A	0.007	156	A	0.008
74	A		157	A	
75	A		158	A	
76	A		159	A	
77	A		160	A	
78	A		161	A	
79	A		162	A	
80	A	0.003	163	A	0.076
81	A		164	A	0.003
82	A		165	A	
83	A		166	A	0.023

[0486]

[0487]

본 발명의 개시는 전술한 예시적 실시예에 제한되지 않으며, 이의 본질적 특성에서 벗어남이 없이 다른 특정 형태로 구체화될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 실시예는 모든 면에서 예시적이고 제한적이지 않은 것으로 간주되고, 전술한 실시예가 아니라 첨부된 청구항을 참조하는 것이 바람직하며, 따라서 청구항의 의미 및 균등한 범위 내에 있는 모든 변화가 청구항에 포함되는 것으로 의도된다.