



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년11월13일
 (11) 등록번호 10-0927063
 (24) 등록일자 2009년11월09일

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7020720
 (22) 출원일자 2004년04월17일
 심사청구일자 2007년06월20일
 (85) 번역문제출일자 2005년11월01일
 (65) 공개번호 10-2006-0009883
 (43) 공개일자 2006년02월01일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2004/004103
 (87) 국제공개번호 WO 2004/096778
 국제공개일자 2004년11월11일
 (30) 우선권주장

103 19 612.9 2003년05월02일 독일(DE)

(56) 선행기술조사문헌

EP1201765 A

DE10305785 A

WO2004096778 A1

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 김성길

(54) 항바이러스 특성을 갖는 치환된 디히드로퀴나졸린

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 치환된 디히드로퀴나졸린 및 그의 제조법 및 또한, 질환의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 그의 용도, 특히 시토메갈로(cytomegalo) 바이러스에 대한 항바이러스제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

베츠, 울리히

독일 64354 라인하임 게오르겐스트라쎄 77

예스케, 마리오

독일 42699 졸린겐 쉬네바허 베크 20

람페, 토마스

독일 40223 뒤셀도르프 카롤린거스트라쎄 93

니콜리크, 수잔네

독일 40789 몬하임 크니프라터 스트라쎄 14

레프쉬레거, 위르겐

독일 26125 올덴부르크 네데르란드스베크 45

쇼에-루프, 루돌프

독일 42327 부페르탈 아른트스트라쎄 10아

쉬쓰마이어, 프랑크

독일 42277 부페르탈 안드레아스-호퍼-스트라쎄 20

침메르만, 홀거

독일 42113 부페르탈 카테른베르거 슐베크 53

그로씨, 롤프

독일 51373 레버쿠젠 웰레르트스트라쎄 9

헤닌거, 케르스틴

독일 42115 부페르탈 클라우디우스베크 7

휴레트, 구이

독일 42327 부페르탈 크루츠하이더 베크 96

켈데니히, 외르크

독일 42113 부페르탈 다마쉬케베크 49

랑, 디터

독일 42553 웰베르트 범메르스베르거 스트라쎄 60

넬, 피터

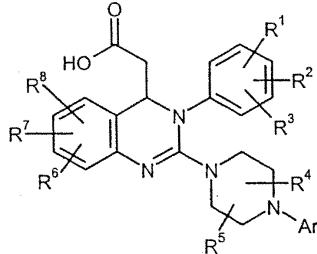
독일 42115 부페르탈 퐁크스트라쎄 63

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물, 또는 그의 염, 또는 이들의 용매화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

Ar은 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 포르밀, 카르복실, C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알콕시카르보닐, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 히드록실, 아미노, C₁-C₆-알킬아미노, 아미노카르보닐 및 니트로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있는 페닐을 나타내거나(상기 알킬은 할로겐, 아미노, C₁-C₆-알킬아미노, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음),

페닐 라디칼 상의 2개의 치환기가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 1,3-디옥솔란, 시클로펜탄 고리 또는 시클로헥산 고리를 형성하는 페닐, 또는, 이러한 페닐이 3개의 치환기로 치환되는 경우, 나머지 제3 치환기는 상기 언급된 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기인 페닐을 나타내며,

R¹은 수소, 아미노, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬아미노, C₁-C₆-알킬티오, 시아노, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

R²는 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬티오, 시아노, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

R³은 아미노, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬아미노, C₁-C₆-알킬티오, 시아노, 할로겐, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-C₆-알킬술포닐 또는 C₁-C₆-알킬아미노술포닐을 나타내거나,

라디칼 R¹, R² 및 R³ 중 하나는 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 시아노, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고, 나머지 두개의 라디칼은 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 1,3-디옥솔란, 시클로펜탄 고리 또는 시클로헥산 고리를 형성하며,

R⁴는 수소 또는 C₁-C₆-알킬을 나타내고,

R⁵는 수소 또는 C₁-C₆-알킬을 나타내거나,

라디칼 R⁴ 및 R⁵는 피페라진 고리 내에서 서로 직접 대향하는 탄소 원자에 부착되어, 1개 또는 2개의 메틸기로 치환될 수 있는 메틸렌 가교기(bridge)를 형성하며,

R⁶은 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬티오, 포르밀, 카르복실, 아미노카르보닐, C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알콕시카르보닐, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 히드록실 또는 니트로를 나타내고,

R⁷은 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬티오, 포르밀, 카르복실, C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알콕시카르보닐, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 히드록실 또는 니트로를 나타내고,

보닐, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 히드록실 또는 니트로를 나타내고,

R^8 은 수소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬티오, 포르밀, 카르복실, C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알콕시카르보닐, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 히드록실 또는 니트로를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서,

Ar은 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시, 카르복실, C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알콕시카르보닐, 트리플루오로메틸, 불소, 염소, 브롬, 시아노, 히드록실, 아미노, C_1-C_6 -알킬아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있는 폐널을 나타내거나,

폐널 라디칼 상의 2개의 치환기가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 1,3-디옥솔란을 형성하는 폐널, 또는, 이러한 폐널이 3개의 치환기로 치환될 경우, 나머지 제3 치환기는 상기 언급된 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기인 폐널을 나타내며,

R^1 은 수소, C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -알킬티오, 불소 또는 염소를 나타내고,

R^2 는 수소, C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, C_1-C_3 -알킬티오, 불소 또는 염소를 나타내고,

R^3 은 C_1-C_4 -알킬, 시아노, 불소, 염소, 니트로, 트리플루오로메틸 또는 C_1-C_3 -알킬슬포닐을 나타내거나,

라디칼 R^1 , R^2 및 R^3 중 하나는 수소, C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 시아노, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고, 나머지 2개의 라디칼은 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로펜탄 고리 또는 시클로헥산 고리를 형성하며,

R^4 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^5 는 수소를 나타내고,

R^6 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 카르복실, 아미노카르보닐, 트리플루오로메틸, 불소, 염소, 시아노, 히드록실 또는 니트로를 나타내고,

R^7 은 수소, C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 불소, 염소, 시아노 또는 히드록실을 나타내고,

R^8 은 수소, C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 불소, 염소, 시아노 또는 히드록실을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

Ar은 메틸, 메톡시, 불소 및 염소로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 폐널을 나타내고,

R^1 은 수소, 메틸, 메톡시, 메틸티오, 불소 또는 염소를 나타내고,

R^2 는 수소를 나타내고,

R^3 은 메틸, 이소프로필, tert-부틸, 시아노, 불소, 염소, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

R^4 는 수소를 나타내고,

R^5 는 수소를 나타내고,

R^6 은 아미노카르보닐, 불소, 염소, 시아노 또는 히드록실을 나타내고,

R^7 은 수소를 나타내고,

R^8 은 수소, 불소 또는 염소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 수소, 메틸, 메톡시 또는 불소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 메톡시를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 폐닐 고리의 부착점에 대해 오르토(ortho) 위치를 통해 상기 폐닐 고리에 부착되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 이 트리플루오로메틸, 염소, 메틸, 이소프로필 또는 tert-부틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 이 트리플루오로메틸, 염소 또는 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 은 폐닐 고리의 부착점에 대해 오르토(ortho) 위치를 통해 상기 폐닐 고리에 부착되고, R^3 은 R^1 의 위치에 대향하는 위치인 폐닐 고리의 부착점에 대한 메타 위치를 통해 상기 폐닐 고리에 부착되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, R^4 및 R^5 가 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, R^6 이 불소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, R^7 이 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, R^8 이 수소, 메틸 또는 불소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

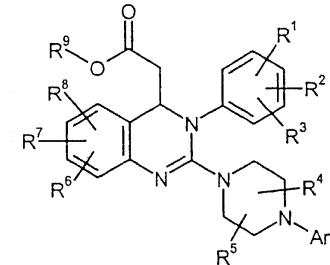
청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar이 메틸, 메톡시, 불소 및 염소로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 치환기로 치환될 수 있는 페닐을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

하기 화학식 II의 화합물을 염기 또는 산과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 II>



상기 식에서,

Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 제1항에 기재된 바와 동일하고, R⁹는 C₁-C₆-알킬을 나타낸다.

청구항 17

질환의 치료 및(또는) 예방을 위한 제1항 또는 제2항에 따른 화합물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 비활성, 무독성의 제약상 허용가능한 보조제와 함께 조합하여 포함하는, 바이러스성 질환의 치료 및(또는) 예방용 제약 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 비활성, 무독성의 제약상 허용가능한 보조제와 함께 조합하여 포함하는, 바이러스 감염의 치료 및(또는) 예방용 제약 조성물.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 따른 하나 이상의 화합물의 항바이러스 유효량을 투여함으로써 인간을 제외한 동물의 바이러스성 질환을 제어하는 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 바이러스 감염이 헤르페스과 바이러스 중 인간 시토메갈로바이러스 (HCMV) 또는 다른 대표적인 바이러스에 의한 감염인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 24

제16항에 있어서, 화학식 II에서 R⁹는 메틸, 에틸 또는 tert-부틸을 나타내는 것인 방법.

청구항 25

제18항에 따른 제약 조성물을 투여함으로써 인간을 제외한 동물의 바이러스성 질환을 제어하는 방법.

명세서

기술 분야

<1> 본 발명은 치환된 디히드로퀴나졸린 및 그의 제조법 및 또한, 질환의 치료 및(또는) 예방용 약제의 제조를 위한 그의 용도, 특히 시토메갈로(cytomegalo) 바이러스에 대한 항바이러스제로서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 디히드로퀴나졸린의 합성은 문헌 [Saito T., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 209-212] 및 [Wang F., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8651-8654]에 기재되어 있다.

<3> 항바이러스 활성 및 상이한 구조를 가진 제제들이 시판되나, 항상 내성이 생길 가능성이 존재한다. 따라서 효과적인 치료를 위한 신규한 제제가 필요하다.

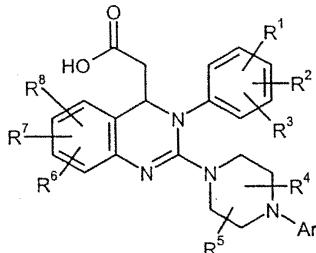
발명의 상세한 설명

<4> 그러므로 본 발명의 한 목적은 인간 및 동물의 바이러스 감염성 질환을 치료하는데 동일한 또는 개선된 항바이러스 효과를 가진 신규한 화합물을 제공하는 것이다.

<5> 놀랍게도, 본 발명에서 기재하는 치환된 디히드로퀴나졸린이 항바이러스 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다.

<6> 본 발명은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 염, 또는 이들의 용매화물을 제공한다.

화학식 I



<7>

상기 식에서,

<8> Ar은 알킬, 알콕시, 포르밀, 카르복실, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 아미노카르보닐 및 니트로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있는 아릴을 나타내거나(상기 알킬은 할로겐, 아미노, 알킬아미노, 히드록실 및 아릴로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음),

<9> 상기 아릴 라디칼 상의 2개의 치환기와 그들이 부착된 탄소 원자는 1,3-디옥솔란, 시클로펜탄 고리 또는 시클로헥산 고리를 형성하고, 임의 제3 치환기는 상기 언급된 군으로부터 독립적으로 선택되며,

<10> R¹은 수소, 아미노, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알킬티오, 시아노, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

<11> R²는 수소, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 시아노, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

<12> R³은 아미노, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알킬티오, 시아노, 할로겐, 니트로, 트리플루오로메틸, 알킬су포닐 또는 알킬아미노су포닐을 나타내거나,

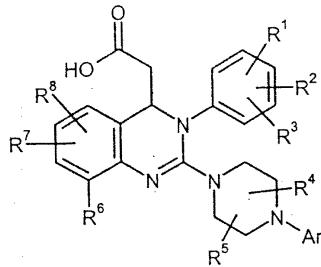
- <14> 라디칼 R^1 , R^2 및 R^3 중 하나는 수소, 알킬, 알콕시, 시아노, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고, 나머지 두개의 라디칼은 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 1,3-디옥솔란, 시클로펜탄 고리 또는 시클로헥산 고리를 형성하며,
- <15> R^4 는 수소 또는 알킬을 나타내고,
- <16> R^5 는 수소 또는 알킬을 나타내거나,
- <17> 라디칼 R^4 및 R^5 는 피페라진 고리 내에서 서로 직접 대향하는 탄소 원자에 부착되어, 1개 또는 2개의 메틸기로 임의로 치환될 수 있는 메틸렌 가교기(bridge)를 형성하며,
- <18> R^6 은 알킬, 알콕시, 알킬티오, 포르밀, 카르복실, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 히드록실 또는 니트로를 나타내고,
- <19> R^7 은 수소, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 포르밀, 카르복실, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 히드록실 또는 니트로를 나타내고,
- <20> R^8 은 수소, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 포르밀, 카르복실, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 히드록실 또는 니트로를 나타낸다.
- <21> 하기에서 화학식 I에 의해 포함되는 화합물이 그의 염 및 용매화물 및 염의 용매화물이 아닌 경우, 본 발명에 따른 화합물이란 상기 화학식 I의 화합물, 그의 염 및 용매화물, 및 염의 용매화물, 하기 실시양태(들)로서 언급된 화합물, 그의 염 및 용매화물, 및 염의 용매화물이다.
- <22> 본 발명에 따른 화합물은 그들의 구조에 따라 입체이성질체 형태 (거울상 이성질체, 부분입체 이성질체)로 존재할 수 있다. 그러므로 본 발명은 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 및 그들 각각의 혼합물에 관한 것이다. 공지된 방법으로 입체이성질체적으로 순수한 성분들을 상기 거울상 이성질체 및(또는) 부분입체 이성질체의 혼합물로부터 단리할 수 있다.
- <23> 본 발명에 따른 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 경우, 본 발명은 모든 호변이성질체를 포함한다.
- <24> 본 발명의 목적을 위해 바람직한 염은 본 발명에 따른 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염이다. 그러나, 본 발명은 그 자체로는 제약 용도로 적합하지 않으나, 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물을 단리하거나 정제하기 위해 사용할 수 있는 염도 포함한다.
- <25> 본 발명에 따른 화합물의 생리학상 허용가능한 염에는 무기산, 카르복실산 및 술폰산의 산부가염, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌디술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산의 염이 포함된다.
- <26> 또한 본 발명에 따른 화합물의 생리학상 허용가능한 염에는 예로서, 바람직하게는, 알칼리 금속염 (예를 들어, 나트륨염 및 칼륨염), 알칼리 토금속염 (예를 들어, 칼슘염 및 마그네슘염) 및 암모니아 또는 탄소수 1 내지 16의 유기 아민 (예로서, 바람직하게는, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 아르기닌, 리신, 에틸렌디아민 및 N-메틸피페리딘)으로부터 유도된 암모늄염과 같은 통상적인 염기의 염이 포함된다.
- <27> 본 발명의 목적을 위해 용매화물이란 용매 분자와 배위결합하여 고체 또는 액체 상태에서 복합체를 형성하는 본 발명에 따른 화합물의 형태를 지칭한다. 수화물은 물과 배위결합을 하는 특별한 형태의 용매화물이다.
- <28> 본 발명의 목적을 위해, 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 하기와 같은 의미를 갖는다.
- <29> 알킬 그자체, 및 알콕시, 알킬아미노, 알킬카르보닐, 알킬술포닐, 알킬아미노술포닐 및 알콕시카르보닐 중의 "알크" 및 "알킬"은 일반적으로 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4, 특히 바람직하게는 1 내지 3의 칙쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 말하며, 예를 들면 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, n-펜틸 및 n-헥실이다.

- <30> 알콕시는 예를 들면 바람직하게는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 이소프로포시, tert-부톡시, n-펜톡시 및 n-헥속시이다.
- <31> 알킬아미노는 1개 또는 2개의 알킬 치환기 (서로 독립적으로 선택됨)를 갖는 알킬아미노 라디칼이며, 예를 들면 바람직하게는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노, tert-부틸아미노, n-펜틸아미노, n-헥실아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-메틸-N-n-프로필아미노, N-이소프로필-N-n-프로필아미노, N-tert-부틸-N-메틸아미노, N-에틸-N-n-펜틸아미노 및 N-n-헥실-N-메틸아미노가 있다. C₁-C₃-알킬아미노는, 예를 들면, 탄소수 1 내지 3의 모노알킬아미노 라디칼 또는 각 알킬 치환기당 탄소수가 1 내지 3인 디알킬아미노 라디칼이다.
- <32> 알킬술포닐은, 예를 들면 바람직하게는, 메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐, 이소프로필술포닐, tert-부틸술포닐, n-펜틸술포닐 및 n-헥실술포닐이다.
- <33> 알킬아미노술포닐은 1개 또는 2개의 알킬 치환기 (서로 독립적으로 선택됨)를 갖는 알킬아미노술포닐 라디칼, 예를 들면 바람직하게는 메틸아미노술포닐, 에틸아미노술포닐, n-프로필아미노술포닐, 이소프로필아미노술포닐, tert-부틸아미노술포닐, n-펜틸아미노술포닐, n-헥실아미노술포닐, N,N-디메틸아미노술포닐, N,N-디에틸아미노술포닐, N-에틸-N-메틸아미노술포닐, N-메틸-N-n-프로필아미노술포닐, N-이소프로필-N-n-프로필-아미노술포닐, N-tert-부틸-N-메틸아미노술포닐, N-에틸-N-n-펜틸아미노술포닐 및 N-n-헥실-N-메틸아미노술포닐이다. C₁-C₃-알킬아미노술포닐은, 예를 들면, 탄소수 1 내지 3의 모노알킬아미노술포닐 라디칼 또는 각 알킬 치환기당 탄소수가 1 내지 3인 디알킬아미노술포닐 라디칼이다.
- <34> 알킬카르보닐은, 예를 들면 바람직하게는, 아세틸 및 프로파노일이다.
- <35> 알콕시카르보닐은, 예를 들면 바람직하게는, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n-프로포시카르보닐, 이소프로포시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, n-펜톡시카르보닐 및 n-헥속시카르보닐이다.
- <36> 아릴은 일반적으로 탄소수가 6 내지 14인 모노- 내지 트리시클릭 방향족 카르보시클릭 라디칼이고, 바람직하게 예를 들면 폐닐, 나프틸 및 폐난트레닐이다.
- <37> 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 바람직하게는 불소 및 염소이다.
- <38> 탄소 원자 상의 부호 *는 이 탄소 원자에서의 배위에 대해 화합물이 거울상 이성질체적으로 순수한 형태임을 의미하는 것이며, 이는 본 발명의 목적을 위해 거울상 이성질체가 90%를 초과하는 양(> 90% ee)으로 존재하는 것으로 이해된다.
- <39> 하기와 같이 나타나는 화학식 I의 화합물이 바람직하다.
- <40> Ar은 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 카르복실, C₁-C₆-알콕시카르보닐, C₁-C₆-알콕시카르보닐, 트리플루오로메틸, 불소, 염소, 브롬, 시아노, 히드록실, 아미노, C₁-C₆-알킬아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있는 폐닐을 나타내거나,
- <41> 상기 폐닐 라디칼 상의 2개의 치환기가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 1,3-디옥솔란을 형성하고, 임의 제3 치환기는 상기 언급된 군으로부터 독립적으로 선택되며,
- <42> R¹은 수소, C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-알콕시, C₁-C₃-알킬티오, 불소 또는 염소를 나타내고,
- <43> R²는 수소, C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-알콕시, C₁-C₃-알킬티오, 불소 또는 염소를 나타내고,
- <44> R³은 C₁-C₄-알킬, 시아노, 불소, 염소, 니트로, 트리플루오로메틸 또는 C₁-C₃-알킬술포닐을 나타내거나,
- <45> 라디칼 R¹, R² 및 R³ 중 하나는 수소, C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-알콕시, 시아노, 할로겐, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고, 나머지 2개의 라디칼은 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로펜탄 고리 또는 시클로헥산 고리를 형성하며,
- <46> R⁴는 수소 또는 메틸을 나타내고,

- <47> R^5 는 수소를 나타내고,
- <48> R^6 은 C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 카르복실, 아미노카르보닐, 트리플루오로메틸, 불소, 염소, 시아노, 히드록실 또는 니트로를 나타내고,
- <49> R^7 은 수소, C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 불소, 염소, 시아노 또는 히드록실을 나타내고,
- <50> R^8 은 수소, C_1-C_3 -알킬, C_1-C_3 -알콕시, 불소, 염소, 시아노 또는 히드록실을 나타낸다.
- <51> 이들 중에서, 하기와 같이 나타나는 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.
- <52> Ar은 메틸, 메톡시, 불소 및 염소로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 페닐을 나타내고,
- <53> R^1 은 수소, 메틸, 메톡시, 메틸티오, 불소 또는 염소를 나타내고,
- <54> R^2 는 수소를 나타내고,
- <55> R^3 은 메틸, 이소프로필, tert-부틸, 시아노, 불소, 염소, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,
- <56> R^4 는 수소를 나타내고,
- <57> R^5 는 수소를 나타내고,
- <58> R^6 은 아미노카르보닐, 불소, 염소, 시아노 또는 히드록실을 나타내고,
- <59> R^7 은 수소를 나타내고,
- <60> R^8 은 수소, 불소 또는 염소를 나타낸다.
- <61> 이들 중에서, 하기와 같이 나타나는 화학식 I의 화합물도 또한 특히 바람직하다.
- <62> Ar은 메틸, 메톡시, 불소 및 염소로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 페닐을 나타내고,
- <63> R^1 은 수소, 메틸, 메톡시, 메틸티오, 불소 또는 염소를 나타내고,
- <64> R^2 는 수소를 나타내고,
- <65> R^3 은 메틸, tert-부틸, 시아노, 불소, 염소, 니트로 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,
- <66> R^4 는 수소를 나타내고,
- <67> R^5 는 수소를 나타내고,
- <68> R^6 은 아미노카르보닐, 불소, 염소, 시아노 또는 히드록실을 나타내고,
- <69> R^7 은 수소를 나타내고,
- <70> R^8 은 수소, 불소 또는 염소를 나타낸다.
- <71> 이들 중에서, 하기와 같이 나타나는 화학식 I의 화합물이 특히 매우 바람직하다.
- <72> Ar은 메틸, 메톡시, 불소 및 염소로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 페닐을 나타내고,
- <73> R^1 은 수소 또는 메톡시를 나타내고,

- <74> R^2 는 수소를 나타내고,
- <75> R^3 은 메틸, tert-부틸, 염소 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,
- <76> R^4 는 수소를 나타내고,
- <77> R^5 는 수소를 나타내고,
- <78> R^6 은 아미노카르보닐 또는 불소를 나타내고,
- <79> R^7 은 수소를 나타내고,
- <80> R^8 은 수소 또는 불소를 나타낸다.
- <81> 또한, R^1 이 수소, 메틸, 메톡시 또는 불소를 나타내는 화학식 I의 화합물도 바람직하다.
- <82> 이들 중에서, R^1 이 메톡시를 나타내는 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.
- <83> 또한 R^1 은 페닐 고리의 부착점에 대해 오르토(ortho) 위치를 통해 상기 페닐 고리에 부착된 화학식 I의 화합물도 바람직하다. 본 발명의 목적을 위해, 라디칼 R^1 , R^2 및 R^3 에 의해 치환된 페닐 고리의 부착점은, 디히드로퀴나졸린의 2개의 질소 원자 중 하나에 부착된 화학식 I에 따른 페닐 고리의 탄소 원자를 의미하는 것으로 이해된다.
- <84> R^1 이 메톡시를 나타내며, 페닐 고리의 부착점에 대해 오르토 위치를 통해 상기 페닐 고리에 부착된 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.
- <85> 또한 R^2 가 수소를 나타내는 화학식 I의 화합물도 바람직하다.
- <86> 또한 R^3 이 트리플루오로메틸, 염소, 메틸, 이소프로필 또는 tert-부틸을 나타내는 화학식 I의 화합물도 바람직하다.
- <87> 이들 중에서, R^3 이 트리플루오로메틸, 염소 또는 메틸을 나타내는 화학식 I의 화합물이 바람직하다.
- <88> 이들 중에서, R^3 이 트리플루오로메틸인 화학식 I의 화합물이 특히 매우 바람직하다.
- <89> 또한 R^1 은 페닐 고리의 부착점에 대해 오르토 위치를 통해 상기 페닐 고리에 부착되고, R^3 은 R^1 의 위치에 대향하는 위치인 페닐 고리의 부착점에 대해 메타 위치를 통해 상기 페닐 고리에 부착되는 화학식 I의 화합물도 바람직하다.
- <90> R^1 은 페닐 고리의 부착점에 대해 오르토 위치를 통해 상기 페닐 고리에 부착되고, R^3 은 트리플루오로메틸을 나타내며, R^1 의 위치에 대향하는 위치인 페닐 고리의 부착점에 대해 메타 위치를 통해 상기 페닐 고리에 부착되는 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.
- <91> 이들 중에서, R^1 은 페닐 고리의 부착점에 대해 오르토 위치를 통해 상기 페닐 고리에 부착되고, R^3 은 트리플루오로메틸이며, R^1 의 위치에 대향하는 위치인 페닐 고리의 부착점에 대해 메타 위치를 통해 상기 페닐 고리에 부착되는 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.
- <92> 또한 R^4 및 R^5 가 수소를 나타내는 화학식 I의 화합물도 바람직하다.
- <93> 또한 R^6 이 불소를 나타내는 화학식 I의 화합물도 바람직하다.
- <94> R^6 이 불소를 나타내며 하기 화학식 Ia에 나타낸 바와 같이 디히드로퀴나졸린의 방향족 라디칼에 부착되는 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

화학식 Ia



<95>

<96> 또한 R⁷이 수소를 나타내는 화학식 I의 화합물도 바람직하다.

<97> 이들 중에서, R⁸이 수소, 메틸 또는 불소를 나타내는 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

<98> 이들 중에서, R⁸이 수소를 나타내는 화학식 I의 화합물이 특히 매우 바람직하다.

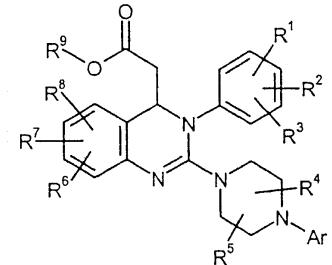
<99> 또한 Ar은 메틸, 메톡시, 불소 및 염소로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있는 페닐을 나타내는 화학식 I의 화합물도 바람직하다.

<100> 또한 라디칼들의 바람직한 조합 또는 각각의 조합들에 주어진 특정한 라디칼 정의는, 각 경우에 주어진 라디칼들의 조합과 독립적으로, 다른 조합의 라디칼 정의로 대체될 수 있다.

<101> 상기 언급된 바람직한 범위들 중 2가지 이상의 범위의 조합이 특히 매우 바람직하다.

<102> 또한 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을 염기 또는 산과 반응시키는 것을 포함하는 상기 화학식 I의 화합물의 제조법을 제공한다.

화학식 II



<103>

<104> 상기 식에서,

<105> Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 상기 기재된 바와 같고, R⁹은 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 tert-부틸을 나타낸다.

<106> 메틸 및 에틸의 경우, 상기 반응은 일반적으로 비활성 용매 중에서 염기를 사용하여, 바람직하게는 대기압에서 실온 내지 용매의 환류 온도의 범위 내에서 수행된다.

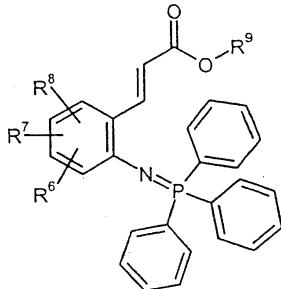
<107> 적합한 염기로는, 예를 들면, 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨, 수산화리튬 또는 수산화칼륨, 또는 알칼리 금속 탄산염, 예컨대 탄산세슘, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨이 있으며, 적절하다면 수성 용액 중에 존재하고, 물 중의 수산화나트륨이 바람직하다.

<108> 비활성 용매로는, 예를 들면, 에테르, 예컨대 1,2-디메톡시에탄, 디옥산, 테트라히드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올, 또는 상기 용매들의 혼합물이 있으며, 디옥산 또는 테트라히드로푸란이 바람직하다.

<109> tert-부틸의 경우, 상기 반응은 일반적으로 비활성 용매 중에서 산을 사용하여, 바람직하게는 대기압에서 0 °C 내지 40 °C의 온도 범위 내에서 수행된다.

- <110> 이때, 적합한 산으로는 디옥산 중의 염화수소산, 아세트산 중의 브롬화수소산 또는 염화메틸렌 중의 트리플루오로아세트산이 있다.
- <111> 상기 화학식 II의 화합물은 공지되어 있거나, 하기 화학식 III의 화합물을 처음에 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시킨 후, 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키는 2단계 반응으로 제조할 수 있다.

화학식 III



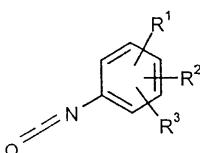
<112>

상기 식에서,

<113>

R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 상기 기재된 바와 같다.

화학식 IV



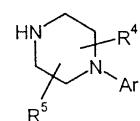
<114>

상기 식에서,

<115>

R^1 , R^2 및 R^3 는 상기 기재된 바와 같다.

화학식 V



<116>

상기 식에서,

<117>

Ar , R^4 및 R^5 는 상기 기재된 바와 같다.

<118>

상기 반응의 양 단계 모두 일반적으로 비활성 용매 중에서, 바람직하게는 대기압에서 실온 내지 100 °C의 온도 범위 내에서 수행된다. 제2단계에서, 적절하다면, 실리카겔을 반응 혼합물에 첨가한다. 제1단계 및 제2단계 사이에 후처리를 하여 상기 반응을 바람직하게 수행한다.

<119>

적합한 비활성 용매로는, 예를 들면, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 염화메틸렌, 트리클로로메탄, 사염화탄소, 트리클로로에탄, 테트라클로로에탄, 1,2-디클로로에탄 또는 트리클로로에틸렌, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산, 테트라히드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 크실렌, 톨루엔, 헥산, 시클로헥산 또는 광유 분획, 또는 기타 용매, 예컨대 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세토니트릴 또는 에틸 아세테이트, 또는 상기 용매들의 혼합물이 있으며, 염화메틸렌이 바람직하다.

<120>

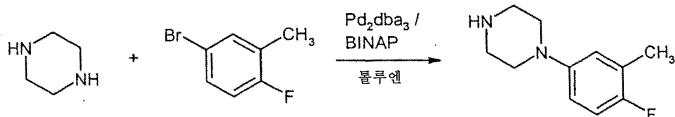
상기 화학식 IV의 화합물은 공지되어 있거나 상응하는 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성할 수 있다.

<121>

상기 화학식 V의 화합물은 공지되어 있거나 상응하는 출발 물질로부터 공지된 방법, 예를 들면 하기 합성 반응

식에 따르는 부흐발트-하르트빅(Buchwald-Hartwig) 반응 (문헌 [C.G. Frost, P. Mendonca, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1998, 2615-2623] 참조)에 의해 합성할 수 있다.

<125> 부흐발트-하르트빅 반응:



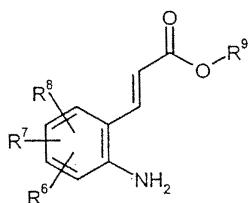
<126>

<127> 본 발명의 목적을 위해 필요한 출발 물질은 공지되어 있거나 상응하는 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성할 수 있다.

<128>

상기 화학식 III의 화합물은 공지되어 있거나 하기 화학식 VI의 화합물을 트리페닐포스핀 및 사염화탄소와 반응 시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 VI



<129>

<130> 상기 식에서,

<131> R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 상기 기재된 바와 같다.

<132> 상기 반응은 일반적으로 비활성 용매 중에서, 염기의 존재하에, 바람직하게는 대기압에서 실온 내지 50 °C의 온도 범위 내에서 수행된다.

<133>

적합한 비활성 용매로는, 예를 들면, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산, 테트라히드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 크실렌, 툴루엔, 헥산, 시클로헥산 또는 광유 분획, 또는 기타 용매, 예컨대 디메틸포름 아미드, 디메틸아세트아미드, 아세토니트릴 또는 피리дин이 있으며, 아세토니트릴이 바람직하다.

<134>

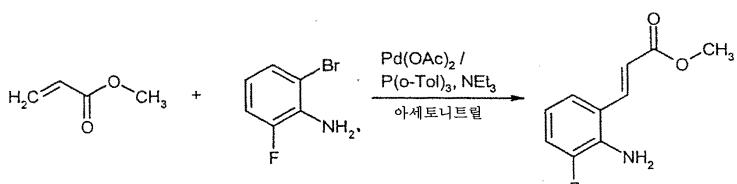
적합한 염기로는, 예를 들면, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 탄산염, 예컨대 탄산세슘, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 아민, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 또는 피리딘이 있으며, 트리에틸 아민이 바람직하다.

<135>

상기 화학식 VI의 화합물은 공지되어 있거나, 상응하는 출발 물질로부터 공지된 방법, 예를 들면 하기 합성 반응식에 따른 헤크(Heck) 반응 또는 위티그-호르너(Wittig-Horner) 반응에 의해 합성할 수 있다.

<136>

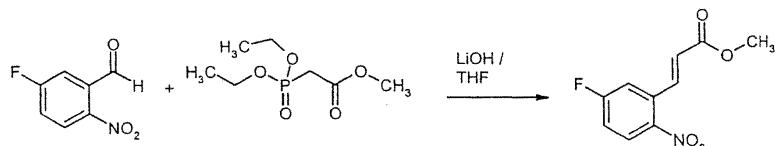
헤크 반응:



<137>

<138>

위티그-호르너 반응:

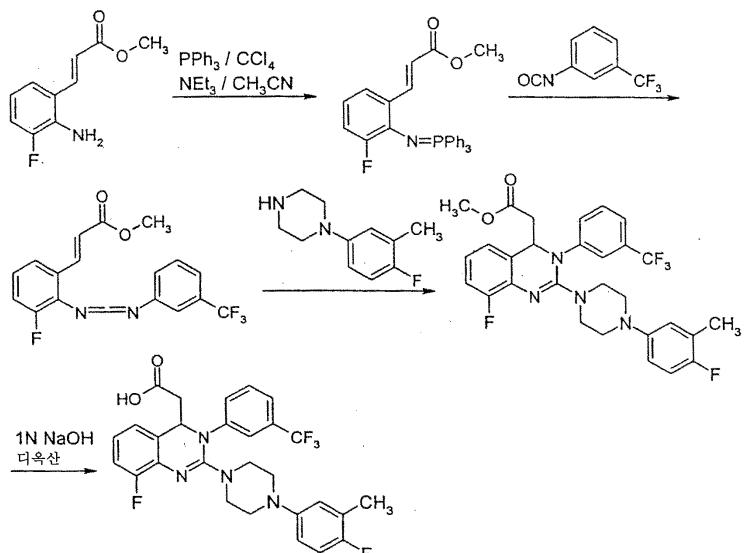


<139>

<140> 본 발명의 목적을 위해 필요한 출발 물질은 공지되어 있거나 상응하는 출발 물질로부터 공지된 방법에 의해 합성할 수 있다.

<141> 본 발명에 따른 화합물의 제조는 하기 합성 반응식으로 도시될 수 있다.

<142> 합성 반응식:



<143>

<144> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 지금까지 예측하지 못했던 놀라운 효과의 범위를 나타낸다. 이들은 헤르페스과(Herpes viridae)의 대표적인 바이러스, 특별히 시토메갈로바이러스 (CMV), 특히 인간 시토메갈로바이러스 (HCMV)에 대해 항바이러스 효과를 나타낸다.

<145>

예로써 언급할 수 있는 효과의 범위는 하기와 같다.

<146>

1) AIDS 환자의 HCMV 감염(망막염, 폐렴, 위장관 감염)의 치료 및 예방.

<147>

2) 생명을 위협하는 HCMV 폐렴 또는 뇌염, 및 위장관 및 전신 HCMV 감염을 자주 발병시키는 장기이식 및 골수에서의 시토메갈로바이러스 감염의 치료 및 예방.

<148>

3) 신생아 및 유아의 HCMV 감염의 치료 및 예방.

<149>

4) 임산부의 급성 HCMV 감염의 치료.

<150>

5) 암 및 암 치료와 관련하여 면역억제된 환자의 HCMV 감염의 치료.

<151>

6) HCMV-매개된 종양 진행을 감소시키기 위한 목적의 HCMV-양성 암환자의 치료 (문헌 [J. Cinatl, et al., *FEMS Microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77].

<152>

또한 본 발명은 질환, 특별히 바이러스, 특히 상기 언급된 바이러스의 감염, 및 이 감염으로 인한 감염성 질환의 치료 및(또는) 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다. 이후, 바이러스 감염은 바이러스의 감염 및 이로 인한 질환을 모두 포함하는 것으로 이해한다.

<153>

또한 본 발명은 질병, 특히 상기 언급된 질병들의 치료 및(또는) 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.

<154>

또한 본 발명은 질병, 특히 상기 언급된 질병들의 치료용 및(또는) 예방용 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따른

른 화합물을 제공한다.

<155> 본 발명에 따른 화합물은 헤르페스과의 대표적인 바이러스, 특히 시토메갈로바이러스, 특히 인간 시토메갈로바이러스의 감염을 예방 및(또는) 치료하기 위한 적합한 약제의 제조를 위해 바람직하게 사용된다.

<156> 또한 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 항바이러스 유효량을 사용한 질병, 특히 상기 언급된 질병의 치료법 및(또는) 예방법을 제공한다.

<157> 또한 본 발명은 특히 상기 언급된 질병의 치료 및(또는) 예방을 위한, 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물 및 하나 이상의 추가 활성 화합물을 포함하는 약제를 제공한다. 조합제제를 위해 적합한 활성 화합물로는, 예를 들면 바람직하게는 간시클로버(gancyclovir) 또는 아시클로버(acyclovir)와 같은 항바이러스 활성 화합물이 있다.

<158> 본 발명에 따른 화합물은 전신 및(또는) 국부적으로 작용할 수 있다. 이를 위해, 본 발명에 따른 화합물을 적합한 방법으로, 예를 들면, 경구, 비경구, 폐, 비강, 설하, 혀, 협측, 직장, 진피, 경피, 결막 또는 귀를 통한 경로를 통해, 또는 이식물 또는 스텐트로서 투여할 수 있다.

<159> 상기 투여 경로들에 대해, 본 발명에 따른 화합물을 적합한 투여 형태로 투여하는 것이 가능하다.

<160> 경구 투여를 위해 적합한 것은 본 발명에 따른 화합물을 신속하고(신속하거나) 변형된 형태로 전달하고, 본 발명에 따른 화합물을 결정성 및(또는) 무정형 및(또는) 용해된 형태, 예컨대, 정제 (코팅되지 않은 정제 또는 코팅된 정제, 예를 들어 서서히 용해되거나 불용성인 코팅제 또는 장용피복으로 코팅되어 본 발명에 따른 화합물의 방출을 조절하는 정제), 구강 내에서 신속하게 분해되는 정제, 및(또는) 필름/웨이퍼, 필름/리오필리세이트 (lyophylisate), 캡슐제 (예를 들어, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐제), 당-코팅된 정제, 과립제, 펠렛, 분말, 에멀젼, 혼탁액, 에어로졸 또는 용액 형태로 포함하는 공지된 투여 형태이다.

<161> 비경구 투여는 흡수 단계 없이 (예를 들면, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수강내 또는 요추내) 또는 흡수 단계를 포함하여 (예를 들면, 근육내, 피하, 피부내, 경피 또는 복강내) 수행할 수 있다. 비경구 투여를 위해 적합한 투여 형태로는, 특히 용액, 혼탁액, 에멀젼, 리오필리세이트 또는 멸균 분말 형태의 주사 및 주입용 제제가 있다.

<162> 다른 투여 경로를 위해 적합한 예로는, 예를 들면, 흡입용 제약 형태 (특히 분말 흡입기, 분무기), 비강 점적제 /용액/스프레이제, 혀로, 설하로 또는 협측으로 투여되는 정제, 필름/웨이퍼 또는 캡슐제, 좌제, 눈 또는 귀용제제, 질내 캡슐제, 수성 혼탁액 (로션, 진탕 혼합물), 친유성 혼탁액, 연고, 크림, 경피성 치료 시스템, 우유, 페이스트, 밤포체, 살포제, 이식물 또는 스텐트가 있다.

<163> 본 발명에 따른 화합물은 상기 기재된 투여 형태로 변환될 수 있다. 상기 화합물을 비활성, 무독성의 제약상 허용 가능한 보조제와 혼합하여 공지된 방법으로 수행할 수 있다. 상기 보조제에는, 특히 담체 (예를 들면 미정질 셀룰로오스, 락토스, 만니톨), 용매 (예를 들면 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들면 나트륨 도데실 술페이트, 폴리옥시소르비탄 올레아이트), 결합제 (예를 들면 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체 (예를 들면 알부민), 안정화제 (예를 들면 아스코르브산과 같은 항산화제), 색소 (예를 들면 산화철과 같은 무기 안료) 및 향미제 및(또는) 악취-차폐제가 포함된다.

<164> 또한 본 발명은 통상적으로 비활성, 무독성의 제약상 허용 가능한 보조제 하나 이상을 본 발명에 따른 화합물 하나 이상과 함께 포함하는 약제, 및 상기 언급된 목적을 위한 그들의 용도를 제공한다.

<165> 일반적으로, 유효한 결과를 얻기 위해서 정맥내 투여량은 체중 1 kg 당 약 0.001 내지 10 mg, 바람직하게는 약 0.01 내지 5 mg으로, 경구 투여량은 체중 1 kg당 약 0.01 내지 25 mg, 바람직하게는 0.1 내지 10 mg으로 투여하는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다.

<166> 그러나 특별하게는 체중, 투여 경로, 활성 화합물에 대한 개별 반응, 제조법 및 투여 시간 또는 간격과의 상관관계에 의해 적절한 경우에는 상기 언급된 양으로부터 벗어날 필요가 있을 수 있다. 따라서, 일부 경우에는 상기 언급된 최소량보다 적은 양으로 수행하는 것이 충분할 수 있는 반면, 다른 경우에는 상기 언급된 최대량을 초과해야 한다. 보다 많은 양을 투여하는 경우에 이를 다수의 1일 개별 투여량으로 나누는 것이 바람직하다.

<167> 하기 시험 및 실시예의 퍼센트 데이타는 달리 언급되지 않는 한 중량 비율(부 또는 중량부)이다. 용매비, 희석비 및 액체/액체 용액의 농도 데이타는 각각의 경우에 부과 기준이다.

실시예A. 실시예

약어:

<170> BINAP 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸

<171> CDCl_3 중수소화 클로로포름

<172> DCI 직접 화학 이온화 (MS 내)

<173> DCM 디클로로메탄

<174> DIEA N,N-디이소프로필에틸아민

<175> DMSO 디메틸 솔록시드

<176> DMF N,N-디메틸포름아미드

<177> EA 에틸 아세테이트

<178> EI 전자 충격 이온화 (MS 내)

<179> ESI 전기분무 이온화 (MS 내)

<180> h 시간

<181> HPLC 고압 고성능 액상 크로마토그래피

<182> LC-MS 액상 크로마토그래피-조합된 질량 분광기

<183> LDA 리튬 디이소프로필아미드

<184> min 분

<185> m.p. 용점

<186> MS 질량 분광기

<187> MTBE 메틸 tert-부틸 에테르

<188> NMR 핵자기 공명 분광기

<189> Pd-C 탄소 상의 팔라듐

<190> RP-HPLC 역상 HPLC

<191> RT 실온

<192> R_t 체류 시간 (HPLC 내)

<193> THF 테트라히드로푸란

<194> TLC 박층 크로마토그래피

일반적인 LC-MS 및 HPLC 방법:<196> 방법 1 (분석용 HPLC): 칼럼: 크로마실(Kromasil) C18 60 mm x 2 mm; 온도: 30 °C; 유속: 0.75 ml/min; 이동상 A: 0.005 M HCIO_4 , 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: → 0.5 min 98%A, → 4.5 min 10%A, → 6.5 min 10%A.

<197> 방법 2 (분취용 HPLC): 칼럼: 그롬실(GromSil) C18, 250 mm x 30 mm; 유속: 50 ml/min; 수행 당 시간: 38 min; 검출: 210 nm; 이동상 A: 물, 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 10%B (3 min) → 90%B (31 min) → 90%B (34 min) → 10%B (34.01 min).

<198> 방법 3 (LC-MS): 칼럼: 그롬실 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 μm ; 이동상 A: 물 1 l + 50% 농도 포름산 1 ml, 이동상 B: 아세토니트릴 1 l + 50% 농도 포름산 1 ml; 구배: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min

30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; 오븐: 55 °C; 유속: 0.8 ml/min; UV 검출: 208 내지 400 nm.

<199> 방법 4 (분취용 HPLC, 거울상 이성질체의 분리, 카르복실산): 칼럼: 선택기 폴리(N-메타크릴로일-L-루신-1-멘틸아미드)에 기재한 패킹 키랄(chiral) 실리카 겔 선택기 KBD 8361 (420 mm x 100 mm); 온도: 23 °C; 이동상: 메틸 tert-부틸 에테르; 유속: 100 ml/min; 화합물을 메틸 tert-부틸 에테르/에틸 아세테이트 (9:1)에 용해시킴.

<200> 방법 5 (분취용 HPLC): 칼럼: 그롬실 C18, 250 mm x 30 mm; 유속: 50 ml/min; 수행 당 시간: 38 min; 검출: 210 nm; 이동상 A: 0.1% 포름산을 포함한 물, 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 10%B (3 min) → 90%B (31 min) → 90%B (34 min) → 10%B (34.01 min).

<201> 방법 6 (분석용 HPLC): 기구: DAD 검출기를 장착한 HP 1100; 칼럼: 크로마실 RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μm; 이동상 A: HClO₄ 5 ml/물 1 l, 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B; 유속: 0.75 ml/min; 온도: 30°C; 검출: UV 210 nm.

<202> 방법 7 (LC-MC): 기구: HPLC 아길렌트(Agilent) 시리즈 1100을 장착한 마이크로메스 플랫폼(Micromass Platform) LCZ; 칼럼: 그롬실 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 μm; 이동상 A: 물 1 l + 50% 농도 포름산 1 ml, 이동상 B: 아세토니트릴 1 l + 50% 농도 포름산 1 ml; 구배: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; 오븐: 55 °C; 유속: 0.8 ml/min; UV 검출: 210 nm.

<203> 방법 8 (LC-MC): 기구: 마이크로메스 플랫폼 LCZ, HP1100; 칼럼: 대칭 C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm; 이동상 A: 아세토니트릴 + 0.1% 포름산 이동상 B: 물 + 0.1% 포름산; 구배: 0.0 min 10%A → 4.0 min 90%A → 6.0 min 90%A; 오븐: 40 °C; 유속: 0.5 ml/min; UV 검출: 208 내지 400 nm.

<204> 방법 9 (LC-MC): MS 기구: 마이크로메스 ZQ; HPLC 기구: 워터스 앤리언스(Waters Alliance) 2795; 칼럼: 머크 크로모리쓰 스피드로드(Merck Chromolith SpeedROD) RP-18e 50 mm x 4.6 mm; 이동상 A: 물 + 50% 농도 포름산 500 μl/l, 이동상 B: 아세토니트릴 + 50% 농도 포름산 500 μl/l; 구배: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%; 오븐: 35 °C; 유속: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV 검출: 210 nm.

<205> 방법 10 (LC-MC): MS 기구: 마이크로메스 ZQ; HPLC 기구: HP 1100 시리즈, UV DAD; 칼럼: 그롬실 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 μm; 이동상 A: 물 + 50% 농도 포름산 500 μl/l, 이동상 B: 아세토니트릴 + 50% 농도 포름산 500 μl/l; 구배: 0.0 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%; 오븐: 50 °C; 유속: 0.8 ml/min; UV 검출: 210 nm.

<206> 방법 11 (분취용 HPLC, 거울상 이성질체의 분리): 칼럼: 선택기 폴리(N-메타크릴로일-L-루신-1-멘틸아미드)에 기재한 패킹 키랄 실리카 겔 선택기 KBD 8361 (250 mm x 20 mm); 온도: 23 °C; 이동상: 메틸 tert-부틸 에테르 + 5% 에틸 아세테이트; 유속: 25 ml/min.

<207> 방법 12 (분취용 HPLC, 거울상 이성질체의 분리): 칼럼: 선택기 폴리(N-메타크릴로일-L-루신-디시클로프로필메틸아미드)에 기재한 패킹 키랄 실리카 겔 선택기 KBD 5326 (250 mm x 20 mm); 온도: 23 °C; 이동상: 메틸 tert-부틸 에테르 + 5% 에틸 아세테이트; 유속: 25 ml/min.

<208> 방법 13 (분취용 HPLC, 거울상 이성질체의 분리): 칼럼: 선택기 폴리(N-메타크릴로일-L-루신-1-멘틸아미드)에 기재한 패킹 키랄 실리카 겔 선택기 KBD 8361 (250 mm x 20 mm); 온도: 23 °C; 이동상: 메틸 tert-부틸 에테르; 유속: 25 ml/min.

<209> 방법 14 (분취용 HPLC, 거울상 이성질체의 분리, 에스테르): 칼럼: 선택기 폴리(N-메타크릴로일-L-루신-1-멘틸아미드)에 기재한 패킹 키랄 실리카 겔 선택기 KBD 8361 (420 mm x 100 mm); 온도: 23 °C; 이동상: 이소헥산/에틸 아세테이트 85/15 v/v; 유속: 100 ml/min; 화합물을 이소헥산/에틸 아세테이트 (85:15)에 용해시킴.

<210> 방법 15 (분취용 HPLC, 거울상 이성질체의 분리, 에스테르): 칼럼: 선택기 폴리(N-메타크릴로일-L-루신-1-멘틸아미드)에 기재한 패킹 키랄 실리카 겔 선택기 KBD 8361 (420 mm x 100 mm); 온도: 23 °C; 이동상: 메틸 tert-부틸 에테르; 유속: 100 ml/min; 화합물을 메틸 tert-부틸 에테르에 용해시킴.

<211> 방법 16 (LC-MS): 기구: HPLC 아길렌트 시리즈 1100을 장착한 마이크로메스 플랫폼 LCZ; 칼럼: 그롬실 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 μm; 이동상 A: 물 1 l + 50% 농도 포름산 1 ml, 이동상 B: 아세토니트릴 1 l + 50% 농도 포름산 1 ml; 구배: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; 오븐: 55 °C; 유속: 0.8 ml/min; UV 검출: 208 내지 400 nm.

<212> 방법 17 (LC-MS): MS 기구: 마이크로메스 ZQ; HPLC 기구: 워터스 앤리언스 2790; 칼럼: 그롬실 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 μm ; 이동상 A: 물 + 50% 농도 포름산 500 $\mu\text{l}/1$, 이동상 B: 아세토니트릴 + 50% 농도 포름산 500 $\mu\text{l}/1$; 구배: 0.0 min 0%B \rightarrow 0.2 min 0%B \rightarrow 2.9 min 70%B \rightarrow 3.1 min 90%B \rightarrow 4.5 min 90%B; 오븐: 45 °C; 유속: 0.8 ml/min; UV 검출: 210 nm.

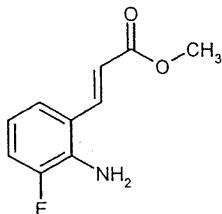
출발 물질

<214> 일반적인 방법 [A]: 헤크 커플링에 의한 2-할로-치환된 아닐린으로부터 치환된 2-아미노신남산 유도체의 합성

<215> 1구 플라스크에서, 처음에 할로겐화아릴 1.0 당량을 아세토니트릴 (약 1M의 용액) 중에서 메틸 아크릴레이트 또는 tert-부틸 아크릴레이트 1.6 당량, 트리에틸아민 2.0 당량, 팔라듐(II)아세테이트 0.03 당량 및 트리-o-톨릴 포스핀 0.03 당량으로 충전하였다. 혼합물을 48 시간 동안 환류하에 교반하였다. 반응이 종료된 후 (TLC에 의해 반응을 모니터링함), 용매를 제거하였다. 잔류물을 시클로헥산/에틸 아세테이트 (= 8:2 v/v)를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

실시예 1A

<217> 메틸 (2E)-3-[2-아미노-3-플루오로페닐]프로페노에이트



<218>

<219> 2-브로모-6-플루오로아닐린 42.00 g (221.04 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [A]에 의해 생성물 29.66 g (이론치의 68%)을 수득하였다.

<220>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.14 \text{ min}$

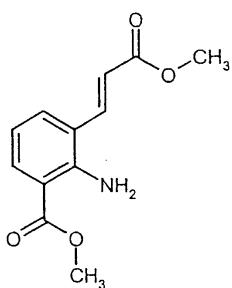
<221>

MS (ESI-pos): $m/z = 196 (\text{M}+\text{H})^+$

<222>

실시예 2A

<223> 메틸 2-아미노-3-[(1E)-3-메톡시-3-옥소-1-프로페닐]벤조에이트



<224>

<225> 메틸 2-아미노-3-브로모벤조에이트 2.00 g (8.69 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [A]에 의해 생성물 1.29 g (이론치의 60%)을 수득하였다.

<226>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.42 \text{ min}$

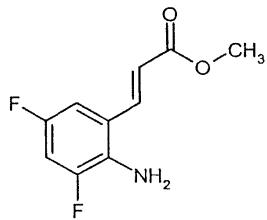
<227>

MS (ESI-pos): $m/z = 236 (\text{M}+\text{H})^+$

<228>

실시예 3A

<229> 메틸 (2E)-3-(2-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-프로페노에이트



<230>

<231> 2-브로모-4,6-디플루오로아닐린 3.00 g (14.42 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [A]에 의해 생성물 1.41 g (이론치의 45%)을 수득하였다.

<232>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.23 \text{ min}$

<233>

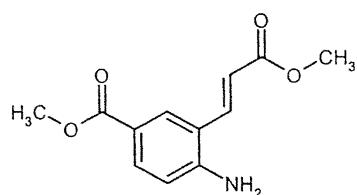
MS (ESI-pos): $m/z = 214 (\text{M}+\text{H})^+$

<234>

실시예 4A

<235>

메틸 4-아미노-3-[(1E)-3-메톡시-3-옥소-1-프로페닐]벤조에이트



<236>

<237> 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트 25.00 g (90.23 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [A]에 의해 생성물 24.31 g (이론치의 92%)을 수득하였다.

<238>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.71 \text{ min}$

<239>

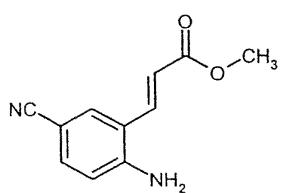
MS (ESI-pos): $m/z = 278 (\text{M}+\text{H})^+$

<240>

실시예 5A

<241>

메틸 (2E)-3-[2-아미노-5-시아노페닐]-2-프로페노에이트



<242>

<243> 3-브로모-4-아미노벤조니트릴 1.90 g (9.64 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [A]에 의해 생성물 1.28 g (이론치의 50%)을 수득하였다.

<244>

HPLC (방법 1): $R_t = 2.85 \text{ min}$

<245>

MS (DCI-pos): $m/z = 220 (\text{M}+\text{NH}_4)^+$

<246>

일반적인 방법 [B]: 위티그-호르너(Wittig-Horner) 반응에 의한 2-할로-치환된 벤즈알데히드로부터 치환된 2-니트로신남산 유도체의 합성

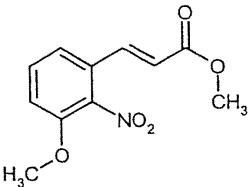
<247>

100 ml 1구 플라스크에서, 메틸 디에틸 포스포노아세테이트 27.5 mmol, 벤즈알데히드 25.0 mmol 및 수산화리튬 27.5 mmol을 테트라하이드로푸란 중에 혼탁시켰다. 반응이 종료된 후 (TLC에 의해 반응을 모니터링함), 반응 혼합물을 동일 부피의 물과 혼합하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 3번 추출하였다. 혼합된 유기상을 포화 염

화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고 RT에서 고진공하에 건조시켰다. 생성물이 매우 불순한 경우, 적절하다면 시클로헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

<248> 실시예 6A

<249> 메틸 (2E)-3-(3-메톡시-2-니트로페닐)-2-프로페노에이트

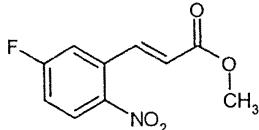


<250>

<251> 3-메톡시-2-니트로벤즈알데히드 2.00 g (11.04 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [B]에 의해 생성물 2.46 g (이론치의 92%)을 수득하였다.

<252> HPLC (방법 1): $R_t = 4.37 \text{ min}$ <253> MS (ESI-pos): $m/z = 238 (\text{M}+\text{H})^+$ <254> 실시예 7A

<255> 메틸 (2E)-3-(5-플루오로-2-니트로페닐)-2-프로페노에이트



<256>

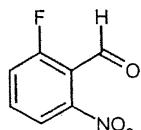
<257> 5-플루오로-2-니트로벤즈알데히드 20.0 g (118.3 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [B]에 의해 생성물 7.25 g (이론치의 27%)을 수득하였다.

<258> MS (DCI): $m/z = 243 (\text{M}+\text{NH}_4)^+$ <259> 일반적인 방법 [C]: 할로겐화벤질로부터 2-니트로벤즈알데히드의 제조

<260> 할로겐화벤질 10.0 mmol, 분자체 4Å 4.1 g 및 N-메틸모르폴린 N-옥시드 20.0 mmol을 아세토니트릴 45 ml 중에 혼탁시켰다. 반응이 완료될 때까지 (TLC에 의해 반응을 모니터링함), 혼합물을 RT에서 교반하였다. 반응이 종료된 후, 분자체를 여과하여 제거하고, 용매를 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트에 다시 용해시켰다. 상기 용액을 처음에 1N 염산으로, 이어서 포화 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기상을 분리하여 제거한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 다시 제거하였다. 분석에 의하면 조 생성물이 충분히 순수하고 곧장 다른 반응을 시킬 수 있는 것으로 나타났다.

<261> 실시예 8A

<262> 2-플루오로-6-니트로벤즈알데히드



<263>

<264> 3-플루오로-6-니트로벤질 브로마이드 2.00 g (8.55 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [C]에 의해 생성물 1.09 g (이론치의 75%)을 수득하였다.

<265> HPLC (방법 1): $R_t = 3.58 \text{ min}$

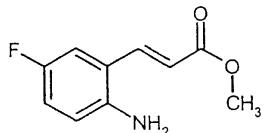
<266> 일반적인 방법 [D]: 2-니트로신남산 유도체의 니트로기의 환원

아르곤 하에서, 처음에 니트로 화합물 25 mmol 및 염화주석(II) 이수화물 125 mmol을 250 ml 2구 플라스크 내에서 무수 에탄올 60 ml 중에 충전시켰다. 이 혼탁액을 30 분 동안 환류 하에서 교반하여, 투명한 용액을 형성하였다. 이어서 용액을 실온으로 냉각시킨 후 빙수 상에 부었다. 고형 중탄산나트륨 또는 포화 탄산나트륨 용액 중 어느 하나를 사용하여, pH를 pH 7 내지 8로 조정하였다. 이어서 에틸 아세테이트 60 ml를 첨가하고, 침전된 주석염을 규조토 (약 1 cm 두께의 층)를 통해 여과하여 제거하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 유기상을 혼합하고, 포화 염화나트륨 용액으로 한번 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 그의 원 부피의 약 절반으로 농축하였다. 이어서 니트로 화합물의 중량의 1%에 해당하는 활성탄을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 환류 하에 가열하였다 (용액의 색상이 변함). 활성탄을 여과하여 제거하고 용매를 제거하였다.

<268> 수득한 잔류물은 오일이었고, RT에서 고진공하에 건조 시 결정을 형성하였다. 추가로 정제하지 않고, 상기 생성물을 곧장 다음 단계에서 사용하였다.

<269> 실시예 9A

<270> 메틸 3-[2-아미노-6-플루오로페닐]프로페노에이트



<271>

<272> 실시예 7A로부터의 니트로 화합물 7.25 g (32.2 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [D]에 의해 생성물 5.0 g (이론치의 58%)을 수득하였다.

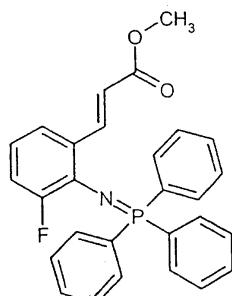
<273> HPLC (방법 1): $R_t = 3.33 \text{ min}$

<274> 일반적인 방법 [E]: 치환된 아닐린의 아펠(Appel) 반응에 의한 이미노포스포란 합성

<275> 50 ml 1구 플라스크에서, 2-아미노신남산 에스테르의 아민 10.0 mmol, 트리페닐포스핀 20.0 mmol, 사염화탄소 100.0 mmol 및 트리에틸아민 100.0 mmol을 아세토니트릴 20 ml에 용해시켰다. 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 종료된 후 (TLC 또는 분석용 HPLC에 의해 반응을 모니터링함), 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 시클로헥산/에틸 아세테이트 (= 7:3)를 사용하여 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

<276> 실시예 10A

<277> 메틸 (2E)-3-{3-플루오로-2-[(트리페닐포스포라닐리덴)아미노]페닐}프로페노에이트



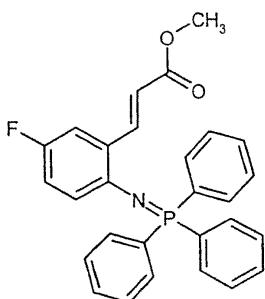
<278>

<279> 실시예 1A로부터의 아민 화합물 29.3 g (150.1 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [E]에 의해 생성물 55.0 g (이론치의 80%)을 수득하였다.

<280> HPLC (방법 1): $R_t = 4.46 \text{ min}$

<281> MS (ESI-pos): $m/z = 456 (\text{M}+\text{H})^+$

- <282> 실시예 11A
- <283> 메틸 (2E)-3-{5-플루오로-2-[((트리페닐포스포라닐리덴)아미노]페닐}프로페노에이트



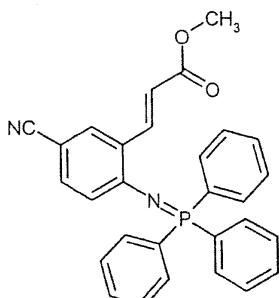
- <284>
- <285> 실시예 9A로부터의 아민 화합물 50.0 g (256.2 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [E]에 의해 생성물 89.6 g (이론치의 77%)을 수득하였다.

<286> HPLC (방법 1): $R_t = 4.36 \text{ min}$

<287> MS (ESI-pos): $m/z = 456 (\text{M}+\text{H})^+$

- <288> 실시예 12A

- <289> 메틸 (2E)-3-{5-시아노-2-[((트리페닐포스포라닐리덴)아미노]페닐}프로페노에이트



- <290>
- <291> 실시예 5A로부터 아민 화합물 1.24 g (4.60 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [E]에 의해 생성물 2.12 g (이론치의 92%)를 수득하였다.

<292> HPLC (방법 1): $R_t = 4.42 \text{ min}$

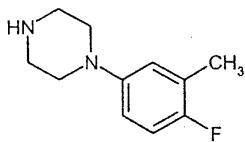
<293> MS (ESI-pos): $m/z = 463 (\text{M}+\text{H})^+$

<294> 일반적인 방법 [F]: 부흐발트-하르트비(Buchwald-Hartwig) 반응에 의한 페닐피페라진 합성

<295> 반응을 준비하기 위해, 반응 플라스크를 고진공하에서 가열에 의해 철저하게 건조시키고 아르곤으로 탈기시켰다. 처음에 브로모아릴 화합물 1.0 당량 및 무수 톨루エン 중의 피페라진 6.0 당량을 플라스크 (브로모화합물의 0.2 내지 0.3M 용액) 내에서 충전하였다. 이어서 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐 0.01 당량 및 BINAP 0.03 당량을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 환류하에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 물로 한번 추출하고, 유기상을 1N 염산으로 2번 추출하고, 수성상을 1N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH 8로 조정하고, 디클로로메탄으로 3번 추출하였다. 혼합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 용매를 감압하에 제거하고 생성물을 고진공하에서 밤새 건조시켰다.

- <296> 실시예 13A

<297> N-(4-플루오로-3-메틸페닐)피페라진



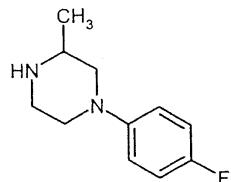
<298>

<299> 4-플루오로-3-메틸-1-브로모벤젠 5.0 g (26.5 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [F]에 의해 생성물 4.52 g (이론치의 83%)을 수득하였다.

<300>

HPLC (방법 1): $R_t = 3.54 \text{ min}$ <301> MS (ESI pos): $m/z = 195 (\text{M}+\text{H})^+$ <302> 실시예 14A

<303> N-(4-플루오로페닐)-3-메틸피페라진



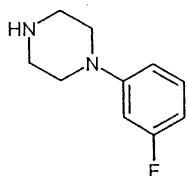
<304>

<305> 4-플루오로-3-메틸-1-브로모벤zen 1.0 g (5.71 mmol)을 출발물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [F]에 의해 생성물 0.57 g (이론치의 49%)을 수득하였다.

<306>

HPLC (방법 1): $R_t = 3.37 \text{ min}$ <307> MS (DCI pos): $m/z = 195 (\text{M}+\text{H})^+$ <308> 실시예 15A

<309> 1-(3-플루오로페닐)피페라진



<310>

<311> 3-플루오로브로모벤젠 1 g (5.71 mmol) 및 피페라진 2.95 g (34.29 mmol)을 톨루엔 20 ml에 용해시키고, 나이트륨 tert-부톡시드 0.77 g (8 mmol)을 첨가하였다. 이어서 BINAP 0.11 g (0.17 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 0.05 g (0.06 mmol)의 존재하에, 혼합물을 밤새 환류하여 교반하였다. 냉각후, 에틸 아세테이트를 첨가하고 혼합물을 물로 세척하였다. 이어서 혼합물을 1N 염산으로 추출하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 세척하였다. pH를 8 내지 9로 조정한 후, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 제거하여, 목적 화합물을 수득하였다.

<312>

수율: 0.8 g (이론치의 78%)

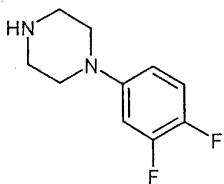
<313>

HPLC (방법 1): $R_t = 3.4 \text{ min}$

<314>

MS (ESI-pos): $m/z = 181 (\text{M}+\text{H})^+$ <315> 실시예 16A

<316> 1-(3,4-디플루오로페닐)피페라진



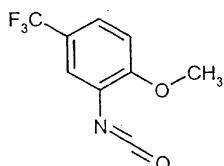
<317>

<318> 톨루엔 100 ml 중에, 3,4-디플루오로브로모벤젠 5 g (25.91 mmol), 피페라진 13.39 g (155.45 mmol), 나트륨 tert-부톡시드 3.49 g (36.27 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 0.24 g (0.26 mmol) 및 BINAP 0.48 g (0.78 mmol)을 밤새 환류하에서 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 혼합물을 물로 세척하고 유기상을 1N 염산으로 추출하였다. 이어서 수성상을 에틸 아세테이트로 세척한 후, pH 8로 조정하였다. 디클로로메탄을 사용하여, 생성물을 수성상으로부터 추출하였다. 이어서 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 제거하고, 목적 화합물을 감압하에 건조시켰다.

<319> 수율: 3.85 g (이론치의 75%)

<320> HPLC (방법 1): $R_t = 3.4 \text{ min}$ <321> MS (DCI): $m/z = 199 (\text{M}+\text{H})^+$ <322> 실시예 17A

<323> 2-이소시아네이토-1-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤젠



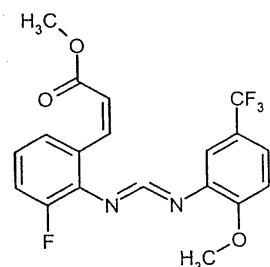
<324>

<325> 2-메톡시-5-트리플루오로메틸아닐린 3 g (15.69 mmol)을 디클로로메탄 100 ml에 용해시키고, 1,8-비스(디메틸아미노)나프탈렌 6.73 g (31.39 mmol)을 첨가하였다. 0 내지 5 °C에서, 디클로로메탄 50 ml에 용해된 트리클로로메틸 클로로포르메이트 2.24 g (11.3 mmol)을 적가하고, 혼합물을 30 min 동안 0 °C에서, 이어서 60 min 동안 실온에서 교반하였다. 0 °C에서, 혼합물을 1N 염산, 빙수 및 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 증류에 의한 용매의 제거로 생성물을 수득하였다. 이어서 이소시아네이트를 추가로 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<326> 수율: 3.00 g (이론치의 88%)

<327> 실시예 18A

<328> 메틸 (2E)-3-{3-플루오로-2-[([2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]메틸렌}아미노]페닐]-2-프로페노이트



<329>

<330> 처음에 메틸 (2E)-3-{3-플루오로-2-[[(트리페닐포스포라닐리텐)아미노]페닐]-2-프로페노이트 (실시예 10A) 5.0 g (10.98 mmol)을 디클로로메탄 50 ml 중에서 충전시키고, 혼합물을 밤새 실온에서 2-이소시아네이토-1-메톡시-

4-(트리플루오로메틸)벤젠 (실시예 17A) 2.5 g (11.53 mmol)과 함께 교반하였다. 용매를 증류에 의해 제거한 후, 생성물을 실리카 겔 (이소헥산/디클로로메탄 2:1; 1:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하고 이소헥산으로부터 재결정화하였다.

<331> 수율: 2.69 g (이론치의 62%)

<332> HPLC (방법 1): $R_t = 5.6 \text{ min}$

<333> MS (ESI-pos): $m/z = 395 (\text{M}+\text{H})^+$

<334> 일반적인 방법 [G]: 이미노포스포란의 이소시아네이트과의 반응 및 이어지는 아민과의 반응에 의한 디히드로퀴나졸린 유도체 수득

<335> 이미노포스포란 1.0 당량을 디클로로메탄 (0.1 내지 0.2M 용액) 20 ml에 용해시켰다. 이어서 치환된 이소시아네이트 1.05 당량을 첨가하고, 반응이 종료될 때까지 혼합물을 RT에서 교반하였다. 상기 반응을 TLC 또는 분석용 HPLC에 의해 모니터링하였다.

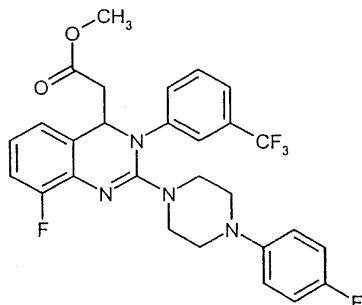
<336> 이어서 아민 1.0 당량 및 스팟툴라 팀(spatula tip) 만큼의 양의 실리카 겔을 카르보디이미드 및 디클로로메탄의 생성된 용액에 첨가하고, 반응이 완료될 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응이 종료된 후 (반응을 TLC 또는 HPLC에 의해 모니터링함), 혼합물을 농축하고 RP상에서 분취용 HPLC에 의해 정제하였다.

<337> 특정한 경우에, NMR은 다양한 비율의 비-고리화 반응 생성물이 존재함을 보여주었다. 상기 경우에, 고리화 및 비-고리화 생성물의 혼합물을 디옥산에 용해시키고, 스팟툴라 팀만큼의 양의 실리카 겔을 첨가하고 혼합물을 30 min 내지 16 h 동안 환류하에 교반하였다. 실리카 겔을 여과하여 제거하고 용액을 다음 반응에 사용하였다.

<338> 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물을 수득하기 위해서는, 크로마토그래피 분리를 이 단계에서 수행해야 한다.

<339> 실시예 19A

<340> 메틸 {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



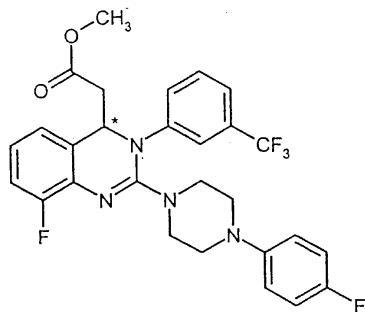
<341>

<342> 실시예 10A로부터의 이미노포스포란 92.5 mg (0.2 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [G]에 의해 생성물 50 mg (이론치의 45%)을 수득하였다.

<343> HPLC (방법 1): $R_t = 4.81 \text{ min}$

<344> 실시예 20A

<345> 메틸 {8-플루오로-2-(4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<346>

이 화합물은 실시예 19A 3.84 g의 거울상 이성질체 분리 후 거울상 이성질체 A로서 수득한다 (715 mg, 이론치의 14%).

<348>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.81 \text{ min}$

<349>

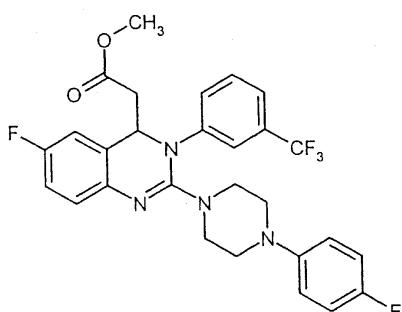
MS (ESI-pos): $m/z = 544.9 (\text{M}+\text{H})^+$

<350>

실시예 21A

<351>

메틸 {6-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-페페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<352>

실시예 11A로부터의 이미노포스포란 100 mg (0.28 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [G]에 의해 생성물 58 mg (이론치의 39%)을 수득하였다.

<354>

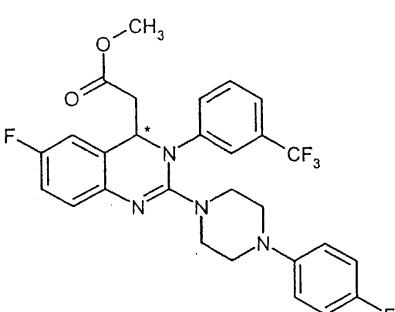
HPLC (방법 1): $R_t = 4.80 \text{ min}$

<355>

실시예 22A

<356>

메틸 {6-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-페페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<357>

이 화합물은 실시예 21A 832 mg의 거울상 이성질체 분리 후 거울상 이성질체 A로서 수득하였다 (368 mg, 이론치의 17%).

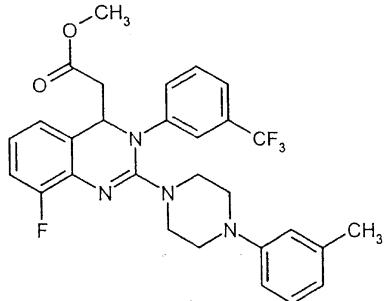
<359>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.77 \text{ min}$

<360> MS (ESI-pos): m/z = 544.9 ($M+H$)⁺

<361> 실시예 23A

<362> 메틸 {8-플루오로-2-[4-(3-메틸페닐)-1-페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<363>

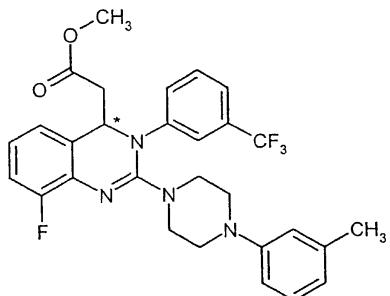
<364> 실시예 10A로부터의 이미노포스포란 93 mg (0.2 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [G]에 의해 생성물 43 mg (이론치의 39%)을 수득하였다.

<365> HPLC (방법 1): R_t = 4.80 min

<366> MS (ESI-pos): m/z = 541.0 ($M+H$)⁺

<367> 실시예 24A

<368> 메틸 {8-플루오로-2-(4-(3-메틸페닐)-1-페라지닐)-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<369>

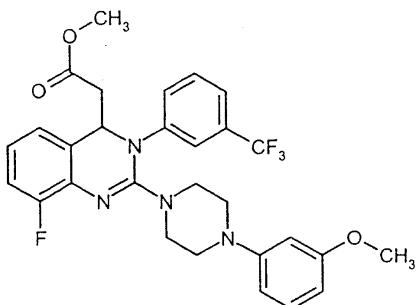
<370> 이 화합물은 실시예 23A 3.31 g의 거울상 이성질체 분리 후 거울상 이성질체 A로서 수득하였다 (1.18 g, 이론치의 22%).

<371> HPLC (방법 I): R_t = 4.80 min

<372> MS (ESI-pos): m/z = 541.0 ($M+H$)⁺

<373> 실시예 25A

<374> 메틸 {8-플루오로-2-(4-(3-메톡시페닐)-1-페라지닐)-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<375>

<376> 실시예 10A으로부터의 이미노포스포란 93 mg (0.2 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [G]에 의해 생성물 51 mg (이론치의 45%)을 수득하였다.

<377>

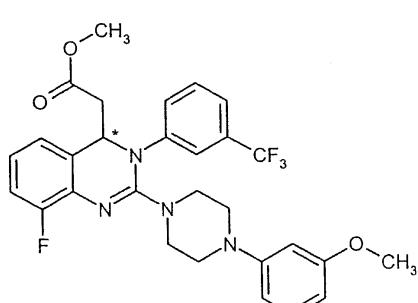
HPLC (방법 1): $R_t = 4.62$ min

-378-

MS (ESI=pos): m/z ≡ 556.7 (M+H)⁺

270

실시예 26A



381

-382-

이 화합물은 실시예 25A 5.11 g의 거울상 이성질체 분리 후 거울상 이성질체 A로서 수득하였다 (0.49 g, 이론치 90%).

-383-

HPLC (방법 1): $R_t = 4.71 \text{ min}$

284

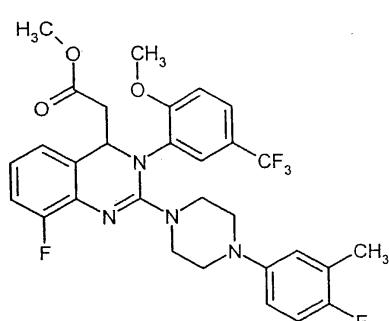
MS (E81-pos): $m/z = 556.8$ ($M+H$)⁺

225

신간제 27A

286

메틸 {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-페페라지닐]-3-[6-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-4-디하드로-4-케나졸리니이세테이트}



-387-

-388-

실시예 10A로부터의 이미노포스포란 1.0 g (2.2 mmol), 2-이소시아네이토-1-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤젠(식시예 17 A) 500 mg (2.31 mmol) 및 식시예 13A로부터의 페닐피페라진 427 mg (2.2 mmol)을 출발 물질로 하

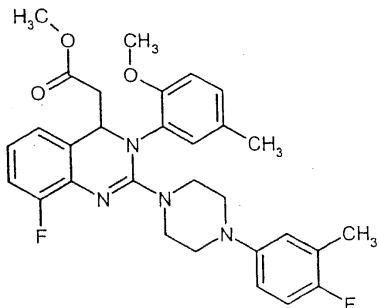
여, 실리카 젤 (시클로헥산/에틸 아세테이트 2:1 (v/v))을 통한 여과 후 조 생성물 1.03 g (이론치의 79%)을 수득하였다. 추가로 정제하지 않고 이 생성물을 다음 반응에 사용하였다.

<389> LC-MS (방법 3): $R_t = 2.55 \text{ min}, 2.66 \text{ min}$

<390> MS (ESI-pos): $m/z = 589.3 (\text{M}+\text{H})^+$

<391> 실시예 28A

메틸 {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-피페라지닐]-3-[6-메톡시-3-메틸페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<393>

<394> 실시예 10A로부터의 이미노포스포란 0.60 g (1.76 mmol), 2-메톡시-5-메틸페닐 이소시아네이트 376 mg (2.31 mmol) 및 실시예 13A로부터의 페닐피페라진 342 mg (1.76 mmol)을 출발 물질로 하여, 분취용 HPLC에 의해 정제한 후 생성물 183 mg (이론치의 16%)을 수득하였다.

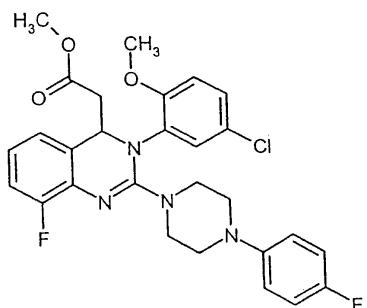
<395> HPLC (방법 1): $R_t = 4.77 \text{ min}$

<396> MS (ESI-pos): $m/z = 535.2 (\text{M}+\text{H})^+$

<397> 실시예 29A

<398> 메틸

{8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[6-메톡시-3-클로로페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<399>

<400> 실시예 10A로부터의 이미노포스포란 1.0 g (2.2 mmol), 2-메톡시-5-클로로페닐 이소시아네이트 423 mg (2.31 mmol) 및 4-플루오로페닐피페라진 396 mg (2.2 mmol)을 출발 물질로 하여, 분취용 HPLC에 의해 정제한 후 생성물 621 mg (이론치의 52%)을 수득하였다.

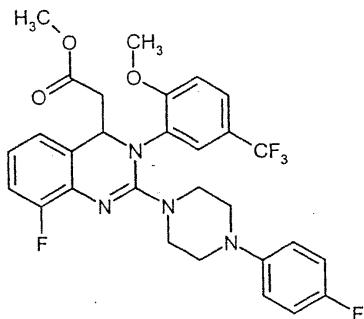
<401> HPLC (방법 1): $R_t = 4.75 \text{ min}$

<402> MS (ESI-pos): $m/z = 541.2 (\text{M}+\text{H})^+$

<403> 실시예 30A

메틸 {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-

4-퀴나졸리닐}아세테이트



<405>

메틸 (2E)-3-{3-플루오로-2-[{[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}메틸렌]페닐}-2-프로페노에이트 (실시예 18A) 550 mg (1.39 mmol) 및 1-(4-플루오로페닐)피페라진 251 mg (1.39 mmol)을 1 시간 동안 디클로로메탄 15 mL 중에서 스랫틀라 텁만큼의 양의 실리카 젤의 존재하에 교반하였다. 환류하에서 90 시간 동안 교반한 후, 생성물을 실리카 젤 상의 크로마토그래피(디클로로메탄, 디클로로메탄/에틸 아세테이트 10:1)에 의해 정제하였다.

<407>

수율: 769 mg (이론치의 96%)

<408>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.8 \text{ min}$

409

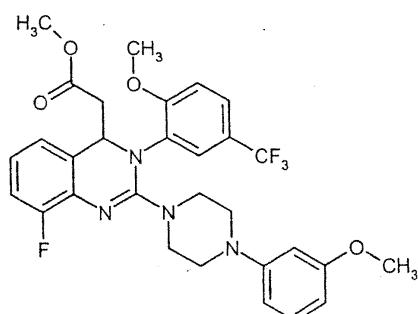
MS (ESI-pos): m/z = 575 (M+H)⁺

<410>

실시예 31A

<411>

메틸 {8-플루오로-2-[4-(3-메톡시페닐)-1-페페라지닐]-3-[2-메톡시]-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트 .



≤412≥

메틸 (2E)-3-{3-플루오로-2-[({[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]이미노}메틸렌)아미노]페닐}-2-프로페노에이트 (실시예 18A) 700 mg (1.78 mmol), 1-(3-메톡시페닐)페페라진 341 mg (1.78 mmol) 및 스팩틀라 텁만큼의 양의 실리카겔을 디클로로메탄 20 ml 중에서 실온에서 1시간 동안, 이어서 환류하에 35 시간 동안 교반하였다. 실리카겔 (디클로로메탄, 디클로로메탄/에틸 아세테이트 10:1) 상에서 정제한 후 목적화합물을 수득하였다.

<414>

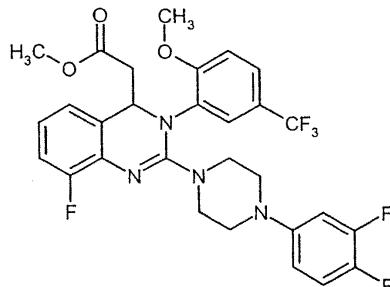
수율: 1012 mg (이론치의 97%)

<415>

HPLC (방법 6): $R_t = 4.8 \text{ min}$

<416>

MS (ESI-pos): m/z = 587 (M+H)⁺
실시예 32A
 메틸 {8-플루오로-2-[4-(3,4-디플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시]-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디
 헥도크, 4-코나주기나이스네테이트



<419>

<420> 메틸 (2E)-3-(3-플루오로-2-[(2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)메틸렌)아미노)페닐]-2-프로페노에이트 (실시예 18A) 700 mg (1.78 mmol), 1-(3,4-디플루오로페닐)페라진 (실시예 16A) 352 mg (1.78 mmol) 및 스펙틀라 텁만큼의 양의 실리카 젤을 디클로로메탄 20 mL 중에서 실온에서 1시간 동안, 이어서 환류하에 20 시간 동안 교반하였다. 이어서 실리카 젤 (디클로로메탄, 디클로로메탄/에틸 아세테이트 10:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 목적 화합물을 정제하였다.

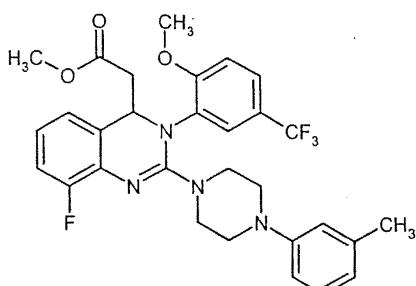
<421> 수율: 1027 mg (이론치의 97%)

<422> HPLC (방법 1): $R_t = 4.8$ min

<423> MS (ESI-pos): m/z = 593 (M+H)⁺

<424> 실시예 33A

<425> 메틸 {8-플루오로-2-[4-(3-메틸페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시]-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<426>

<427> 메틸 (2E)-3-(3-플루오로-2-[([2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]메틸렌)아미노]페닐}-2-프로페노에이트 (실시예 18A) 11.5 g (29.16 mmol), 1-(3-메틸페닐)페라진 5.14 g (29.16 mmol) 및 스팩툴라 텁만큼의 양의 실리카 젤을 디클로로메탄 300 ml 중에서 실온에서 1시간 동안, 이어서 환류하에 20 시간 동안 교반하였다. 실리카 젤 (디클로로메탄, 디클로로메탄/에틸 아세테이트 10:1, 5:1) 상에서 크로마토그래피한 후 생성물을 수득하였다.

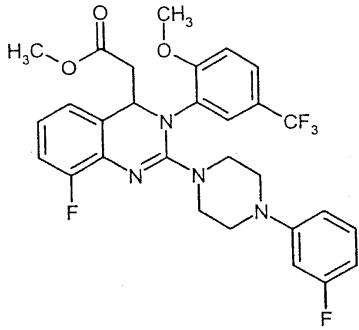
<428> 수율: 15.8 σ (이론치의 95%)

<429> HPLC (방법 1): Rt = 4.8 min

<430> MS (ESI-pos): $m/z = 571$ ($M+H$)⁺

<131> 신시례 34A

<432> 메틸 {8-플루오로-2-[4-(3-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-코나조리닌}아세테이트



<433>

<434> 메틸 (2E)-3-{3-플루오로-2-[({[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]이미노}메틸렌)아미노]페닐}-2-프로페노에이트 (실시예 18A) 100 mg (0.25 mmol), 1-(3-플루오로페닐)피페라진 (실시예 15A) 45.7 mg (0.25 mmol) 및 스랫틀라 텁만큼의 양의 실리카겔을 디클로로메탄 15 ml 중에서 실온에서 1시간 동안, 이어서 환류하여 20 시간 동안 교반하였다. 실리카겔 (디클로로메탄, 디클로로메탄/에틸 아세테이트 10:1) 상에서 크로마토그래피한 후 목적 화합물을 수득하였다.

<435>

수율: 139.2 mg (이론치의 96%)

<436>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.8 \text{ min}$

<437>

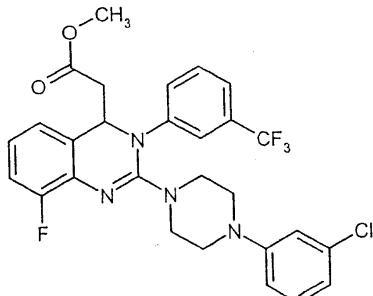
MS (ESI-pos): $m/z = 575 (\text{M})^+$

<438>

실시예 35A

<439>

메틸 {8-플루오로-2-[4-(3-클로로페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<440>

<441>

실시예 10A로부터의 이미노포스포란 93 mg (0.2 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [G]에 의해 생성물 51 mg (이론치의 45%)을 수득하였다.

<442>

LC-MS (방법 3): $R_t = 4.78 \text{ min}$

<443>

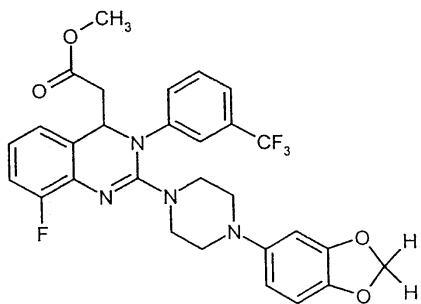
MS (ESI-pos): $m/z = 561 (\text{M}+\text{H})^+$

<444>

실시예 36A

<445>

메틸 {8-플루오로-2-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<446>

<447> 실시예 10A으로부터의 이미노포스포란 4.19 g (9.2 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [G]에 의해 생성물 3.67 g (이론치의 70%)을 수득하였다.

<448>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.67 \text{ min}$

<449>

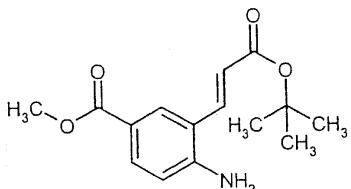
MS (ESI-pos): $m/z = 571 (\text{M}+\text{H})^+$

<450>

실시예 37A

<451>

메틸 4-아미노-3-[(1E)-3-tert-부톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일]벤조에이트



<452>

<453> 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트 25.0 g (90.2 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [A]에 의해 생성물 24.3 g (이론치의 88%)을 수득하였다.

<454>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.71 \text{ min}$

<455>

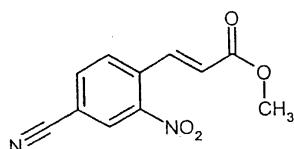
MS (DCI-pos): $m/z = 295 (\text{M}+\text{NH}_4)^+$

<456>

실시예 38A

<457>

메틸 (2E)-3-(4-시아노-2-나트로페닐)-2-프로페노에이트



<458>

<459>

4-시아노-2-나트로벤즈알데히드 3.00 g (17.0 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [B] 및 메탄올로 부터의 재결정화로 생성물 2.51 g (이론치의 63%)을 수득하였다.

<460>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.06 \text{ min}$

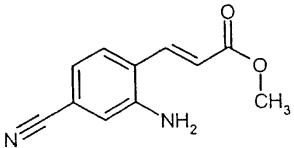
<461>

MS (ESI-pos): $m/z = 233 (\text{M}+\text{H})^+$

<462>

실시예 39A

<463> 메틸 3-[2-아미노-7-시아노페닐]프로페노에이트



<464>

<465> 실시예 38A으로부터의 니트로 화합물 1.0 g (4.31 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [D] (단, 활성탄 상에서 비등시키지 않음)에 의해 생성물 793 mg (이론치의 89%)을 수득하였다.

<466>

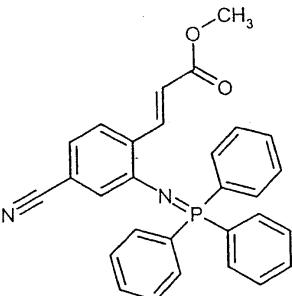
HPLC (방법 1): $R_t = 3.99 \text{ min}$

<467>

실시예 40A

<468>

메틸 (2E)-3-{6-시아노-2-[트리페닐포스포라닐리덴]아미노}페닐}프로페노에이트



<469>

<470> 실시예 39A으로부터의 아민 화합물 0.75 g (3.71 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [E]에 의해 생성물 1.09 g (이론치의 62%)을 수득하였다.

<471>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.30 \text{ min}$

<472>

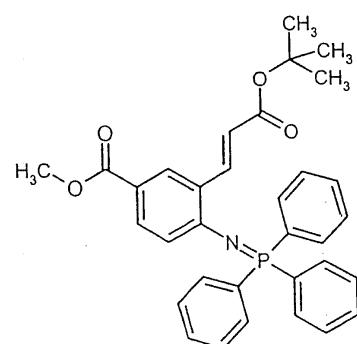
MS (ESI-pos): $m/z = 463 (\text{M}+\text{H})^+$

<473>

실시예 41A

<474>

메틸 3-[(1E)-3-tert-부톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일]-4-[트리페닐포스포라닐리덴]아미노]-벤조에이트



<475>

<476>

실시예 37A으로부터의 아민 화합물 19.0 g (68.5 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [E]에 의해 생성물 31.4 g (이론치의 85%)을 수득하였다.

<477>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.69 \text{ min}$

<478>

MS (ESI-pos): $m/z = 538 (\text{M}+\text{H})^+$

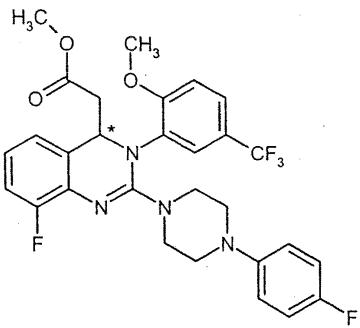
<479>

실시예 42A

<480>

메틸 {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-페페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하이드로-

4-퀴나졸리닐}아세테이트



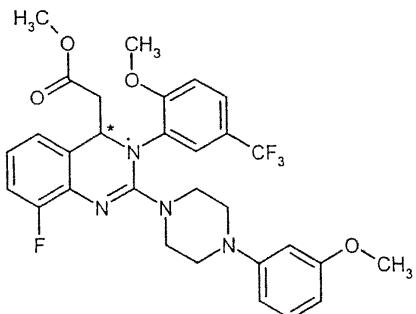
<481>

<482> 방법 15에 따라 크로마토그래피하여 실시예 30A으로부터의 라세미체를 거울상 이성질체로 분리함으로써, 상기 화합물을 거울상 이성질체 A로서 수득하였다. 라세미체 231 g을 출발 물질로 하여, 목적 생성물 120 g을 수득하고 곧장 다음 반응을 시켰다.

<483> MS (ESI-pos): $m/z = 575 (\text{M}+\text{H})^+$

<484> 실시예 43A

<485> 메틸 {8-플루오로-2-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



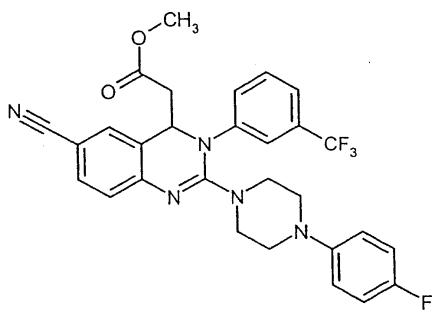
<486>

<487> 방법 15에 따라 크로마토그래피하여 실시예 31A으로부터의 라세미체를 거울상 이성질체 중으로 분리함으로써, 상기 화합물을 거울상 이성질체 A로서 수득하였다. 라세미체 231 g을 출발 물질로 하여, 목적 생성물 111 g (이론치의 48%)을 수득하였다.

<488> MS (ESI-pos): $m/z = 587 (\text{M}+\text{H})^+$

<489> 실시예 44A

<490> 메틸 {6-시아노-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<491>

<492> 실시예 12A로부터의 이미노포스포란 400 mg (0.6 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [G]에 의해 생

성물 166 mg (이론치의 48%)을 수득하였다.

<493>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.65 \text{ min}$

<494>

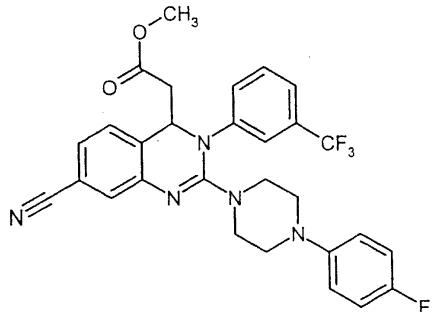
MS (ESI-pos): $m/z = 552 (\text{M}+\text{H})^+$

<495>

실시예 45A

<496>

메틸 {7-시아노-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<497>

실시예 40A로부터의 이미노포스포란 1.0 g (2.16 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [G]에 의해 생성물 1.07 g (이론치의 98%)을 수득하였다.

<499>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.72 \text{ min}$

<500>

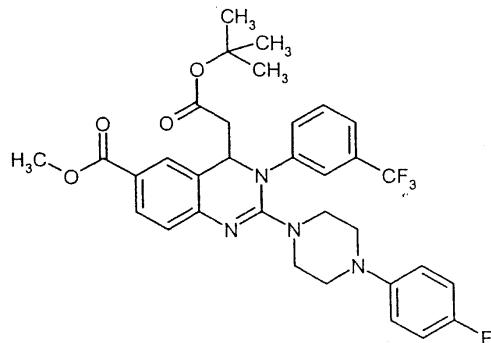
MS (ESI-pos): $m/z = 552 (\text{M}+\text{H})^+$

<501>

실시예 46A

<502>

메틸 4-(2-tert-부톡시-2-옥소에틸)-2-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로퀴나졸린-6-카르복실레이트



<503>

실시예 41A로부터의 이미노포스포란 4.2 g (9.3 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [G]에 의해 생성물 3.9 g (이론치의 51%)을 수득하였다.

<505>

HPLC (방법 1): $R_t = 5.03 \text{ min}$

<506>

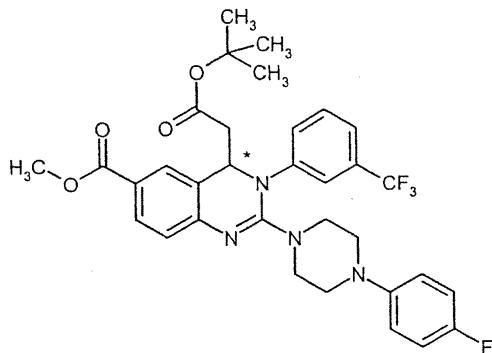
MS (ESI-pos): $m/z = 627 (\text{M}+\text{H})^+$

<507>

실시예 47A

<508>

메틸 {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트



<509>

<510> 실시예 46A의 화합물 3.5 g의 거울상 이성질체 분리로 상기 화합물을 거울상 이성질체 A로서 수득하였다(1.4 mg, 이론치의 20%).

<511>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.91 \text{ min}$

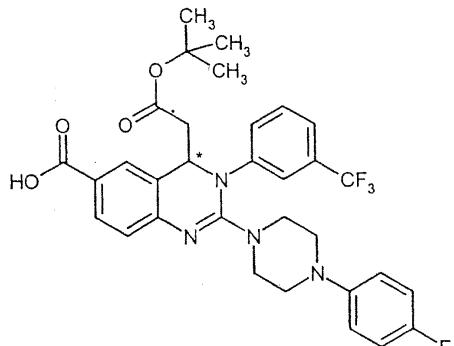
<512>

MS (ESI-pos): $m/z = 627 (\text{M}+\text{H})^+$

실시예 48A

<514>

4-(2-*tert*-부톡시)-2-옥소에틸)-2-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하드로퀴나졸린-6-카르복실산



<515>

<516>

실시예 47A로부터의 메틸 카르복실레이트 1.3 g (2.0 mmol)을 디옥сан 12 mL에 용해시키고, 수산화칼륨 1N 수용액 2.4 mL를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 염산 1N 수용액을 사용하여 pH를 pH=4로 조정하고 반응 혼합물을 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 이로써 생성물 580 mg (이론치의 48%)을 수득하였다.

<517>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.85 \text{ min}$

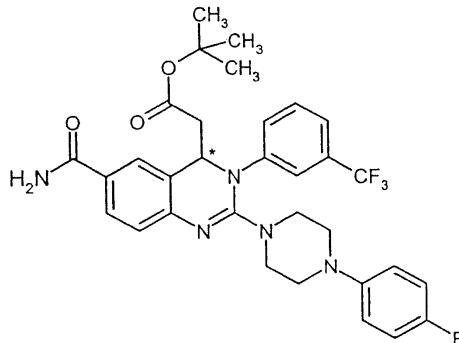
<518>

MS (ESI-pos): $m/z = 613 (\text{M}+\text{H})^+$

실시예 49A

<520>

Tert-부틸 {6-(아미노카르보닐)-2-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하드로퀴나졸린-4-일}아세테이트



<521>

<522>

실시예 48A로부터의 카르복실산 560 mg (0.9 mmol), 염화알루미늄 2.6 mmol, 1-히드록시-IH-벤조트리아졸 수화물 1.1 mmol 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 1.1 mmol을 DMF 중에 혼탁시켰다. N,N-디이소프로필아민 2.6 mmol을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 20 ml를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 포화 중탄산나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하였다. 혼합된 수성상을 pH=8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 마지막으로 합쳐진 유기상을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 횡산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 이로써 생성물 548 mg (이론치의 97%)을 수득하였다.

<523>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.73 \text{ min}$

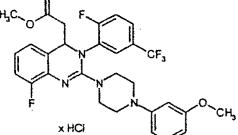
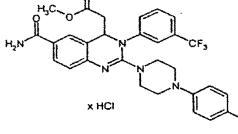
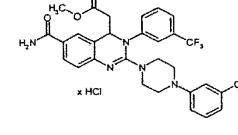
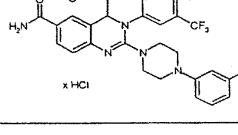
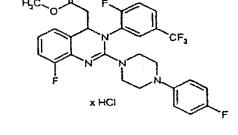
<524>

MS (ESI-pos): $m/z = 612 (\text{M}+\text{H})^+$

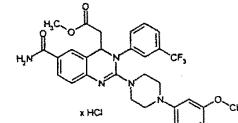
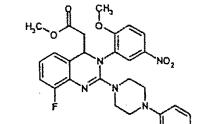
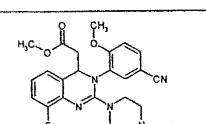
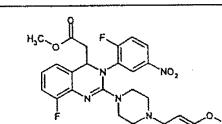
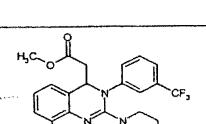
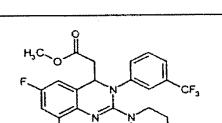
<525>

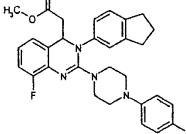
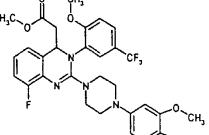
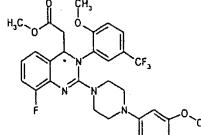
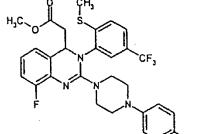
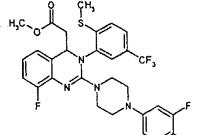
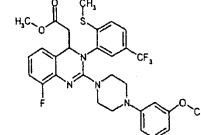
하기 표 1의 실시예 50A 내지 112A를 상기 일반적인 방법 [A] 내지 [G]를 사용하여 상응하는 출발 물질로부터 제조할 수 있다.

표 1

실시예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIpos. [M + H] ⁺
50A		4.53	1	561 [M+H-HCl] ⁺
51A		4.22	1	556 [M+H-HCl] ⁺
52A		4.36	1	552 [M+H-HCl] ⁺
53A		4.37	1	572 [M+H-HCl] ⁺
54A		4.54	1	549 [M+H-HCl] ⁺

<526>

실시예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIpos. [M + H] ⁺
55A		4.27	1	568 [M+H-HCl] ⁺
56A		4.30	1	538
57A		4.28	1	518
58A		4.41	1	538
59A		4.82	1	557
60A		4.61	1	549 [M+H-HCl] ⁺

실시 예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIpos. [M + H] ⁺
61A		4.89	1	517
62A		4.81	6	605
63A		4.60	6	591
64A		4.85	6	591
65A		4.92	6	609
66A		4.83	1	603

설시예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIpos. [M + H] ⁺
67A		4.78	1	587
68A		5.13	1	563
69A		4.76	1	563
70A		4.81	1	581
71A		5.21	1	581
72A		5.12	1	575

<529>

실시 예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIPos. [M + H] ⁺
73A		4.98	1	559
74A		4.86	1	591
75A		4.86	6	593
76A		4.94	1	547
77A		4.82	1	539
78A		4.92	1	589

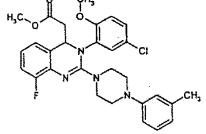
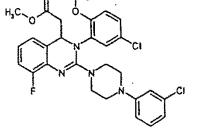
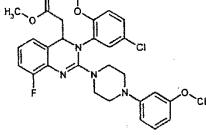
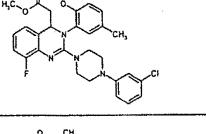
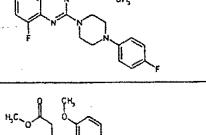
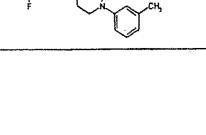
설시예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIpos. [M + H] ⁺
79A		4.57	1	582
80A		2.38	3	495
81A		1.95	9	491
82A		1.97	9	507
83A		1.93	9	511
84A		1.90	9	487

실시예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIpos. [M + H] ⁺
85A		4.87	1	541
86A		4.91	1	561
87A		4.76	1	557
88A		4.65	1	552
89A		4.77	1	568
90A		4.62	1	564

<532>

실시예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIpos. [M + H] ⁺
91A		5.00	1	609
92A		4.70	1	563
93A				577
94A		4.74	1	545
95A		4.90	1	605
96A		4.83	1	563

<533>

실시예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIpos. [M + H] ⁺
97A		4.82	1	537
98A		4.90	1	557
99A		4.81	1	553
100A				
101A		4.78	1	521
102A		4.73	1	517

실시예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIpos. [M + H] ⁺
103A		3.10	16	533
104A		2.75	17	555
105A		2.95	17	555
106A		4.74	1	545
107A		4.93	1	541
108A		5.08	1	575

<535>

실시예 번호	구조	R _t [분]	HPLC 방법	MS ESIpos. [M + H] ⁺
109A		4.88	1	563
110A		4.54	1	531 [M+H-HCl] ⁺
111A		4.54	1	571 [M+H-HCl] ⁺

<536>

<537>

실시예

<538>

일반적인 방법 [H]: 퀴나졸릴아세트산 에스테르의 가수분해

<539>

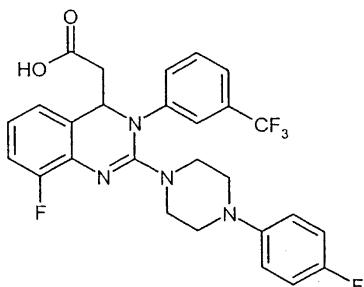
퀴나졸릴 에스테르 1.0 당량을 디옥산에 용해시키고, 1N 수산화나트륨 수용액 5.0 당량을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 반응이 종료된 후 (반응을 분석용 HPLC에 의해 모니터링함), 혼합물을 농축하였다. 이어서 잔류물을 물에 용해시키고 1N 염산을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 생성된 침전물을 여과하여 제거하고, 소량의 물 및 디에틸 에테르로 세척하고 고진공하에 실온에서 건조시켰다. 별법으로, 침전물을 익스트레루트(Extrelute) 카트리지를 통해 여과하여 제거한 후, 에틸 아세테이트로 세척하고, 여액을 농축할 수 있다. 생성물의 순도가 충분히 높지 않은 경우, 시클로헥산/에틸 아세테이트의 혼합물을 사용하여 RP상 (방법 2 또는 방법 5) 또는 실리카 겔 상에서 분취용 HPLC에 의해 생성물을 정제하였다.

<540>

실시예 1

<541>

{8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐} 아세트산



<542>

<543>

실시예 19A로부터의 메틸 에스테르 37 mg (0.07 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H]에 의해 생성물 29 mg (이론치의 80%)을 수득하였다.

<544>

HPLC (방법 1): R_t = 4.49 min

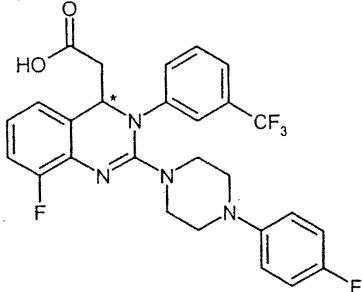
<545> MS (ESI-pos): m/z = 530.7 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.59 (s, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.37 (t, 2H); 7.02-6.95 (m, 3H); 6.93-6.85 (m, 4H); 5.24 (dd, 1H); 2.98 (d_b, 4H); 2.91 (d_b, 4H); 2.73 (dd, 1H); 2.54 (dd, 1H).

<546>

실시예 2

{8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<549>

실시예 20A로부터의 메틸 에스테르 695 mg (1.27 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H]에 의해 생성물 488 mg (이론치의 64%)을 수득하였다.

<551>

HPLC (방법 1): R_t = 4.59 min

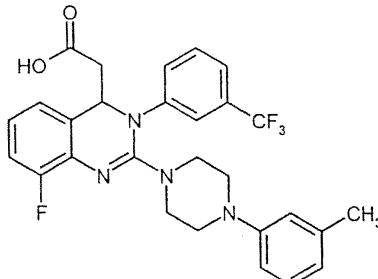
<552> MS (ESI-pos): m/z = 530.8 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.60 (s, 1H); 7.47-7.40 (m, 3H); 7.03-6.86 (m, 7H); 5.26-5.23 (m, 1H); 3.60-3.52 (m, 4H); 2.99-2.90 (m, 4H); 2.75 (dd, 1H); 2.56 (dd, 1H).

<553>

실시예 3

{8-플루오로-2-[4-(3-메틸페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<556>

실시예 23A로부터의 메틸 에스테르 34 mg (0.06 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H]에 의해 생성물 30 mg (이론치의 90%)을 수득하였다.

<558>

HPLC (방법 1): R_t = 4.56 min

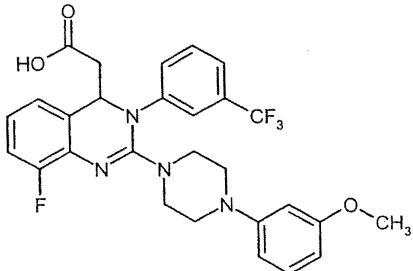
<559> MS (ESI-pos): m/z = 526.9 ($M+H$)⁺

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.64 (s, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.44-7.34 (m, 2H); 7.11-6.90 (m, 3H); 6.72-6.59 (m, 4H); 5.33-5.25 (m, 1H); 3.52 (d_b, 4H); 3.02 (d_b, 4H); 2.69-2.55 (m, 2H, DMOS 시그널에 의해 부분적으로 선명치 못함); 2.23 (s, 3H).

<560>

실시예 4

<562> {8-플루오로-2-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<563>

<564> 실시예 25A로부터의 메틸 에스테르 36 mg (0.07 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H] 및 크로마토그래피 (방법 2)에 의해 생성물 28 mg (이론치의 77%)을 수득하였다.

<565>

HPLC (방법 1): R_t = 4.46 min

<566>

MS (ESI-pos): m/z = 542.9 (M+H)⁺

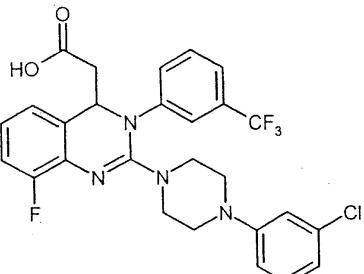
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.67 (s, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.45-7.38 (m, 2H); 7.14-6.94 (m, 3H); 6.51-6.35 (m, 4H); 5.35-5.25 (m, 1H); 3.69 (s, 3H); 3.50 (d_b, 4H); 3.06 (d_b, 4H); 2.58-2.52 (m, 2H).

<567>

실시예 5

<569>

{8-플루오로-2-[4-(3-클로로페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<570>

<571> 실시예 35A로부터의 메틸 에스테르 38 mg (0.07 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H]에 의해 생성물 25 mg (이론치의 66%)을 수득하였다.

<572>

HPLC (방법 1): R_t = 4.64 min

<573>

MS (ESI-pos): m/z = 546.9 (M+H)⁺

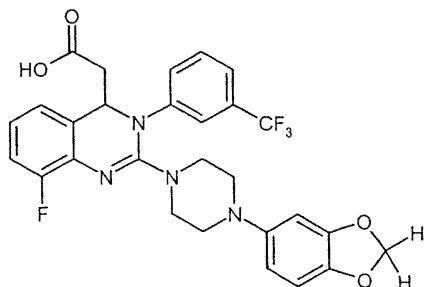
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.66 (s, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.20 (t, 1H); 7.10-6.78 (m, 6H); 5.33-5.26 (m, 1H); 3.51 (d_b, 4H); 3.11 (d_b, 4H); 2.61-2.55 (m, 2H).

<574>

실시예 6

<576>

{8-플루오로-2-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<577>

<578> 실시예 36A로부터의 메틸 에스테르 173 mg (0.30 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H]에 의해 생성물 79 mg (이론치의 46%)을 수득하였다.

<579>

HPLC (방법 1): R_t = 4.44 min

<580>

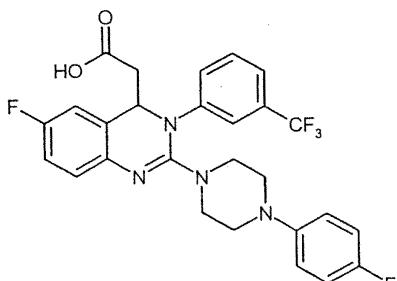
MS (ESI-pos): m/z = 557.2 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.47 (s, 1H); 7.42-7.34 (m, 3H); 7.03-6.89 (m, 2H); 6.79 (d, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.41 (d, 1H); 6.22 (dd, 1H); 5.87 (s, 2H); 5.20-5.15 (m, 1H); 3.59 (s_b, 3H); 2.94-2.85 (m, 5H); 2.59 (dd, 1H).

<581>

실시예 7

<583> {6-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-페페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐} 아세트산



<584>

<585> 실시예 21A로부터의 메틸 에스테르 42 mg (0.08 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H]에 의해 생성물 34 mg (이론치의 76%)을 수득하였다.

<586>

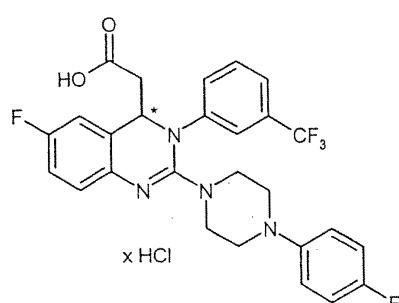
HPLC (방법 1): R_t = 4.63 min

<587>

MS (ESI-pos): m/z = 530.9 (M+H)⁺

실시예 8

<589> {6-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-페페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐} 아세트산 염산염



<590>

<591> 실시예 22A로부터의 에스테르 350 mg (0.64 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H]에 의해 생성물 284 mg (이론치의 83%)을 수득하였다.

<592> HPLC (방법 1): $R_t = 4.53 \text{ min}$

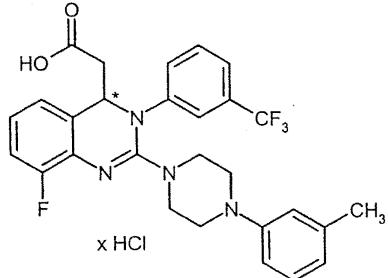
<593> MS (ESI-pos): $m/z = 530.8 (\text{M}+\text{H}-\text{HCl})^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.62 (s, 1H); 7.51-7.48 (m, 1H); 7.43-7.41 (d, 1H); 7.26-7.23 (m, 1H); 7.04-6.95 (m, 2H); 6.91-6.85 (m, 3H); 5.23 (dd, 1H); 3.55 (s_b, 3H); 3.02-2.99 (m, 1H); 2.94 (s_b, 4H); 2.80 (dd, 1H).

<594>

실시예 9

<596> {8-플루오로-2-[4-(3-메틸페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산 염산염



<597>

<598> 실시예 24A로부터의 에스테르 1.10 g (1.93 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H]에 의해 생성물 1.04 g (이론치의 91%)을 수득하였다. 방법 4에 의한 거울상 이성질체의 분리 후, 거울상 이성질체 A로서 생성물을 수득하였다.

<599>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.68 \text{ min}$

<600>

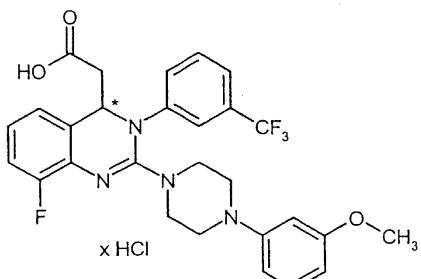
MS (ESI-pos): $m/z = 526.9 (\text{M}+\text{H}-\text{HCl})^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.61 (s, 1H); 7.49-7.38 (m, 3H); 7.10-6.89 (m, 4H); 6.71-6.65 (m, 3H); 5.26 (dd, 1H); 3.60-3.52 (m, 4H); 3.03-2.95 (m, 4H); 2.76 (dd, 1H); 2.57 (dd, 1H); 2.25 (s, 3H).

<601>

실시예 10

<603> {8-플루오로-2-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산 염산염



<604>

<605> 실시예 26A로부터의 에스테르 437 mg (0.79 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H]에 의해 생성물 344 mg (이론치의 72%)을 수득하였다.

<606>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.48 \text{ min}$

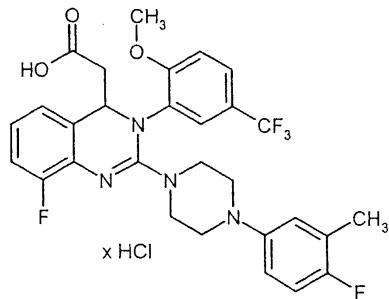
<607> MS (ESI-pos): m/z = 543.0 ($M+H-HCl$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.61 (s, 1H); 7.49-7.38 (m, 3H); 7.14-6.89 (m, 4H); 6.47-6.39 (m, 3H); 5.26 (dd, 1H); 3.72 (s, 1H); 3.60-3.54 (m, 4H); 3.07-3.00 (m, 4H); 2.77 (dd, 1H); 2.57 (dd, 1H).

<608>

실시예 11

<610> {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-페라지닐]-3-[6-메톡시]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산 염산염



<611>

<612> 실시예 27A로부터의 에스테르의 조 생성물 1.03 g (1.75 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H] 및 방법 5에 따른 크로마토그래피 후, 생성물을 메탄올/1N 염산 중에 용해시키고 용매를 재증발시켜서 염산염 283 mg (이론치의 22%)을 수득하였다.

<613>

HPLC (방법 1); R_t = 4.58 min

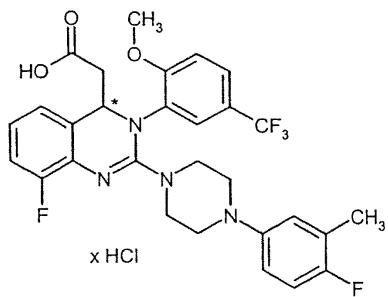
<614> MS (ESI-pos): m/z = 575.2 ($M+H-HCl$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.17 (s, 0.66H); 7.69 (d, 1H); 7.55-7.30 (m, 1H); 7.27-7.24 (m, 2H); 7.16 (d, 0.6H); 7.09-7.04 (m, 2H); 5.33-5.27, 5.12-5.06 (2x m, 1H); 4.08-3.35 (m, 4H); 3.69 (s, 3H); 3.30-3.22 (m, 1H); 2.80-2.76 (m, 1H); 2.25 (s, 3H).

<615>

실시예 12

<617> {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-페라지닐]-3-[6-메톡시]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산 염산염



<618>

<619> 거울상 이성질체의 분리 이전에, 실시예 11로부터의 염산염 268 mg을 디클로로메탄에 용해시키고, 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액으로 2회 추출하였다. 합쳐진 수성상을 디클로로메탄으로 1회 추출하고, 합쳐진 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. 이로써 유리 염기 204 mg (이론치의 86%)을 수득하였다. 이 물질을 사용하여, 거울상 이성질체 (방법 4)를 분리하고, 분취용 HPLC (방법 5)에 의해 재정제한 후 메탄올/1N 염산 중에 생성물을 용해시키고 용매를 재증발시켜서 거울상 이성질체 A 80 mg (이론치의 78%)을 수득하였다.

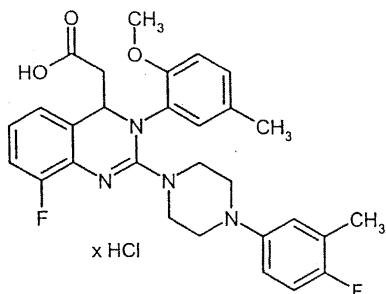
<620> HPLC (방법 6): $R_t = 4.66 \text{ min}$ <621> MS (ESI-pos): $m/z = 575.2 (\text{M}+\text{H}-\text{HCl})^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 8.17 (s, 0.66H); 7.69 (d, 1H); 7.45-7.30 (m, 1H); 7.24 (d, 2H); 7.15 (d, 0.7H); 7.08-7.01 (m, 2H); 5.32-5.27, 5.11-5.07 (2x m, 1H); 4.06-3.50 (m, 4H); 3.68 (s, 3H); 3.33-3.24 (m, 1H); 2.77-2.72 (m, 1H); 2.24, 2.23 (2x s, 3H).

<622>

<623> 실시예 13

<624> {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-피페라지닐]-3-[6-메톡시]-3-메틸페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산 염산염



<625>

<626> 실시예 28A로부터의 에스테르의 조 생성물 183 mg (0.34 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H] 및 방법 5에 따른 크로마토그래피 후 생성물을 메탄올/1N 염산 중에 용해시키고 용매를 재증발시켜서 염산염 135 mg (이론치의 67%)을 수득하였다.

<627>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.67 \text{ min}$

<628>

MS (ESI.pos): $m/z = 521.2 (\text{M}+\text{H}-\text{HCl})^+$

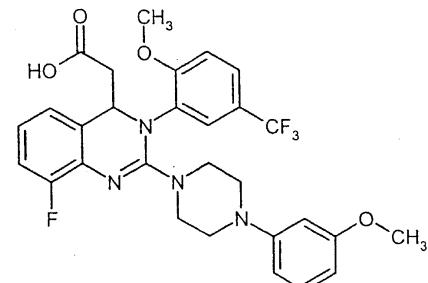
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.69-7.42 (m, 4H); 7.25-7.06 (m, 5H); 6.93-6.78 (m, 1H); 5.24-5.21, 5.06-5.03 (2x m, 1H); 4.00-3.35 (m, 8H); 3.21-3.08 (m, 1H); 3.01-2.77 (m, 1H); 2.34, 2.20 (2x s, 3H); 2.26 (s, 3H).

<629>

<630> 실시예 14

<631>

{8-플루오로-2-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<632>

<633> 실온에서, 수산화나트륨 179.6 mg (4.49 mmol)을 디옥сан 40 ml 중의 메틸 {8-플루오로-2-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트 (실시예 31A) 878 mg (1.5 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 pH를 4 내지 5로 조정하였다. 생성물을 여과하여 제거하고, 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다.

<634>

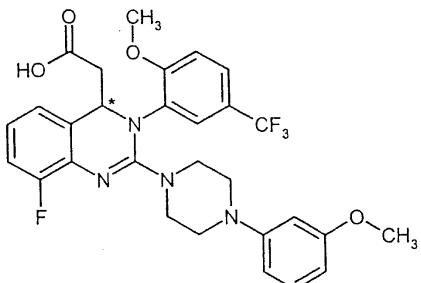
수율: 801 mg (이론치의 93%)

<635> HPLC (방법 1): $R_t = 4.5 \text{ min}$

<636> MS (ESI-pos): $m/z = 573 (\text{M}+\text{H})^+$

<637> 실시예 15

<638> {8-플루오로-2-[4-(3-메톡시페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<639>

<640> 라세미체 (실시예 14) 500 mg의 거울상 이성질체 분리 후 (방법 11), 조 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 정제하고, 이어서 1N 수산화나트륨 수용액 중에 용해시키고 디에틸 에테르로 추출하였다. 1N 염산으로 산성화시킨 후, 생성물을 여과하여 제거하고 감압하에 건조시켰다.

<641> 수율: 105 mg (이론치의 21 %)

<642> MS (ESI-pos): $m/z = 573 (\text{M}+\text{H})^+$

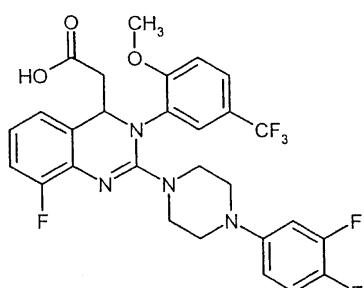
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.4-2.5 (m, 1H); 2.7-3.1 (m, 5H); 3.3-3.6 (m, 4H); 3.7 (s, 3H); 3.7-3.9 (s_b, 3H); 4.8-5.05 (s_b, 1H); 6.3-6.4 (m, 2H); 6.4-6.5 (m, 1H); 6.8-7.65 (m, 6H); 12.5 (s_b, 1H).

<643>

<644> 별법으로, 일반적인 방법 [H]에 따라 실시예 43A로부터의 거울상 이성질체적으로 순수한 에스테르를 반응시킴으로써 목적 화합물을 수득하였다. 에스테르 111 g (0.19 mol)을 출발 물질로 하여, 목적 화합물 69 g (이론치의 63%)을 수득하였다.

<645> 실시예 16

<646> {8-플루오로-2-[4-(3,4-디플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<647>

<648> 디옥산 40 ml 중에서, 메틸 {8-플루오로-2-[4-(3,4-디플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트 (실시예 32A) 881 mg (1.49 mmol) 및 수산화나트륨 178 mg (4.46 mmol)을 50 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 1N 염산으로 산성화시킨 후, 생성물을 흡입 여과하고, 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다.

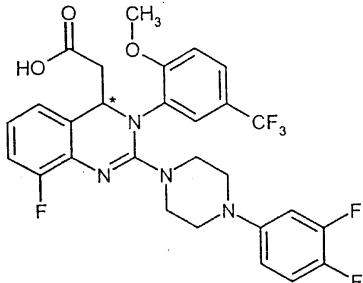
<649> 수율: 775 mg (이론치의 90%)

<650> HPLC (방법 1): $R_t = 4.5 \text{ min}$

<651> MS (ESI-pos): m/z = 579 (M+H)⁺

<652> 실시예 17

<653> {8-플루오로-2-[4-(3,4-디플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<654>

<655> 라세미체 (실시예 16) 500 mg (0.86 mmol)의 거울상 이성질체 분리 후 (방법 12), 실리카겔 (디클로로메탄, 디클로로메탄/메탄 20:1, 10:1) 상에서 크로마토그래피하여 조생성물을 수득하고, 1N 수산화나트륨 수용액에 용해시키고 디에틸 에테르로 추출하였다. 1N 염산을 사용하여, 수성상을 pH 4 내지 5로 조정하고, 생성물을 여과하여 제거하고, 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다.

<656> 수율: 86 mg (이론치의 17%)

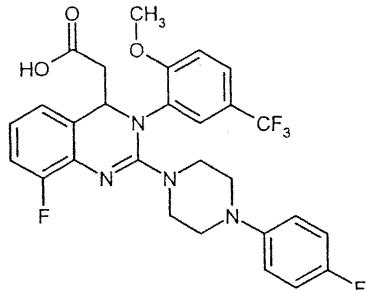
<657> MS (ESI-pos): m/z = 579 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.6-3.1 (m, 6H); 3.25-3.6 (m, 4H); 3.75 (s_b, 3H); 4.85 (s_b, 1H); 6.6-6.7 (m, 1H); 6.7-7.7 (m, 9H); 12.5 (s_b, 1H).

<658>

<659> 실시예 18

<660> {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<661>

<662> 디옥산 800 ml 중에, 메틸 {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트 (실시예 30A) 15 g (26.11 mmol) 및 수산화나트륨 3.13 g (78.32 mmol)을 50 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매의 중류 제거 후, 잔류물을 물 500 ml에 용해시키고 산성화시키고 침전물을 흡입 여과하였다. 생성물을 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다.

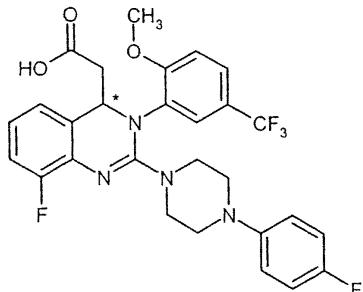
<663> 수율: 14.5 g (이론치의 99%)

<664> HPLC (방법 1): R_t = 4.5 min

<665> MS (ESI-pos): m/z = 561 (M+H)⁺

<666> 실시예 19

<667> {8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-페페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<668>

<669> 라세미체 (실시예 18) 14.2 g (25.33 mmol)을 분리하였다 (방법 13). 조 생성물을 0.5N 수산화나트륨 용액 250 ml에 용해시킨 후 디에틸 에테르를 사용한 추출로 정제하였다. 염산으로 수성상을 산성화시킨 후, 생성물을 여과하고 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다.

<670>

수율: 5.85 g (이론치의 41%)

<671>

MS (ESI-pos): $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

<672>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.5$ min

<673>

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.6-3.0 (m, 6H); 3.3-3.6 (m, 4H); 3.6-4.0 (s_b, 3H); 4.8-5.2 (s_b, 1H); 6.7-7.75 (m, 10H); 12.2-12.8 (s_b, 1H).

<674>

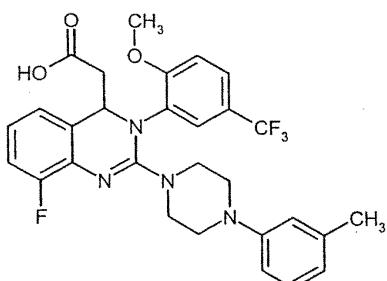
별법으로, 일반적인 방법 [H]에 따라 실시예 42A로부터의 거울상 이성질체적으로 순수한 에스테르를 반응시킴으로써 목적 화합물을 수득하였다. 에스테르 120 g (0.21 mol)을 출발 물질로 하여, 목적 화합물 96 g (이론치의 81 %)을 수득하였다.

<675>

실시예 20

<676>

{8-플루오로-2-[4-(3-메틸페닐)-1-페페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<677>

<678>

디옥산 40 ml 중에서, 메틸 {8-플루오로-2-[4-(3-메틸페닐)-1-페페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트 (실시예 33A) 892 mg (1.56 mmol) 및 수산화나트륨 187.6 mg (4.69 mmol)을 50 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매의 제거 후, 잔류물을 물에 용해시키고 1N 염산을 사용하여 pH 4 내지 5로 조정하였다. 생성물을 여과하고 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다.

<679>

수율: 788 mg (이론치의 91 %)

<680>

MS (ESI-pos): $m/z = 557$ ($M+H$)⁺

<681>

HPLC (방법 6): $R_t = 4.5$ min

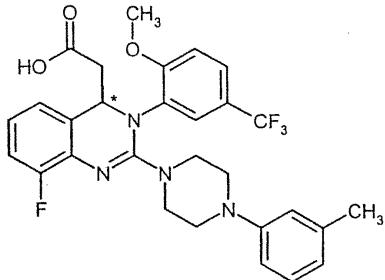
<682>

실시예 21

<683>

{8-플루오로-2-[4-(3-메틸페닐)-1-페페라지닐]-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산

리닐}아세트산



<684>

<685> 저울상 이성질체의 분리 (방법 13)를 카세미체 (실시예 20) 500 mg (0.9 mmol)을 사용하여 수행하였다. 이어서 조 생성물을 1N 수산화나트륨 수용액에 용해시키고, 용액을 디에틸 에테르를 사용하여 추출하고 수성상을 1N 염 산을 사용하여 pH 4 내지 5로 조정하였다. 생성물을 흡입하여 여과하고, 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다.

<686>

수율: 104 mg (이론치의 21%)

<687>

MS (ESI-pos): $m/z = 557$ ($M+H$)⁺

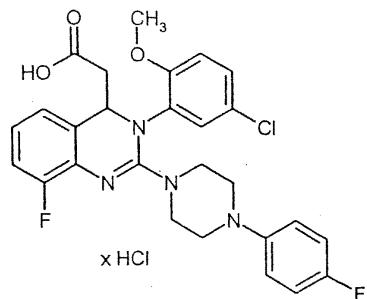
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.2 (s_b, 3 H); 2.35-2.5 (m, 1H); 2.6-3.1 (m, 5 H); 3.3-3.6 (m, 4 H); 3.8 (s_b, 3 H); 4.9 (s_b, 1H); 6.5-6.7 (m, 3 H); 6.8-7.7 (m, 7H); 12.6 (s_b, 1H).

<688>

실시예 22

<690>

{8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-페페라지닐]-3-[6-메톡시-3-클로로페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산 염산염



<691>

<692> 실시예 29A로부터의 에스테르 621 mg (1.15 mmol)을 출발 물질로 하여, 상기 일반적인 방법 [H] 및 분취용 HPLC (방법 5)에 의한 정제 및 메탄올/1N 염산과의 공동 증발로 생성물 330 mg (이론치의 51 %)을 수득하였다.

<693>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.58$ min

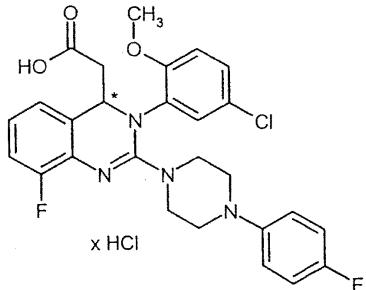
<694>

MS (ESI-pos): $m/z = 527.0$ ($M+H-HCl$)⁺

실시예 23

<696>

{8-플루오로-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-페페라지닐]-3-[6-메톡시-3-클로로페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산 염산염



<697>

<698> 실시예 22으로부터의 라세미체 320 mg (0.06 mmol)을 출발 물질로 하여, 거울상 이성질체를 크로마토그래피 분리한 후 (방법 4), 생성물을 메탄올/1N 염산 중에 용해시키고 용매를 재증발시켜서 염산염 174 mg (이론치의 50%)을 수득하였다.

<699>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.51 \text{ min}$

<700>

MS (ESI-pos): $m/z = 527.1 (\text{M}+\text{H}-\text{HCl})^+$

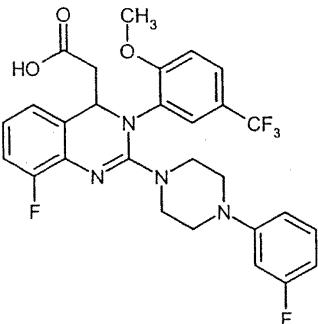
^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.29 (dd, 1H); 7.19-7.11 (m, 2H); 7.01-6.94 (m, 4H); 6.87-6.83 (m, 2H); 5.08 (t, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.56 (s, 4H); 3.03-2.92 (m, 5H); 2.72 (dd, 1H).

<701>

실시예 24

<702>

<703> {8-플루오로-2-[4-(3-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시]-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3,4-디하이드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<704>

<705> 디옥산 15 mL 중에, 메틸 {8-플루오로-2-[4-(3-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시]-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하이드로-4-퀴나졸리닐}아세테이트 (실시예 34A) 117 mg (0.2 mmol)을 1N 수산화나트륨 수용액 0.61 mL와 혼합하고, 혼합물을 50 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매의 제거 후, 잔류물을 물에 용해시키고 혼합물을 1N 염산을 사용하여 pH 3 내지 4로 조정하였다. 침전물을 흡입 여과하고, 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다.

<706>

수율: 76 mg (이론치의 67%)

<707>

HPLC (방법 1): $R_t = 4.6 \text{ min}$

<708>

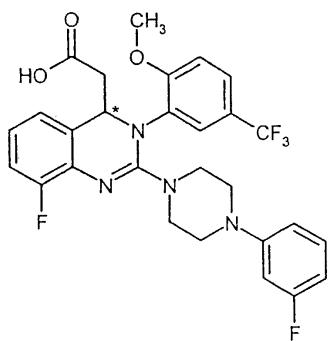
MS (ESI-pos): $m/z = 561 (\text{M}+\text{H})^+$

<709>

실시예 25

<710>

<710> {8-플루오로-2-[4-(3-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[2-메톡시]-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하이드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<711>

<712> 라세미체 (실시예 24) 52 mg (0.09 mmol)을 거울상 이성질체로 분리하였다 (방법 13). 이어서 조 생성물을 실리카겔 (아세트산, 디클로로메탄/메탄올 10:1) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하고 감압하에 건조시켰다.

<713>

수율: 12.3 mg (이론치의 24%)

<714>

LC-MS (방법 7): R_t = 2.50 min

<715>

MS (ESI-pos): m/z = 561 (M+H)⁺

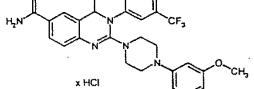
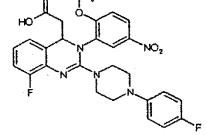
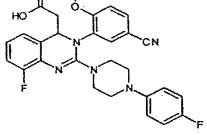
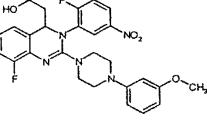
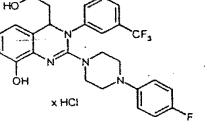
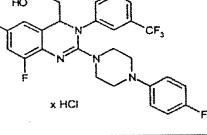
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.35-2.5 (m, 1H); 2.7-3.1 (m, 5H); 3.3-3.6 (m, 4H); 3.8 (s_b, 3H); 4.8-4.9 (m, 1H); 6.45-6.6 (m, 1H); 6.6-6.7 (m, 2H); 6.8-6.9 (m, 2H); 6.98-7.1 (m, 1H); 7.1-7.6 (m, 4H); 12.4 (s_b, 1H).

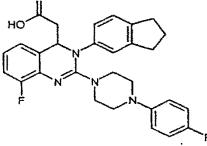
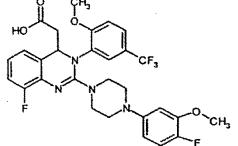
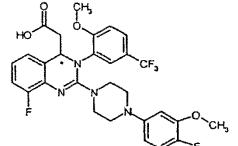
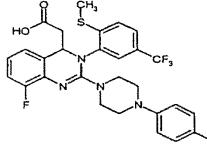
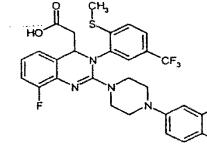
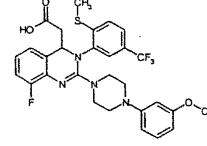
<716>

<717> 표 2의 실시예 26 내지 34 및 36 내지 89를 상기 일반적인 방법 [A] 내지 [H]를 사용하여 상응하는 출발 물질로부터 제조할 수 있으며, 실시예 35를 표 2의 하기에 기재된 대로 제조할 수 있다.

五 2

<718>

실시예 번호	구조	분자량 [g/mol]	출발 물질 예	R _t [분]	HPLC 방법	MS
31		604.0	55A	4.27	1	568 [M+H- HCl] ⁺
32		537.5	56A	4.30	1	538 [M+H] ⁺
33		517.5	57A	4.28	1	518 [M+H] ⁺
34		537.5	58A	4.41	1	538 [M+H] ⁺
35		565.0	89	4.47	1	529 [M+H- HCl] ⁺
36		584.9	60A	4.61	1	549 [M+H- HCl] ⁺

실시예 번호	구조	분자량 [g/mol]	출발 물질 예	R _t [분]	HPLC 방법	MS
37		502.6	61A	4.6	1	503 [M+H] ⁺
38		590.6	62A	4.6	6	591 [M+H] ⁺
39		590.6	63A	4.53	1	591 [M+H] ⁺
40		576.6	64A	4.5	6	577 [M+H] ⁺
41		594.6	65A	4.5	6	595 [M+H] ⁺
42		588.6	66A	4.4	6	589 [M+H] ⁺

<720>

<721>

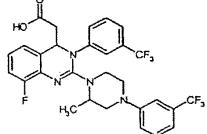
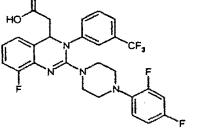
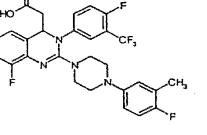
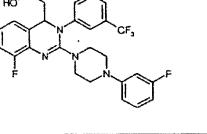
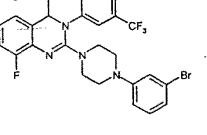
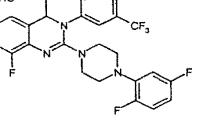
실시 예 번호	구조	분자량 [g/mol]	출발 물질 예	R _t [분]	HPLC 방법	MS
49		544.7	73A	5.0	1	545 [M+H] ⁺
50		576.6	74A	4.6	1	577 [M+H] ⁺
51		578.5	75A	4.7	1	579 [M+H] ⁺
52		532.6	76A	4.6	1	561 [M+H] ⁺
53		524.5	77A	4.5	1	525 [M+H] ⁺
54		574.6	78A	4.7	1	575 [M+H] ⁺

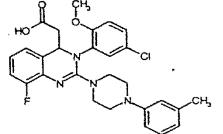
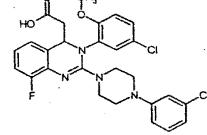
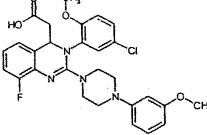
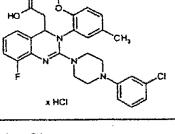
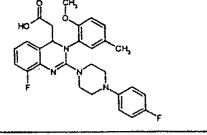
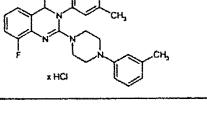
<722>

실시 예 번호	구조	분자량 [g/mol]	출발 물질 예	R _t [분]	HPLC 방법	MS
55		567.6	79A	4.3	1	568 [M+H] ⁺
56		494.5	80A	2.77	10	495 [M+H] ⁺
57		490.6	81A	1.94	9	491 [M+H] ⁺
58		507.0	82A	1.97	9	507 [M+H] ⁺
59		511.0	83A	1.93	9	511 [M+H] ⁺
60		486.6	84A	1.90	9	487 [M+H] ⁺

설시 예 번호	구조	분자량 [g/mol]	출발 물질 예	R _t [분]	HPLC 방법	MS
61		526.5	85A	4.69	1	527 [M+H] ⁺
62		545.0	86A	3.57	8	547 [M+H] ⁺
63		542.5	87A	3.37	8	543 [M+H] ⁺
64		574.0	88A	4.43	1	538 [M+H-HCl] ⁺
65		590.4	89A	4.58	1	554 [M+H-HCl] ⁺
66		586.0	90A	4.41	1	550 [M+H-HCl] ⁺

<724>

실시예 번호	구조	분자량 [g/mol]	출발 물질 예	R _t [분]	HPLC 방법	MS
67		594.5	91A	4.82	1	595 [M+H] ⁺
68		548.5	92A	4.66	1	549 [M+H] ⁺
69		562.5	93A	4.74	1	563 [M+H] ⁺
70		530.5	94A	4.62	1	531 [M+H] ⁺
71		591.4	95A	4.76	1	591 [M+H] ⁺
72		548.5	96A	4.63	1	549 [M+H] ⁺

실시 예 번호	구조	분자량 [g/mol]	출발 물질 예	R _t [분]	HPLC 방법	MS
73		523.0	97A	4.65	1	523 [M+H] ⁺
74		543.4	98A	4.67	6	543 [M+H] ⁺
75		539.0	99A	4.56	6	539 [M+H] ⁺
76		559.5	100A	4.63	6	523 [M+H-HCl] ⁺
77		506.6	101A	4.52	6	507 [M+H] ⁺
78		539.0	102A	4.63	6	503 [M+H-HCl] ⁺

<726>

실시 예 번호	구조	분자량 [g/mol]	출발 물질 예	R _t [분]	HPLC 방법	MS
79		555.0	103A	4.41	6	519 [M+H-HCl] ⁺
80		577.5	104A	4.53	6	541 [M+H-HCl] ⁺
81		541.0	105A	4.68	1	541 [M+H] ⁺
82		537.5	45A	4.52	1	538 [M+H] ⁺
83		530.5	106A	4.51	1	531 [M+H] ⁺
84		526.5	107A	4.70	1	527 [M+H] ⁺

실시예 번호	구조	분자량 [g/mol]	출발 물질 예	R _t [분]	HPLC 방법	MS
85		583.4	108A	4.61	1	547 [M+H-HCl] ⁺
86		585.0	109A	4.82	1	549 [M+H-HCl] ⁺
87		530.5	110A	4.54	1	531 [M+H] ⁺
88		570.6	111A	4.54	1	571 [M+H] ⁺
89		579.0	59A	4.60	1	543 [M+H-HCl] ⁺

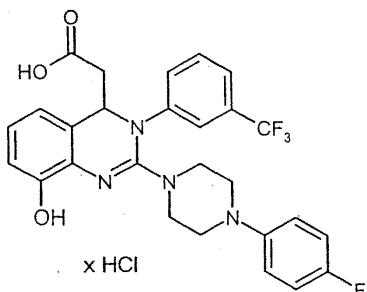
<728>

<729>

실시예 35

<730>

{2-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]-8-하드록시-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로퀴나졸린-4-일} 아세트산



<731>

<732>

메틸 에테르 (실시예 89) 80 mg (0.14 mmol)을 디클로로메탄 2 mL에 용해시키고, 디클로로메탄 중의 삼브롬화붕소 1M 용액 0.41 mmol을 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 삼브롬화붕소 용액 0.82 mmol을 첨가하고, 24 시간 후 1.23 mmol을 추가로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반한 후 얼음 상에 끊고, 1N 염산 수용액 5 mL를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 25 mL로 추출하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 이로써 생성물 50 mg (이론치의 63%)을 수득하였다.

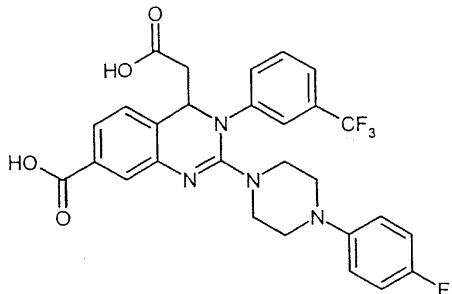
<733>

HPLC (방법 1): R_t = 4.47 min

<734> MS (ESI-pos): m/z = 529 (M+H-HCl)⁺

<735> 실시예 90

<736> {7-하이드록시카르보닐-2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]-3-[5-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-4-퀴나졸리닐}아세트산



<737>

<738> 실시예 45A로부터의 에스테르 100 mg (0.16 mmol)을 중간정도의 진한 염산 중에 혼탁시키고, 반응 혼합물을 90 °C에서 42 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 20% 농도 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH = 4로 조정하고, 형성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다.

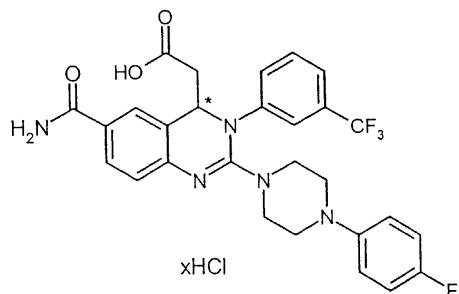
<739> 수율: 64 mg (이론치의 66%)

<740> HPLC (방법 1): R_t = 4.38 min

<741> MS (ESI-pos): m/z = 557 (M+H)⁺

<742> 실시예 91

<743> {6-(아미노카르보닐)-2-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로퀴나졸린-4-일}아세트산 염산염



<744>

<745> 실시예 49A로부터의 tert-부틸 에스테르 500 mg (0.8 mmol)을 디옥сан 중의 염화수소 4M 용액 8 ml로 혼탁시키고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼탁액을 농축시키고 감압하에 건조시켰다.

<746> 수율: 564 mg (이론치의 99%)

<747> HPLC (방법 1): R_t = 4.25 min

<748> MS (ESI-pos): m/z = 556 (M+H-HCl)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.94 (brs, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.03-7.95 (m, 2H); 7.92-7.65 (m, 4H); 7.09-6.91 (m, 4H); 5.50 (dd, 1H); 4.38-4.12 (m, 4H); 3.17-3.06 (m, 5H); 2.81 (dd, 1H).

<749>

<750> B. 생리적 활성의 평가

<751> 본 발명의 화합물의 시험관내 효과를 하기 분석에서 나타낼 수 있다.

<752> 안티-HCMV (항-인간 시토메갈로 바이러스) 세포병인성 시험

<753> 시험 화합물로서 디메틸 술폐시드 (DMSO) 중의 50 밀리몰 (mM) 용액을 사용하였다. 간시클로버(Ganciclovir; 등록상표), 포스카넷(Foscarnet; 등록상표) 및 씨도포비르(Cidofovir; 등록상표)를 대조 화합물로서 사용하였다. 중복 검출을 위한 2번 열 A-H 내의 세포 배양 매질 98 μl 에 50, 5, 0.5 및 0.05 mM DMSO 스톡 용액 2 μl 를 각각 첨가한 후, 96-웰 플레이트의 11번 열까지 1:2 희석액을 매질 50 μl 와 함께 첨가하였다. 1번 및 12번 열 각각의 웰들은 매질 50 μl 를 함유한다. 1×10^4 세포 (인간 포피 섬유모세포 [NHDF])의 혼탁액 150 μl 를 각각의 웰에 피펫팅하고 (1번 열 = 세포 대조군), 2번 내지 12번 열에, HCMV-감염된 NHDF 세포 및 감염되지 않은 NHDF 세포의 혼합물 (M.O.I. = 0.001 내지 0.002), 즉 감염되지 않은 세포 1000 개 당 감염된 세포 1 개 내지 2개를 피펫팅하였다. 12번 열 (물질이 없음)은 바이러스 대조군이다. 최종 시험 농도는 250 내지 0.0005 μM 이었다. 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 6 일 동안, 즉 바이러스 대조군 내에서 모든 세포들이 감염될 때까지 (100% 세포병변 효과 [CPE]) 인큐베이션하였다. 이어서 웰들을 고정시키고, 포르말린 및 김자염색 (Giemsa's dye)의 혼합물을 첨가(30 분)함으로써 염색하고, 중류수로 2회 세척하고, 50 °C의 건조 오븐 내에서 건조시켰다. 이어서 플레이트를 오버헤드 현미경 (테크노마라(Technomara)의 플라크 증폭기)을 사용하여 시각적으로 평가하였다.

<754> 하기 데이터는 상기 시험 플레이트로부터 수득할 수 있었다.

<755> CC₅₀ (NHDF) = 미처리된 세포 대조군과 비교하여 세포 상의 눈에 보이는 세포억제 효과가 명백하게 없는 μM 단위의 물질 농도;

<756> EC₅₀ (HCMV) = 미처리된 바이러스 대조군과 비교하여 CPE (세포변성 효과)를 50% 억제하는 μM 단위의 물질 농도;

<757> SI (선택도 지수) = CC₅₀ (NHDF) / EC₅₀ (HCMV).

<758> 본 발명의 화합물의 효과에 관한 대표적인 시험관내 데이터를 하기 표 A에 나타내었다.

표 A

실시 예 번호	NHDF CC ₅₀ [μM]	HCMV EC ₅₀ [μM]	SI HCMV
2	12	0.016	750
9	15	0.02	750
15	31	0.002	15500
19	17	0.002	8947
23	24	0.002	12632
29	47	0.07	671

<759>

<760> HCMV 감염의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 적합성을 하기 동물 모델에서 나타낼 수 있었다.

<761> HCMV 이종이식 겔폼(Xenograft Gel foam; 등록상표) 모델

<762> 동물:

<763> 생후 3 내지 4 주의 암컷 면역결핍 마우스 (16 내지 18 g), 폭스 채이스(Fox Chase) SCID 또는 폭스 채이스 SCID-NOD 또는 SCID 베이지 마우스를 상업 사육자 (타코닉(Taconic) M+B, 미국 잭슨(Jackson) 소재)로부터 구입하였다. 동물을 격리기 내에서 멸균 상태 (베딩 및 급식을 포함함) 하에 두었다.

<764> 바이러스 성장:

<765> 인간 시토메갈로바이러스 (HCMV)인 데이비스(Davis) 또는 AD169 균주를 인간 배아 포피 섬유모세포 (NHDF 세포) 상에서 시험관내 성장시켰다. NHDF 세포를 0.01 내지 0.03의 감염다중도 (M.O.I.)로 감염시킨 후, 바이러스-감염된 세포를 5 내지 10 일후 수거하여 -40 °C에서 최소기본배지 (MEM), 10% DMSO를 포함한 10% 소태아혈청 (FCS)의 존재하에 저장하였다. 바이러스 감염된 세포를 연속적으로 10배 희석하고, 뉴트럴 레드(Neutral Red)로 생체염색시킨 후, 융합성 NHDF 세포의 24-웰 플레이트 상에서 역가를 측정하였다.

<766> 스폰지 제조, 이식, 처리 및 평가:

<767> 처음에 1 x 1 x 1 cm 크기의 콜라겐 스폰지 (겔폼(등록상표); 피셀 앤드 로리((Peaseel & Lorey)로부터 구입함, 주문 번호 407534; 문헌 [K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, p. 439])를 인산염-완충 식염수 (PBS)로 습윤시키고, 가스를 제거함으로써 포집된 공기 버블을 제거한 후, MEM + 10% FCS 중에 저장하였다. 1 x 10⁶ 바이러스 감염된 NHDF 세포 (HCMV 데이비스 또는 HCMV AD169로 감염시킴, M.O.I. = 0.01)를 감염 후 3 시간 후에 분리하고, MEM + 10% FCS 20 μl 한 방울 중에 포함하여 젖은 스폰지에 첨가하였다. 약 16 시간 후, 감염된 스폰지를 5 ng/μl 기본 섬유모세포 성장 인자 (bFGF)와 PBS 25 μl/0.1% BSA/1 mM DTT와 함께 인큐베이션하였다. 이식을 위해, 상기 면역결핍 마우스를 아베르틴(Avertin) 또는 케타민/크실라진/아제프로마진 혼합물로 마취시키고, 등뒤의 털을 면도기로 제거하고, 표피를 스트레스를 주지 않고 1 내지 2 cm 개봉하고, 상기 젖은 스폰지를 등쪽 피부 아래에 이식하였다. 상기 외과적 창상은 조직 아교를 사용하여 봉하였다. 이식 후 6 시간째에, 상기 마우스를 처음으로 처치할 수 있었다 (수술 당일, 처치는 1회 있음). 이후 8 일간에 걸쳐, 마우스에 물질을 1일 3회 (7.00 h 및 14.00 h 및 19.00 h), 1일 2회 (8.00 h 및 18.00 h) 또는 1일 1회 (14.00 h) 경구투여하여 처치하였다. 일일 투여량은, 예를 들면 체중 1 kg 당 3, 10, 30, 60 또는 100 mg이고, 투여된 부피는 체중 1 kg 당 10 ml이었다. 상기 물질은 2% DMSO를 포함한 0.5% 농도 틸로스(Tylose) 혼탁액 또는 0.5% 농도 틸로스 혼탁액의 형태로 제조하였다. 이식 후 9 일째 및 물질의 마지막 투여 후 16 시간째에, 상기 동물을 통증없이 죽이고 스폰지를 제거하였다. 바이러스 감염된 세포를 콜라겐분해효소 소화 (330 U/1.5 ml)에 의해 스폰지로부터 방출시키고, 140 °C에서 MEM, 10% 우태아혈청, 10% DMSO의 존재하에 저장하였다. 바이러스 감염된 세포를 연속적으로 10배 희석하고, 뉴트럴 레드(Neutral Red)로 생체염색시킨 후, 융합성 NHDF 세포의 24-웰 플레이트 상의 역가를 측정함으로써 평가를 수행하였다. 위약-처리한 대조군과 비교하여 상기 물질의 처리 후 감염된 세포 또는 감염성 바이러스 입자의 개수 (감염 중심 분석)를 측정하였다.

<768> CYP 억제 분석

<769> CYP3A4의 메카니즘-기재 (비가역) 억제를 조사하기 위해, 상이한 농도의 시험 물질을 37 °C에서 pH 7.4인 인산칼륨 완충액 중의 인간 간 미세소체 (미세소체 단백질 2 mg/ml) 및 NADPH 생성 시스템 (NADP+, 글루코스 6-포스페이트, 글루코스 6-포스페이트 탈수소효소)과 함께 인큐베이션하였다. 다양한 시점에서, 분취액을 2번 인큐ベ이션으로부터 취하였다.

<770> 1번 분취액을 추가 10 min 동안 37 °C에서 새로운 인큐베이션 용액 (인산염 완충액, NADPH-생성 시스템 및 미다졸람(Midazolam) 10 μM) 중에서 1:50의 비율로 인큐베이션하였다. 이어서 인큐베이션을 열음 상의 아세토니트릴을 사용하여 중지시키고, 단백질을 15000 g의 원심분리기에서 펠렛화하고, 표준 HPLC/MS 방법을 사용하여 1'-히드록시아미다졸람의 형성과 관련하여 상동액을 분석하였다.

<771> 2번 분취액을 열음 상의 아세토니트릴을 사용하여 중지시키고, HPLC/UV/MS를 사용하여 잔여 시험 물질에 관해 분석하였다.

<772> 비가역-억제-전형적 변수 (K_{intact} , K_i 및 분배비 r)를 구하기 위해 상기 2개 세트의 분석용 데이터를 측정하고, 이를 데이터를 사용하여, 상기 시험 물질을 평가하였다 (문헌 [A. Madan, et al., A.D. Rodrigues (ed.) "Drug-Drug Interaction" in "Drugs and the Pharmaceutical Science", Vol. 116, ISBN 0-8247-0283-2, Marcel Dekker Inc., New York, 2002.])

<773> C. 제약 조성물의 예시적 실시양태

<774> 본 발명의 화합물을 하기 방법으로 제약 제제로 전환시킬 수 있다.

<775> 정제:

<776> 조성:

- <777> 상기 실시예 1의 화합물 100 mg, 락토스 (일수화물) 50 mg, 옥수수 전분 (천연) 50 mg, 폴리비닐피롤리돈 (PVP 25) (BASF로부터 구입함; 독일 루드빅샤펜(Ludwigshafen) 소재) 10 mg 및 스테아르산 마그네슘 2 mg.
- <778> 정제의 중량은 212 mg이고, 직경은 8 mm이고, 곡률반경은 12 mm이다.
- <779> 제조:
- <780> 활성 성분, 락토스 및 전분의 혼합물을 물 중 PVP의 5% 농도 용액 (m/m)과 함께 과립화하였다. 이어서 과립제를 건조시키고 스테아르산 마그네슘과 함께 5 min 동안 혼합하였다. 이 혼합물을 통상적인 정제 압축기 (정제의 판형과 관련하여 상기 참조)를 사용하여 압축하였다. 압축을 위해 사용된 압축력의 기준은 15 kN이다.
- <781> 경구 투여할 수 있는 혼탁액:
- <782> 조성:
- <783> 상기 실시예 1의 화합물 1000 mg, 에탄올 (96%) 1000 mg, 로디겔(Rhodigel) (FMC로부터 구입한 크산 겸; 미국 웬실베니아주 소재) 400 mg 및 물 99 g.
- <784> 경구용 혼탁액 10 ml는 본 발명의 화합물 100 mg의 단일 투여량에 해당하는 양이다.
- <785> 제조:
- <786> 로디겔을 에탄올 중에 혼탁시키고, 활성 성분을 혼탁액에 첨가하였다. 교반하면서 물을 첨가하였다. 로디겔의 팽창이 완료될 때까지 약 6 h 동안 상기 혼합물을 교반하였다.
- <787> 정맥내 투여할 수 있는 용액:
- <788> 조성:
- <789> 상기 실시예 1의 화합물 10 대지 500 mg, 폴리에틸렌 글리콜 400 15 g 및 주사용 종류수 250 g.
- <790> 제조:
- <791> 상기 실시예 1의 화합물을 교반하면서 물 중의 폴리에틸렌 글리콜 400과 함께 용해시켰다. 용액을 여과 (공극 직경 0.22 μm)에 의해 멀균하고, 무균 조건 하에 가열-멀균된 주입 용기 내로 분배하였다. 주입 중지기 및 트림된 캡을 사용하여 주입 용기를 막았다.