



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년12월14일

(11) 등록번호 10-1809392

(24) 등록일자 2017년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 471/04* (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)  
*A61K 31/4375* (2006.01) *A61K 31/4402* (2006.01)  
*A61K 31/4745* (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)  
*A61K 31/52* (2006.01) *C07D 455/04* (2006.01)  
*C07D 471/14* (2006.01) *C07D 491/147* (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
*C07D 471/04* (2013.01)  
*A61K 31/427* (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2016-7010927  
(22) 출원일자(국제) 2014년09월26일  
심사청구일자 2016년04월26일  
(85) 번역문제출일자 2016년04월26일  
(65) 공개번호 10-2016-0061404  
(43) 공개일자 2016년05월31일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/057572  
(87) 국제공개번호 WO 2015/048363  
국제공개일자 2015년04월02일  
(30) 우선권주장  
61/883,463 2013년09월27일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US6630488 B1\*  
US20080161271 A1\*  
US20120220571 A1  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**머크 샤프 앤드 돔 코포레이션**  
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스  
트 링컨 애비뉴 126  
(72) 발명자  
**위, 타오**  
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126  
**장, 용리안**  
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**양영준, 여호섭, 심미성**

전체 청구항 수 : 총 24 항

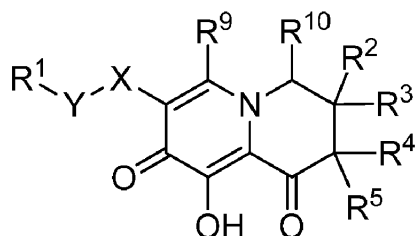
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 치환된 퀴놀리진 유도체

## (57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 치환된 퀴놀리진 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체를 포함하는 조성물, 및 대상체에서 HIV 감염을 치료하거나 또는 예방하기 위해 치환된 퀴놀리진 유도체를 사용하는 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4375* (2013.01)  
*A61K 31/4402* (2013.01)  
*A61K 31/4745* (2013.01)  
*A61K 31/505* (2013.01)  
*A61K 31/52* (2013.01)  
*C07D 455/04* (2013.01)  
*C07D 471/14* (2013.01)  
*C07D 491/147* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**워델, 셔먼 팀**

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126

**스탬퍼드, 앤드류**

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126

**와이, 존, 에스.**

미국 19438 펜실베이니아주 할리스빌 탱글우드 웨  
이 208

**콜맨, 폴, 제이.**

미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타  
운 파이크 770

**샌더스, 존, 엠.**

미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타  
운 파이크 770

**퍼거슨, 로널드**

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126

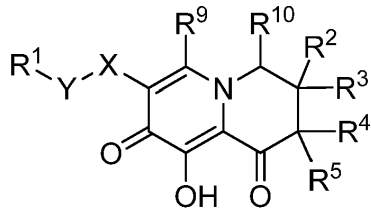
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



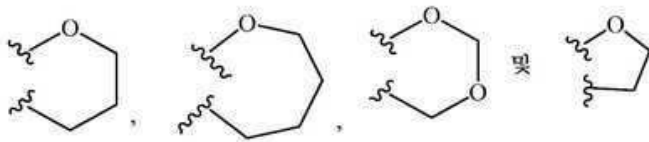
상기 식에서,

X는  $-N(R^6)C(O)-$ 이고;

Y는  $C_1-C_3$  알킬렌이고;

$R^1$ 은 페닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 및 9-원 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 페닐 기, 상기 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 기 및 상기 9-원 비시클릭 헤테로아릴 기는 각각 최대 3개의  $R^8$  기로 임의로 치환될 수 있고;

$R^2$  및  $R^4$ 가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어



로부터 선택된 기를 형성하고, 여기서 상기 기는 동일하거나 상이할 수 있는 최대 3개의  $R^8$  기로 임의로 치환될 수 있고;

$R^3$ 은 H, 메틸 또는  $-OR^7$ 이고;

$R^5$ 은 메틸, 에틸,  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-OR^7$ 로부터 선택되며;

각 경우의  $R^6$ 은 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

각 경우의  $R^7$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $C_3-C_7$  시클로알킬로부터 선택되고;

각 경우의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬, 할로 및  $-OR^6$ 로부터 선택되고;

$R^9$ 는 H이고;

$R^{10}$ 은 H이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, X가  $-NHC(O)-$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, Y가 CH<sub>2</sub>인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>1</sup>이 페닐 또는 9-원 비시클릭 헤테로아릴이며, 여기서 상기 페닐 및 9-원 비시클릭 헤테로아릴 기는 각각 최대 3개의 R<sup>8</sup> 기로 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 6

제5항에 있어서, R<sup>1</sup>이 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 3개의 할로 기에 의해 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 7

제5항에 있어서, R<sup>1</sup>이 2,4-디플루오로페닐 또는 3-클로로-2-플루오로페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>3</sup>이 H, -OH 및 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>5</sup>가 메틸, 에틸 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

### 청구항 13

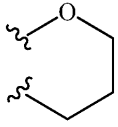
제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>5</sup>가 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 14

제5항에 있어서, R<sup>3</sup>이 H이고; R<sup>5</sup>가 메틸인 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

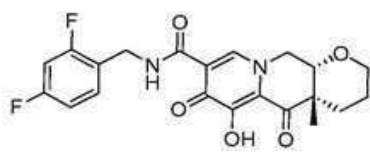
제1항 또는 제2항에 있어서,  $R^2$  및  $R^4$ 가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어



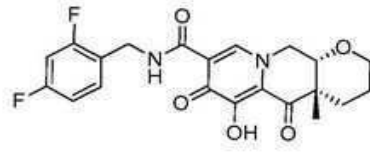
를 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

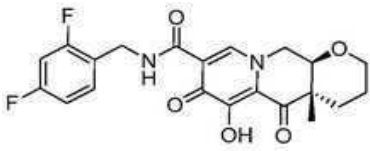
하기 화합물 중 어느 하나인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



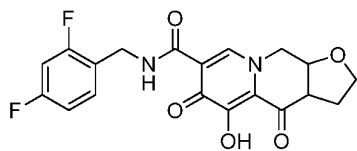
7 (거울상이성질체 A)



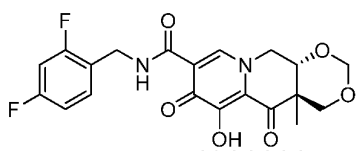
8 (거울상이성질체 B)



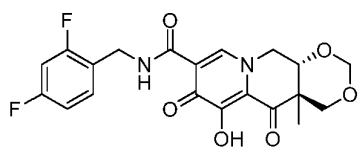
9



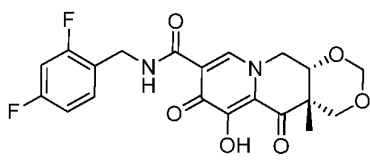
10



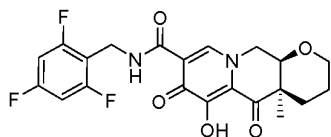
11 (거울상이성질체 A)



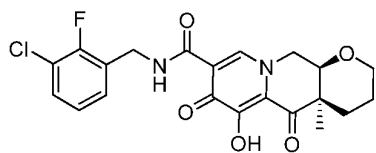
12 (거울상이성질체 B)



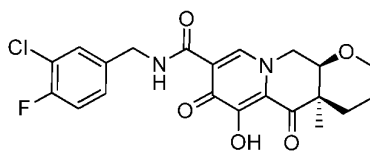
13



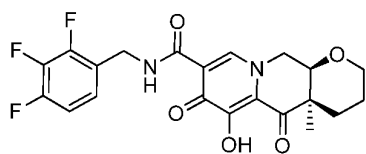
14



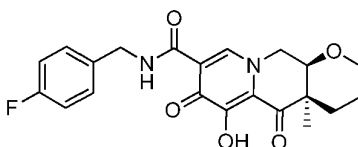
15



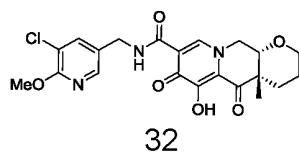
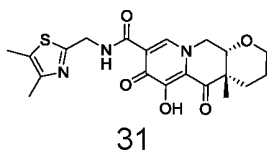
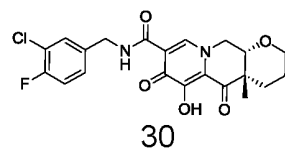
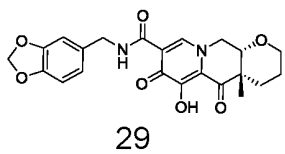
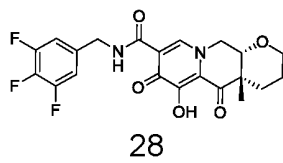
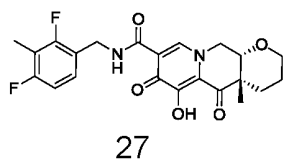
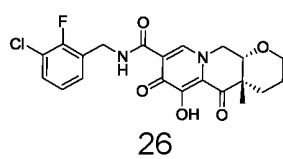
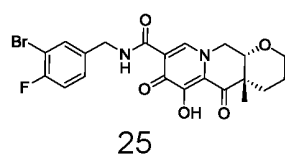
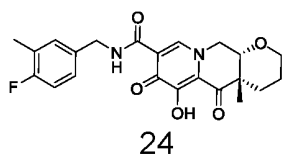
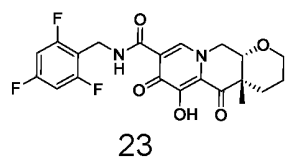
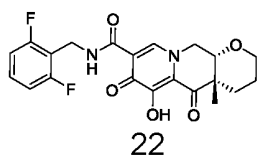
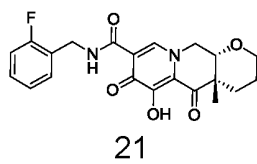
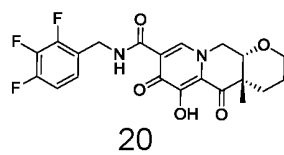
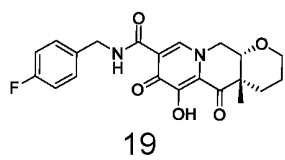
16

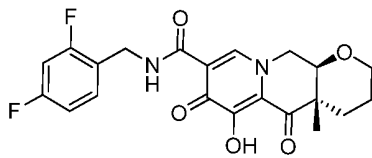


17



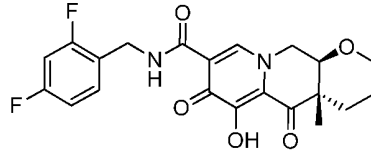
18





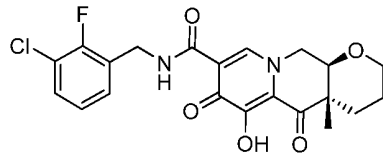
33

거울상이성질체 A



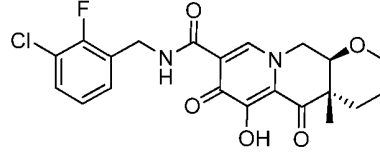
34

거울상이성질체 B



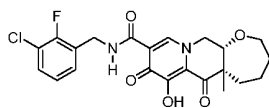
35

거울상이성질체 A

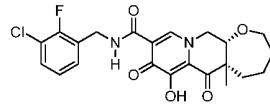


36

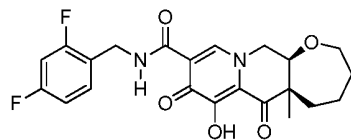
거울상이성질체 B



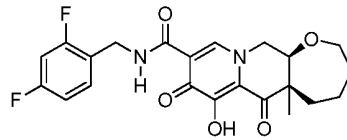
37 (거울상이성질체 A)



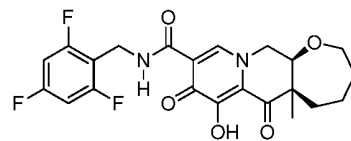
38 (거울상이성질체 B)



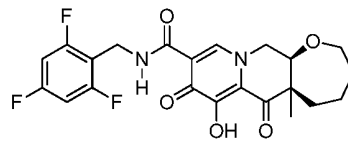
39 (거울상이성질체 A)



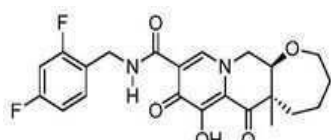
40 (거울상이성질체 B)



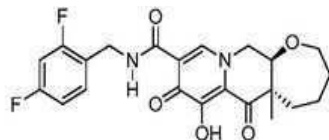
41 (거울상이성질체 A)



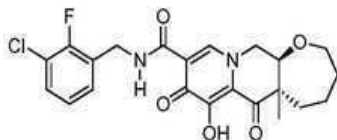
42 (거울상이성질체 B)



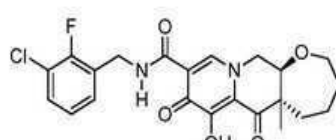
43 (거울상이성질체 A)



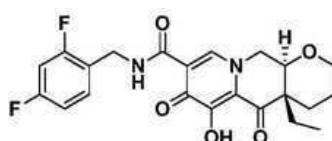
44 (거울상이성질체 B)



45 (거울상이성질체 A)



46 (거울상이성질체 B)



120

## 청구항 17

유효량의 제1항, 제2항 및 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, HIV에 의한 감염의 치료, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연을 필요로 하는 대상체에



서의 HIV에 의한 감염의 치료, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연을 위한 제약 조성물.

#### 청구항 18

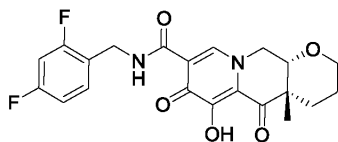
제17항에 있어서, 라미부딘, 아바카비르, 리토나비르, 다루나비르, 아타자나비르, 엠트리시타빈, 테노포비르, 릴피비린 및 로피나비르로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 19

제17항에 있어서, 아바카비르, 라미부딘, 리토나비르 및 로피나비르로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하며, 여기서 상기 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제의 투여되는 양이 함께 HIV에 의한 감염을 치료하거나, 또는 AIDS를 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 발병 또는 진행을 지연시키는데 유효한 것인 제약 조성물.

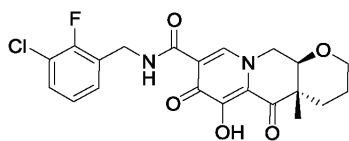
#### 청구항 20

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



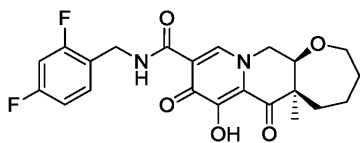
#### 청구항 21

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



#### 청구항 22

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

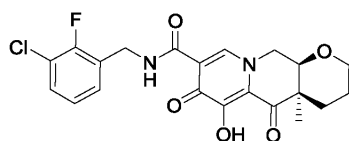


#### 청구항 23

삭제

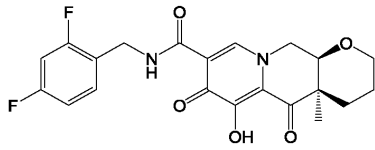
#### 청구항 24

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



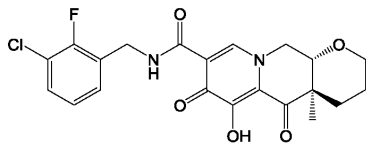
#### 청구항 25

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



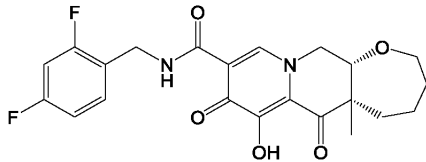
#### 청구항 26

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



#### 청구항 27

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

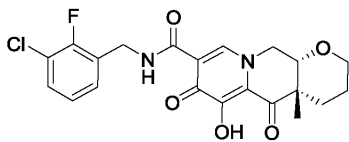


#### 청구항 28

삭제

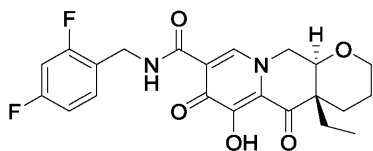
#### 청구항 29

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



#### 청구항 30

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



#### 청구항 31

삭제

#### 청구항 32

삭제

### 청구항 33

삭제

### 청구항 34

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은 치환된 퀴놀리진 유도체, 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체를 포함하는 조성물, 및 대상체에서 HIV 감염을 치료하거나 또는 예방하기 위해 치환된 퀴놀리진 유도체를 사용하는 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002] 레트로바이러스 지정 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 특히 HIV 유형-1 (HIV-1) 바이러스 및 유형-2 (HIV-2) 바이러스로 공지된 균주는 면역계의 진행성 파괴 (후천성 면역 결핍 증후군; AIDS) 및 중추 및 말초 신경계의 변성을 포함하는 복합적 질환의 병인체이다. 레트로바이러스 복제의 공통 특색은 인간 T-림프구성 및 단핵구성 세포 내 HIV 복제에서의 필요 단계인, +프로바이러스 DNA의 숙주 세포 게놈 내로의 바이러스-코딩 인테그라제에 의한 삽입이다. 이러한 통합은 인테그라제에 의해 3 단계로 매개되는 것으로 여겨진다: 안정한 핵단백질 복합체와 바이러스 DNA 서열과의 어셈블리; 선형 프로바이러스 DNA의 3' 말단으로부터 2개의 뉴클레오티드의 절단; 숙주 표적 부위에서 만들어진 스태그 절단에서 프로바이러스 DNA의 오목한 3' OH 말단의 공유 결합. 상기 과정의 제4 단계인 생성된 겹의 복구 합성은 세포 효소에 의해 달성될 수 있다.

[0003] HIV의 뉴클레오티드 서열분석은 하나의 오픈 리딩 프레임에 있는 pol 유전자의 존재를 보여준다 [Ratner, L. et al., Nature, 313, 277(1985)]. 아미노산 서열 상동성은 pol 서열이 역전사효소, 인테그라제 및 HIV 프로테아제를 코딩한다는 증거를 제공한다 [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. et al., Nature, 329, 351 (1987)]. 모든 3종의 효소는 HIV의 복제에 필수적인 것으로 확인되었다.

[0004] 하기 참고문헌은 배경기술로서 관심 대상이 될 수 있다:

[0005] 국제 공개 번호 WO 11/045330 및 WO 11/121105는 HIV 인테그라제 억제 활성을 갖는 마크로시클릭 화합물을 개시한다.

[0006] 문헌 [Kinzel et al., Tet. Letters 2007, 48(37): pp. 6552-6555]은 HIV-1 인테그라제 억제제에 대한 스캐폴드로서의 테트라히드로피리도피리미돈의 합성을 개시한다.

[0007] 문헌 [Ferrara et al., Tet. Letters 2007, 48(37), pp. 8379-8382]은 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 핵사히드로피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 유도체의 합성을 개시한다.

[0008] 문헌 [Muraglia et al., J. Med. Chem. 2008, 51: 861-874]은 강력한 및 경구 생체이용가능한 HIV-1 인테그라제 억제제로서 비시클릭 피리미디논의 디자인 및 합성을 개시한다.

[0009] US2004/229909는 인테그라제 억제 활성을 갖는 특정 화합물을 개시한다.

[0010] US 7232819 및 US 2007/0083045는 HIV 인테그라제 억제제로서 특정 5,6-디히드록시피리미딘-4-카르복스아미드를 개시한다.

[0011] US 7169780, US 7217713 및 US 2007/0123524는 HIV 인테그라제 억제제로서 특정 N-치환된 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복스아미드를 개시한다.

[0012] US 7279487은 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 특정 히드록시나프티리디논 카르복스아미드를 개시한다.

[0013] US 7135467 및 US 7037908은 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 특정 피리미딘 카르복스아미드를 개시한다.

[0014] US 7211572는 HIV 인테그라제 억제제인 특정 질소함유 축합 고리 화합물을 개시한다.

[0015] US 7414045는 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 특정 테트라히드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘 카르복스아미드,

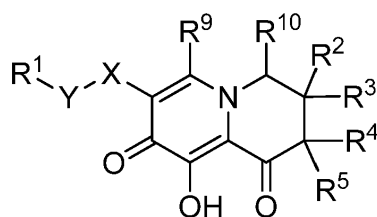
헥사히드로피리미도[1,2-a]아제핀 카르복스아미드 및 관련 화합물을 개시한다.

- [0016] US 8129385는 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 특정 헥사히드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-9-카르복스아미드 및 관련 화합물을 개시한다.
- [0017] WO 2006/103399는 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 특정 테트라히드로-4H-피리도옥사제핀 카르복스아미드, 테트라히드로피라지노피리미딘 카르복스아미드, 헥사히드로피리미도디아제핀 카르복스아미드 및 관련 화합물을 개시한다.
- [0018] US 2007/0142635는 헥사히드로피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트 및 관련 화합물을 제조하는 방법을 개시한다.
- [0019] US 2007/0149556은 HIV 인테그라제 억제 활성을 갖는 특정 히드록시피리미딘은 유도체를 개시한다.
- [0020] HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 다양한 피리미딘은 화합물은 또한 US 7115601, US 7157447, US 7173022, US 7176196, US 7192948, US 7273859 및 US 7419969에 개시된다.
- [0021] US 2007/0111984는 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 일련의 비시클릭 피리미딘은 화합물을 개시한다.
- [0022] US 2006/0276466, US 2007/0049606, US 2007/0111985, US 2007/0112190, US 2007/0281917, US 2008/0004265 각각은 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 일련의 비시클릭 피리미딘은 화합물을 개시한다.

## 발명의 내용

- [0023] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0024] <화학식 I>



- [0025]
- [0026] 상기 식에서,
- [0027] X는 단일 결합, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 및  $-N(R^6)C(O)-$ 로부터 선택되고;
- [0028] Y는 단일 결합 또는  $C_1-C_3$  알킬렌이고;
- [0029]  $R^1$ 은  $C_6-C_{10}$  아릴, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 및 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_6-C_{10}$  아릴 기, 상기 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 기 및 상기 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴 기는 각각 최대 3개의  $R^8$  기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0030]  $R^2$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-N(R^{11})_2$  또는  $-OR^7$ 이거나, 또는  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 5- 내지 8-원 모노시클릭 시클로알킬 기, 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기, 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐 기 또는 8- 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 5- 내지 8-원 모노시클릭 시클로알킬 기, 상기 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기, 상기 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐 기 및 상기 8- 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클로알킬 기는 동일하거나 상이할 수 있는 최대 3개의  $R^8$  기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0031]  $R^3$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-N(R^{11})_2$  또는  $-OR^7$ 이고;
- [0032]  $R^4$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(R^{11})_2$  및  $-OR^7$ 로부터 선택되며,  $R^2$  및/또는  $R^3$ 이  $-N(R^{11})_2$

인 경우에,  $R^4$ 는 H 이외의 것이고;

[0033]  $R^5$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(R^{11})_2$  및  $-OR^7$ 로부터 선택되며,  $R^2$  및/또는  $R^3$ 이  $-N(R^{11})_2$ 인 경우에,  $R^5$ 는 H 이외의 것이고;

[0034] 각 경우의  $R^6$ 은 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

[0035] 각 경우의  $R^7$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $C_3-C_7$  시클로알킬로부터 선택되고;

[0036] 각 경우의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬, 할로,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  히드록시알킬,  $-O-(C_1-C_6 \text{ 할로알킬})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)OR^7$ ,  $-C(O)N(R^7)_2$  및  $-NHC(O)R^7$ 로부터 선택되고;

[0037]  $R^9$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-C_1-C_6 \text{ 알킬}-O-C_1-C_6 \text{ 알킬}$ ,  $-C_1-C_6 \text{ 알킬}-NR^6-C_1-C_6 \text{ 알킬}$ ,  $-C_1-C_6 \text{ 할로알킬}$ ,  $-C_1-C_6 \text{ 히드록시알킬}$ 로부터 선택되고;

[0038]  $R^{10}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-C_1-C_6 \text{ 알킬}-O-C_1-C_6 \text{ 알킬}$ ,  $-C_1-C_6 \text{ 알킬}-NR^6-C_1-C_6 \text{ 알킬}$ ,  $-C_1-C_6 \text{ 할로알킬}$ ,  $-C_1-C_6 \text{ 히드록시알킬}$ 로부터 선택되고;

[0039] 각 경우의  $R^{11}$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $-S(O)_2R_{12}$  및  $-C(O)R^{12}$ 로부터 선택되고;

[0040] 각 경우의  $R^{12}$ 는 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_7$  시클로알킬,  $C_6-C_{10}$  아릴, 4- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 8- 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클로알킬, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 및 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_3-C_7$  시클로알킬 기, 상기  $C_6-C_{10}$  아릴 기, 4- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬, 상기 8- 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클로알킬 기, 상기 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 기 및 상기 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴 기는 각각 최대 3개의  $R^8$  기로 임의로 치환될 수 있다.

[0041] 화학식 I의 화합물 (또한 본원에 "치환된 퀴놀리진 유도체"로 지칭됨) 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 프로드릭은, 예를 들어 대상체에서 HIV 바이러스 복제 또는 레플리콘 활성을 억제하는데, 또는 HIV 감염을 치료하거나 예방하는데 유용할 수 있다. 임의의 특정 이론에 얽매이지 않으면서, 치환된 퀴놀리진 유도체가 HIV 인테그라제를 억제함으로써 HIV 바이러스 복제를 억제하는 것으로 여겨진다.

[0042] 따라서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 감염을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

[0043] 본 발명의 세부사항은 하기 첨부된 상세한 설명에 기재되어 있다.

[0044] 본원에 기재된 것과 유사한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 물질이 여기에 기재되어 있다. 본 발명의 다른 실시양태, 측면 및 특색은 하기 설명, 실시예 및 첨부된 청구범위에 추가로 기재되거나 또는 그로부터 명백할 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 본 발명은 치환된 퀴놀리진 유도체, 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체를 포함하는 조성물, 및 대상체에서 HIV 감염을 치료하거나 예방하기 위해 치환된 퀴놀리진 유도체를 사용하는 방법을 포함한다.

[0046] 정의 및 약어

[0047] 본원에 사용된 용어는 그의 통상적인 의미를 가지며, 이러한 용어의 의미는 각 경우에 독립적이다. 그럼에도 불구하고, 달리 명시된 경우를 제외하고는, 하기 정의가 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐 적용된다. 화학 명칭, 일반 명칭 및 화학 구조는 동일한 구조를 설명하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 이들 정의는 용어가 그 자체로 사용되는지 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는지에 관계없이 적용된다. 그런 이유로, "알킬"의 정의는 "알킬"뿐만 아니라 "히드록시알킬", "할로알킬", "-O-알킬" 등의 "알킬" 부

분에 적용된다.

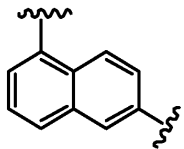
- [0048] 본원 및 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 하기 용어는, 달리 나타내지 않는 한, 하기 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.
- [0049] "대상체"는 인간 또는 비-인간 포유동물이다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 원숭이이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 침팬지이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 레서스 원숭이이다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 HIV 감염 또는 AIDS를 앓는 대상체에게 투여되는 경우에 HIV 복제를 억제하는데 및 목적하는 치료, 개선, 억제 또는 예방 효과를 생성하는데 유효한, 치환된 퀴놀리진 유도체 및/또는 추가의 치료제, 또는 그의 조성물의 양을 지칭한다. 본 발명의 조합 요법에서, 유효량은 각각의 개별 작용제 또는 전체로서의 조합물을 지칭할 수 있으며, 여기서 투여되는 모든 작용제의 양은 함께 유효하지만, 조합물의 성분 작용제는 개별적으로 유효량으로 존재하지 않을 수 있다.
- [0051] HIV 바이러스 감염 또는 AIDS와 관련하여 본원에 사용된 용어 "예방하는"은 HIV 감염 또는 AIDS의 가능성 또는 중증도를 감소시키는 것을 지칭한다.
- [0052] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 그의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있고, 약 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 알킬기는 약 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 약 1 내지 약 4개의 탄소 원자(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)를 함유한다. 알킬기의 비제한적 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 이소헥실 및 네오펜틸을 포함한다. 알킬기는 비치환되거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 각각의 치환기는 독립적으로 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시아노, 히드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, -NH<sub>2</sub>, -NH(알킬), -N(알킬)<sub>2</sub>, -NH(시클로알킬), -O-C(O)-알킬, -O-C(O)-아릴, -O-C(O)-시클로알킬, -C(O)OH 및 -C(O)O-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 알킬기는 선형이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬기는 분지형이다. 달리 나타내지 않는 한, 알킬기는 비치환된다.
- [0053] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 그의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알케닐기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있고, 약 2 내지 약 15개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 알케닐기는 약 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐기는 약 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐기의 비제한적 예는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 옥테닐 및 데세닐을 포함한다. 알케닐기는 비치환되거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 각각의 치환기는 독립적으로 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시아노, 히드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, -NH<sub>2</sub>, -NH(알킬), -N(알킬)<sub>2</sub>, -NH(시클로알킬), -O-C(O)-알킬, -O-C(O)-아릴, -O-C(O)-시클로알킬, -C(O)OH 및 -C(O)O-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 알케닐기는 비치환된다.
- [0054] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 그의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알키닐기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있고, 약 2 내지 약 15개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 알키닐기는 약 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 알키닐기는 약 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유한다. 알키닐기의 비제한적 예는 에티닐, 프로피닐, 2-부티닐 및 3-메틸부티닐을 포함한다. 알키닐기는 비치환되거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 각각의 치환기는 독립적으로 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시아노, 히드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, -NH<sub>2</sub>, -NH(알킬), -N(알킬)<sub>2</sub>, -NH(시클로알킬), -O-C(O)-알킬, -O-C(O)-아릴, -O-C(O)-시클로알킬, -C(O)OH 및 -C(O)O-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 알키닐기는 비치환된다.
- [0055] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 알킬기의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 알킬렌기의 비제한적 예는 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 를 포함한다. 한 실시양태에서, 알킬렌 기는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 알킬렌 기는 약 3 내지 약 5개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 알킬렌 기는 분지형이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬렌 기는 선형이다. 한 실시양태에서, 알킬렌 기는  $-\text{CH}_2-$ 이다. 용어 " $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다. 용어 " $\text{C}_2\text{-C}_4$  알킬렌"은 2 내지 4개의 탄소 원자로부터 갖는 알킬렌 기를 지칭한다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "알케닐렌"은 알케닐 기의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다. 알케닐렌 기의 비제한적 예는  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$  및  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ 를 포함한다. 한 실시양태에서, 알케닐렌 기는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐렌 기는 약 3 내지 약 5개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐렌 기는 분지형이다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐렌 기는 선형이다. 용어 " $\text{C}_2\text{-C}_6$  알킬렌"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐렌 기를 지칭한다. 용어 " $\text{C}_3\text{-C}_5$  알케닐렌"은 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알케닐렌 기를 지칭한다.

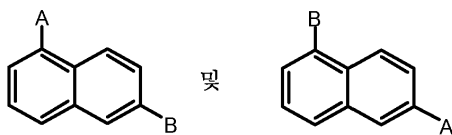
[0057] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 약 6 내지 약 14개의 탄소 원자를 포함하는 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계를 지칭한다. 한 실시양태에서, 아릴 기는 약 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유한다. 아릴 기는, 동일하거나 상이할 수 있으며 하기 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 "고리계 치환기"로 임의로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 아릴 기는 시클로알킬 또는 시클로알카노일 기에 임의로 융합될 수 있다. 아릴 기의 비제한적 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 한 실시양태에서, 아릴 기는 페닐이다. 달리 나타내지 않는 한, 아릴 기는 비치환된다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "아릴렌"은 아릴 기의 고리 탄소로부터 수소 원자의 제거에 의해 상기 정의된 바와 같은 아릴 기로부터 유도된 2가 기를 지칭한다. 아릴렌 기는 약 6 내지 약 14개의 탄소 원자를 포함하는 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계로부터 유도될 수 있다. 한 실시양태에서, 아릴렌 기는 약 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 아릴렌 기는 나프틸렌 기이다. 또 다른 실시양태에서, 아릴렌 기는 페닐렌 기이다. 아릴렌 기는, 동일하거나 상이할 수 있으며 하기 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 "고리계 치환기"로 임의로 치환될 수 있다. 아릴렌 기는 2가이고, 아릴렌 기 상의 이용가능한 결합은 아릴렌 기에 접하는 각각의 기에 연결될 수 있다. 예를 들어, 아릴렌 기가



[0059]

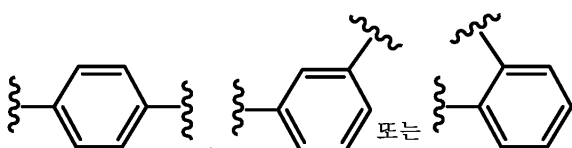
[0060] 인 기 "A-아릴렌-B"는



[0061]

[0062] 둘 다를 나타내는 것으로 이해된다.

[0063] 한 실시양태에서, 아릴렌 기는 시클로알킬 또는 시클로알카노일 기에 임의로 융합될 수 있다. 아릴렌 기의 비제한적 예는 페닐렌 및 나프탈렌을 포함한다. 한 실시양태에서, 아릴렌 기는 비치환된다. 또 다른 실시양태에서, 아릴렌 기는



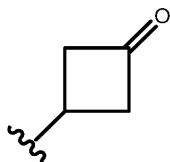
[0064]



[0065] 이다.

[0066] 달리 나타내지 않는 한, 아틸렌 기는 비치환된다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 약 3 내지 약 10개의 고리 탄소 원자를 포함하는 비-방향족 모노- 또는 멀티시클릭 고리계를 지칭한다. 한 실시양태에서, 시클로알킬은 약 5 내지 약 10개의 고리 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 약 3 내지 약 7개의 고리 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 약 5 내지 약 6개의 고리 원자를 함유한다. 용어 "시클로알킬"은 또한 아릴 (예를 들어, 벤젠) 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 기를 포괄한다. 모노시클릭 시클로알킬의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 멀티시클릭 시클로알킬의 비제한적 예는 1-테칼리닐, 노르보르닐 및 아다만틸을 포함한다. 시클로알킬 기는, 동일하거나 상이할 수 있으며 하기 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 "고리계 치환기"로 임의로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된다. 용어 "3- 내지 7-원 시클로알킬"은 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 시클로알킬 기는 비치환된다. 시클로알킬 기의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로서 관능화될 수 있다. 이러한 시클로알킬 기 (또한 본원에서 "시클로알카노일" 기로 지칭됨)의 예시적인 예는 시클로부타노일



[0068]

[0069] 을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 1개 이상이 할로젠 원자로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 한 실시양태에서, 할로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 할로알킬 기는 1 내지 3개의 F 원자로 치환된다. 할로알킬 기의 비제한적 예는 -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl 및 -CCl<sub>3</sub>을 포함한다. 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 할로알킬 기를 지칭한다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 1개 이상이 -OH 기로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 한 실시양태에서, 히드록시알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 히드록시알킬 기의 비제한적 예는 -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 및 -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>을 포함한다. 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 히드록시알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬 기를 지칭한다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은, 약 5 내지 약 14개의 고리 원자를 포함하며 상기 고리 원자 중 1 내지 4개는 독립적으로 O, N 또는 S이고 나머지 고리 원자는 탄소 원자인 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계를 지칭한다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 모노시클릭이고, 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비시클릭이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비시클릭이고, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 헤테로아릴 기는, 동일하거나 상이할 수 있으며 하기 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 "고리계 치환기"에 의해 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴 기는 고리 탄소 원자를 통해 연결되고, 헤테로아릴의 임의의 질소 원자는 상응하는 N-옥시드로 임의로 산화될 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 벤젠 고리에 융합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 포괄한다. 헤테로아릴의 비제한적 예는 피리딘, 피라지닐, 푸라닐, 티에닐, 피리미디닐, 피리돈 (N-치환된 피리돈 포함), 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 파라자닐, 피롤릴, 트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 옥스인돌릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티에노피리디닐, 퀴나졸리닐, 티에노피리미디닐, 피롤로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이소퀴놀리닐, 벤조아자인돌릴, 1,2,4-트리아지닐, 벤조티아졸릴 등, 및 그의 모든 이성질체 형태를 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 부분 포화 헤테로아릴 모이어티, 예컨대 예를 들어 테트라히드로이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴 등을 지칭한다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 5-원 헤테로아릴



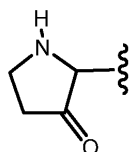
이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 벤젠 고리에 융합된 5- 내지 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 기를 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로아릴 기는 비치환된다.

[0074]

본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은, 3 내지 약 11개의 고리 원자를 포함하며 상기 고리 원자 중 1 내지 4개는 독립적으로 O, S, N 또는 Si이고 나머지 고리 원자는 탄소 원자인 비-방향족 포화 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계를 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기는 고리 탄소, 고리 규소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 연결될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 모노시클릭이고, 약 3 내지 약 7개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 모노시클릭이고, 약 5 내지 약 8개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 비시클릭이고, 약 8 내지 약 11개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 모노시클릭이고, 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 모노시클릭이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 비시클릭이다. 고리계 내에는 인접한 산소 및/또는 황 원자가 존재하지 않는다. 헤테로시클로알킬 고리 내의 임의의 -NH 기는, 예컨대 예를 들어 -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) 기 등으로서 보호되어 존재할 수 있고; 이러한 보호된 헤테로시클로알킬 기는 본 발명의 일부로 간주한다. 용어 "헤테로시클로알킬"은 또한 아릴 (예를 들어, 벤젠) 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬 기를 포괄한다. 헤테로시클로알킬 기는, 동일하거나 상이할 수 있으며 하기 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 "고리계 치환기"에 의해 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클로알킬의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-옥시드, S-옥시드 또는 S,S-디옥시드로 임의로 산화될 수 있다. 모노시클릭 헤테로시클로알킬 고리의 비제한적 예는 옥세타닐, 피페리딘, 피롤리딘, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸리딘, 1,4-디옥사닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 텔타-락탐, 텔타-락톤 등, 및 그의 모든 이성질체를 포함한다.

[0075]

헤테로시클로알킬 기의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로서 관능화될 수 있다. 이러한 헤테로시클로알킬 기의 예시적인 예는



[0076]

이다.

[0077]

[0078]

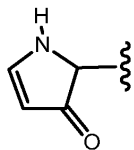
한 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 5-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 6-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬이다. 용어 "4- 내지 7-원 모노시클릭 시클로알킬"은 4 내지 7개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 용어 "5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬"은 5 내지 8개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 용어 "8- 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클로알킬"은 8 내지 11개의 고리 원자를 갖는 비시클릭 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로시클로알킬 기는 비치환된다.

[0079]

본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알케닐"은, 비-방향족이고 2개의 인접한 고리 원자 사이에 적어도 1개의 고리 내 이중 결합을 함유한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 헤테로시클로알케닐 기는 고리 탄소, 고리 규소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 결합될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 모노시클릭이고, 약 3 내지 약 7개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 약 5 내지 약 8개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 비시클릭이고, 약 8 내지 약 11개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 모노시클릭이고, 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 모노시클릭이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 비시클릭이다. 고리계 내에 존재하는 인접한 산소 및/또는 황 원자가 없다. 헤테로시클로알케닐 고리 내의 임의의 -NH 기는 치환될 수 있거나, 또는 예컨대 예를 들어 -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) 기 등으로서 보호되어 존재할 수 있고; 이러한 보호된 헤테로시클로알케닐 기는 본 발명의 일부인 것으로 여겨진다. 용어 "헤테로시클로알케닐"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클로알케닐 기를 포괄하며, 이는 아릴 (예를 들면, 벤젠) 또는 헤테로아릴 고리에 융합된다. 헤테로시클로알케닐 기는, 동일하거나 상이할 수 있으며 하기에 정의된 바와 같은 1개 이상의 "고리계 치환기"에 의해 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클로알케닐의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-옥시드, S-옥시드 또는 S,S-디옥시드로 임의로

산화될 수 있다.

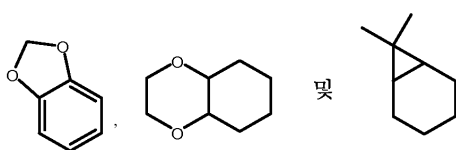
[0080] 헤테로시클로알케닐 기의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로서 관능화될 수 있다. 이러한 헤테로시클로알케닐 기의 예시적인 예는 다음과 같다:



[0081]

[0082] 한 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 5-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 6-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐이다. 용어 "4- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐"은 4 내지 7개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로시클로알케닐 기를 지칭한다. 용어 "5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐"은 5 내지 8개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로시클로알케닐 기를 지칭한다. 용어 "8- 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클로알케닐"은 8 내지 11개의 고리 원자를 갖는 비시클릭 헤테로시클로알케닐 기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로시클로알케닐 기는 비치환된다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "고리계 치환기"는, 예를 들어 고리계 상의 이용가능한 수소를 대체하는, 방향족 또는 비-방향족 고리계에 부착된 치환기를 지칭한다. 고리계 치환기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, -알킬렌-아릴, -아릴렌-알킬, -알킬렌-헤테로아릴, -알케닐렌-헤테로아릴, -알킬렌-헤테로아릴, -OH, 히드록시알킬, 할로알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, -알킬렌-O-알킬, -O-아릴, -O-알킬렌-아릴, 아실, -C(O)-아릴, 할로, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SF<sub>5</sub>, -C(O)OH, -C(O)O-알킬, -C(O)O-아릴, -C(O)O-알킬렌-아릴, -S(O)-알킬, -S(O)<sub>2</sub>-알킬, -S(O)-아릴, -S(O)<sub>2</sub>-아릴, -S(O)-헤테로아릴, -S(O)<sub>2</sub>-헤테로아릴, -S-알킬, -S-아릴, -S-헤테로아릴, -S-알킬렌-아릴, -S-알킬렌-헤테로아릴, -S(O)<sub>2</sub>-알킬렌-아릴, -S(O)<sub>2</sub>-알킬렌-헤테로아릴, -Si(알킬)<sub>2</sub>, -Si(아릴)<sub>2</sub>, -Si(헤테로아릴)<sub>2</sub>, -Si(알킬)(아릴), -Si(알킬)(시클로알킬), -Si(알킬)(헤테로아릴), 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -O-C(O)-알킬, -O-C(O)-아릴, -O-C(O)-시클로알킬, C(=N-CN)-NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH(알킬), -N(Y<sub>1</sub>)(Y<sub>2</sub>), -알킬렌-N(Y<sub>1</sub>)(Y<sub>2</sub>), -C(O)N(Y<sub>1</sub>)(Y<sub>2</sub>) 및 -S(O)<sub>2</sub>N(Y<sub>1</sub>)(Y<sub>2</sub>)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 시클로알킬 및 -알킬렌-아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. "고리계 치환기"는 또한 고리계 상에서 2개의 인접한 탄소 원자 상의 2개의 이용가능한 수소 (각각의 탄소 상의 1개의 H)를 동시에 대체하는 단일 모이어터를 의미할 수 있다. 이러한 모이어터의 예는 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- 동일 수 있고, 이는, 예를 들어



[0084]

[0085] 와 같은 모이어터를 형성한다.

[0086] 용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 1개 이상의 수소가, 기존의 환경 하에 지정된 원자의 정상적인 원자가를 초과하지 않으며 치환이 안정한 화합물을 생성한다는 조건 하에, 표시된 기로부터 선택되어 대체되는 것을 의미한다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터의 유용한 순도 등급으로의 단리 및 효능 있는 치료제로의 제제화를 건디기에 충분히 견고한 화합물을 의미한다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "실질적으로 정제된 형태"는 합성 과정으로부터 (예를 들어, 반응 혼합물로부터), 천연 공급원으로부터 또는 그의 조합으로부터 화합물을 단리한 후의 화합물의 물리적 상태를 지칭한다. 용어 "실질적으로 정제된 형태"는 또한 본원에 기재되거나 또는 통상의 기술자에게 널리 공지된 정제 과정 또는 과정들 (예를 들어, 크로마토그래피, 재결정화 등)로부터 화합물을 수득한 후의, 본원에 기재되거나 또는 통상의 기술자에게 널리 공지된 표준 분석 기술에 의해 특성화 가능하도록 충분한 순도를 갖는 화합물의 물리적 상태를 지칭한다.

- [0088] 또한, 본원의 내용, 반응식, 실시예 및 표에서 원자가를 충족하지 않은 임의의 탄소 뿐만 아니라 헤테로원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수의 수소 원자(들)를 갖는 것으로 가정한다는 것에 주의해야 한다.
- [0089] 화합물 내의 관능기가 "보호된" 것으로 지칭되는 경우에, 이는 상기 기가 화합물이 반응에 적용될 때 보호된 부위에서 바람직하지 않은 부반응을 배제하기 위해 변형된 형태임을 의미한다. 적합한 보호기는 통상의 기술자에 의해, 뿐만 아니라 표준 교과서, 예컨대 예를 들어 문헌 [T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, New York]을 참조함으로써 인지될 것이다.
- [0090] 임의의 치환기 또는 가변기 (예를 들어, 알킬,  $R^1$ ,  $R^7$  등)가 임의의 구성성분에서 또는 화학식 I에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 달리 나타내지 않는 한, 각각의 경우에 대한 그의 정의는 그 밖의 모든 경우에서 그의 정의와 독립적이다.
- [0091] 본원에 사용된 용어 "조성물"은 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 명시된 양의 명시된 성분의 조합으로부터 생성된 임의의 생성물을 포괄하도록 의도된다.
- [0092] 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물이 또한 본원에서 고려된다. 전구약물에 대한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press]에 제공된다. 용어 "전구약물"은 생체내에서 변환되어 치환된 퀴놀리진 유도체 또는 화합물의 제약상 허용되는 염을 제공하는 화합물 (예를 들어, 약물 전구체)을 의미한다. 변환은 다양한 메카니즘 (예를 들어, 대사 또는 화학적 과정)에 의해, 예컨대 예를 들어 혈액 중에서의 가수분해를 통해 일어날 수 있다. 예를 들어, 치환된 퀴놀리진 유도체 또는 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 카르복실산 관능기를 함유하는 경우에, 전구약물은 산 기의 수소 원자를, 예를 들어 ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_2-C_{12}$ )알카노일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딘, 4-크로토노락톤, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-( $C_1-C_2$ )알킬아미노( $C_2-C_3$ )알킬 (예컨대  $\beta$ -디메틸아미노에틸), 카르바모일-( $C_1-C_2$ )알킬, N,N-디( $C_1-C_2$ )알킬카르바모일-( $C_1-C_2$ )알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노( $C_2-C_3$ )알킬 등과 같은 기로 대체함으로써 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.
- [0093] 유사하게, 치환된 퀴놀리진 유도체가 알콜 관능기를 함유하는 경우에, 전구약물은 알콜 기의 수소 기 중 1개 이상을, 예를 들어 ( $C_1-C_6$ )알카노일옥시메틸, 1-(( $C_1-C_6$ )알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-(( $C_1-C_6$ )알카노일옥시)에틸, ( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐옥시메틸, N-( $C_1-C_6$ )알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, ( $C_1-C_6$ )알카노일,  $\alpha$ -아미노( $C_1-C_4$ )알킬,  $\alpha$ -아미노( $C_1-C_4$ )알킬렌-아릴, 아릴아실 및  $\alpha$ -아미노아실, 또는  $\alpha$ -아미노아실- $\alpha$ -아미노아실과 같은 기로 대체함으로써 형성될 수 있고, 여기서 각  $\alpha$ -아미노아실 기는 독립적으로 자연 발생 L-아미노산, 또는 글리코실 (탄수화물의 헤미아세탈 형태의 히드록실 기의 제거로부터 생성된 라디칼)로부터 선택된다.
- [0094] 치환된 퀴놀리진 유도체가 아민 관능기를 포함하는 경우, 전구약물은 아민 기의 수소 원자를, 예를 들어 R-카르보닐-, RO-카르보닐-, NRR'-카르보닐- (여기서 R 및 R'는 각각 독립적으로 ( $C_1-C_{10}$ )알킬, ( $C_3-C_7$ ) 시클로알킬, 벤질임), 천연  $\alpha$ -아미노아실,  $-C(OH)C(O)OY^1$  (여기서  $Y^1$ 은 H, ( $C_1-C_6$ )알킬 또는 벤질임),  $-C(OY^2)Y^3$  (여기서  $Y^2$ 는 ( $C_1-C_4$ ) 알킬이고,  $Y^3$ 은 ( $C_1-C_6$ )알킬; 카르복시 ( $C_1-C_6$ )알킬; 아미노( $C_1-C_4$ )알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N-( $C_1-C_6$ )알킬아미노알킬임);  $-C(Y^4)Y^5$  (여기서  $Y^4$ 는 H 또는 메틸이고,  $Y^5$ 는 모노-N- 또는 디-N,N-( $C_1-C_6$ )알킬아미노 모르폴리노임; 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일임) 등과 같은 기로 대체함으로써 형성될 수 있다.
- [0095] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 에스테르는 하기 기를 포함한다: (1) 히드록실 화합물의 히드록시 기의 에스테르화에 의해 수득된 카르복실산 에스테르 (여기서 에스테르 기의 카르복실산 부분의 비-카르보닐 모이어티는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, t-부틸, sec-부틸 또는 n-부틸), 알콕시알킬 (예를 들어, 메톡시메틸), 아르알킬 (예를 들어, 벤질), 아릴옥시알킬 (예를 들어, 페녹시메틸), 아릴

(예를 들어, 할로젠,  $C_{1-4}$ 알킬,  $-O-(C_{1-4}$ 알킬) 또는 아미노로 임의로 치환된, 예를 들어 페닐)로부터 선택됨); (2) 술포네이트 에스테르, 예컨대 알킬- 또는 아르알킬술포닐 (예를 들어, 메탄술포닐); (3) 아미노산 에스테르, 예컨대 천연 및 비-천연 아미노산 둘 다에 상응하는 것 (예를 들어, L-발릴 또는 L-이소류실); (4) 포스포네이트 에스테르 및 (5) 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 에스테르를 포함한다. 포스페이트 에스테르는, 예를 들어  $C_{1-20}$  알콜 또는 그의 반응성 유도체에 의해, 또는 2,3-디 ( $C_{6-24}$ )아실 글리세롤에 의해 추가로 에스테르화될 수 있다.

[0096] 본 발명의 1종 이상의 화합물은 비용매화 형태, 뿐만 아니라 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포함하도록 의도된다. "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 비롯한 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 용매화물의 비제한적 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물이다.

[0097] 본 발명의 1종 이상의 화합물은 임의로 용매화물로 전환될 수 있다. 용매화물의 제조법은 일반적으로 공지되어 있다. 따라서, 예를 들어 문헌 [M. Cairn et al., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004)]에는 에틸 아세테이트에서의 뿐만 아니라 물로부터의 항진균 플루코나졸의 용매화물의 제조가 기재되어 있다. 용매화물, 반용매화물, 수화물 등의 유사한 제조법이 문헌 [E. C. van Tonder et al., AAPS PharmSciTech, 5(1), article 12 (2004); 및 A. L. Bingham et al., Chem. Commun., 603-604 (2001)]에 의해 기재되어 있다. 전형적인 비제한적 방법은 실온보다 더 높은 온도에서 목적하는 양의 목적하는 용매 (유기용매 또는 물, 또는 그의 혼합물) 중에 본 발명의 화합물을 용해시키고, 결정이 형성되기에 충분한 속도로 용액을 냉각시킨 다음, 이를 표준 방법에 의해 단리하는 것을 포함한다. 분석 기술, 예컨대 예를 들어 IR 분광분석법은 용매화물 (또는 수화물)로서 결정 내의 용매 (또는 물)의 존재를 보여준다.

[0098] 치환된 퀴놀리진 유도체는 또한 본 발명의 범위 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 본원에서 치환된 퀴놀리진 유도체에 대한 언급은, 달리 나타내지 않는 한 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산으로 형성된 산성 염, 뿐만 아니라 무기 및/또는 유기 염기로 형성된 염 기성 염을 나타낸다. 또한, 치환된 퀴놀리진 유도체가 염기성 모이어티, 예컨대 비제한적으로 피리딘 또는 이미다졸, 및 산성 모이어티, 예컨대 비제한적으로 카르복실산을 둘 다 함유하는 경우에, 쯔비터이온 ("내부 염")이 형성될 수 있고, 이는 본원에 사용되는 용어 "염(들)"에 포함된다. 한 실시양태에서, 염은 제약상 허용되는 (즉, 비독성의 생리학상 허용되는) 염이다. 또 다른 실시양태에서, 염은 제약상 허용되는 염 이외의 것이다. 화학식 I의 화합물의 염은, 예를 들어 염 침전제와 같은 매질 또는 수성 매질 중에서 치환된 퀴놀리진 유도체를 소정량, 예컨대 등량의 산 또는 염기와 반응시킨 후에 동결건조시킴으로써 형성할 수 있다.

[0099] 예시적인 산 부가염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 나프탈렌술포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트 (또한 토실레이트로도 공지됨) 등을 포함한다. 추가로, 염기성 제약 화합물로부터 제약상 유용한 염의 형성에 적합한 것으로 일반적으로 고려되는 산은, 예를 들어 문헌 [P. Stahl et al., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; 및 The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)]에 논의되어 있다. 이들 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0100] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬 및 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염, 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민), 예컨대 디시클로헥실아민, t-부틸 아민, 콜린과의 염, 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신 등과의 염을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 작용제, 예컨대 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술페이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 및 디부틸 술페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아릴알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페넬릴 브로마이드) 등으로 4급

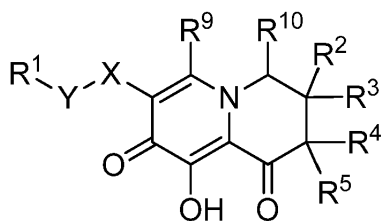


화될 수 있다.

- [0101] 이러한 모든 산 염 및 염기 염은 본 발명의 범위 내의 제약상 허용되는 염인 것으로 의도되며, 모든 산 염 및 염기 염은 본 발명의 목적에 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등한 것으로 간주된다.
- [0102] 부분입체이성질체 혼합물은 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해, 그의 물리 화학적 차이에 기초하여 그의 개별 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 거울상이성질체는 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher) 산 클로라이드)과의 반응에 의해 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시킴으로써 분리할 수 있다. 입체화학적으로 순수한 화합물은 또한 키랄 출발 물질을 사용함으로써 또는 염 분해 기술을 이용함으로써 제조할 수 있다. 또한, 치환된 퀴놀리진 유도체의 일부는 회전장애이성질체 (예를 들어, 치환된 비아릴)일 수 있고, 본 발명의 일부로서 고려된다. 거울상이성질체는 또한 키랄 크로마토그래피 기술을 사용하여 직접 분리할 수도 있다.
- [0103] 치환된 퀴놀리진 유도체가 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 모든 이러한 형태가 본 발명의 범위 내에 포괄되는 것이 또한 가능하다. 예를 들어, 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태가 본 발명에 포함된다.
- [0104] 본 발명의 화합물 (화합물의 염, 용매화물, 수화물, 에스테르 및 전구약물, 뿐만 아니라 전구약물의 염, 용매화물 및 에스테르 포함)의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등), 예컨대 다양한 치환기 상의 비대칭 탄소로 인하여 존재할 수 있는 것들, 예컨대 거울상이성질체 형태 (이는 비대칭 탄소의 부재 하에도 존재할 수 있음), 회전이성질체 형태, 회전장애이성질체 및 부분입체이성질체 형태는 본 발명의 범위 내인 것으로 고려된다. 치환된 퀴놀리진 유도체가 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우에, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다, 뿐만 아니라 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포괄된다.
- [0105] 본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체는, 예를 들어 실질적으로 다른 이성질체가 없을 수 있거나, 또는 예를 들어 라세미체로서 또는 모든 다른 입체이성질체 또는 다른 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고에 의해 정의된 바와 같이 S 또는 R 배위를 가질 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체, 라세미체 또는 전구약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물에 동등하게 적용되도록 의도된다.
- [0106] 화학식 I의 화합물에서, 원자는 천연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나 또는 원자 중 1종 이상은 동일한 원자 번호를 갖지만, 자연에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 특정한 동위원소로 인위적으로 농축될 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 수소 (H)의 다양한 동위원소 형태는 경수소 ( $^1\text{H}$ ) 및 중수소 ( $^2\text{H}$ )를 포함한다. 경수소는 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소에 대한 농축은 특정 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소를 제공할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특성화를 위한 표준 물질로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 동위원소-농축된 화학식 I의 화합물은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 통상의 기술에 의해, 또는 적절한 동위원소-농축된 시약 및/또는 중간체를 사용하여 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 과도한 실험 없이 제조할 수 있다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 수소 원자 중 1개 이상이 중수소로 대체된다.
- [0107] 치환된 퀴놀리진 유도체는 대상체에서 HIV 감염을 치료하거나 예방하기 위한 인간 및 수의학 의약에 유용하다. 한 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체는 HIV 바이러스 복제의 억제제일 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체는 HIV-1의 억제제이다. 따라서, 치환된 퀴놀리진 유도체는 HIV 감염 및 AIDS를 치료하는데 유용하다. 본 발명에 따라, 치환된 퀴놀리진 유도체는 HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에 투여될 수 있다.
- [0108] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 AIDS를 치료하는 방법을 제공한다.

[0109]	약어 목록
[0110]	Anal. = 분석
[0111]	ACN = 아세토니트릴
[0112]	AcOH = 아세트산
[0113]	n-BuLi = n-부틸 리튬
[0114]	BnBr = 벤질 브로마이드
[0115]	br = 넓은
[0116]	calc. = 계산치
[0117]	m-CPBA = 3-클로로퍼옥시벤조산
[0118]	d = 이중선
[0119]	DBU = 1,8-디아자비시클로운데스-7-엔
[0120]	DCM = 디클로로메탄
[0121]	DEA = 디에틸아민
[0122]	DIPEA 또는 DIEA = N,N-디이소프로필에틸아민
[0123]	DMF = 디메틸포름아미드
[0124]	DMSO = 디메틸 술폭시드
[0125]	ESI = 전기분무 이온화
[0126]	Et <sub>2</sub> O = 디에틸에테르
[0127]	Et <sub>3</sub> N = 트리에틸아민
[0128]	EtOAc = 에틸 아세테이트
[0129]	EtOH = 에탄올
[0130]	HCl = 염산
[0131]	HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피
[0132]	IPA = 이소-프로필 알콜
[0133]	IPAc = 이소-프로필 아세테이트
[0134]	KF = 칼-피셔(Karl-Fischer) 적정 (물 함량 결정)
[0135]	KOt-Bu = 포타슘 tert-부톡시드
[0136]	LCMS = 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법
[0137]	LiHMDS = 리튬 헥사메틸 실라잔
[0138]	m = 다중선
[0139]	MeCN = 아세토니트릴
[0140]	MeOH = 메틸 알콜
[0141]	MPa = 밀리파스칼
[0142]	MS = 질량 분광분석법
[0143]	MTBE = 메틸 tert-부틸 에테르

- [0144]  $\text{NaHCO}_3$  = 중탄산나트륨
- [0145] NBS = N-브로모숙신이미드
- [0146] NHS = 정상 인간 혈청
- [0147] NMP = N-메틸피롤리딘
- [0148] NMR = 핵 자기 공명 분광분석법
- [0149] Piv = 피발레이트, 2,2-디메틸프로파노일
- [0150] Pd/C = 탄소 상 팔라듐
- [0151] rt = 실온
- [0152] s = 단일선
- [0153] SFC = 초임계 유체 크로마토그래피
- [0154]  $\text{SiO}_2$  = 실리카 겔
- [0155] t = 삼중선
- [0156] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0157] THF = 테트라히드로푸란
- [0158] TLC = 박층 크로마토그래피.
- [0159]  $\text{TMSN}_3$  = 트리메틸실릴 아지드
- [0160] p-TsOH = 파라-톨루엔 술폰산
- [0161] wt% = 무게에 의한 백분율
- [0162] 화학식 I의 화합물
- [0163] 본 발명은 하기 화학식 I의 치환된 퀴놀리진 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:
- [0164] <화학식 I>



- [0165]
- [0166] 상기 식에서, X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의되어 있다.
- [0167] 한 실시양태에서, X는 단일 결합이다.
- [0168] 또 다른 실시양태에서, X는  $-\text{NHC(O)}-$ 이다.
- [0169] 또 다른 실시양태에서, X는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다.
- [0170] 또 다른 실시양태에서, X는 5-원 헤테로아릴이다.
- [0171] 또 다른 실시양태에서, X는 1,3,4-티아디아졸이다.
- [0172] 한 실시양태에서, Y는 단일 결합이다.
- [0173] 또 다른 실시양태에서, Y는  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬렌이다.

[0174] 또 다른 실시양태에서, Y는 CH<sub>2</sub>이다.

[0175] 한 실시양태에서, X는 -NHC(O)-이고, Y는 CH<sub>2</sub>이다.

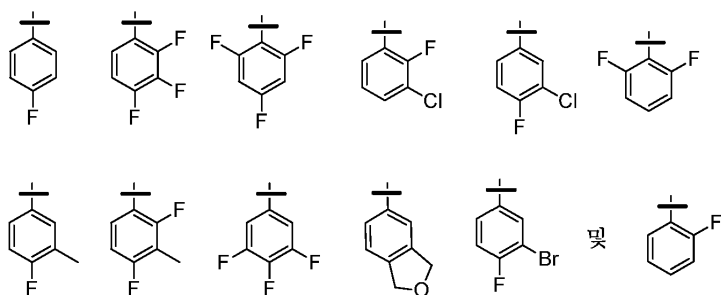
[0176] 또 다른 실시양태에서, X는 5-원 헤테로아릴이고, Y는 CH<sub>2</sub>이다.

[0177] 한 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 임의로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴 또는 임의로 치환된 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로아릴이다.

[0178] 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 임의로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴이다.

[0179] 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 임의로 치환된 페닐이다.

[0180] 한 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 하기로부터 선택된다:



[0181] 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 1개 이상의 할로 기로 치환된 페닐이다.

[0183] 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 1-3개의 할로 기로 치환된 페닐이다.

[0184] 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 1 또는 2개의 F 기로 치환된 페닐이다.

[0185] 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 4-플루오로페닐이다.

[0186] 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 2,4-디플루오로페닐이다.

[0187] 또 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 3-클로로-2-플루오로페닐이다.

[0188] 한 실시양태에서, 기 R<sup>1</sup>-Y는 페닐-CH<sub>2</sub>-이고, 여기서 상기 페닐 기는 F 및 Cl로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 치환된다.

[0189] 또 다른 실시양태에서, 기 R<sup>1</sup>-Y는 페닐-CH<sub>2</sub>-이고, 여기서 상기 페닐 기는 1 또는 2개의 F 기로 치환된다.

[0190] 한 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 H이다.

[0191] 또 다른 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다.

[0192] 한 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 H이다.

[0193] 또 다른 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OH이다.

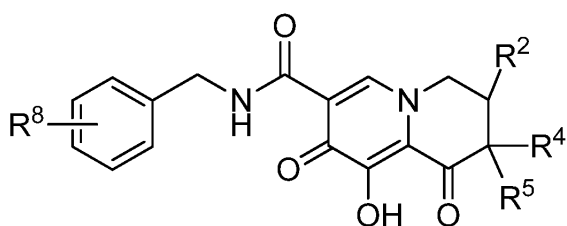
[0194] 한 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다.

[0195] 또 다른 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 메톡시이다.

[0196] 한 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 H, -OH 또는 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다.



- [0197] 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 H이고,  $R^3$ 은 -OH 또는 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다.
- [0198] 또 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 H이고,  $R^3$ 은 메톡시이다.
- [0199] 한 실시양태에서,  $R^4$ 는 H이다.
- [0200] 또 다른 실시양태에서,  $R^4$ 는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.
- [0201] 또 다른 실시양태에서,  $R^4$ 는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다.
- [0202] 또 다른 실시양태에서,  $R^4$ 는 메틸이다.
- [0203] 또 다른 실시양태에서,  $R^4$ 는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이다.
- [0204] 한 실시양태에서,  $R^5$ 는 H이다.
- [0205] 또 다른 실시양태에서,  $R^5$ 는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.
- [0206] 또 다른 실시양태,  $R^5$ 는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다.
- [0207] 또 다른 실시양태에서,  $R^5$ 는 메틸이다.
- [0208] 또 다른 실시양태에서,  $R^5$ 는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이다.
- [0209] 한 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다.
- [0210] 또 다른 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.
- [0211] 또 다른 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 메틸이다.
- [0212] 한 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로 시클로알킬 기를 형성한다.
- [0213] 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이고,  $R^4$ 는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다.
- [0214] 한 실시양태에서,  $R^9$ 는 H이다.
- [0215] 또 다른 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 H이다.
- [0216] 또 다른 실시양태에서,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 H이다.
- [0217] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 Ia를 갖는다:
- [0218] <화학식 Ia>



[0219]

[0220] 상기 식에서,

[0221]  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;

[0222]  $R^5$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

[0223]  $R^8$ 은 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 페닐 기 치환기를 나타낸다.

[0224] 한 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기, 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐 기 또는 8- 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고, 여기서 상기 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기, 상기 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐 기 및 상기 8- 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클로알킬 기는 동일하거나 상이할 수 있는 최대 3개의  $R^8$  기로 임의로 치환될 수 있다.

[0225] 한 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 형성하고,  $R^3$ 은 H이고,  $R^5$ 는 H이다.

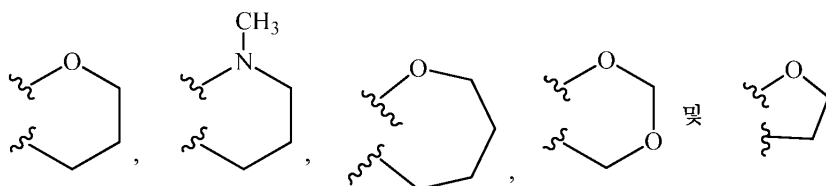
[0226] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 형성하고,  $R^3$ 은 H이고,  $R^5$ 는 메틸이다.

[0227] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 6-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 형성한다.

[0228] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 5-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 형성한다.

[0229] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 1,3-디옥산 기 또는 1,4-디옥산 기를 형성한다.

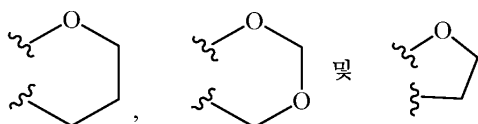
[0230] 한 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어



[0231]

[0232] 로부터 선택된 기를 형성한다.

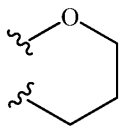
[0233] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어



[0234]

[0235] 로부터 선택된 기를 형성한다.

[0236] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 하기 기



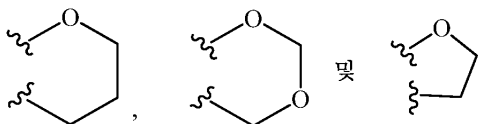
[0237]

[0238]

를 형성한다.

[0239]

한 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^3$ 은 H이고;  $R^5$ 는 H 또는 메틸이고;  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어



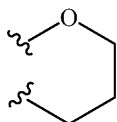
[0240]

[0241]

로부터 선택된 기를 형성한다.

[0242]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물의 경우에,  $R^3$ 은 H이고;  $R^5$ 는 메틸이고;  $R^2$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 하기 기



[0243]

[0244]

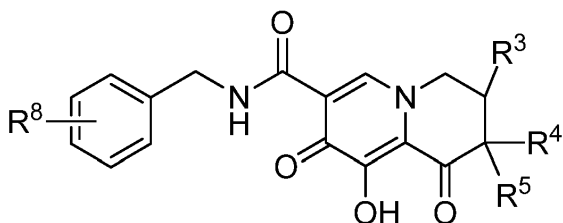
를 형성한다.

[0245]

한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 Ib를 갖는다:

[0246]

<화학식 Ib>



[0247]

[0248]

상기 식에서,

[0249]

$R^3$ 은 H 또는  $-O-C_1-C_6$  알킬이고;

[0250]

$R^4$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고;

[0251]

$R^5$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

[0252]

$R^8$ 은 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 페닐 기 치환기를 나타낸다.

[0253]

한 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^3$ 은 H이다.

[0254]

한 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^3$ 은  $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.

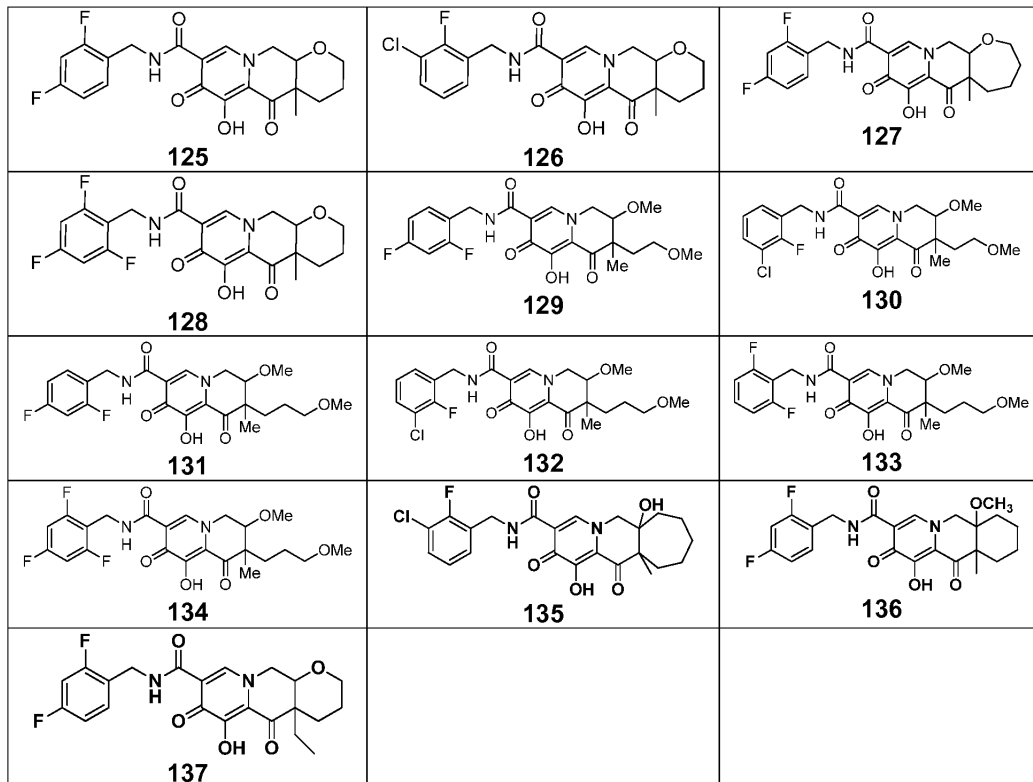
[0255]

또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^3$ 은 메톡시이다.

- [0256] 한 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^4$ 는 H이다.
- [0257] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^4$ 는  $C_1-C_6$  알킬이다.
- [0258] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^4$ 는  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0259] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^4$ 는 메틸이다.
- [0260] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^4$ 는  $-CH_2CH_2OCH_3$ 이다.
- [0261] 한 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^5$ 는 H이다.
- [0262] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^5$ 는  $C_1-C_6$  알킬이다.
- [0263] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^5$ 는  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0264] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^5$ 는 메틸이다.
- [0265] 한 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0266] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각  $C_1-C_6$  알킬이다.
- [0267] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 메틸이다.
- [0268] 한 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^3$ 은  $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고,  $R^4$ 는  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0269] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^4$ 는  $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고,  $R^5$ 는  $C_1-C_6$  알킬이다.
- [0270] 또 다른 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^4$ 는  $-CH_2CH_2OCH_3$ 이고,  $R^5$ 는 메틸이다.
- [0271] 한 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물의 경우에,  $R^8$ 은 파라 플루오로 치환기 및 오르토 플루오로 치환기를 나타낸다.
- [0272] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에 대한 변수 X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 서로 독립적으로 선택된다.
- [0273] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 실질적으로 정제된 형태로 존재한다.
- [0274] 본 발명의 다른 실시양태는 다음을 포함한다:
- [0275] (a) 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0276] (b) HIV 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 치료제를 추가로 포함하는, (a)의 제약 조성물.
- [0277] (c) HIV 항바이러스제가 HIV 프로테아제 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, CCR5 보조-수용체 길항제 및 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인, (b)의 제약 조성물.
- [0278] (d) (i) 화학식 I의 화합물 및 (ii) HIV 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된

제2 치료제인 제약 조합물이며; 여기서 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제 각각이 조합물을 HIV 복제의 억제 또는 HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소에 대해 유효하게 하는 양으로 사용되는 것인 제약 조합물.

- [0279] (e) HIV 항바이러스제가 HIV 프로테아제 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, CCR5 보조-수용체 길항제 및 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인, (d)의 조합물.
- [0280] (f) HIV 복제의 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 복제를 억제하는 방법.
- [0281] (g) HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 감염을 치료하고/거나 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법.
- [0282] (h) 화학식 I의 화합물을 HIV 항바이러스제, 면역조절제 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 유효량의 적어도 1종의 제2 치료제와 조합하여 투여하는 것인 (g)의 방법.
- [0283] (i) HIV 항바이러스제가 HIV 프로테아제 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, CCR5 보조-수용체 길항제 및 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인, (h)의 방법.
- [0284] (j) HIV 복제의 억제를 필요로 하는 대상체에게 (a), (b) 또는 (c)의 제약 조성물 또는 (d) 또는 (e)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 복제를 억제하는 방법.
- [0285] (k) HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에게 (a), (b) 또는 (c)의 제약 조성물 또는 (d) 또는 (e)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 감염을 치료하고/거나 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법.
- [0286] 본 발명은 (i) (a) 약제, (b) HIV 복제의 억제 또는 (c) HIV 감염의 치료, 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소에 사용하기 위한, (ii) (a) 약제, (b) HIV 복제의 억제 또는 (c) HIV 감염의 치료, 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소를 위한 의약으로 사용하기 위한, 또는 (iii) (a) 약제, (b) HIV 복제의 억제 또는 (c) HIV 감염의 치료, 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소에 대한 의약의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 포함한다. 이들 용도에서, 본 발명의 화합물은 HIV 항바이러스제, 항감염제 및 면역조절제로부터 선택된 1종 이상의 제2 치료제와 조합하여 임의로 사용될 수 있다.
- [0287] 본 발명의 추가의 실시양태는 상기 (a)-(k)에 기재된 제약 조성물, 조합물 및 방법, 및 상기 문단에 기재된 용도를 포함하고, 여기서 그에 사용된 본 발명의 화합물은 상기 기재된 화합물의 실시양태, 측면, 부류, 하위부류 또는 특징 중 하나의 화합물이다. 이들 모든 실시양태에서, 화합물은 임의로 적절한 경우에 제약상 허용되는 염 또는 수화물 형태로 사용될 수 있다. 적용가능한 경우, 화합물에 대한 언급이 그의 현재 형태, 뿐만 아니라 다형체, 용매화물 및 수화물과 같은 다양한 형태의 화합물을 포함할 것임이 이해된다.
- [0288] 상기 (a) 내지 (k)로서 제공된 조성물 및 방법의 실시양태는 실시양태의 조합으로부터 생성된 실시양태를 비롯한 한 화합물의 모든 실시양태를 포함하는 것으로 이해되어야 함이 추가로 이해되어야 한다.
- [0289] 화학식 I의 화합물은 본원에서 화학 구조 및/또는 화학 명칭에 의해 지칭될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 구조 및 명칭이 둘 다 제공되고 화학 구조와 상응하는 화학 명칭 사이에 불일치가 존재하는 것이 발견되는 경우, 화학 구조가 우세할 것임을 이해한다.
- [0290] 화학식 I의 화합물의 비제한적 예는 하기 실시예에 기재된 바와 같은 화합물 1-124, 바로 하기에 기재된 화합물 125-137, 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.



[0291]

[0292]

[0293]

화학식 I의 화합물의 제조 방법

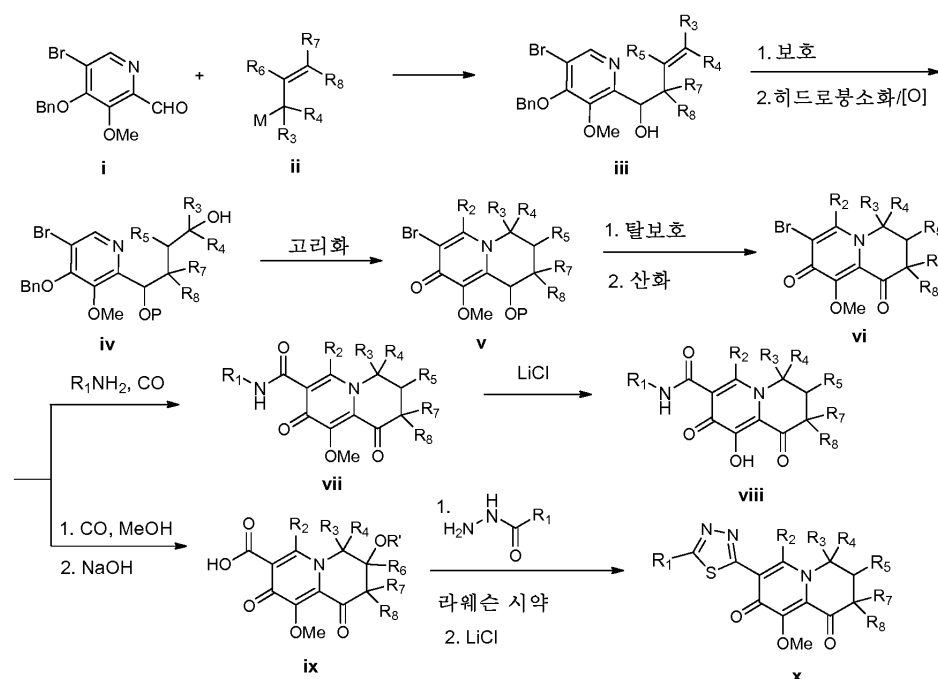
화학식 I의 화합물은 공지되어 있거나 또는 용이하게 제조되는 출발 물질로부터 유기 합성의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물을 제조하는데 유용한 방법이 하기 실시예에 기재되어 있고, 하기 반응식 1 및 2에 일반화되어있다. 대안적 합성 경로 및 유사 구조는 유기 합성 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0294]

반응식 1은 화학식 I의 가교된 테트라시클릭 4-피리딘은 화합물에 상응하는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 기재하고 있다.

[0295]

<반응식 1>

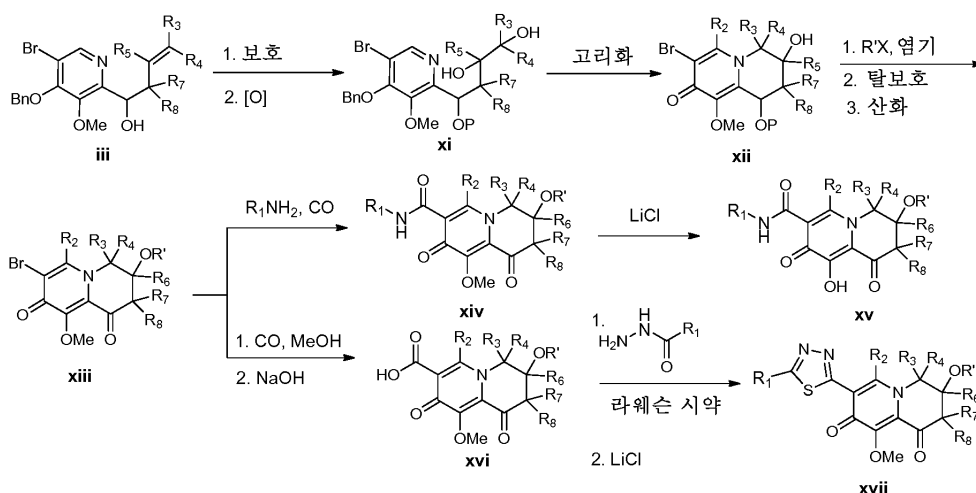


[0296]

[0297] 상기 식에서, M은 S<sub>N</sub>2' 반응에 참여할 수 있는 금속이다 (즉, Sn, In 및 Mg).

[0298] 화학식 i의 피리딜 알데히드 화합물을 화학식 ii의 화합물과 반응시켜 화학식 iii의 화합물을 제공할 수 있다. 이어서, iii의 히드록실 기를 보호할 수 있고, 올레핀을 히드로붕소화를 통해 산화시키고, 상응하는 알콜 iv를 후속적으로 고리화시켜 화학식 v의 비시클릭 화합물을 제공할 수 있다. 이어서, v의 히드록실 기를 탈보호시키고 산화시켜 화학식 vi의 비시클릭 케톤을 제공할 수 있고, 이를 아민 및 일산화탄소를 사용하여 화학식 vii의 그의 아미드 유도체로 전환시킬 수 있고, 이어서 염화리튬과 반응시켜 vii의 메톡시 기를 상응하는 히드록실 기로 전환시켜, X가 -NHC(O)-인 화학식 I의 화합물에 해당하는 화학식 viii의 화합물을 제공할 수 있다. 대안적으로, 화학식 vi의 화합물을 화학식 ix의 카르복실산으로 산화시킬 수 있고, 이를 후속적으로 고리화시켜, 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물에 해당하는 화학식 x의 1,3,4-티아디아졸 유도체를 제공할 수 있다.

[0299] <반응식 2>



[0300]

[0301] 화학식 iii의 올레핀의 히드록실 기를 보호하고, 올레핀을 산화시켜 화학식 xi의 상응하는 디올을 제공할 수 있고, 이를 후속적으로 고리화시켜 화학식 xii의 비시클릭 화합물을 제공할 수 있다. 이어서, 화학식 xii의 화합물을 알킬 할라이드 및 염기와 반응시켜 xii의 유리 히드록실 기를 유도체화시킬 수 있고, 이어서 다른 히드록실 기를 탈보호 및 산화시켜 화학식 xiii의 비시클릭 케톤을 제공할 수 있다. 화학식 xiii의 화합물을 아민 및 일산화탄소를 사용하여 화학식 xiv의 그의 아미드 유도체로 전환시킬 수 있고, 이어서 염화리튬과 반응시켜 xiv의 메톡시 기를 상응하는 히드록실 기로 전환시켜, X가 -NHC(O)-인 화학식 I의 화합물에 해당하는 화학식 xv의 화합물을 제공할 수 있다. 이어서, v의 히드록실 기를 탈보호시키고 산화시켜 화학식 vii의 비시클릭 케톤을 제공할 수 있고, 이어서 이를 염화리튬과 반응시켜 vii의 메톡시 기를 히드록실 기로 전환시켜, X가 -NHC(O)-이고 R<sup>3</sup>이 -OR<sup>7</sup>인 화학식 I의 화합물에 해당하는 화학식 viii의 화합물을 제공할 수 있다. 대안적으로, 화학식 xii의 화합물을 화학식 xvi의 카르복실산으로 산화시킬 수 있고, 이를 후속적으로 고리화하여, X가 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고 R<sup>3</sup>이 -OR<sup>7</sup>인 화학식 I의 화합물에 해당하는 화학식 xvii의 1,3,4-티아디아졸 유도체를 제공할 수 있다.

[0302]

상기 반응식에서 설명된 본 발명의 화합물의 제조 방법에서, 다양한 모이어티 및 치환기에서의 관능기는 (상기 반응식에 이미 명확하게 언급된 것들 이외에도) 사용된 반응 조건 하에 및/또는 사용된 시약의 존재 하에 감수성이거나 또는 반응성일 수 있다. 이러한 감수성/반응성은 목적하는 반응의 진행을 방해하여 목적 생성물의 수율을 감소시킬 수 있거나, 심지어 그의 형성을 배제할 수 있다. 따라서, 관련된 임의의 분자 상의 감수성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 보호는 통상의 보호기, 예컨대 문헌 [Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 및 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> edition, 1999, 및 2<sup>nd</sup> edition, 1991]에 기재된 것들에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다. 대안적으로 간접 기는 관심 반응 단계에 후속으로 분자에 도입될 수 있다.

[0303]

유기 합성 분야의 통상의 기술자는 다양한 반응성 관능기, 예컨대 -OH 및 NH<sub>2</sub>를 갖는 화합물의 합성이 특정 관



능기의 보호 (즉, 특정 반응 조건과의 화학적 상용성의 목적을 위한 유도체화)를 필요로 할 수 있음을 인지할 것이다. 이들 화합물의 다양한 관능기에 적합한 보호기 및 그의 도입 및 제거 방법은 유기 화학 분야에 널리 공지되어 있다. 많은 이러한 방법의 개요는 문헌 [Greene & Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> edition (1999)]에서 발견될 수 있다.

[0304] 유기 합성 분야의 통상의 기술자는 또한 부속 치환기의 선택에 따라 화학식 I의 화합물의 합성을 위한 하나의 경로가 보다 바람직할 수 있음을 인지할 것이다. 추가로, 통상의 기술자는 일부 경우에서 관능기 비상용성을 회피하기 위해 반응의 순서가 본원에 제시된 것과 상이할 수 있으며, 이에 따라 합성 경로를 수정할 수 있음을 인지할 것이다.

[0305] 화학식 vii, x, xv 및 xvii의 화합물은 전체 범위의 화학식 I의 화합물을 만들기 위해, 유기 합성의 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 방법, 또는 예를 들어, 하기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 추가로 제작될 수 있다.

[0306] 반응식 1 및 2에 기재된 방법을 사용하여 제조된 사용된 출발 물질 및 중간체를, 원하는 경우에 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 통상적인 기술을 사용하여 단리 및 정제될 수 있다. 이러한 물질은 물리 상수 및 스펙트럼 데이터를 비롯한 통상적인 수단을 사용하여 특성화할 수 있다.

[0307] 실시예

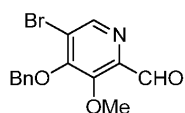
[0308] 일반적 방법

[0309] 하기 실시예는 단지 본 발명 및 그의 실시를 설명하기 위해 제공된다. 예들은 본 발명의 범주 또는 취지에 대한 제한으로서 해석되어서는 안된다. 이러한 실시예에서, 모든 온도는 달리 나타내지 않는 한 섭씨 온도이고, "실온"은 약 20℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도를 지칭한다. 수분 또는 공기에 감수성인 반응은 질소 하에 무수 용매 및 시약을 사용하여 수행하였다. 반응의 진행은 이. 머크(E. Merck) 사전코팅된 TLC 플레이트, 실리카 겔 60F-254, 층 두께 0.25 mm를 갖는 분석용 박층 크로마토그래피 (TLC) 또는 액체 크로마토그래피-질량 스펙트럼 (LC-MS)에 의해 결정되었다. HPLC/MS 데이터에 대해, 이용된 2가지 HPLC 조건은 다음과 같았다: 1) LC2 (워터스(Waters) C18 엑스테라(XTerra)<sup>TM</sup> 3.5  $\mu$ m 2.1x20 mm 칼럼, 1.25분에 걸쳐 구배 10:90-98:2 v/v CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v 0.05 % TFA, 이어서 0.75분 동안 98:2 v/v CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v 0.05% TFA에서 유지; 유량 1.5 mL/분, UV 파장 254 nm); 및 2) LC4 (워터스 C18 엑스테라 3.5  $\mu$ m 2.1x20 mm 칼럼, 3.25분에 걸쳐 구배 10:90-98:2 v/v CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v 0.05 % TFA, 이어서 0.75분에 걸쳐 98:2 v/v CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v 0.05 % TFA에서 유지; 유량 1.5 mL/분, UV 파장 254 nm).

[0310] 질량 분석은 양이온 검출 모드에서 전기분무 이온화로 수행하였다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 배리안(Varian) 또는 브루커(Bruker) 기기 상에서 400-500 MHz에서 기록하였다. 용액의 농축은 감압 하에 회전 증발기 상에서 또는 동결건조에 의해 수행하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 상업적 MPLC 시스템을 사용하는 사전-패킹된 실리카 겔 칼럼에서 수행하였다. 본원에 기재된 화합물은 실험 절차에서 달리 언급되지 않는 한 라세미 혼합물로서 합성되었다.

[0311] 실시예 1

[0312] 중간체 화합물 Int-1의 제조



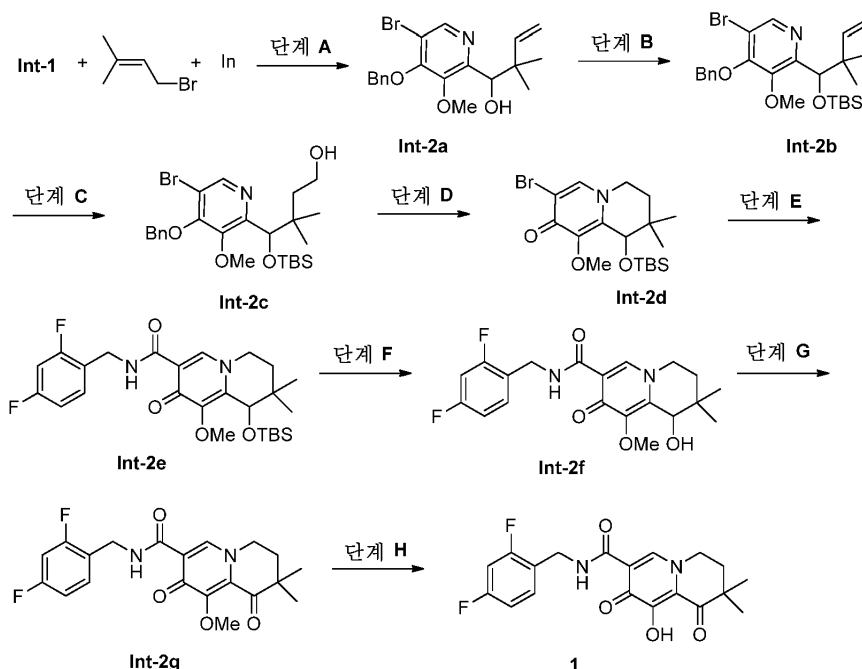
[0313]

[0314] 화합물 Int-1을 미국 특허 공개 번호 US2006/066414에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다.

[0315] 실시예 2



[0316] 화합물 1의 제조



[0317]

[0318] 단계 A- 화합물 Int-2a의 합성

[0319] DMF 3 mL 중 NaI (279 mg, 1.862 mmol), 인듐 분말 (891 mg, 7.76 mmol) 및 프레닐브로마이드 (278 mg, 1.862 mmol)의 혼합된 용액에 4-(벤질옥시)-5-브로모-3-메톡시피콜린알데히드 (500 mg, 1.552 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 EtOAc 100 mL로 희석하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 유기 용매를 진공 하에 제거하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 20% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 정제하여 화합물 Int-2a를 무색 오일로서 수득하였다.  $C_{19}H_{22}BrNO_3$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 391.08; 실측치: 392.07 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0320]

단계 B- 화합물 Int-2b의 합성

[0321] DMF 0.1 mL 중 화합물 Int-2a (380 mg, 0.969 mmol)의 용액을 TBSCl (292 mg, 1.937 mmol) 및 이미다졸 (198 mg, 2.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 밤새 교반되도록 하였다. 이를 EtOAc 20 mL로 희석하였다. 유기 상을  $H_2O$  및 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 15% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카-겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-2b를 무색 오일로서 수득하였다.  $C_{25}H_{36}BrNO_3Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 505.16; 실측치: 506.14 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0322]

단계 C- 화합물 Int-2c의 합성

[0323] 건조 THF 4 mL 중 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸부트-3-엔-1-일)-3-메톡시피리딘 (200 mg, 0.395 mmol)의 빙냉 용액에 질소의 분위기 하에 보란-테트라히드로푸란 착물 (THF 중 1 M) (0.592 mL, 0.592 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 물 (2.0 mL), 수산화나트륨 (수정) (1.974 mL, 3.95 mmol) 및 물 중 과산화수소 (35wt%,) (448 mg, 3.95 mmol)의 연속 첨가 후, 생성된 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 20 mL로 세척하고, 무수  $MgSO_4$  상에서 건조시켰다. 농축시킨 후, 생성된 잔류물을 30% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-2c를 투명한 오일로서 수득하였다.  $C_{25}H_{38}BrNO_4Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 523.18; 실측치: 524.10 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0324]

단계 D- 화합물 Int-2d의 합성

[0325] 디클로로메탄 4 mL 중 트리페닐포스핀 (255 mg, 0.972 mmol)의 교반 용액에 아이오딘 (247 mg, 0.972 mmol)을

첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반되도록 하고, 이어서 4-(4-(벤질옥시)-5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3,3-디메틸부탄-1-올 (170 mg, 0.324 mmol) 및 이미다졸 (66.2 mg, 0.972 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 완결시에, 이를 농축시켜 대부분의 디클로로메탄을 제거하였다. 생성된 잔류물에 2:1 ACN / H<sub>2</sub>O 3 mL를 첨가하고, 생성된 용액을 C18 역상 칼럼 (40 mg, 12 실행 길이, 5% ACN / H<sub>2</sub>O-100% ACN / H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA 포함)을 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-2d를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>3</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 415.12; 실측치: 416.10 (M+1)<sup>+</sup>.

[0326] 단계 E- 화합물 Int-2e의 합성

[0327] DMSO 1 mL 중 7-브로모-1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-9-메톡시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-퀴놀리진-8(2H)-온 (50 mg, 0.120 mmol), 2,4-디플루오로벤질아민 (25.8 mg, 0.180 mmol), 디에틸프로필에틸아민 (38.8 mg, 0.300 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13.87 mg, 0.012 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 16시간 동안 CO 풍선 하에 90℃에서 가열하였다. LC-질량은 반응의 부분 완결을 나타내었다. 상기 반응물을 C18 역상 칼럼 (40 mg, 12 실행 길이, 5% ACN / H<sub>2</sub>O-100% ACN / H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA 포함) 상에 직접 주사하여 화합물 Int-2e를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 506.24; 실측치: 507.30 (M+1)<sup>+</sup>.

[0328] 단계 F- 화합물 Int-2f의 합성

[0329] THF 1 mL 중 1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-9-메톡시-2,2-디메틸-8-옥소-2,3,4,8-테트라히드로-1H-퀴놀리진-7-카르복사미드 (14.0 mg, 0.028 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드의 용액 (THF 중 1 N) (0.055 mL, 0.055 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반되도록 하였다. 완결시에, 반응 혼합물을 EtOAc로 용리시키면서 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-2f를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 392.15; 실측치: 393.08 (M+1)<sup>+</sup>.

[0330] 단계 G- 화합물 Int-2g의 합성

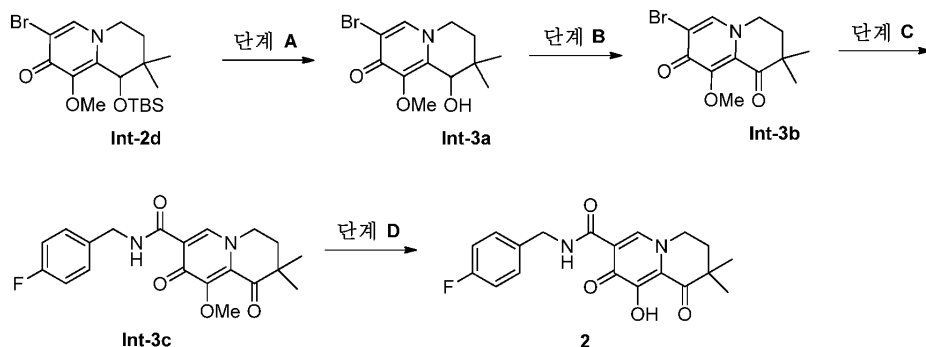
[0331] 디클로로메탄 1 mL 중 N-(2,4-디플루오로벤질)-1-히드록시-9-메톡시-2,2-디메틸-8-옥소-2,3,4,8-테트라히드로-1H-퀴놀리진-7-카르복사미드 (8.0 mg, 0.020 mmol)의 용액에 데스-마르틴(Dess-Martin) 퍼아이오디난 (17.29 mg, 0.041 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 용리시키면서 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-2g를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 390.14; 실측치: 391.07 (M+1)<sup>+</sup>.

[0332] 단계 H- 화합물 1의 합성

[0333] DMF 1 mL 중 N-(2,4-디플루오로벤질)-9-메톡시-2,2-디메틸-1,8-디옥소-2,3,4,8-테트라히드로-1H-퀴놀리진-7-카르복사미드 (5.0 mg, 0.013 mmol) 및 염화리튬 (5.43 mg, 0.128 mmol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 역상-HPLC (워터스 선파이어(Waters Sunfire) C18 ODB를 갖춘 Gilson) 시스템, 5 uM, 19 mm x 100 mm, 파트 번호 186002567, 일련 번호 20913930114, 10분에 걸쳐 10%에서 75% MeCN/ 물+0.10% TFA, 25 mL / 분, UV 254 nm를 사용하여 직접 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조시켜 화합물 1을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.41 (s, 1 H); 8.47 (s, 1 H); 7.40 (m, 1 H); 6.81-6.86 (m, 2 H); 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 2 H); 4.27-4.29 (t, J = 4.8 Hz, 2 H); 2.20-2.22 (t, J = 4.8 Hz, 2 H); 1.40 (s, 6 H). C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 376.12; 실측치: 377.12 (M+1)<sup>+</sup>.

[0334] 실시예 3

[0335] 화합물 2의 제조



[0336]

[0337] 단계 A- 화합물 Int-3a의 합성

[0338] THF (2.0 ml) 중 화합물 Int-2d (60 mg, 0.144 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드 (THF 중 1 M) (0.288 ml, 0.288 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 10% MeOH / 디클로로메탄로 용리시키면서 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 직접 정제하여 일부 TBAF 불순물을 갖는 조 화합물 Int-3a를 수득하였다.  $C_{12}H_{16}BrNO_3$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 301.03; 실측치: 301.98 (M+1)<sup>+</sup>.

[0339] 단계 B- 화합물 Int-3b의 합성

[0340] 디클로로메탄 2 mL 중 7-브로모-1-히드록시-9-메톡시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-퀴놀리진-8(2H)-온 (43.0 mg, 0.142 mmol)의 용액에 데스-마르틴 피아이오디난 (121 mg, 0.285 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 용리시키면서 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-3b를 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{12}H_{14}BrNO_3$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 299.02; 실측치: 300.00 (M+1)<sup>+</sup>.

[0341] 단계 C- 화합물 Int-3c의 합성

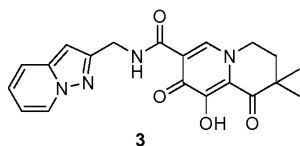
[0342] DMSO 2 mL 중 7-브로모-9-메톡시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-퀴놀리진-1,8(2H)-디온 (20 mg, 0.067 mmol), 4-플루오로벤질아민 (12.5 mg, 0.101 mmol), 디이소프로필에틸아민 (34.4 mg, 0.267 mmol) 및  $Pd(PPh_3)_4$  (7.70 mg, 6.66  $\mu$ mol)의 혼합물을 탈기하고, 16시간 동안 CO 풍선 하에 90°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 역상 C18 칼럼 (40 mg, 12 실행 길이, 5% ACN / H<sub>2</sub>O-100% ACN / H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA 포함)을 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-3c를 수득하였다.  $C_{20}H_{21}FN_2O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 372.15; 실측치: 373.16 (M+1)<sup>+</sup>.

[0343] 단계 D- 화합물 2의 합성

[0344] DMF 1 mL 중 N-(4-플루오로벤질)-9-메톡시-2,2-디메틸-1,8-디옥소-2,3,4,8-테트라히드로-1H-퀴놀리진-7-카르복스아미드 (5.0 mg, 0.013 mmol) 및 염화리튬 (5.69 mg, 0.134 mmol)의 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 역상-HPLC (워터스 선파이어 C18 ODB를 갖춘 길슨 시스템, 5  $\mu$ M, 19 mm x 100 mm, 파트 번호 186002567, 일련 번호 20913930114, 10분에 걸쳐 10%에서 75% MeCN 중 0.1% TFA / 물 중 0.1% TFA, 25 mL/분, UV 254 nm)를 사용하여 직접 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조시켜 화합물 2를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.41 (s, 1 H); 8.46 (s, 1 H); 7.35 (m, 2 H); 7.01 (m, 2 H); 5.3 (s, 2 H); 4.64 (d, J = 4.8 Hz, 2 H); 4.28 (t, J = 4.8 Hz, 2 H); 2.21 (t, J = 4.8 Hz, 2 H); 1.40 (s, 6 H).  $C_{19}H_{19}FN_2O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 358.13; 실측치: 359.12 (M+1)<sup>+</sup>.

[0345] 실시예 4

[0347] 화합물 3의 제조

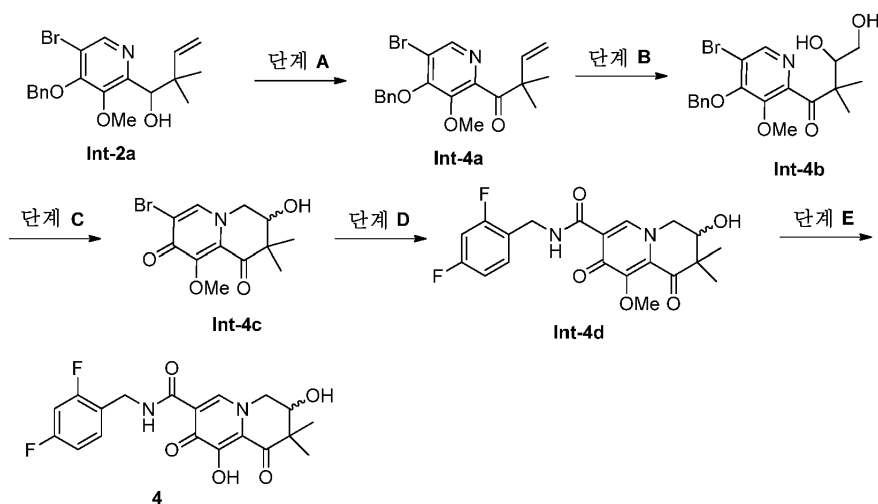


[0347]

[0348] 화합물 3을 화합물 Int-3b로부터, 실시예 3의 단계 C 및 단계 D에 기재된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여, 단계 C에서 4-플루오로벤질아민을 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일메탄아민으로 대체하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.60 (s, 1 H); 8.53 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 7.48 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H); 7.15 (dd,  $J$  = 7.2, 5.2 Hz, 1 H); 6.78 (dd,  $J$  = 5.2, 5.1 Hz, 1 H); 6.54 (s, 1 H); 4.90 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H); 4.30 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2 H); 2.21 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2 H); 1.40 (s, 6 H).  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 380.15; 실측치: 381.16 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0349] 실시예 5

[0350] 화합물 4의 제조



[0351]

[0352] 단계 A- 화합물 Int-4a의 합성

[0353] 디클로로메탄 10 mL 중 1-(4-(벤질옥시)-5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-2,2-디메틸부트-3-엔-1-올 (230 mg, 0.586 mmol)의 용액에 한 방울의 물을 첨가하고, 이어서 테스-마르틴 피아이오디난 (497 mg, 1.173 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 디클로로메탄 20 mL로 희석하였다. 유기상을  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (수정) 20 mL로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시킨 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 20% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카-겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-4a를 무색 오일로서 수득하였다.  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 389.06; 실측치: 390.09 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0354] 단계 B- 화합물 Int-4b의 합성

[0355] THF 4 mL 및 물 1 mL 중 1-(4-(벤질옥시)-5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-2,2-디메틸부트-3-엔-1-올 (190 mg, 0.487 mmol)의 용액에 t-BuOH 중 사산화오스mium의 용액 (2.5wt%) (0.122 mL, 9.74  $\mu\text{mol}$ ) 및 4-메틸모르폴린 N-옥사이드 (171 mg, 1.461 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 이를 EtOAc 20 mL로 희석하였다. 유기상을  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (수정) 및 염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시킨 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc로 용리시키면서 실리카-겔 칼럼을 사용하여 정제하여 화합물 Int-4b를 담녹색 오일로서 수득하였다.  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 423.07; 실측치: 423.97 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0356] 단계 C- 화합물 Int-4c의 합성

[0357] 피리딘 3 mL 중 1-(4-(벤질옥시)-5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-3,4-디히드록시-2,2-디메틸부탄-1-온 (170 mg, 0.401 mmol)의 용액에 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (153 mg, 0.801 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 MeOH 10 mL로 희석하였다. 이어서, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DMSO 2 mL로 희석하고, 역상 C18 칼럼 (40 g, 12 실행 길이, 5% ACN / H<sub>2</sub>O-100% ACN / H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA 포함)을 사용하여 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 10% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 추가로 정제하여 화합물 Int-4c를 황색 오일로서 수득하였다. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>4</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 315.01; 실측치: 316.05 (M+1)<sup>+</sup>.

[0358] 단계 D- 화합물 Int-4d의 합성

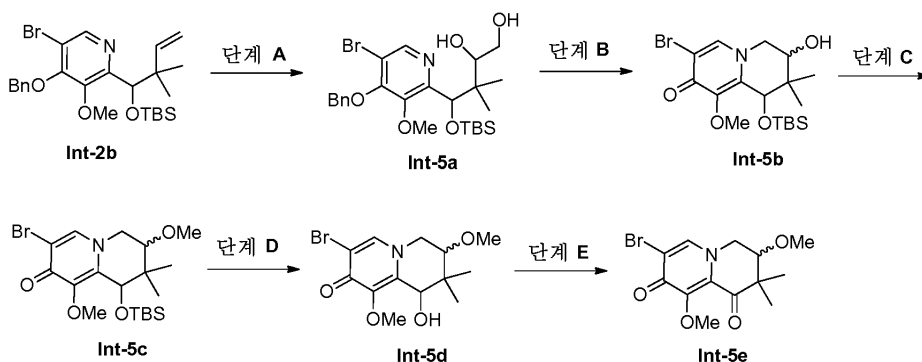
[0359] DMSO 1 mL 중 7-브로모-3-히드록시-9-메톡시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-퀴놀리진-1,8(2H)-디온 (9 mg, 0.028 mmol), 2,4-디플루오로벤질아민 (6.11 mg, 0.043 mmol), 디이소프로필에틸아민 (9.20 mg, 0.071 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3.29 mg, 2.85 μmol)의 혼합물을 CO 기체의 스트림을 통해 5분 동안 통과시킴으로써 탈기시켰다. 이어서, 이를 CO 풍선 하에 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 이를 역상 C18 칼럼 (40 mg, 12 실행 길이, 5% ACN / H<sub>2</sub>O-100% ACN / H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA 포함)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-4d를 수득하였다. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 406.13; 실측치: 407.16 (M+1)<sup>+</sup>.

[0360] 단계 E- 화합물 4의 합성

[0361] DMF 1 mL 중 N-(2,4-디플루오로벤질)-3-히드록시-9-메톡시-2,2-디메틸-1,8-디옥소-2,3,4,8-테트라히드로-1H-퀴놀리진-7-카르복사미드 (5.0 mg, 0.012 mmol) 및 염화리튬 (5.22 mg, 0.123 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시켰다. 생성된 용액을 역상 HPLC (워터스 선파이어 C18 ODB를 갖춘 길슨 시스템, 5 μM, 19 mm x 100 mm, 파트 번호 186002567, 일련 번호 20913930114, 10분에 걸쳐 10%에서 75% MeCN/ 물, 0.10% TFA 포함, 25 mL/분, UV 254nm)를 사용하여 직접 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조시켜 화합물 4를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.35 (m, 1 H); 6.84 (m, 2 H); 4.65 (d, J = 3.0 Hz, 2 H); 4.46-4.48 (분명한 d, J = 10.0 Hz, 1 H); 4.23-4.27 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1 H); 4.11 (분명한 brs, 1 H); 1.48 (s, 1 H); 1.35 (s, 1 H). C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 392.12; 실측치: 393.14 (M+1)<sup>+</sup>.

[0362] 실시예 6

[0363] 화합물 Int-5e의 제조



[0364]

[0365] 단계 A- 화합물 Int-5a의 합성

[0366] THF / 물 (4:1) 5 mL 중 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-(1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸부트-3-엔-1-일)-3-메톡시피리딘 (430 mg, 0.849 mmol)의 용액에 t-BuOH (0.213 mL, 0.017 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥사이드 (298 mg, 2.55 mmol) 중 사산화오스뮴 (2.5wt%)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 완결시에, 여기에 EtOAc 20 mL를 첨가하였다. 유기 상을 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 수용액 및 염수로 세척하였다. 이를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 50% EtOAc로 용리시키면서 실리카-겔 칼럼을 사

용하여 정제하여 화합물 Int-5a를 담황색 오일로서 수득하였다.  $C_{25}H_{38}BrNO_5Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 539.17; 실측치: 540.22 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0367] 단계 B- 화합물 Int-5b의 합성

[0368] 피리딘 10 mL 중 4-(4-(벤질옥시)-5-브로모-3-메톡시피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3,3-디메틸부탄-1,2-디올 (650 mg, 1.202 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (344 mg, 1.804 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 완결시에, 이를 진공 하에 농축시켜 대부분의 피리딘을 제거하였다. 이어서, 생성된 잔류물에 DMSO 2 mL을 첨가하고, 생성된 용액을 역상 C18 칼럼 (120 mg, 12 실행 길이, 5% ACN /  $H_2O$ -100% ACN /  $H_2O$ , 0.1% TFA 포함)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-5b를 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{18}H_{30}BrNO_4Si$ : 431.11; 실측치: 432.15 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0369] 단계 C- 화합물 Int-5c의 합성

[0370] THF 4 mL 중 7-브로모-1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-히드록시-9-메톡시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-퀴놀리진-8(2H)-온 (160 mg, 0.370 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (158 mg, 1.11 mmol)에 이어서 NaH (광유 중 60wt%) (44.4 mg, 1.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 물 1 mL를 첨가하여 채취하였다. 생성된 혼합물을 50% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-5c를 담황색 오일로서 수득하였다.  $C_{19}H_{32}BrNO_4Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 445.13; 실측치: 446.01 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0371] 단계 D- 화합물 Int-5d의 합성

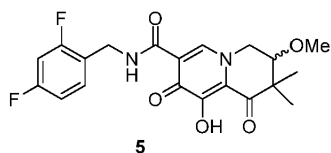
[0372] THF 2 mL 중 7-브로모-1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3,9-디메톡시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-퀴놀리진-8(2H)-온 (105 mg, 0.235 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드 (THF 중 1 M) (0.470 mL, 0.470 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 용액을 10% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 직접 정제하여 조 화합물 Int-5d를 수득하였으며, 이를 즉시 다음 반응에 사용하였다.  $C_{13}H_{18}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 331.94; 실측치: 333.02 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0373] 단계 E- 화합물 Int-5e의 합성

[0374] 디클로로메탄 2 mL 중 7-브로모-1-히드록시-3,9-디메톡시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-퀴놀리진-8(2H)-온 (78 mg, 0.235 mmol)의 용액에 데스-마틴 피아이오디난 (199 mg, 0.470 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 용리시키면서 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-5e를 담황색 고체로서 수득하였다.  $C_{13}H_{16}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 329.03; 실측치: 330.05 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0375] 실시예 7

[0376] 화합물 5의 제조



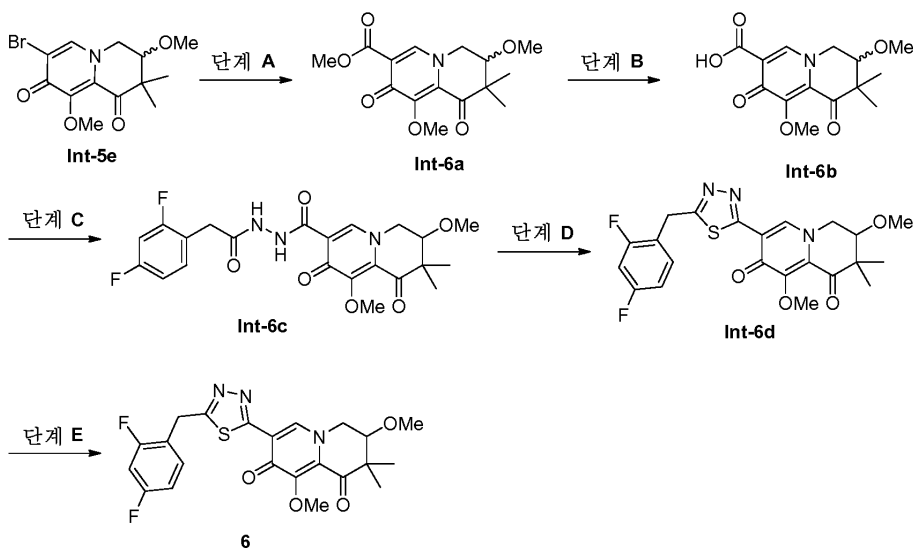
[0377]

[0378] 화합물 5를, 실시예 5의 단계 D 및 단계 E에 기재된 본질적으로 동일한 방법을 사용하여, 단계 D에서 화합물 Int-4c를 화합물 Int-5e로 대체하여 제조하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 10.41 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H); 7.38 (m, 1 H); 6.83-6.85 (m, 2 H); 4.67 (m, 2 H); 4.38 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1 H); 4.35 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1 H); 3.57 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1 H); 3.46 (s, 3 H); 1.43 (s, 3 H); 1.35 (s, 3 H).  $C_{20}H_{20}F_2N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 406.13; 실측치: 407.12 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.



[0379] 실시예 8

[0380] 화합물 6의 제조



[0381]

[0382] 단계 A- 화합물 Int-6a의 합성

[0383] DMSO 3 mL 중 7-브로모-3,9-디메톡시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-퀴놀리진-1,8(2H)-디온 (120 mg, 0.363 mmol), 메탄올 (58.2 mg, 1.817 mmol), 디이소프로필에틸아민 (235 mg, 1.817 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (84 mg, 0.073 mmol)의 혼합물을 CO의 스트림을 통해 5분 동안 통과시킴으로써 탈기시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 CO 풍선 하에 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 이를 역상 C18 칼럼 (40 mg, 12 실행 길이, 5% ACN /  $\text{H}_2\text{O}$ -100% ACN /  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.1% TFA 포함)을 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-6a를 갈색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 309.12; 실측치: 310.12 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0384] 단계 B- 화합물 Int-6b의 합성

[0385] MeOH 1 mL 중 메틸 3,9-디메톡시-2,2-디메틸-1,8-디옥소-2,3,4,8-테트라히드로-1H-퀴놀리진-7-카르복실레이트 (20.0 mg, 0.065 mmol)의 용액에 2 N 수산화리튬 수용액 (0.323 mL, 0.647 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 농축시켜 대부분의 MeOH를 제거하였다. 생성된 잔류물에 DMSO 2 mL를 첨가하고, 생성된 용액을 직접 길슨 (10% ACN (0.1% TFA) /  $\text{H}_2\text{O}$ - 90% ACN (0.1% TFA) /  $\text{H}_2\text{O}$ , 12분)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-6b를 백색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 295.11; 실측치: 296.12 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0386] 단계 C- 화합물 Int-6c의 합성

[0387] DMF 1 mL 중 3,9-디메톡시-2,2-디메틸-1,8-디옥소-2,3,4,8-테트라히드로-1H-퀴놀리진-7-카르복실산 (14.0 mg, 0.047 mmol)의 교반 용액에 2-(2,4-디플루오로페닐)아세트하이드라지드 (10.59 mg, 0.057 mmol), 디이소프로필에틸아민 (24.51 mg, 0.190 mmol) 및 ((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)트리(피롤리딘-1-일)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(V) (29.6 mg, 0.057 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 DMF 1.0 mL 및 물 0.3 mL로 희석하였다. 투명한 용액을 역상 길슨 HPLC (10% ACN (0.1% TFA) /  $\text{H}_2\text{O}$ - 90% ACN (0.1% TFA) /  $\text{H}_2\text{O}$ , 12분)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-6c를 담황색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 463.16; 실측치: 464.25 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0388] 단계 D- 화합물 Int-6d의 합성

[0389] THF 0.5 mL 중 N'-(2-(2,4-디플루오로페닐)아세틸)-3,9-디메톡시-2,2-디메틸-1,8-디옥소-2,3,4,8-테트라히드로-1H-퀴놀리진-7-카르보하이드라지드 (12 mg, 0.026 mmol) 및 라웨슨(Lawesson) 시약 (11.52 mg, 0.028 mmol)의 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DMSO 2 mL 중에 용해시

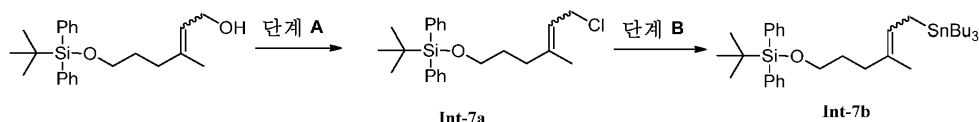
켰다. 생성된 용액을 역상 길슨 HPLC (10% ACN (0.1% TFA) / H<sub>2</sub>O- 90% ACN (0.1% TFA) / H<sub>2</sub>O, 12분)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-6d를 황색 고체로서 수득하였다. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S에 대한 LCMS 분석 계산치: 461.12; 실측치: 462.20 (M+1)<sup>+</sup>.

[0390] 단계 E- 화합물 6의 합성

[0391] DMF 1 mL 중 7-(5-(2,4-디플루오로벤질)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-3,9-디메톡시-2,2-디메틸-3,4-디히드로-1H-퀴놀리진-1,8(2H)-디온 (6.0 mg, 0.013 mmol) 및 염화리튬 (16.54 mg, 0.390 mmol)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 DMF 1.0 mL 및 물 0.3 mL로 희석하였다. 생성된 용액을 역상 길슨 HPLC (10% ACN (0.1% TFA) / H<sub>2</sub>O- 90% ACN (0.1% TFA) / H<sub>2</sub>O, 12분)에 의해 정제하여 화합물 6을 담황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (399 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.76 (s, 1 H); 7.35 (m, 1 H); 6.86-6.91 (m, 2 H); 4.49 (dd, J = 1.6, 11.2 Hz, 1 H); 4.45 (dd, J= 2.8, 11.2, Hz, 1 H); 3.63 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1 H); 3.50 (s, 3 H); 1.44 (s, 3 H); 1.39 (s, 3 H). C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S에 대한 LCMS 분석 계산치: 447.11; 실측치: 448.01 (M+1)<sup>+</sup>.

[0392] 실시예 9

[0393] 화합물 Int-7b의 제조



[0394]

[0395] 단계 A- 화합물 Int-7a의 합성

[0396] 디클로로메탄 60 mL 중 6-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-3-메틸헥스-2-엔-1-올 (3 g, 8.14 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (3.54 mL, 20.35 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (1.029 mL, 13.02 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 디클로로메탄 200 mL로 희석하고, 0.2 N HCl (수성) 용액 100 mL에 이어서 염수 100 mL로 세척하였다. 유기 상을 농축시키고, 생성된 잔류물을 5% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (80 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-7a를 (E) 및 (Z) 입체이성질체의 혼합물 (2.5:1)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71-7.74 (m, 4 H); 7.41-7.50 (m, 6 H); 5.42-5.56 (m, 1 H); 4.12 & 4.13 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 3.71 & 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 2.19 & 2.26 (dd, J = 8.0, 7.7 Hz, 2 H); 1.74 & 1.79 (s, 3 H), 1.66-1.76 (m, 2 H), 1.11 & 1.12 (s, 9 H).

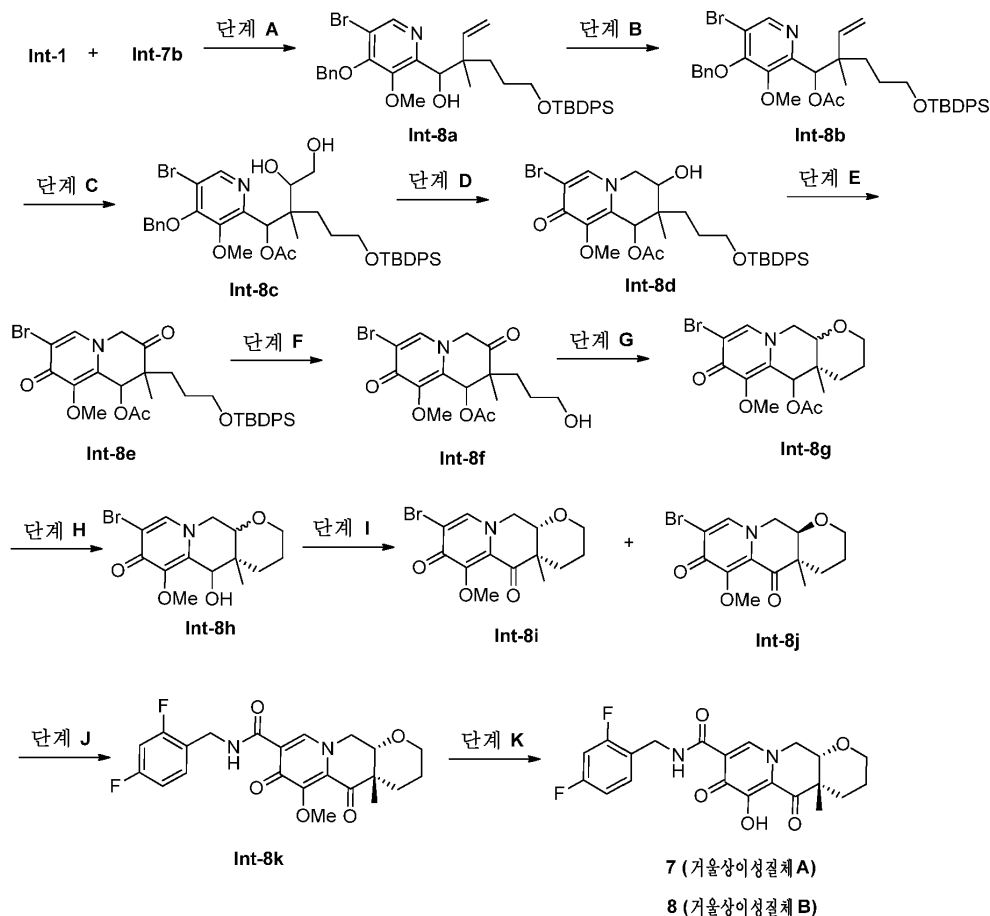
[0397] 단계 B- 화합물 Int-7b의 합성

[0398] 0℃에서 냉각시킨 THF 20 mL 중 리튬 디이소프로필아미드 (7.17 mL, 14.34 mmol)의 용액에 트리부틸틴히드라이드 (3.48 mL, 13.04 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이를 -78℃로 냉각시키고, THF 10 mL 중 화합물 Int-7a (2523 mg, 6.52 mmol)의 용액을 시린지를 통해 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 20% EtOAc / 헥산 150 mL로 희석하고, 물 150 mL로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 트리부틸틴히드라이드를 제거하기 위해 처음에 헥산으로, 및 이어서 3% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (80 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-7b를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69-7.73 (m, 4 H); 7.38-7.47 (m, 6 H); 5.28-5.37 (m, 1 H); 3.64-3.75 (m, 2 H); 2.01-2.13 (m, 2 H); 1.63-1.70 (m, 5 H); 1.46-1.59 (m, 8 H); 1.28-1.36 (m, 6 H), 1.08 (s, 9 H), 0.84-0.94 (m, 15 H).

[0399] 실시예 10



[0400] 화합물 7 및 8의 제조



[0401]

[0402] 단계 A- 화합물 Int-8a의 합성

[0403] 0℃에서 교반시킨 ACN 11 mL 중 4-(벤질옥시)-5-브로모-3-메톡시피콜린알데히드 (390 mg, 1.21 mmol) 및 tert-부틸((4-메틸-6-(트리부틸스탄닐)헥스-4-엔-1-일)옥시)디페닐실란 (932 mg, 1.45 mmol)의 용액에 주석 (II) Cl<sub>2</sub> (344 mg, 1.50 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온하고, 15분 동안 교반하였다. 이를 30% EtOAc / 헥산 100 mL 및 NH<sub>4</sub>F 수용액 (15wt%) 100 mL로 희석하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 고체를 여과하였다. 모액으로부터의 유기부를 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 주석 시약을 제거하기 위해 처음에 디클로로메탄으로, 및 이어서 3% EtOAc / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (80 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-8a를 입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>BrNO<sub>4</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 675.22; 실측치: 676.18 (M+1)<sup>+</sup>.

[0404]

단계 B- 화합물 Int-8b의 합성

[0405] 아세트산 무수물 8 mL 중 화합물 Int-8a (1200 mg, 1.78 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (2200 mg, 21.7 mmol) 및 DMAP (65.2 mg, 0.534 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 디클로로메탄 50 mL로 희석하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, MeOH 10 mL를 첨가하였다. 이를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 25% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (120 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-8b를 무색 필름으로서 수득하였다. C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>BrNO<sub>5</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 717.23; 실측치: 718.35 (M+1)<sup>+</sup>.

[0406]

단계 C- 화합물 Int-8c의 합성

[0407] THF/t-BuOH/물 (5:5:1) 3.6 mL 중 화합물 Int-8b (410 mg, 0.572 mmol)의 용액에 4-메틸모르폴린 4-옥시드 (67 mg, 0.572 mmol)에 이어서 산화오스뮴(VIII) (t-BuOH 중 2.5wt%) (1.06 ml, 0.086 mmol)을 첨가하였다. 반응

물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에 고체  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  10 g를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 내용물을 50% EtOAc/헥산 70 mL로 희석하였다. 갈색 고체를 여과하였다. 여과물을 물로 세척한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 55% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-8c를 무색 오일로서 수득하였다.  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{BrNO}_7\text{Si}$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 751.24; 실측치: 752.29 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0408] 단계 D- 화합물 Int-8d의 합성

[0409] 화합물 Int-8c (300 mg, 0.400 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (137 mg, 0.719 mmol)의 혼합물에 피리딘 3 mL를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 여기에 MeOH 10 mL를 첨가하였다. 이를 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 EtOAc 80 mL로 희석하고, 0.4 N HCl (수성) 100 mL로 세척하였다. 유기 상을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 5% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-8d를 무색 필름으로서 수득하였다.  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{BrNO}_6\text{Si}$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 643.18; 실측치: 644.05 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0410] 단계 E- 화합물 Int-8e의 합성

[0411] 디클로로메탄 4 mL 중 화합물 Int-8d (125 mg, 0.195 mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (165 mg, 0.389 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 EtOAc 15 mL로 희석하였다. 고체를 여과하였다. 액체 부분을 포화  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (수성) 용액 15 mL에 이어서 염수 15 mL로 세척하였다. 이를 진공 하에 농축시키고, 4% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-8e를 백색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{BrNO}_6\text{Si}$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 641.16; 실측치: 642.13 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0412] 단계 F- 화합물 Int-8f의 합성

[0413] MeOH (50 mL, 63.4 mmol) 중 1.25 M HCl 4 mL 중 화합물 Int-8e (115 mg, 0.180 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물에 디클로로메탄 0.5 mL 및 디이소프로필에틸아민 5 mL를 첨가하였다. 생성된 용액을 6% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (25 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-8f를 백색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 401.05; 실측치: 402.09 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0414] 단계 G- 화합물 Int-8g의 합성

[0415] 디클로로메탄 2 mL 중 화합물 Int-8f (66 mg, 0.164 mmol)의 용액에 트리에틸실란 (382 mg, 3.28 mmol)에 이어서 메탄술포산 (200 mg, 2.08 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 디클로로메탄 15 mL로 희석하였다. 고체  $\text{NaHCO}_3$  (2 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 혼합물의 색상이 밝은 황색빛으로 변화할 때까지 실온에서 교반되도록 하였다. 이를 여과하였다. 여과물을 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 5% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 정제하여 화합물 Int-8g를 무색 필름으로서 수득하였다.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 387.05; 실측치: 388.06 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0416] 단계 H- 화합물 Int-8h의 합성

[0417] MeOH 5 mL 중 화합물 Int-8g (57 mg, 0.148 mmol)의 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (82 mg, 0.59 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 대부분의 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물에 디클로로메탄 50 mL를 첨가하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 7% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (25 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-8h를 백색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 343.04; 실측치: 344.05 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0418] 단계 I- 화합물 Int-8i 및 화합물 Int-8j의 합성

[0419] 디클로로메탄 4 mL 중 화합물 Int-8h (46 mg, 0.134 mmol)의 용액에 데스-마르틴 시약 (85 mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 45분 동안 교반되도록 하였다. 이를 EtOAc 15 mL로 희석하였다. 고체를 여과

하였다. 액체 부분을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 15 칼럼 길이에 걸쳐 물 중 0.05% TFA / ACN 중 0.05% TFA (0-90%)로 용리시키면서 역상 C18 칼럼 (120 g)에 의해 정제하여 시스-융합된 이성질체 화합물 Int-8i 및 트랜스-융합된 이성질체 화합물 Int-8j를 개별적으로 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{14}H_{16}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 341.03; 실측치: 342.04 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0420] 단계 J- 화합물 Int-8k의 합성

[0421] DMSO 1 mL 중 화합물 Int-8i (18 mg, 0.053 mmol)의 용액에 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (11.3 mg, 0.079 mmol), 디이소프로필에틸아민 (17.0 mg, 0.132 mmol) 및  $Pd(PPh_3)_4$  (12.2 mg, 10.5  $\mu$ mol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 용기를 CO 기체로 채웠다. 이를 90℃에서 CO의 풍선 하에 8시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시켰다. 내용물을 12 칼럼 길이에 걸쳐 물 중 0.05% TFA / ACN 중 0.05% TFA (5-100%)로 용리시키면서 역상 C18 칼럼 (40 mg)을 사용하여 정제하여 트리페닐포스핀 옥시드와 함께 조 화합물 Int-8k의 혼합물을 수득하였다. 이 물질을 키랄 정제용 SFC (키랄팩(ChiralPak) IA, 30 X 250 mm, 70 mL/분, 120 bar, 40% (2:1 MeOH:ACN) /  $CO_2$ , 35℃)를 사용하여 추가로 정제하여 화합물 Int-8k의 거울상이성질체 A (보다 초기 용리 성분) 및 화합물 Int-8k의 거울상이성질체 B (보다 후기 용리 성분)를 수득하였다.  $C_{22}H_{22}F_2N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 432.15; 실측치: 433.18 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

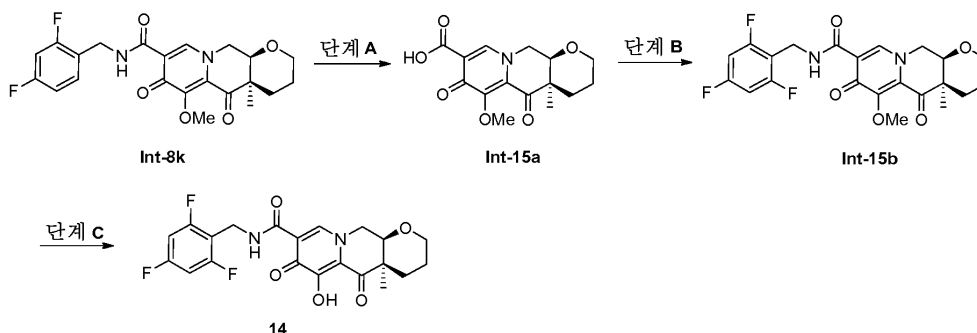
[0422] 단계 K- 화합물 7 및 화합물 8의 합성

[0423] DMF 1 mL 중 화합물 Int-8k의 보다 초기 용리 거울상이성질체 A (5 mg, 0.012 mmol)의 용액에 염화리튬 (4.90 mg, 0.116 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 내용물을 물 중 0.05% TFA / ACN 중 0.05% TFA (10%에서 90%)로 용리시키면서 길슨 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 7을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.44 (brs, 1 H); 8.46 (s, 1 H); 7.35-7.40 (m, 1 H); 6.80-6.86 (m, 2 H); 4.67 (m, 2 H); 4.50 (dd,  $J$  = 11.2, 1.6 Hz, 1 H); 4.24 (dd,  $J$  = 11.2, 2.4 Hz, 1 H); 4.00 (dd,  $J$  = 9.2, 1.6 Hz, 1 H); 3.82 (dd,  $J$  = 2.4, 1.6 Hz, 1 H), 3.51-3.56 (m, 1 H); 2.69 (dd,  $J$  = 9.2, 1.2 Hz, 1 H); 1.56-1.58 (m, 2 H); 1.43-1.50 (m, 1 H); 1.30 (s, 3H).  $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 418.13; 실측치: 419.18 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0424] DMF 1 mL 중 화합물 Int-8k의 보다 후기의 용리 거울상이성질체 B (5 mg, 0.012 mmol)의 용액에 염화리튬 (4.90 mg, 0.116 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 내용물을 물 중 0.05% TFA / ACN 중 0.05% TFA (10%에서 90%)로 용리시키면서 길슨 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 8을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.46 (brs, 1 H); 8.48 (s, 1 H); 7.35-7.40 (m, 1 H); 6.80-6.86 (m, 2 H); 4.67 (m, 2 H); 4.50 (dd,  $J$  = 11.2, 1.6 Hz, 1 H); 4.25 (dd,  $J$  = 11.2, 2.4 Hz, 1 H); 3.99 (dd,  $J$  = 9.2, 1.6 Hz, 1 H); 3.82 (dd,  $J$  = 2.4, 1.6 Hz, 1 H), 3.51-3.56 (m, 1 H); 2.69 (dd,  $J$  = 9.2, 1.2 Hz, 1 H); 1.56-1.58 (m, 2 H); 1.42-1.50 (m, 1 H); 1.29 (s, 3 H).  $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 418.13; 실측치: 419.18 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0425] 실시예 11

[0426] 화합물 14의 제조



[0427]

[0428] 단계 A- 화합물 Int-15a의 합성

[0429] 톨루엔 1 mL 중 화합물 Int-8k의 거울상이성질체 A (61 mg, 0.141 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (123 mg, 0.564 mmol)에 이어서 DMAP (51.7 mg, 0.423 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 MeOH 2 mL 중에 용해시켰다. 생성된 용액에 탄산칼륨 (78 mg, 0.564 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물에 0.5 N LiOH 수용액 1.4 mL를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 역상 길슨 (5-100% ACN 중 0.05% TFA / 물 중 0.05% TFA)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-15a를 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{15}H_{17}NO_6$ : 307.11; 실측치: 308.02 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0430] 단계 B- 화합물 Int-15b의 합성

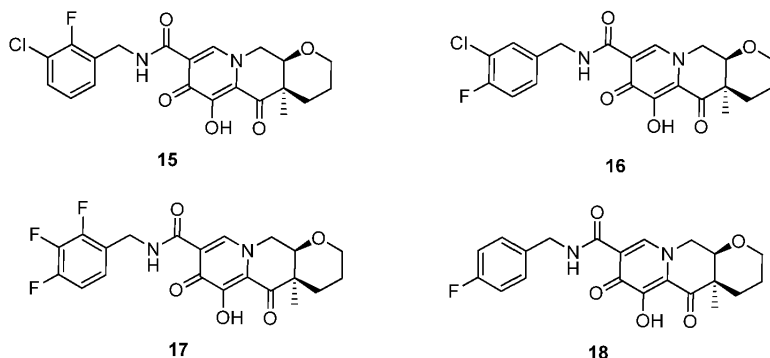
[0431] DMF 0.5 mL 중 화합물 Int-15a (12 mg, 0.039 mmol)의 용액에 (2,4,6-트리플루오로페닐)메탄아민 (9.44 mg, 0.059 mmol), 4-메틸모르폴린 (15.80 mg, 0.156 mmol), 및 HATU (22.27 mg, 0.059 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 용액을 길슨 역상 HPLC (0-100% ACN 중 0.05% TFA / 물 중 0.05% TFA)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-15b를 담황색 필름으로서 수득하였다.  $C_{22}H_{21}F_3N_2O_5$ : 450.14; 실측치: 451.01 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0432] 단계 C- 화합물 14의 합성

[0433] 실시예 10의 단계 K에 기재된 방법을 사용하여, 화합물 14를 화합물 Int-15b로부터 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ): δ 10.40 (brs, 1 H); 8.48 (s, 1 H); 6.69 (t, J = 8.2 Hz, 2 H); 4.65-4.74 (m, 2 H); 4.46-4.55 (m, 1 H); 4.20-4.28 (m, 1 H); 3.99 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1 H); 3.82 (m, 1 H); 3.48-3.57 (m, 1 H); 2.64-2.78 (m, 1 H); 1.53-1.61 (m, 2 H); 1.42-1.52 (m, 1 H); 1.29 (s, 3 H).  $C_{21}H_{19}F_3N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 436.12; 실측치: 437.01 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0434] 실시예 12

[0435] 화합물 15-18의 제조



[0436]

[0437] 화합물 Int 15a로부터 출발하여, 실시예 11의 단계 B 및 단계 C에 기재된 본질적으로 동일한 방법에 따라, 단계 B에서 단지 (2,4,6-트리플루오로페닐)메탄아민을 적절한 아민으로 대체하여, 화합물 15 - 18을 제조하였다.

[0438] 화합물 15: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ): δ 10.50 (brs, 1 H); 8.50 (s, 1 H); 7.27-7.35 (m, 2 H); 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1 H); 4.70-4.78 (m, 2 H); 4.52 (dd, J = 13.7, 1.4 Hz, 1 H); 4.27 (dd, J = 13.8, 2.4 Hz, 1 H); 3.99 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 1 H); 3.82 (m, 1 H); 3.51-3.56 (m, 1 H); 2.65-2.78 (m, 1 H); 1.53-1.61 (m, 2 H); 1.42-1.52 (m, 1 H); 1.30 (s, 3 H).  $C_{21}H_{20}ClFN_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 434.10; 실측치: 434.97 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0439] 화합물 16: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ): δ 10.53 (brs, 1 H); 8.51 (s, 1 H); 7.40 (d, J = 7.0 Hz, 1 H); 7.19-7.27 (m, 1 H); 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 1 H); 4.57-4.66 (m, 2 H); 4.48-4.55 (m, 1 H); 4.28 (dd, J =

13.6, 1.6 Hz, 1 H); 4.00 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1 H); 3.83 (m, 1 H); 3.50-3.58 (m, 1 H); 2.66-2.79 (m, 1 H); 1.53-1.61 (m, 2 H); 1.22-1.52 (m, 1 H); 1.30 (s, 3 H).  $C_{21}H_{20}ClFN_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 434.10; 실측치: 434.97 (M+1)<sup>+</sup>.

[0440] 화합물 17:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 10.46 (넓음, 1 H); 8.45 (s, 1 H); 7.10-7.14 (m, 1 H); 6.91-6.96 (m, 1 H); 4.65-4.70 (m, 2 H); 4.51 (dd, J = 10.8 Hz, 1 H); 4.24 (dd, J = 1.6, 11.2 Hz, 1 H); 3.99 (dd, J = 8.8 Hz, 1 H); 3.83 (m, 1 H); 3.52-3.56 (m, 1 H); 2.68-2.73 (m, 1 H); 1.55-1.60 (m, 2 H); 1.43-1.50 (m, 1 H); 1.30 (s, 3 H).  $C_{21}H_{19}F_3N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 436.12; 실측치: 437.17 (M+1)<sup>+</sup>.

[0441] 화합물 18:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 10.47 (넓음, 1 H); 8.48 (s, 1 H); 7.33-7.36 (m, 2 H); 7.01-7.05 (m, 2 H); 4.60-4.68 (m, 2 H); 4.51 (dd, J = 10.8 Hz, 1 H); 4.26 (dd, J = 1.6, 11.2 Hz, 1 H); 3.98 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1 H); 3.83 (m, 1 H); 3.51-3.57 (m, 1 H); 2.68-2.73 (m, 1 H); 1.56-1.61 (m, 2 H); 1.44-1.50 (m, 1 H); 1.30 (s, 3 H).  $C_{21}H_{21}FN_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 400.14; 실측치: 401.18 (M+1)<sup>+</sup>.

[0442] 실시예 13

[0443] 화합물 19-30의 제조

[0444] 화합물 Int 8k의 거울상이성질체 B로부터 출발하여, 실시예 11의 단계 A 내지 단계 C에 기재된 본질적으로 동일한 방법을 사용하고, 단계 B에서 단지 적절한 아민으로 대체하여, 하기 화합물을 제조하였다:

화합물 #	구조	Rt (분)	MS (M + H)
19		2.93 (LC5)	401.1
20		3.12 (LC5)	437.1
21		1.78 (LC3)	401.1
22		1.79 (LC3)	419.1
23		0.97 (LC2)	437.1
24		1.02 (LC2)	415.1
25		1.05 (LC2)	480.9
26		1.04 (LC2)	435.1
27		1.05 (LC2)	433.2
28		1.02 (LC2)	437.1
29		0.90 (LC2)	427.0
30		1.04 (LC2)	435.1
31		0.81 (LC2)	419.1
32		0.94 (LC2)	448.2

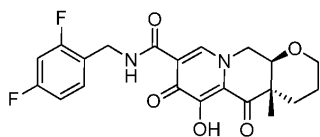
[0445]

[0446]

실시예 14

[0447]

화합물 9의 제조



9

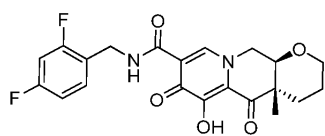
[0448]

[0449]

트랜스-융합된 화합물 Int-8j (실시예 10의 단계 I에서 제조됨)을 실시예 10의 단계 J 및 단계 K에 기재된 방법을 사용하여 화합물 9로 전환시켰다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.36 (brs, 1 H); 8.49 (s, 1 H); 7.35–7.41 (m, 1 H); 6.82–6.88 (m, 2 H); 4.68 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2 H); 4.12–4.24 (m, 3 H); 3.92 (dd,  $J$  = 11.3, 5.4 Hz, 1 H); 3.52–3.59 (m, 1 H); 2.25–2.31 (m, 1 H); 1.96–2.03 (m, 1 H); 1.68–1.79 (m, 2 H); 1.37 (s, 3 H).  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 418.13; 실측치: 419.18 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

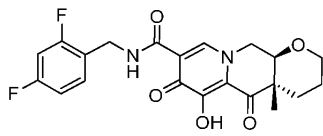
[0450] 실시예 15

[0451] 화합물 33 및 화합물 34의 제조



33

거울상이성질체 A



34

거울상이성질체 B

[0452]

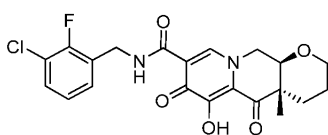
[0453] 화합물 7 및 8을 제조하기 위한 상기 기재된 방법을 사용하고, 화합물 Int-8j로부터 출발하여, 화합물 33 및 34를 화합물 9의 합성의 최종 단계 이전에 중간체의 키랄 분리 분리 (IC 칼럼, 20x250mm, 50% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 50 ml/분, 100bar)에 의해 제조하였다. 보다 초기 용리 화합물을 실시예 10의 단계 K에 기재된 조건을 사용하여 탈보호시켜 화합물 33을 수득하였고, 보다 후기 용리 화합물을 탈보호시켜 화합물 34를 수득하였다.

[0454] 화합물 33: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.36 (brs, 1 H); 8.49 (s, 1 H); 7.35-7.41 (m, 1 H); 6.82-6.88 (m, 2 H); 4.68 (d, J = 5.9 Hz, 2 H); 4.12-4.24 (m, 3 H); 3.92 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1 H); 3.52-3.59 (m, 1 H); 2.25-2.31 (m, 1 H); 1.96-2.03 (m, 1 H); 1.68-1.79 (m, 2 H); 1.37 (s, 3 H). C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 418.13; 실측치: 419.18 (M+1)<sup>+</sup>.

[0455] 화합물 34: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.36 (brs, 1 H); 8.49 (s, 1 H); 7.35-7.41 (m, 1 H); 6.82-6.88 (m, 2 H); 4.68 (d, J = 5.9 Hz, 2 H); 4.12-4.24 (m, 3 H); 3.92 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1 H); 3.52-3.59 (m, 1 H); 2.25-2.31 (m, 1 H); 1.96-2.03 (m, 1 H); 1.68-1.79 (m, 2 H); 1.37 (s, 3 H). C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 418.13; 실측치: 419.18 (M+1)<sup>+</sup>.

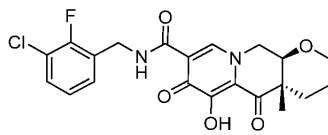
[0456] 실시예 16

[0457] 화합물 35 및 화합물 36의 제조



35

거울상이성질체 A



36

거울상이성질체 B

[0458]

[0459] 화합물 Int 8j로부터 출발하여, 화합물 35 및 36을 실시예 10의 단계 J 및 K에 기재된 본질적으로 동일한 방법에 의해, 단지 2,4-디플루오로벤질아민을 2-플루오로-3-클로로벤질아민으로 대체하여 제조하였다. 단계 J의 키랄 분리 과정 (IC 칼럼, 20x250mm, 40% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 55 ml/분, 100bar)에서 보다 초기 용리 화합물을 탈보호시켜 화합물 35을 수득하였고, 보다 후기 용리 화합물을 탈보호시켜 화합물 36을 수득하였다.

[0460] 화합물 35: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.36 (brs, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 4.20-4.28 (m, 1 H), 4.09-4.19 (m, 2 H), 3.88-3.96 (m, 1 H), 3.48-3.59 (m, 1 H), 2.21-2.32 (m, 1 H), 1.96-2.06 (m, 1 H), 1.68-1.78 (m, 2 H), 1.36 (s, 3 H). C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 434.10; 실측치: 435.04 (M+1)<sup>+</sup>.

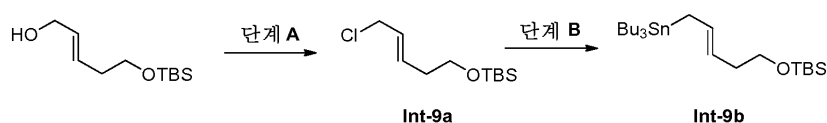
[0461] 화합물 36: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.36 (brs, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 2 H), 3.88-3.98 (m, 1 H), 3.51-3.57 (m, 1 H), 2.21-2.32 (m, 1 H), 1.96-2.06 (m, 1 H), 1.68-1.78 (m, 2 H), 1.36 (s, 3 H). C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한



LCMS 분석 계산치: 434.10; 실측치: 435.06 (M+1)<sup>+</sup>.

실시예 17

화합물 Int-9b의 제조



단계 A- 화합물 Int-9a의 합성

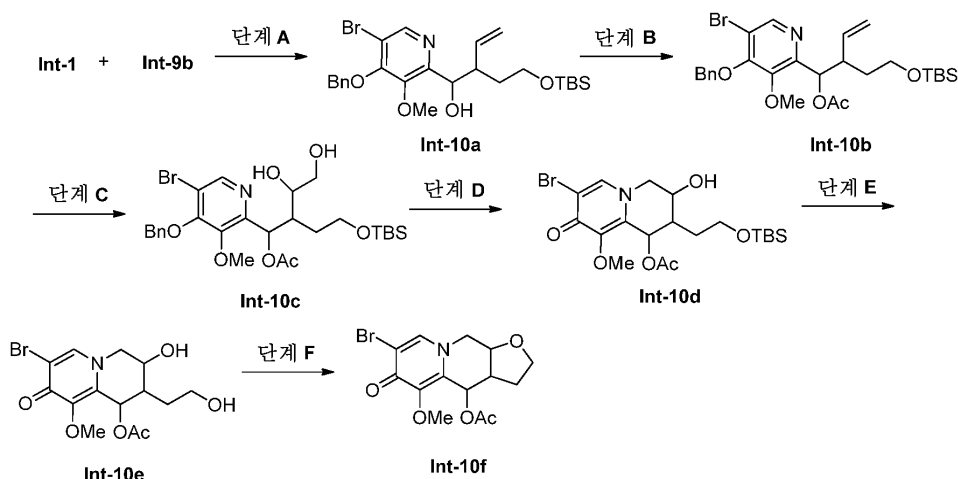
디클로로메탄 25 mL 중 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-2-엔-1-올 (2070 mg, 9.57 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (1545 mg, 11.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 0℃로 냉각시키고, 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (1205 mg, 10.52 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 이를 디클로로메탄 60 mL로 희석하고, 0.5 N HCl (수성) 50 mL에 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성) 용액 60 mL로 세척하였다. 유기 상을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 10% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-9a를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.62-5.84 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.68 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.31 (분명한 q, J = 6.6 Hz, 2 H), 0.92 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H).

단계 B- 화합물 Int-9b의 합성

0℃에서 냉각시킨 10 mL THF 중 리튬 디이소프로필아미드 (3.85 mL, 7.69 mmol)의 용액에 트리부틸탄히드라이드 (1.953 mL, 7.31 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 생성된 리튬 트리부틸주석 용액을 -78℃에서 냉각시키고, 이어서 THF 10 mL 중 화합물 Int-9a (903 mg, 3.85 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 20% EtOAc / 헥산 80 mL로 희석하고, 물 100 mL로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (80 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-9b를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.62 (dt, J = 15.3, 8.4 Hz, 1 H), 5.62 (dt, J = 15.1, 7.0 Hz, 1 H), 3.87 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.22 (분명한 q, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.72 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 1.42-1.58 (m, 6 H), 1.28-1.36 (m, 6 H), 0.79-1.06 (m, 24 H), 0.08 (s, 6 H).

실시예 18

화합물 Int-10f의 제조



단계 A- 화합물 Int-10a의 합성

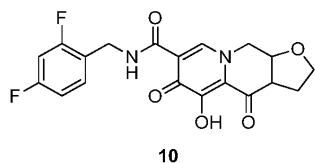


- [0473] 0℃에서 교반시킨 ACN 15 mL 중 화합물 Int-1 (500 mg, 1.552 mmol) 및 화합물 Int-9b (912 mg, 1.862 mmol)의 용액에 주석 (II) Cl<sub>2</sub> (441 mg, 2.328 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. 내용물을 30% EtOAc / 헥산 100 mL로 희석하고, 물 중 15wt%. NH<sub>4</sub>F 100 mL로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 여과하였다. 모액을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 주석 시약을 제거하기 위해 처음에 디클로로메탄으로, 및 이어서 5% EtOAc / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (80 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-10a를 입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>BrNO<sub>4</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 523.16; 실측치: 524.07 (M+1)<sup>+</sup>.
- [0474] 단계 B- 화합물 Int-10b의 합성
- [0475] 디클로로메탄 8 mL 중 화합물 Int-10a (610 mg, 1.167 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (2000 mg, 19.59 mmol), 트리에틸아민 (800 mg, 7.91 mmol), 및 DMAP (143 mg, 1.167 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 디클로로메탄 20 mL로 추가로 희석한 다음, MeOH 3 mL를 첨가하였다. 이를 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하여 과량의 아세트산 무수물을 케칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 15% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (120 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-10b를 무색 필름으로서 수득하였다. C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>BrNO<sub>5</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 565.17; 실측치: 566.11 (M+1)<sup>+</sup>.
- [0476] 단계 C- 화합물 Int-10c의 합성
- [0477] THF / t-BuOH / 물 (5:5:1) 4.5 mL 중 화합물 Int-10b (293 mg, 0.519 mmol)의 용액에 4-메틸모르폴린 4-옥시드 (66.9 mg, 0.571 mmol)에 이어서 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (66.9 mg, 0.571 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에 고체 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 5 g를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 내용물을 50% EtOAc/헥산 70 mL로 희석하였다. 갈색 고체를 여과하였다. 여과물을 물로 세척한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 5% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-10c를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>BrNO<sub>7</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 599.17; 실측치: 600.12 (M+1)<sup>+</sup>.
- [0478] 단계 D- 화합물 Int-10d의 합성
- [0479] 피리딘 3 mL 중 화합물 Int-10c (272 mg, 0.454 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (130 mg, 0.682 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 36시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물에 MeOH 1 mL를 첨가하였다. 이를 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 내용물을 디클로로메탄 30 mL로 희석하고, 0.5 N HCl (수성) 용액 20 mL로 세척하였다. 유기 상을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (80 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-10d를 무색 필름으로서 수득하였다. C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 491.12; 실측치: 492.02 (M+1)<sup>+</sup>.
- [0480] 단계 E- 화합물 Int-10e의 합성
- [0481] MeOH 2 mL 중 화합물 Int-10d (80 mg, 0.163 mmol)의 용액에 MeOH 중 1.25 N HCl (0.5 ml, 0.625 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 20% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-10e를 무색 필름으로서 수득하였다. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>6</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 377.03; 실측치: 378.00 (M+1)<sup>+</sup>.
- [0482] 단계 F- 화합물 Int-10f의 합성
- [0483] ACN 1 mL 중 화합물 Int-10e (18.64 mg, 0.090 mmol)의 용액에 메탄술포산 무수물 (14.82 mg, 0.085 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이 용액을 시린지를 통해 7-브로모-3-히드록시-2-(2-히드록시에틸)-9-메톡시-8-옥소-2,3,4,8-테트라히드로-1H-퀴놀리진-1-일 아세테이트 (20 mg, 0.053 mmol)가 든 바이알 내로 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 밤새 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 ACN 중 0.05% TFA / 물 중 0.05% TFA (0에서 90%)로 용리시키면서 길슨 역상 칼럼을 사용하여 정제하여 화합물 Int-10f를 무색 필름으로서 수득하였다. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치:

359.02; 실측치: 359.96 (M+1)<sup>+</sup>.

[0484] 실시예 19

[0485] 화합물 10의 제조

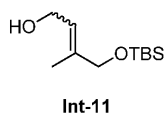


[0486]

[0487] 화합물 10을, 실시예 10의 단계 H 내지 단계 K로부터의 본질적으로 동일한 반응 순서에 따라서, 및 화합물 Int-8g를 화합물 Int-10f로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.27 (b, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.35-7.40 (m, 1 H), 6.81-6.86 (m, 2 H), 4.67 (m, 2 H), 4.59 (m, 1 H), 4.24 (dd, J = 2.4, 11.2 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H). C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 390.10; 실측치: 391.12 (M+1)<sup>+</sup>.

[0488] 실시예 20

[0489] 화합물 Int-11의 제조

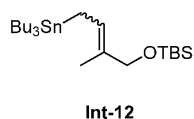


[0490]

[0491] 화합물 Int-11을 문헌 [Baldwin et al., Chem. Commun. 22:2786 (2003)]에 기재된 방법을 사용하여 (E) 및 (Z) 이성질체의 대략 1:1 혼합물로서 제조하였다.

[0492] 실시예 21

[0493] 화합물 Int-12의 제조

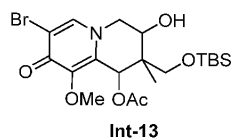


[0494]

[0495] 화합물 Int-12를, 실시예 17에 기재된 본질적으로 동일한 방법에 따라서 및 단계 A에서 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)펜트-2-엔-1-올을 화합물 Int-11로 대체하여 (E) 및 (Z) 이성질체의 대략 1:1 혼합물로서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.60 & 5.40 (dt, J = 9.0, 1.1 Hz, 1 H), 4.16 & 4.03 (s, 2 H), 1.70-1.84 (m, 2 H), 1.61 & 1.59 (s, 3 H), 1.42-1.58 (m, 6 H), 1.28-1.36 (m, 6 H), 0.79-1.02 (m, 24 H), 0.11 & 0.08 (s, 6 H).

[0496] 실시예 22

[0497] 화합물 Int-13의 제조

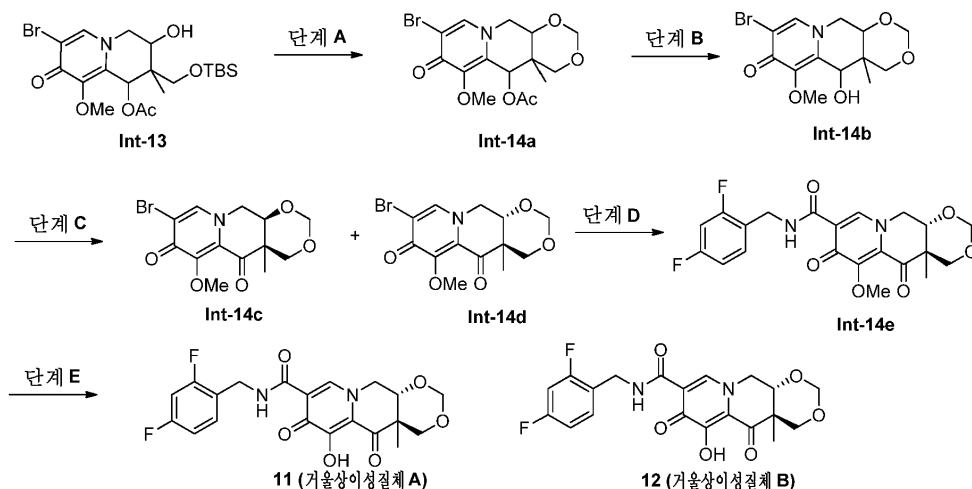


[0498]

[0499] 화합물 Int-13을, 실시예 18의 단계 A 내지 D에 기재된 방법을 사용하고, 단계 A에서 화합물 Int-9b를 화합물 Int-12로 대체하여 제조하였다. C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 491.12; 실측치: 492.04 (M+1)<sup>+</sup>.

[0500] 실시예 23

[0501] 화합물 11 및 12의 제조



[0502]

[0503] 단계 A- 화합물 Int-14a의 합성

[0504] AcOH 4 mL 중 파라포름알데히드 (93 mg, 3.09 mmol)의 용액에 황산 (120 mg, 1.224 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반되도록 한 후, 화합물 Int-13 (160 mg, 0.309 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안, 이어서 70℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 실온으로 냉각시켰다. 내용물에 NaHCO<sub>3</sub> 고체 1 g를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc 20 mL로 희석한 다음, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 물 중 0.05% TFA 및 ACN 중 0.05% TFA (10 칼럼 길이에 걸쳐 0%에서 90%)로 용리시키면서 역상 칼럼 (120 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-14a를 수득하였다. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>6</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 389.03; 실측치: 390.02 (M+1)<sup>+</sup>.

[0505] 단계 B- 화합물 Int-14b의 합성

[0506] MeOH 5 mL 중 화합물 Int-14a, TFA 염 (150 mg, 0.299 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (165 mg, 1.195 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 8% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-14b를 무색 필름으로서 수득하였다. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 347.02; 실측치: 348.11 (M+1)<sup>+</sup>.

[0507] 단계 C- 화합물 Int-14c 및 화합물 Int-14d의 합성

[0508] 디클로로메탄 5 mL 중 화합물 Int-14b (88 mg, 0.254 mmol)의 용액에 데스-마르틴 피아이오디난 (162 mg, 0.381 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 45분 동안 교반되도록 하였다. 이를 EtOAc 60 mL로 희석하였다. 고체를 여과하였다. 액체 부분을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (40 g)에 의해 정제하여 시스-융합된 화합물 Int-14c 및 트랜스-융합된 화합물 Int-14d를 개별적으로 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 345.00; 실측치: 346.02 (M+1)<sup>+</sup>.

[0509] 단계 D- 화합물 Int-14e의 합성

[0510] DMSO 2 mL 중 화합물 Int-14d (42 mg, 0.122 mmol)의 용액에 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (34.9 mg, 0.244 mmol), 디이소프로필에틸아민 (39.4 mg, 0.305 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35.3 mg, 0.031 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 용기를 20분에 걸쳐 바늘을 통해 용액 내로 CO를 버블링시킴으로써 CO 기체로 채웠다. 이를 90℃에서 CO의 풍선 하에 6시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시켰다. 내용물을 물 중 0.05% TFA / ACN 중 0.05% TFA (10-90%)로 용리시키면서 역상 길슨을 사용하여 정제하여 조 화합물 Int-14e를 수득하였다. 이 물질을 키랄 정제용 SFC (키랄 AD 30X250 mm 칼럼, 40% 2:1 MeOH:ACN / CO<sub>2</sub>, 70 mL / 분, 100 bar, MeOH / 디클로로메탄으로 4 mg/mL, 35℃, 254 nM)을 사용하여 추가로 정제하여 화합물 Int-14e의 거울상이성질체 A (보다 초

기 용리 성분) 및 화합물 Int-14e의 거울상이성질체 B (보다 후기 용리 성분)를 수득하였다.  $C_{21}H_{20}F_2N_2O_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 434.13; 실측치: 435.04 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

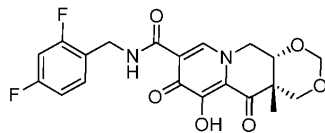
[0511] 단계 E- 화합물 11 및 12의 합성

[0512] DMF 4 mL 중 화합물 Int-14e의 거울상이성질체 A (4.0 mg, 9.21  $\mu$ mol)의 용액에 염화리튬 (7.81 mg, 0.184 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 역상 길슨 (10% ACN(0.05% TFA) / H<sub>2</sub>O- 90% ACN (0.05% TFA) / H<sub>2</sub>O, 12분)으로 분리하여 화합물 11을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.25 (b, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.35-7.40 (m, 1 H), 6.81-6.87 (m, 2 H), 5.19 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.28-4.34 (4 H), 3.87 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 1.6 (brs, 1 H), 1.57 (s, 3 H).  $C_{20}H_{18}F_2N_2O_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 420.11; 실측치: 421.04 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0513] DMF 4 mL 중 화합물 Int-14e의 거울상이성질체 B (4.0 mg, 9.21  $\mu$ mol)의 용액에 염화리튬 (7.81 mg, 0.184 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 역상 길슨 (10% ACN (0.05% TFA) / H<sub>2</sub>O- 90% ACN (0.05% TFA) / H<sub>2</sub>O, 12분)으로 분리하여 화합물 12를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.29 (b, 1 H); 8.53 (s, 1 H), 7.35-7.40 (m, 1 H), 6.81-6.87 (m, 2 H), 5.19 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.27-4.34 (4 H), 3.87 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 1.6 (brs, 1 H); 1.61 (s, 3 H).  $C_{20}H_{18}F_2N_2O_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 420.11; 실측치: 421.04 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0514] 실시예 24

[0515] 화합물 13의 제조



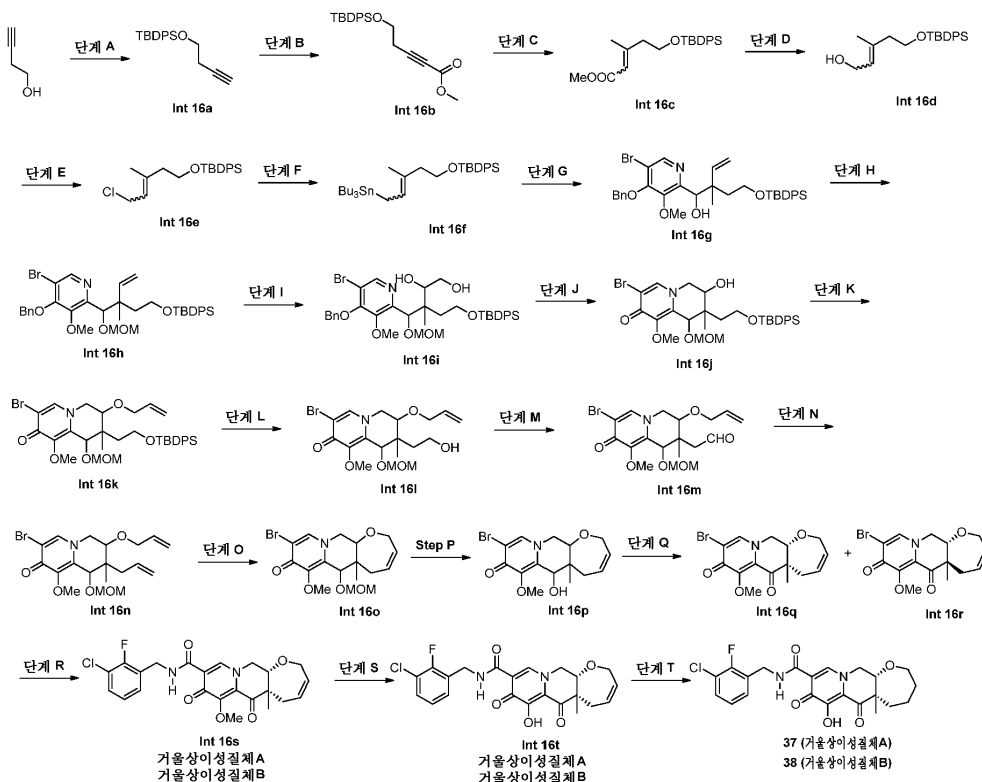
13

[0516]

[0517] 실시예 23의 단계 C에서 제조된 시스-융합된 화합물 Int-14c를 실시예 23의 단계 D 및 단계 E에 기재된 방법을 사용하여 화합물 13으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.38 (b, 1 H); 8.47 (s, 1 H); 7.35-7.42 (m, 1 H); 6.81-6.88 (m, 2 H), 5.07 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.82 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.62-4.73 (m, 2 H), 4.51 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 4.31 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 3.45 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 1.21 (s, 3 H).  $C_{20}H_{18}F_2N_2O_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 420.11; 실측치: 421.06 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0518] 실시예 25

[0519] 화합물 37 및 38의 제조



[0520]

[0521] 단계 A- 화합물 Int-16a의 합성

[0522] 디클로로메탄 110 mL 중 부트-3-인-1-올 (10 g, 143 mmol)의 용액에 tert-부틸클로로디페닐실란 (37.3 g, 136 mmol)에 이어서 1H-이미다졸 (14.6 g, 214 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (17.4 g, 143 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이를 물 150 mL로 희석하고, 50% EtOAc/헥산 (2 x 150 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PET: EtOAc = 200: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-16a를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, J = 6.4 Hz, 4 H), 7.34-7.48 (m, 6 H), 3.79 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.45 (dt, J = 7.0, 2.4 Hz, 2 H), 1.95 (brs, 1H), 1.06 (s, 9 H).

[0523] 단계 B- 화합물 Int-16b의 합성

[0524] -78℃에서 THF 200 mL 중 화합물 Int-16a (13.4 g, 43.4 mmol)의 교반 용액에 부틸리튬 (18.24 mL, 45.6 mmol)을 첨가하였다. 이를 이 온도에서 20분 동안 교반되도록 하였다. 여기에 THF 20 mL 중 메틸 카르보노클로리데이트 (5.336 g, 56.5 mmol)의 용액을 캐놀라를 통해 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하면서 0℃까지 가온하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 여과하고, 여과물을 농축시켜 화합물 Int-16b를 투명한 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67 (d, J = 6.4 Hz, 4 H), 7.33-7.50 (m, 6 H), 3.81 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.05 (s, 9 H).

[0525] 단계 C- 화합물 Int-16c의 합성

[0526] 0℃에서 THF (10 mL) 중 아이오딘화구리 (I) (13.8 g, 72.6 mmol)의 교반 용액에 메틸리튬 (29.7 mL, 47.5 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 -78℃로 냉각시키고, THF (5 mL) 중 화합물 Int-16b (17.4 mg, 47.5 mmol)의 용액을 캐놀라를 통해 첨가하고, 2시간 동안 그 온도에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL)에 이어서 물 (200 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜

화합물 Int-16c를 투명한 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 4 H), 7.35-7.42 (m, 6 H), 5.72 (s, 1 H), 3.83 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H), 3.62-3.70 (m, 3 H), 2.91 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.03 (s, 9 H).

[0527] 단계 D- 화합물 Int-16d의 합성

[0528]  $-78^\circ\text{C}$ 에서 냉각시킨 디클로로메탄 (200 mL) 중 화합물 Int-16c (19 g, 49.7 mmol)의 용액에 디이소프로필알루미늄 히드라이드 (109 mL, 109 mmol)를 첨가하였다. 반응물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반되도록 하고,  $0^\circ\text{C}$ 로 가온하였다. 이 때, 이를 포화 로셀 염 용액 500 mL를 첨가하여 찬qing하였다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반되도록 하고, 유기 상을 분리시켰다. 유기 층을 염수 50 mL로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시킨 다음, 이를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PET: EtOAc = 10: 1)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16d를 무색 오일로서 수득하였다.

[0529]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 4 H), 7.36-7.44 (m, 6 H), 5.64 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H), 4.04 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 3.67 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H), 2.36 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.04 (s, 9 H).

[0530] 단계 E- 화합물 Int-16e의 합성

[0531] 디클로로메탄 (70 mL) 중 화합물 Int-16d (7 g, 19.74 mmol) 및 염화리튬 (1.7 g, 39.5 mmol)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (6.4 g, 49.4 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (3619 mg, 31.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $20^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이를 디클로로메탄 200 mL로 희석하고, 0.2 N HCl (수성) 용액 200 mL 및 염수 100 mL로 세척하였다. 유기 상을 농축시켜 화합물 Int-16e를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 4 H), 7.36-7.46 (m, 6 H), 5.50 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 3.96-4.14 (m, 2 H), 3.64-3.80 (m, 2 H), 2.35 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 1.63-1.77 (m, 3 H), 1.04 (s, 9 H).

[0532] 단계 F- 화합물 Int-16f의 합성

[0533]  $0^\circ\text{C}$ 에서 냉각시킨 THF (70 mL) 중 리튬 디에틸아미드 (19.17 mL, 38.3 mmol)의 용액에 트리부틸스탄난 (10 g, 34.9 mmol)을 첨가하였다. 반응물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이를  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, THF 30 mL 중 화합물 Int-16e (6.5 g, 17.43 mmol)의 용액을 시린지를 통해 첨가하였다. 반응물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 20% EtOAc/헥산 100 mL로 희석하고, 물 100 mL로 세척하였다. 유기 상을 분리시키고, 수성 상을 20% EtOAc/헥산 100 mL로 추출하였다. 합한 유기부를 물, 염수로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PET: EtOAc = 100: 1)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16f를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63-7.75 (m, 4 H), 7.32-7.45 (m, 6 H), 5.30 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 3.66 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.18-2.33 (m, 2 H), 1.54-1.63 (m, 5 H), 1.39-1.50 (m, 6 H), 1.21-1.33 (m, 6 H), 1.03-1.08 (m, 9 H), 0.74-0.92 (m, 15 H). MS (M+H) $^+$ : 628.

[0534] 단계 G- 화합물 Int-16g의 합성

[0535]  $0^\circ\text{C}$ 에서 교반시킨 아세트니트릴 (100 mL) 중 화합물 Int-16f (7.6 g, 12.11 mmol) 및 화합물 Int-1 (3.3 g, 10.09 mmol)의 용액에 염화주석 (II) (5.8 g, 30.3 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을  $20^\circ\text{C}$ 로 가온하고, 15분 동안 교반하였다. 이 색상은 5분에 걸쳐 서서히 사라졌다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 색상이 거의 모두 사라지면 반응이 완결된 것으로 밝혀졌다. 이를 30% EtOAc/헥산 100 mL 및 15% (wt)  $\text{NH}_4\text{F}$  수 용액 100 mL로 희석하였다. 생성된 혼합물을  $20^\circ\text{C}$ 에서 20분 동안 교반되도록 하였다. 고체를 여과하였다. 모액으로부터의 유기부를 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PET: EtOAc = 10: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-16g를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.35 (brs, 1 H), 7.66 (brs, 4 H), 7.48 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2 H), 7.36 (brs, 9 H), 5.61-5.81 (m, 1 H), 5.15-5.27 (m, 1 H), 4.90-5.14 (m, 2 H), 4.77 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 2 H), 3.84 (brs, 3 H), 3.59-3.78 (m, 3 H), 1.87



(d, J = 5.4 Hz, 1 H), 1.68-1.80 (m, 1 H), 1.03 (brs, 9 H), 0.88-0.96 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 662.

[0536] 단계 H- 화합물 Int-16h의 합성

[0537] 디클로로메탄 (100 mL) 중 화합물 Int-16g (11 g, 16.65 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (407 mg, 3.33 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (10 g, 83 mmol)의 용액에 클로로 (메톡시)메탄 (6.7 g, 83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반되도록 하고, LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PET: EtOAc = 10: 1)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16h를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.43 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 4 H), 7.47 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 7.30-7.43 (m, 9 H), 5.75-5.85 (m, 1 H), 5.18-5.25 (m, 1 H), 5.11 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.84-4.90 (m, 1 H), 4.71-4.79 (m, 1 H), 4.54-4.60 (m, 1 H), 4.37-4.44 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.62-3.72 (m, 2 H), 3.12-3.31 (m, 3 H), 1.94-2.03 (m, 1 H), 1.59-1.68 (m, 1 H), 1.02 (s, 9 H), 0.82-0.96 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 706.

[0538] 단계 I- 화합물 Int-16i의 합성

[0539] THF / 물 (3: 2) 100 mL 중 화합물 Int-16h (10 g, 14.19 mmol)의 용액에 4-메틸모르폴린 4-옥시드 (3.3 g, 28.4 mmol)에 이어서 산화오스뮴 (VIII) (541 mg, 2.128 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 35℃에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 이 혼합물에 고체 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 10 g를 첨가하였다. 혼합물을 35℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 50% EtOAc/헥산 100 mL로 희석하였다. 갈색 고체를 여과하고, 여과물을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PET: EtOAc = 1: 1)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16i를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.27-8.48 (m, 1 H), 7.62-7.74 (m, 4 H), 7.27-7.46 (m, 11 H), 5.18-5.26 (m, 1 H), 5.10-5.16 (m, 1 H), 5.07 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.49 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.34 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.77-3.89 (m, 5 H), 3.45-3.76 (m, 3 H), 3.08-3.26 (m, 3 H), 2.40-2.58 (m, 1 H), 1.67-2.07 (m, 1 H), 1.40-1.58 (m, 1 H), 1.01-1.10 (m, 9 H), 0.78 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 740.

[0540] 단계 J- 화합물 Int-16j의 합성

[0541] 피리딘 (10 mL) 중 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (2.8 g, 14.62 mmol)의 용액을 피리딘 (50 mL) 중 화합물 Int-16i (6 g, 8.12 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PET: EtOAc = 1: 1)에 이어서 디클로로메탄: MeOH = 100: 1)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16i를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52-7.82 (m, 5 H), 7.34-7.51 (m, 6 H), 4.62-4.96 (m, 3 H), 4.33-4.57 (m, 2 H), 3.91-4.00 (m, 3 H), 3.64-3.90 (m, 3 H), 3.24-3.41 (m, 3 H), 1.21-1.31 (m, 2 H), 0.60-1.17 (m, 12 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 632.

[0542] 단계 K- 화합물 Int-16k의 합성

[0543] DMF 5 mL 중 화합물 Int-16j (246 mg, 0.390 mmol)의 용액에 알릴 아이오다이드 (262 mg, 1.560 mmol)에 이어서 수소화나트륨 (31.2 mg, 0.780 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 40분 동안 교반되도록 하였다. 이를 0℃로 냉각시키고, 물 1 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 70% EtOAc/헥산 (80 mL)으로 희석하고, 물 80 mL로 세척하였다. 유기 상을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 3% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16k를 무색 필름으로서 수득하였다. C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>BrNO<sub>6</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 670.7; 실측치: 671.9 (M+1)<sup>+</sup>.

[0544] 단계 L- 화합물 Int-16l의 합성

[0545] THF 4 mL 중 화합물 Int-16k (248 mg, 0.370 mmol)에 THF 중 1 M TBAF의 용액 (387 mg, 1.479 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 8% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16l을 무색 필



름으로서 수득하였다.  $C_{18}H_{26}BrNO_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 433.1; 실측치:  $433.8 (M+1)^+$ .

[0546] 단계 M- 화합물 Int-16m의 합성

[0547] 디클로로메탄 4 mL 중 화합물 Int-16l (152 mg, 0.352 mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디네이트 (373 mg, 0.879 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에 물 2 방울을 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc 20 mL로 희석하였다. 고체를 여과하였다. 모액을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 6% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16m을 무색 필름으로서 수득하였다.  $C_{18}H_{24}BrNO_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 429.1; 실측치:  $429.9 (M+1)^+$ .

[0548] 단계 N- 화합물 Int-16n의 합성

[0549] 0℃에서 냉각시킨 THF 60 mL 중 브로모(메틸)트리페닐포스포란 (7472 mg, 20.92 mmol) (하우스 진공 하에 120℃에서 플라스크에서 밤새 사전-건조됨)의 혼합물에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (13.94 mL, 20.92 mmol)를 첨가하였다. 이를 0℃에서 0.5시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, THF 20 mL 중 화합물 Int-16m (3000 mg, 6.97 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이를 70% EtOAc/헥산 200 mL로 희석하였다. 고체를 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 70% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (220 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16n을 무색 필름으로서 수득하였다.  $C_{19}H_{26}BrNO_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 427.1; 실측치:  $428.0 (M+1)^+$ .

[0550] 단계 O- 화합물 Int-16o의 합성

[0551] 디클로로메탄 5 mL 중 화합물 Int-16n (28 mg, 0.065 mmol)의 용액에 장(Zhang) (1B) 올레핀 복분해 촉매 (8 mg, 10.89  $\mu$ mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 5% MeOH/ 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (25 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16o를 무색 필름으로서 수득하였다.  $C_{17}H_{22}BrNO_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 401.1; 실측치:  $401.8 (M+1)^+$ .

[0552] 단계 P- 화합물 Int-16p의 합성

[0553] MeOH (1 mL) 중 화합물 Int-16o (24 mg, 0.060 mmol)의 용액에 12 N 수성 HCl (200  $\mu$ L, 2.435 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 Et<sub>3</sub>N을 첨가함으로써 중성화하였다. 이를 디클로로메탄 / MeOH (5분 동안 100% DCM; 12분에 걸쳐 디클로로메탄 중 10% MeOH로의 구배, 5분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코(ISCO), 정상 HP 골드 실리카 겔 (12g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-16p를 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{15}H_{18}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 355.04; 실측치:  $355.84 (M+1)^+$ .

[0554] 단계 Q- 화합물 Int-16q 및 화합물 Int-16r의 합성

[0555] 건조 디클로로메탄 8 mL 중 화합물 Int-16p (190 mg, 0.533 mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디네이트 (339 mg, 0.800 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 용액에 물 2 방울을 첨가하였다. 백색 고체가 형성되었다. 혼합물을 디클로로메탄 20 mL로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 10 mL로 세척하였다. 유기 상을 분리시켰다. 수층을 10% MeOH / 디클로로메탄 용액 20 mL로 추출하였다. 합한 유기부를 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (80 g)을 사용하여 정제하고 시스-융합된 화합물 Int-16q 및 트랜스-융합된 화합물 Int-16r을 개별적으로 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{15}H_{16}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 353.03; 실측치:  $353.82 (M+1)^+$ .

[0556] 단계 R- 화합물 Int-16s의 합성

[0557] DMSO (1.8 mL) 중 화합물 Int-16q (25.6 mg, 0.072 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (38.6  $\mu$ L, 0.217 mmol), (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민 (14.99 mg, 0.094 mmol) 및 (옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀) (11.68 mg, 0.022 mmol)의 혼합물을 5분 동안 탈기시킨 후에, 디아세톡시팔라듐 (4.87 mg, 0.022 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 CO 풍선 하에 CO의 스트림으로 플러싱하였다. 혼합물을 CO

풍선 하에 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 완결시에, 반응물을 DMSO로 희석하고, 여과하였다. 조 물질을 아세토니트릴/물/0.05% TFA (10분 내 20%에서 90% 유기부, 이어서 2분 내 100%로, 20 mL/분)로 용리시키면서 정제용 HPLC (역상, YMC-팩(Pack) ODS C-18 100x20mm)를 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 Int-16s를 그의 라세미 혼합물로서 수득하였다. 이 물질을 키랄 정제용 SFC (키랄팩 OJ, 20 X 250 mm, 50 ml/분, 100bar, 25% MeOH (0.2%NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 35℃)에 의해 분해하여 화합물 Int-16s의 거울상이성질체 A (제1 용리 화합물) 및 화합물 Int-16s의 거울상이성질체 B (제2 용리 화합물)를 수득하였다. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 라세미체에 대한 LCMS 분석 계산치: 460.12; 실측치: 461.01 (M+1)<sup>+</sup>.

[0558] 단계 S- 화합물 Int-16t의 합성

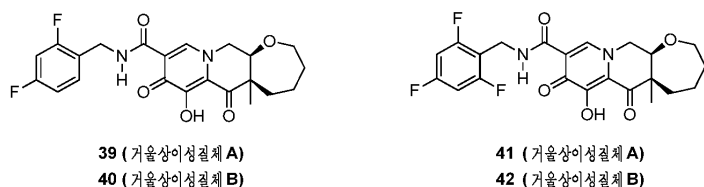
[0559] 화합물 Int-16s의 2종의 거울상이성질체를 실시예 10의 단계 K에 기재된 동일한 방법에 따라 화합물 Int-16t의 거울상이성질체로 개별적으로 전환시켰다. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 446.10; 실측치: 거울상이성질체 A-446.97 (M+1)<sup>+</sup>; 거울상이성질체 B-446.99 (M+1)<sup>+</sup>.

[0560] 단계 T- 화합물 37 및 화합물 38의 합성

[0561] MeOH 2 mL 중 화합물 Int-16t의 거울상이성질체 B (6 mg, 10.70 μmol)의 용액에 Pd-C (0.569 mg, 5.35 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>의 풍선 하에 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 완결시에, 촉매를 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아세토니트릴/물/0.1% TFA (10분 내 20%에서 90% 유기부, 이어서 2분 내 100%로, 20 mL/분)로 용리시키면서 정제용 HPLC (역상, YMC-팩 ODS C-18 100x20mm)를 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 38을 수득하였다. 본질적으로 동일한 조건 하에, 화합물 Int-16t의 거울상이성질체 B를 화합물 37로 전환시켰다. 화합물 37 및 화합물 38은 동일한 NMR 및 LCMS 스펙트럼을 나타내었다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.48 (brs, 1 H); 8.48 (s, 1 H); 7.29-7.33 (m, 2 H); 7.05 (t, J = 7.7 Hz, 1 H); 4.74 (m, 2 H); 4.42-4.45 (m, 1 H); 4.23-4.31 (m, 1 H); 3.94-3.98 (m, 1 H); 3.85 (m, 1 H); 3.67-3.69 (m, 1 H); 2.33-2.46 (m, 1 H); 1.77-1.80 (m, 1 H); 1.62-1.75 (m, 4 H); 1.30 (s, 3 H). C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 448.12; 실측치: 448.97 (M+1)<sup>+</sup>.

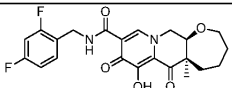
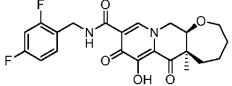
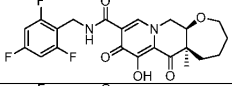
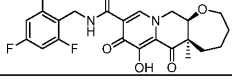
[0562] 실시예 26

[0563] 화합물 39-42의 제조



[0564]

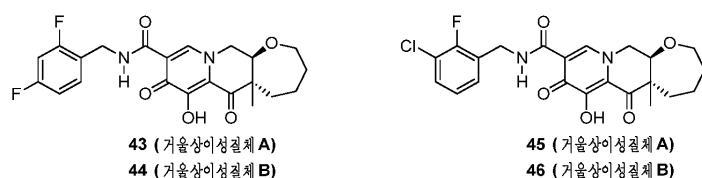
[0565] 화합물 Int-16q로부터 출발하여, 화합물 39- 42를 실시예 25의 단계 R 내지 단계 T로부터 기재된 본질적으로 동일한 방법에 의해, 단계 R에서 단지 2,4-디플루오로벤질아민을 적절한 벤질아민으로 대체하여 제조하였다. 화합물 39 및 41을 단계 R의 상응하는 중간체의 키랄 분리 방법에서의 보다 초기 용리 거울상이성질체로부터 제조하였다. 화합물 40 및 42를 단계 R의 상응하는 중간체의 키랄 분리 방법에서의 보다 후기 용리 거울상이성질체로부터 제조하였다.

화합물 #	구조	거울상이성질체	Rt(min)	M+1 (실측치)
39		A	1.91 (LC3)	433.0
40		B	1.89 (LC3)	433.0
41		A	1.92 (LC3)	451.0
42		B	1.92 (LC3)	451.0

[0566]

[0567] 실시예 27

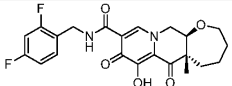
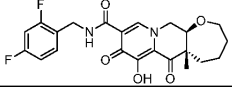
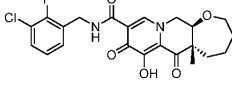
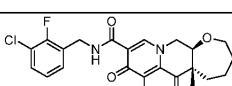
[0568] 화합물 43-46의 제조



[0569]

[0570] 화합물 Int-16r로부터 출발하여, 화합물 43- 46을 실시예 25의 단계 R 내지 단계 T로부터 기재된 본질적으로 동일한 방법에 의해, 단계 R에서 적절한 벤질아민을 사용하여 제조하였다. 화합물 43 및 45를 단계 R의 상응하는 중간체의 키랄 분리 방법에서의 보다 초기 용리 거울상이성질체로부터 제조하였다. 화합물 44 및 46을 단계 R의 상응하는 중간체의 키랄 분리 방법에서의 보다 후기 용리 거울상이성질체로부터 제조하였다.

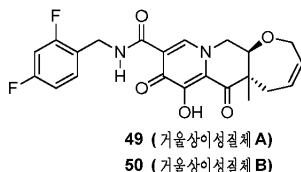
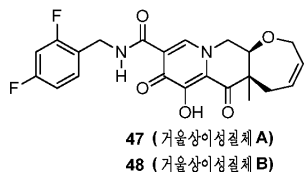
[0571] 화합물 43:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.44 (s, 2 H); 8.51 (s, 1 H); 7.38 (q, J = 7.7 Hz, 2 H); 7.29 (s, 1 H); 6.81-6.86 (m, 2 H); 4.68 (m, 2 H); 4.05-4.20 (m, 3 H); 3.88-3.92 (m, 2 H); 2.26-2.29 (m, 1 H); 1.92-2.01 (m, 1 H); 1.85-1.91 (m, 1 H); 1.72-1.83 (m, 3 H); 1.32 (s, 3H).  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 432.15; 실측치: 433.06 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

화합물	구조	거울상이성질체	Rt(min)	M+1 (실측치)
43		A	1.93 (LC3)	433.1
44		B	1.96 (LC3)	433.0
45		A	2.06 (LC3)	449.0
46		B	2.04 (LC3)	449.0

[0572]

[0573] 실시예 28

[0574] 화합물 47-50의 제조



[0575]

[0576] 화합물 Int 16q로부터 출발하여, 화합물 47 및 화합물 48을 실시예 25의 단계 R 내지 단계 S로부터 기재된 본질적으로 동일한 방법에 의해 제조하였다. 화합물 47을 단계 R의 상응하는 중간체의 키랄 분리 방법에서의 보다 초기 용리 거울상이성질체로부터 제조하였다. 화합물 48을 단계 R의 상응하는 중간체의 키랄 분리 방법에서의 보다 후기 용리 거울상이성질체로부터 제조하였다. 유사하게, 화합물 49 및 화합물 50을 화합물 Int 16r로부터 출발하여 제조하였다.

[0577] 화합물 47:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.42 (brs, 1 H); 8.53 (s, 1H); 7.30-7.39 (m, 1 H); 6.75-6.90 (m, 2 H); 5.81-5.96 (m, 1 H); 5.62-5.77 (m, 1 H); 4.63-4.73 (m, 2 H); 4.12-4.53 (m, 4 H); 3.90-4.12 (m, 1 H); 2.90 (dd,  $J$  = 14.2, 6.6 Hz, 1 H); 2.38 (dd,  $J$  = 14.4, 6.7 Hz, 1 H); 1.39 (s, 3 H).  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 430.13; 실측치: 431.00 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

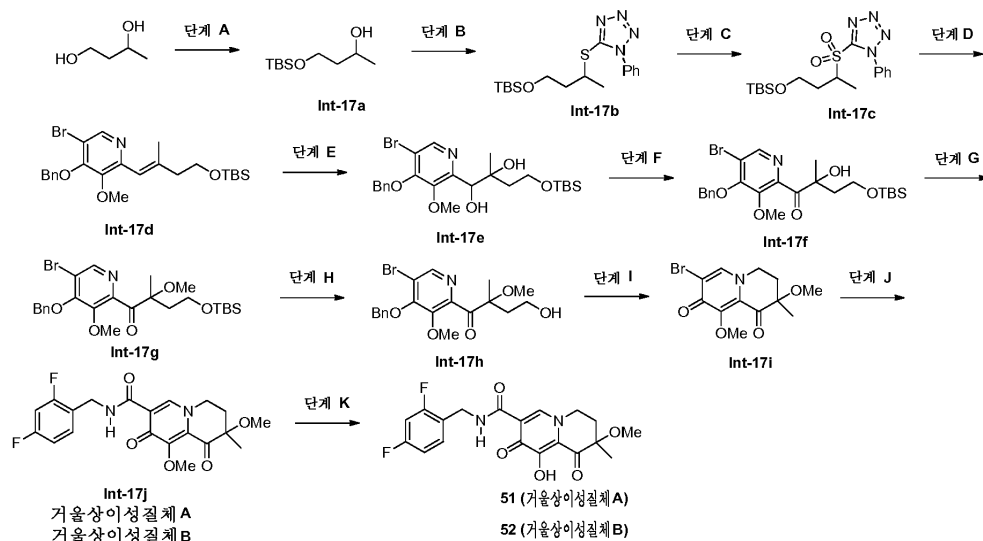
[0578] 화합물 48:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.42 (brs, 1 H); 8.53 (s, 1H); 7.30-7.39 (m, 1 H); 6.75-6.90 (m, 2 H); 5.81-5.96 (m, 1 H); 5.62-5.77 (m, 1 H); 4.63-4.73 (m, 2 H); 4.12-4.53 (m, 4 H); 3.90-4.12 (m, 1 H); 2.90 (dd,  $J$  = 14.2, 6.6 Hz, 1 H); 2.38 (dd,  $J$  = 14.4, 6.7 Hz, 1 H); 1.39 (s, 3 H).  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 430.13; 실측치: 431.00 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0579] 화합물 49:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.36 (brs, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 7.32-7.45 (m, 1 H); 6.81-6.85 (m, 2 H); 5.94 (m, 2 H); 4.60-4.72 (m, 2 H); 4.35-4.50 (m, 1 H); 4.06-4.32 (m, 4 H); 3.02-3.15 (m, 1 H); 2.35-2.50 (m, 1 H); 1.33 (s, 3 H).  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 430.13; 실측치: 430.98 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0580] 화합물 50:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.36 (brs, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 7.32-7.45 (m, 1 H); 6.81-6.85 (m, 2 H); 5.94 (m, 2 H); 4.60-4.72 (m, 2 H); 4.35-4.50 (m, 1 H); 4.06-4.32 (m, 4 H); 3.02-3.15 (m, 1 H); 2.35-2.50 (m, 1 H); 1.33 (s, 3 H).  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 430.13; 실측치: 430.98 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0581] 실시예 29

[0582] 화합물 51-52의 제조



[0583]

[0584] 단계 A- 화합물 Int-17a의 합성

[0585] DMF 30 mL 중 부탄-1,3-디올 (3.8 g, 42.2 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (5.74 g, 84 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, tert-부틸클로로디메틸실란 (6.67 g, 44.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 용액을 물 200 mL에 부었다. 생성된 혼합물을 40% EtOAc / 헥산 (120 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 0.2 N HCl 수용액 100 mL에 이어서 염수 100 mL로 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 화합물 Int-17a를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.00-4.08 (m, 1 H), 3.80-3.94 (m, 2 H), 1.55-1.72 (m, 2 H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6 H).

[0586] 단계 B- 화합물 Int-17b의 합성

[0587] THF 23 mL 중 화합물 Int-17a (1500 mg, 7.34 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (4812 mg, 18.35 mmol) 및 1-페닐-1H-테트라졸-5-티올 (1962 mg, 11.01 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 이어서 디이소프로필디아젠-1,2-디카르복실레이트 (3.61 ml, 18.35 mmol)를 적가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온하고, 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20% EtOAc/헥산 100 mL로 희석하였다. 이어서, 이를 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (120 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-17b를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OSSi에 대한 LCMS 분석 계산치: 364.2; 실측치: 365.1 (M+1)<sup>+</sup>.

[0588] 단계 C- 화합물 Int-17c의 합성

[0589] 0℃에서 냉각시킨 EtOH 20 mL 중 화합물 Int-17b (1.840 g, 5.05 mmol)의 용액에 물 중 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10 mL 중 NH<sub>4</sub>몰리브데이트 4수화물 (2.495 g, 2.019 mmol)의 예비-혼합된 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 여기에 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액 100 mL를 첨가하였다. 이를 50% EtOAc/헥산 (60 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 상을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 20% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하여 화합물 Int-17c를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OSSi에 대한 LCMS 분석 계산치: 396.2; 실측치: 397.2 (M+1)<sup>+</sup>.

[0590] 단계 D- 화합물 Int-17d의 합성

[0591] -78℃에서 냉각시킨 THF 4 mL 중 화합물 Int-17c (98 mg, 0.248 mmol)의 용액에 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M) (0.497 ml, 0.497 mmol)를 첨가하였다. 황색빛 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, THF 1 mL 중 화합물 Int-1 (80 mg, 0.248 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 빙조가 제거되도록 하여 이를 0℃로 가온하였다. 그 시간 동안, 반응물의 색상은 청색/녹색으로부터 황색빛으로 변화하였다. 이를 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액 10 mL로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을

50% EtOAc/헥산 20 mL로 추출하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 12% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-17d를 무색 필름으로서 수득하였다.  $C_{24}H_{34}BrNO_3Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 491.2; 실측치: 492.0 (M+1)<sup>+</sup>.

[0592] 단계 E- 화합물 Int-17e의 합성

[0593] t-BuOH / 물 / 피리딘 (5:5:1) 1 mL 중 화합물 Int-17d (40 mg, 0.081 mmol)의 용액에 메탄술폰아미드 (15.45 mg, 0.162 mmol), 페리시아화칼륨 (80 mg, 0.244 mmol), 및 탄산칼륨 (67.3 mg, 0.487 mmol)에 이어서 산화오스뮴(VIII) (0.050 ml, 4.06  $\mu$ mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1일 동안 교반되도록 하였다. LCMS는 이것이 절반 미만으로 완결되었음을 나타내었다. 여기에 1 M 수산화나트륨의 용액 (0.162 ml, 0.162 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 추가의 1일 동안 교반하였다. 이를 THF 1 mL로 희석하고, 아황산수소나트륨 700 mg를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc 20 mL로 희석하고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 50% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 정제용-TLC 플레이트 (1000 mm)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-17e를 백색 필름으로서 수득하였다.  $C_{24}H_{36}BrNO_5Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 527.2; 실측치: 528.0 (M+1)<sup>+</sup>.

[0594] 단계 F- 화합물 Int-17f의 합성

[0595] 2-아이오독시벤조산 (42.5 mg, 0.152 mmol)을 이것이 용해될 때까지 DMSO 1 mL 중에 5분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 화합물 Int-17e (40 mg, 0.076 mmol)가 들은 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 50% EtOAc / 헥산 20 mL로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시키고, 30% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 정제용-TLC 플레이트 (1000 mm)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-17f를 무색 필름으로서 수득하였다.  $C_{24}H_{34}BrNO_5Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 525.1; 실측치: 526.0 (M+1)<sup>+</sup>.

[0596] 단계 G- 화합물 Int-17g의 합성

[0597] DMF 1 mL 중 화합물 Int-17f (28 mg, 0.053 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (30.3 mg, 0.214 mmol)을 첨가하였다. 이를 0°C로 냉각시키고, 이어서 수산화나트륨 (6.41 mg, 0.160 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이를 물 10 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 이를 40% EtOAc/헥산 20 mL로 추출하였다. 유기 상을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 10% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 정제용-TLC 플레이트 (1000 mm)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-17g를 무색 필름으로서 수득하였다.  $C_{25}H_{36}BrNO_5Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 539.2; 실측치: 540.1 (M+1)<sup>+</sup>.

[0598] 단계 H- 화합물 Int-17h의 합성

[0599] MeOH 1 mL 중 화합물 Int-17g (20 mg, 0.037 mmol)의 용액에 MeOH 중 1.25 M HCl 0.5 mL를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 2 mL 중에 희석하였다. 여기에 NEt<sub>3</sub> 0.2 mL를 첨가하였다. 생성된 용액을 80% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (25 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-17h를 무색 필름으로서 수득하였다.  $C_{19}H_{22}BrNO_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 425.1; 실측치: 425.9 (M+1)<sup>+</sup>.

[0600] 단계 I- 화합물 Int-17i의 합성

[0601] 피리딘 0.5 mL 중 화합물 Int-17h (10 mg, 0.024 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (17.97 mg, 0.094 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 이 때, MeOH 0.5 mL를 첨가하였다. 이를 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 톨루엔 2 mL로 희석하고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 정제용-TLC 플레이트를 사용하여 정제하여 화합물 Int-17i를 무색 필름으로서 수득하였다.  $C_{12}H_{14}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 317.0; 실측치: 318.1 (M+1)<sup>+</sup>.

[0602] 단계 J- 화합물 Int-17j의 합성

[0603] DMSO (569  $\mu$ l) 중 화합물 Int-17i (18 mg, 0.057 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (30.4  $\mu$ l, 0.171 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (10.19  $\mu$ l, 0.085 mmol) 및



(옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀) (6.13 mg, 0.011 mmol)의 혼합물에 디아세톡시팔라듐 (2.56 mg, 0.011 mmol)을 첨가하였다. CO 풍선을 반응 용기에 부착하고, CO 기체를 긴 바늘을 통해 20분 동안 혼합물에 실온에서 버블링하였다. 이어서, 혼합물을 CO 풍선 하에 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 완결시에, 반응물을 DMSO 1.5 mL로 희석한 다음, 여과하였다. 여과물을 아세토니트릴/물/0.1% TFA (10분 내에 10%에서 90% 유기부, 이어서 2분 내 100%로, 20 mL/분)로 용리시키면서 정제용 HPLC (역상, YMC-팩 ODS C-18 100x20mm)를 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 Int-17j를 라세미체로서 수득하였다. 이 물질을 키랄 정제용 SFC (키랄팩 AD, 30 X 250 mm, 70 mL/분, 100 bar, 40% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 35℃)에 의해 추가로 분해하여 화합물 Int-17j의 거울상이성질체 A (제1 용리물) 및 화합물 Int-17j의 거울상이성질체 B (제2 용리물)를 순수한 거울상이성질체로서 수득하였다. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 406.13; 실측치: 407.05 (M+1)<sup>+</sup>.

[0604] 단계 K- 화합물 51 및 화합물 52의 합성

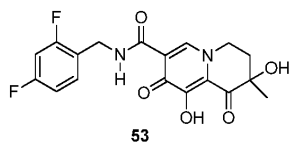
[0605] 실시예 10의 단계 K에 기재된 방법을 사용하여, 화합물 51을 화합물 int-17j의 거울상이성질체 A로부터 제조하였다. 유사하게, 화합물 52를 화합물 int-17j의 거울상이성질체 B로부터 제조하였다.

[0606] 화합물 51: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.32 (brs, 1 H); 8.46 (s, 1 H); 7.35-7.42 (m, 1 H); 6.78-6.88 (m, 2 H); 4.56-4.71 (m, 3 H); 4.01-4.15 (m, 1 H); 3.30 (s, 3 H); 2.26-2.47 (m, 2 H); 1.51 (s, 3 H). C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 392.12; 실측치: 392.94 (M+1)<sup>+</sup>.

[0607] 화합물 52: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.32 (brs, 1 H); 8.46 (s, 1 H); 7.35-7.42 (m, 1 H); 6.78-6.88 (m, 2 H); 4.56-4.71 (m, 3 H); 4.01-4.15 (m, 1 H); 3.30 (s, 3 H); 2.26-2.47 (m, 2 H); 1.51 (s, 3 H). C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 392.12; 실측치: 392.94 (M+1)<sup>+</sup>.

[0608] 실시예 30

[0609] 화합물 53의 제조



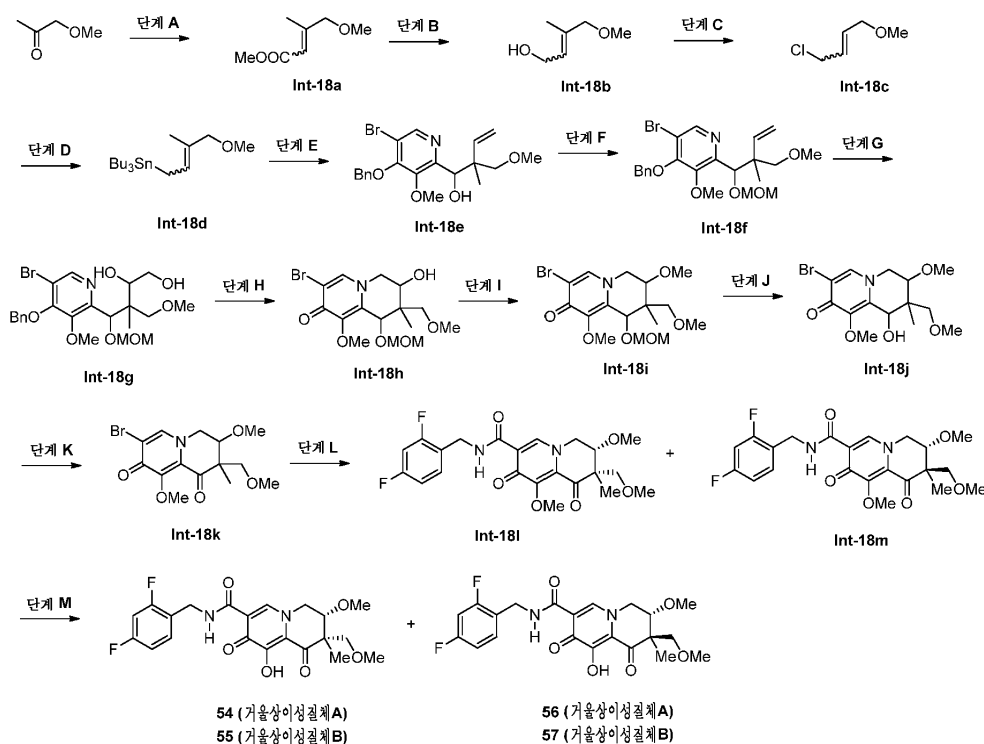
[0610]

[0611] 화합물 int-17f로부터 출발하여, 화합물 53을 실시예 29의 단계 H 내지 단계 K로부터의 본질적으로 동일한 절차를 따라서 그의 라세미 혼합물로서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.29 (brs, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 7.37-7.42 (m, 1 H); 7.21-7.25 (m, 1 H); 7.05 (m, 1 H); 6.02 (s, 1 H); 4.50-4.58 (m, 2 H); 4.27-4.45 (m, 2 H); 2.11-2.30 (m, 2 H); 1.36 (s, 3 H). C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 378.10; 실측치: 378.94 (M+1)<sup>+</sup>.

[0612] 실시예 31



[0613] 화합물 54-57의 제조



[0614]

[0615] 단계 A- 화합물 Int-18a의 합성

[0616]

0℃에서 냉각시킨 THF 800 mL 중 NaH (광유 중 60wt.) (8.5 g, 212 mmol)의 혼합물에 메틸 2-(디메톡시포스포릴)아세테이트 (33.7 g, 185 mmol)를 적가하였다 (주의!). 이를 0℃에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, THF 100 mL 중 1-메톡시프로판-2-온 (12.5 g, 143 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 18℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (수정) 200 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 이를 추가로 물 800 mL 및 50% EtOAc / 헥산 600 mL로 희석하였다. 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: PET = 1: 50)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-18a를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.92 (s, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H).

[0617]

단계 B- 화합물 Int-18b의 합성

[0618]

-78℃에서 냉각시킨 디클로로메탄 600 mL 중 화합물 Int-18a (15 g, 104 mmol)의 용액에 DIBAL-H (228 mL, 228 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반되도록 하고, 0℃로 가온하였다. 이 때, 이를 (포화) 로셀 염 용액 600 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 유기 상을 분리시켰다. 이를 염수 200 mL로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 진공 하에 30℃에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, PET에서 EtOAc:PET = 1:2)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-18b를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.62 (s, 1 H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H).

[0619]

단계 C- 화합물 Int-18c의 합성

[0620]

디클로로메탄 (100 mL) 중 화합물 Int-18b (7.5 g, 65 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (34 mL, 194 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (7.5 mL, 97 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 17℃에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 디클로로메탄 200 mL로 희석하고, 물 200 mL로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 30℃에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (SiO<sub>2</sub>, PET:EtOAc = 30:1)에 의해 신속하게 정제하여 화합물

Int-18c를 황색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.69 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.11~4.14 (m, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H).

[0621] 단계 D- 화합물 Int-18d의 합성

[0622] 0℃에서 냉각시킨 100 mL THF 중 리튬 디이소프로필아미드 (31.2 mL, THF 중 2 M, 63 mmol)의 용액에 트리부틸스탄난 (15.1 g, 52 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이를 -78℃로 냉각시키고, THF 5 mL 중 화합물 Int-18c (7 g, 52 mmol)의 용액을 시린지를 통해 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 50% EtOAc: PET 400 mL로 희석하고, 물 500 mL로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ 를 제거하기 위해 처음에 PET로, 및 이어서 EtOAc:PET = 1:50으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하여 화합물 Int-18d를 황색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.60~5.72 (m, 1 H), 4.11~4.15 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 1.62~1.82 (m, 5 H), 1.43~1.53 (m, 6 H), 1.24~1.34 (m, 6 H), 0.76~0.96 (m, 15 H).

[0623] 단계 E- 화합물 Int-18e의 합성

[0624] 0℃에서 교반시킨 아세트니트릴 (100 mL) 중 화합물 Int-1 (4.1 g, 12.7 mmol) 및 화합물 Int-18d (6 g, 15.27 mmol)의 용액에 염화주석 (II) (3.62 g, 19.1 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 16℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 혼합물을 50 mL EtOAc, 및 15% (wt)  $\text{NH}_4\text{F}$  수용액 100 mL로 희석하였다. 생성된 혼합물을 16℃에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 고체를 여과하였다. 모액으로부터의 유기부를 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , PET: EtOAc = 3: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-18e를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.37 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.35~7.39 (m, 3 H), 6.04~6.12 (m, 1 H), 4.88~5.22 (m, 4 H), 3.87~3.98 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.48~3.55 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.24~3.27 (m, 1 H), 0.93 (s, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 422.

[0625] 단계 F- 화합물 Int-18f의 합성

[0626] 질소 분위기 하에, MOMCl (4.3 mL, 56.8 mmol)을 0℃에서 무수 디클로로메탄 (80 mL) 중 화합물 Int-18e (4.8 g, 11.4 mmol), 디이소프로필에틸아민 (20 mL, 114 mmol) 및 DMAP (0.72 g, 5.76 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 16시간 동안 교반되도록 하고, 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 세척하고, 디클로로메탄 (40 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄: EtOAc = 1: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-18f를 황색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.42 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.35~7.39 (m, 3 H), 6.08~6.14 (m, 1 H), 5.16~5.29 (m, 4 H), 4.87~5.11 (m, 2 H), 4.46~4.65 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.58~3.60 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 466.

[0627] 단계 G- 화합물 Int-18g의 합성

[0628] THF/t-BuOH/물 (5: 5: 1) 110 mL 중 화합물 Int-18f (4.8 g, 10.3 mmol)의 용액에 NMO (2.4 g, 20.6 mmol)에 이어서  $\text{H}_2\text{O}$  중 사산화오스뮴 (262 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  수용액을 첨가하였다. 혼합물을 16℃에서 1시간 동안 교반되도록 하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 디클로로메탄: MeOH = 20: 1)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-18g를 황색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.35~7.39 (m, 3 H), 5.17~5.35 (m, 4 H), 4.44~4.60 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.63~3.66 (m, 4 H), 3.19~3.34 (m, 8 H), 1.04 (s, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 500.

[0629] 단계 H- 화합물 Int-18h의 합성

[0630] 피리딘 (30 mL) 중 화합물 Int-18g (4.0 g, 8.00 mmol)의 혼합물에 p-TsCl (2.0 g, 10.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 30℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, DCM: EtOAc = 1: 1)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-18h를 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (s, 1 H), 4.38~5.00 (m, 4 H), 3.75~4.25 (m, 4 H), 3.18~3.47 (m, 8 H), 2.96~3.03 (m, 1 H), 0.85~0.88 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 392.

[0631] 단계 I- 화합물 Int-18i의 합성

[0632] DMF (20 mL) 중 화합물 Int-18h (2.0 g, 5.1 mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60wt%) (0.6 g, 15.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 10분 동안 교반되도록 하고, 이어서 아이오도메탄 (3.2 mL, 51 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 물에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 5)으로 추출하고, 유기 상을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, DCM: MeOH = 30: 1)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-18i를 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63 (s, 1 H), 4.61~5.04 (m, 4 H), 3.94~3.98 (m, 4 H), 3.20~3.45 (m, 12 H), 0.83~0.87 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 406.

[0633] 단계 J- 화합물 Int-18j의 합성

[0634] MeOH (20 mL) 중 화합물 Int-18i (1.0 g, 2.46 mmol)의 교반 용액에 p-TsOH (1.873 g, 9.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 디클로로메탄 (30 mL x 5)으로 추출하고, 유기 상을 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄: MeOH = 30: 1)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-18j를 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63 (s, 1 H), 4.70~5.08 (m, 2 H), 3.79~4.79 (m, 4 H), 3.30~3.51 (m, 10 H), 1.19~1.26 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 362.

[0635] 단계 K- 화합물 Int-18k의 합성

[0636] 1,2-디클로로에탄 (15 mL) 중 화합물 Int-18j (500 mg, 1.38 mmol)의 교반 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (585 mg, 1.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄: MeOH = 10: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-18k를 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (s, 1 H), 3.26~4.35 (m, 14 H), 1.17 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 360.

[0637] 단계 L- 화합물 Int-18l 및 화합물 Int-18m의 합성

[0638] DMSO (5 mL) 중 화합물 Int-18k (60 mg, 0.167 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.116 mL, 0.666 mmol) 및 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (47.7 mg, 0.333 mmol)의 혼합물에 N<sub>2</sub> 하에 Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (96 mg, 0.083 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 CO 풍선 하에 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물은 HCl로 세척하였다. 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 이어서, 이를 진공 하에 농축시키고, 정제용-TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: PET = 1: 1)에 의해 정제하여 화합물 Int-18l 및 화합물 Int-18m을 황색 오일로서 수득하였다.

[0639] 화합물 Int-18l: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.39 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.26~7.32 (m, 1 H), 6.70~6.78 (m, 2 H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.22~4.34 (m, 2 H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (s, 1 H), 3.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.54 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 1.21 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

[0640] 화합물 Int-18m: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.39 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.26~7.32 (m, 1 H), 6.75~

6.81 (m, 2 H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.46-4.49 (m, 1 H), 4.10-4.19 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.84 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.38-3.42 (m, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 1.17 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

[0641] 화합물 Int-181을 키랄 정제용 SFC (칼럼: 키랄팩 AS-H 250x4.6mm I.D., 5 $\mu$ m 이동상: CO<sub>2</sub> 중 이소프로판올 (0.05% DEA) 5%에서 40%, 유량: 2.5mL/분, 파장: 220 nm)를 사용하여 추가로 정제하여, 화합물 Int-181의 거울상이성질체 A에 해당하는 보다 초기 용리 성분 (MS (M+H)<sup>+</sup>: 451), 및 화합물 Int-181의 거울상이성질체 B에 해당하는 보다 후기 용리 성분 (MS (M+H)<sup>+</sup>: 451)을 수득하였다.

[0642] 화합물 Int-18m을 키랄 정제용 SFC (칼럼: 키랄팩 AS-H 250x4.6mm I.D., 5 $\mu$ m 이동상: CO<sub>2</sub> 중 이소프로판올 (0.05% DEA) 5%에서 40%, 유량: 2.5mL/분, 파장: 220 nm)를 사용하여 추가로 정제하여, 화합물 Int-18m의 거울상이성질체 A에 해당하는 보다 초기 용리 성분 (MS (M+H)<sup>+</sup>: 451), 및 화합물 Int-18m의 거울상이성질체 B에 해당하는 보다 후기 용리 성분 (MS (M+H)<sup>+</sup>: 451)을 수득하였다.

[0643] 단계 M- 화합물 54-57의 합성

[0644] 실시예 10의 단계 K에 기재된 본질적으로 동일한 방법에 따라, 화합물 Int-181의 거울상이성질체 A로부터 출발하여, 화합물 54를 제조하였다. 유사하게, 화합물 55를 화합물 Int-181의 거울상이성질체 B로부터 제조하였다.

[0645] 화합물 54: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.40 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 6.77-6.83 (m, 2 H), 4.63-4.66 (m, 2 H), 4.41 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 4.28-4.32 (m, 1 H), 3.83 (s, 1 H), 3.67-3.74 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 1.35 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 437.

[0646] 화합물 55: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.40 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 6.77-6.83 (m, 2 H), 4.63-4.66 (m, 2 H), 4.41 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 4.28-4.32 (m, 1 H), 3.82 (s, 1 H), 3.67-3.74 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 1.35 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 437.

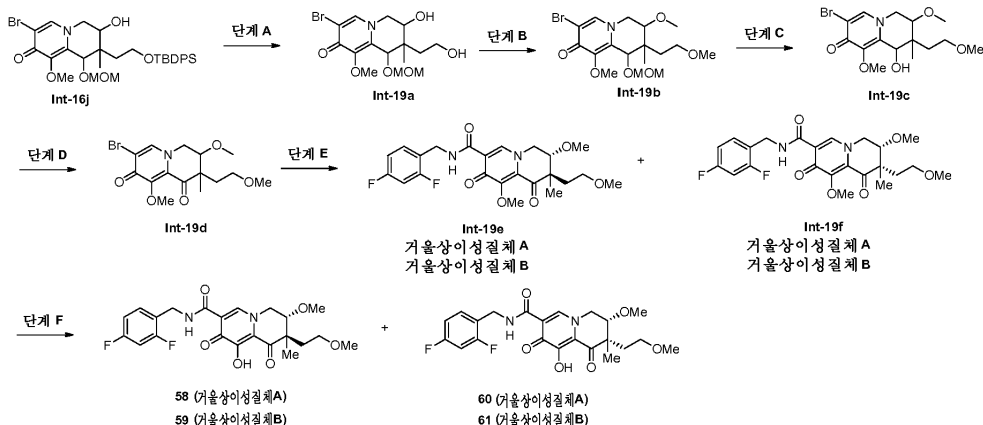
[0647] 실시예 10의 단계 K에 기재된 본질적으로 동일한 방법에 따라, 화합물 Int-18m의 거울상이성질체 A로부터 출발하여, 화합물 56를 제조하였다. 유사하게, 화합물 57을 화합물 Int-18m의 거울상이성질체 B로부터 제조하였다.

[0648] 화합물 56: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.45 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 6.77-6.83 (m, 2 H), 4.58-4.66 (m, 3 H), 4.26-4.29 (m, 1 H), 3.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.43-3.47 (m, 4 H), 3.24 (s, 3 H), 1.27 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 437.

[0649] 화합물 57: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.45 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 6.77-6.83 (m, 2 H), 4.58-4.66 (m, 3 H), 4.26-4.29 (m, 1 H), 3.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.43-3.47 (m, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 1.27 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 437.

[0650] 실시예 32

[0651] 화합물 58-61의 제조



[0652]

[0653] 단계 A- 화합물 Int-19a의 합성

[0654] THF (60 mL) 중 화합물 Int-16j (6.65 g, 10.54 mmol)의 교반 용액에 THF 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1 M 용액 (10.54 mL, 10.54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 18시간 동안 교반되도록 한 다음, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄: MeOH = 20: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-19a를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (s, 1 H), 4.80-4.98 (m, 1 H), 4.65-4.72 (m, 1 H), 4.34-4.58 (m, 2 H), 4.09-4.33 (m, 2 H), 3.96 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H), 3.70-3.90 (m, 2 H), 3.34-3.50 (m, 3 H), 1.64 (brs, 1 H), 1.45 (m, 1 H), 0.80 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 392.

[0655] 단계 B- 화합물 Int-19b의 합성

[0656] 0℃에서 냉각시킨 THF (50 mL) 중 화합물 Int-19a (3.5 g, 8.92 mmol)의 교반 혼합물에 NaH (광유 중 60wt%) (2.141 g, 53.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 20분 동안 교반되도록 하고, 아이오도메탄 (19 g, 134 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 물 (2 mL)에 의해 켄칭하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄: MeOH = 25: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-19b를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60-7.69 (m, 1 H), 4.89-5.05 (m, 1 H), 4.36-4.76 (m, 3 H), 4.07-4.23 (m, 1 H), 3.93-4.05 (m, 3 H), 3.69-3.85 (m, 1 H), 3.55 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 3.22-3.48 (m, 10 H), 1.66-1.73 (m, 1 H), 1.42-1.52 (m, 1 H), 0.71-1.03 (m, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 420.

[0657] 단계 C- 화합물 Int-19c의 합성

[0658] MeOH (30 mL) 중 화합물 Int-19b (3.4 g, 8.09 mmol)의 교반 용액에 TsOH (4616 mg, 24.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 20시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄: MeOH = 10: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-19c를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 (s, 1 H), 4.94 (brs, 1 H), 4.10-4.17 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.78-3.88 (m, 1 H), 3.47-3.55 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 1.24-1.27 (m, 2 H), 1.17 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 376.

[0659] 단계 D- 화합물 Int-19d의 합성

[0660] 1,2-디클로로에탄 (30 mL) 중 화합물 Int-19c (2.5 g, 6.64 mmol)의 교반 용액에 데스-마르틴 피아이오디난 (3.4 g, 7.97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄: MeOH = 10: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-19d를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.68 (s, 1 H), 4.08-4.43 (m, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 3.77-3.85 (m, 1 H), 3.53 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 3.42 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 3 H), 3.19-3.32

(m, 3 H), 2.10~2.24 (m, 1 H), 1.94~2.03 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 7.8 Hz, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 374.

[0661] 단계 E- 화합물 Int-19e 및 19f의 합성

[0662] DMSO (5 mL) 중 화합물 Int-19d (300 mg, 0.802 mmol)의 용액에 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (215 mg, 1.499 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (259 mg, 2.004 mmol) 및 Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (232 mg, 0.200 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 96℃에서 CO의 풍선 하에 2시간 동안 교반하였다. 이를 25℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용-TLC (디클로로메탄: EtOAc = 1: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-19e 및 19f의 모든 4종의 입체이성질체의 조 혼합물을 무색 오일로서 수득하였다. 이를 SFC (M7 "칼럼: 키랄팩 AD-H 250x4.6mm I.D., 5 μm 이동상: CO<sub>2</sub> 중 에탄올 (0.05% DEA) 5%에서 40%, 유량: 2.35mL/분, 파장: 220 nm")를 사용하여 추가로 정제하여 각각의 개별 입체이성질체: 화합물 Int-19e의 거울상이성질체 A (제1 용리 화합물), 화합물 Int-19e의 거울상이성질체 B (제2 용리 화합물), 화합물 Int-19f의 거울상이성질체 A (제3 용리 화합물), 및 화합물 Int-19f의 거울상이성질체 B (제4 용리 화합물)를 수득하였다. MS (M+H)<sup>+</sup>: 465.

[0663] 화합물 Int-19e의 거울상이성질체 A: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.48 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.32~7.42 (m, 1H), 6.74~6.87 (m, 2H), 4.57~4.70 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 1.60, 13.60 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 4.40, 13.60 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 3.46~3.51 (m, 1H), 3.35~3.44 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.94~2.02 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.30 (s, 3H).

[0664] 화합물 Int-19e의 거울상이성질체 B: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.49 (brs, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.31~7.41 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.40 Hz, 2 H), 4.63 (dd, J = 6.40, 8.80 Hz, 2 H), 4.44 (d, J = 13.60 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 4.00, 13.60 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.78 (brs, 1 H), 3.46~3.50 (m, 1 H), 3.36~3.44 (m, 4 H), 3.20 (s, 3 H), 1.92~2.04 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.30 (s, 3 H).

[0665] 화합물 Int-19f의 거울상이성질체 A: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.35~10.56 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.30~7.42 (m, 1 H), 6.73~6.88 (m, 2 H), 4.63 (d, J = 5.60 Hz, 2 H), 4.24~4.35 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.85 (brs, 1 H), 3.49~3.59 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 2.14~2.23 (m, 1 H), 1.95~2.03 (m, 1 H), 1.27 (s, 3 H).

[0666] 화합물 Int-19f의 거울상이성질체 B: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.35~10.56 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.30~7.42 (m, 1 H), 6.73~6.88 (m, 2 H), 4.63 (d, J = 5.60 Hz, 2 H), 4.24~4.35 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.85 (brs, 1 H), 3.49~3.59 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 2.14~2.23 (m, 1 H), 1.95~2.03 (m, 1 H), 1.27 (s, 3 H).

[0667] 단계 F- 화합물 58-61의 합성

[0668] 실시예 10의 단계 K에 기재된 본질적으로 동일한 방법에 따라, 화합물 58을 화합물 Int-19e의 거울상이성질체 A로부터 출발하여 제조하였다. 유사하게, 화합물 59를 화합물 Int-19e의 거울상이성질체 B로부터 제조하였다.

[0669] 화합물 58: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.44 (brs, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.32~7.39 (m, 1 H), 6.76~6.85 (m, 2 H), 4.65 (d, J = 3.60 Hz, 2 H), 4.52 (d, J = 13.60 Hz, 1 H), 4.28 (dd, J = 3.60, 13.60 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 3.52~3.59 (m, 1 H), 3.41 (s, 4 H), 3.22 (s, 3 H), 1.98~2.06 (m, 1 H), 1.73~1.80 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

[0670] 화합물 59: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.44 (brs, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.31~7.40 (m, 1 H), 6.75~6.87 (m, 2 H), 4.65 (brs, 2 H), 4.52 (d, J = 13.60 Hz, 1 H), 4.24~4.31 (m, 1 H), 3.82 (brs, 1 H), 3.56 (t, J = 7.20 Hz, 1 H), 3.42 (s, 4 H), 3.22 (s, 3 H), 2.02 (m, 1 H), 1.76 (d, J = 15.20 Hz, 1 H), 1.38 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

[0671] 실시예 10의 단계 K에 기재된 본질적으로 동일한 방법에 따라, 화합물 60을 화합물 Int-19f의 거울상이성질체 A



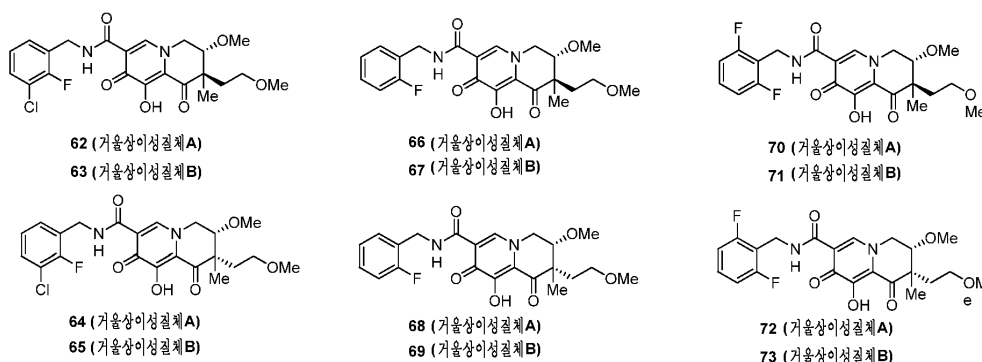
로부터 출발하여 제조하였다. 유사하게, 화합물 61을 화합물 Int-19e의 거울상이성질체 B로부터 제조하였다.

[0672] 화합물 60:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.43 (br. s., 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.31-7.40 (m, 1 H), 6.74-6.89 (m, 2 H), 4.65 (t,  $J$  = 5.60 Hz, 2 H), 4.28-4.39 (m, 2 H), 3.91 (br. s., 1 H), 3.52-3.63 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.20 (dd,  $J$  = 5.60, 7.60 Hz, 1 H), 2.09-2.16 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 451.

[0673] 화합물 61:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.45 (brs, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.30-7.40 (m, 1 H), 6.72-6.89 (m, 2 H), 4.64 (t,  $J$  = 5.60 Hz, 2 H), 4.28-4.40 (m, 2 H), 3.91 (brs, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.08-2.26 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 451.

[0674] 실시예 33

[0675] 화합물 62-73의 제조



[0676]

[0677] 화합물 62-71을 실시예 32에 기재된 본질적으로 동일한 방법에 의해, 단지 단계 E에서의 (2,4-디플루오로페닐) 메탄아민을 적절한 벤질아민으로 대체하여 제조하였다.

[0678] 화합물 62:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.45 (brs, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.27-7.31 (m, 2 H), 7.02 (t,  $J$  = 7.83 Hz, 1 H), 4.72 (brs, 2 H), 4.52 (d,  $J$  = 12.72 Hz, 1 H), 4.26 (dd,  $J$  = 4.01, 13.99 Hz, 1 H), 3.82 (brs, 1 H), 3.55 (dd,  $J$  = 2.93, 9.00 Hz, 1 H), 3.42 (s, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 1.99-2.05 (m, 1 H), 1.75-1.79 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 467.

[0679] 화합물 63:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.45 (brs, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.02 (t,  $J$  = 7.83 Hz, 1 H), 4.68-4.75 (m, 2 H), 4.52 (d,  $J$  = 13.11 Hz, 1 H), 4.26 (dd,  $J$  = 4.11, 13.89 Hz, 1 H), 3.82 (d,  $J$  = 1.76 Hz, 1 H), 3.53-3.59 (m, 1 H), 3.38-3.47 (m, 4 H), 3.22 (s, 3 H), 2.00-2.06 (m, 1 H), 1.78 (brs, 1 H), 1.38 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 467.

[0680] 화합물 64:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.44 (brs, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.28 (brs, 2 H), 7.02 (t,  $J$  = 7.73 Hz, 1 H), 4.71 (brs, 2 H), 4.33 (brs, 2 H), 3.91 (brs, 1 H), 3.53-3.62 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 2.18-2.23 (m, 1 H), 2.11-2.17 (m, 1 H), 1.34 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 467.

[0681] 화합물 65:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.44 (brs, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.28 (brs, 2 H), 7.02 (t,  $J$  = 7.63 Hz, 1 H), 4.71 (brs, 2 H), 4.32 (brs, 2 H), 3.91 (brs, 1 H), 3.53-3.62 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 2.18-2.24 (m, 1 H), 2.14 (t,  $J$  = 4.99 Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 467.

[0682] 화합물 66:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.41 (brs, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.36-7.40 (m, 1 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 6.98-7.12 (m, 2 H), 4.70 (d,  $J$  = 4.50 Hz, 2 H), 4.51 (d,  $J$  = 13.89 Hz, 1 H), 4.26 (dd,  $J$  = 3.72, 13.89 Hz, 1 H), 3.81 (brs, 1 H), 3.38-3.60 (m, 5 H), 3.22 (s, 3 H), 2.00-2.05 (m, 1 H), 1.74-



1.78 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 433.

[0683] 화합물 67: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.41 (brs, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.38 (t, J = 6.85 Hz, 1 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 6.95-7.14 (m, 2 H), 4.70 (d, J = 3.91 Hz, 2 H), 4.50 (d, J = 13.69 Hz, 1 H), 4.26 (dd, J = 3.72, 13.89 Hz, 1 H), 3.81 (brs, 1H), 3.52-3.58 (m, 1 H), 3.41 (s, 4 H), 3.22 (s, 3 H), 1.99-2.05 (m, 1 H), 1.73-1.79 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 433.

[0684] 화합물 68: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.39 (brs, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.38 (t, J = 7.14 Hz, 1 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 6.98-7.12 (m, 2 H), 4.70 (brs, 2 H), 4.25-4.39 (m, 2 H), 3.89 (brs, 1 H), 3.50-3.64 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 2.19 (dd, J = 5.58, 7.73 Hz, 1 H), 2.09-2.16 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 433.

[0685] 화합물 69: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.41 (brs, 1 H), 8.44 (brs, 1 H), 7.37 (t, J = 6.75 Hz, 1 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 6.97-7.14 (m, 2 H), 4.70 (brs, 2 H), 4.24-4.41 (m, 2 H), 3.88 (brs, 1 H), 3.50-3.64 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.08-2.25 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 433.

[0686] 화합물 70: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.32 (brs, 1 H), 8.37 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 1 H), 6.87 (t, J = 7.63 Hz, 2 H), 4.65-4.81 (m, 2 H), 4.49 (d, J = 13.50 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 3.91, 13.89 Hz, 1 H), 3.81 (brs, 1 H), 3.51-3.59 (m, 1 H), 3.36-3.47 (m, 4 H), 3.21 (s, 3 H), 1.97-2.06 (m, 1 H), 1.73-1.78 (m, 1 H), 1.36 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

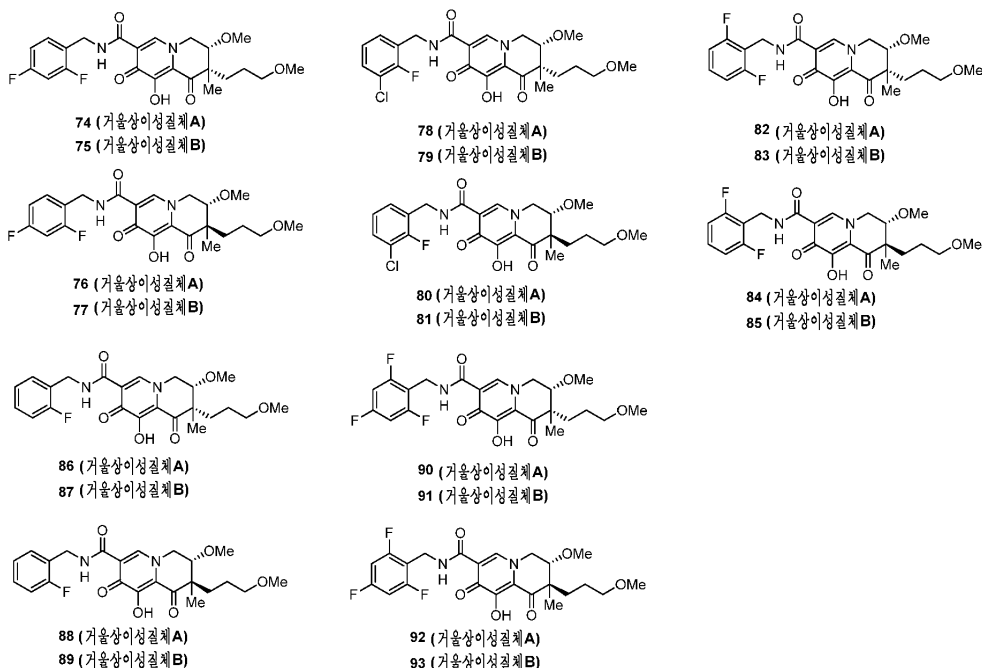
[0687] 화합물 71: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.31 (brs, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.14-7.23 (m, 1 H), 6.86 (t, J = 7.53 Hz, 2 H), 4.64-4.79 (m, 2 H), 4.47 (d, J = 13.50 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J = 3.72, 13.69 Hz, 1 H), 3.79 (brs, 1 H), 3.49-3.56 (m, 1 H), 3.39 (s, 4 H), 3.20 (s, 3 H), 1.97-2.04 (m, 1 H), 1.75 (d, J = 4.30 Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

[0688] 화합물 72: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.33 (brs, 1 H), 8.36-8.44 (m, 1 H), 7.16-7.25 (m, 1 H), 6.88 (t, J = 7.53 Hz, 2 H), 4.73 (dq, J = 5.38, 14.51 Hz, 2 H), 4.26-4.36 (m, 2 H), 3.89 (brs, 1 H), 3.51-3.62 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.10-2.21 (m, 2 H), 1.32 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

[0689] 화합물 73: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.32 (brs, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.14-7.25 (m, 1 H), 6.87 (t, J = 7.63 Hz, 2 H), 4.66-4.80 (m, 2 H), 4.31 (brs, 2 H), 3.89 (brs, 1 H), 3.51-3.63 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.10-2.22 (m, 2 H), 1.32 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

[0690] 실시예 34

[0691] 화합물 74-93의 제조



[0692]

[0693] 화합물 74-93을, 실시예 32에 기재된 본질적으로 동일한 방법에 의해, 단지 단계 A에서의 화합물 Int-16j를 화합물 Int-20a로 대체하고, 단계 E에서 적절한 벤질아민으로 치환하여 제조하였다.

[0694] 화합물 74:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.38 (br. s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.29-7.38 (m, 1 H), 6.72-6.85 (m, 2 H), 4.55-4.71 (m, 2 H), 4.23-4.41 (m, 2 H), 3.64 (s., 1 H), 3.26-3.48 (m, 8 H), 1.86-1.92 (m, 2 H), 1.59-1.68 (m, 1 H), 1.47-1.57 (m, 1 H), 1.27 (s, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 465.

[0695] 화합물 75:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.42 (br. s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.31-7.38 (m, 1 H), 6.75-6.86 (m, 2 H), 4.56-4.70 (m, 2 H), 4.26-4.46 (m, 2 H), 3.65 (s., 1 H), 3.33-3.47 (m, 8 H), 1.85-1.95 (m, 2 H), 1.60-1.71 (m, 1 H), 1.48-1.58 (m, 1 H), 1.29 (s, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 465.

[0696] 화합물 76:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.38 (br. s., 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.29-7.39 (m, 1 H), 6.73-6.84 (m, 2 H), 4.56-4.69 (m, 2 H), 4.24-4.44 (m, 2 H), 3.65 (s, 1 H), 3.32-3.43 (m, 4 H), 3.18-3.30 (m, 4 H), 1.69-1.80 (m, 1 H), 1.53-1.66 (m, 3 H), 1.33 (s, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 465.

[0697] 화합물 77:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.42 (br. s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.31-7.40 (m, 1 H), 6.74-6.86 (m, 2 H), 4.56-4.71 (m, 2 H), 4.25-4.47 (m, 2 H), 3.66 (s, 1 H), 3.35-3.44 (m, 4 H), 3.21-3.31 (m, 4 H), 1.72-1.83 (m, 1 H), 1.54-1.69 (m, 3 H), 1.35 (s, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 465.

[0698] 화합물 78:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.48 (br. s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.24-7.31 (m, 2 H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.64-4.78 (m, 2 H), 4.26-4.45 (m, 2 H), 3.65 (s, 1 H), 3.32-3.47 (m, 8 H), 1.87-1.94 (m, 2 H), 1.60-1.70 (m, 1 H), 1.47-1.58 (m, 1 H), 1.29 (s, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 481.

[0699] 화합물 79:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.48 (br. s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.23-7.32 (m, 2 H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.64-4.77 (m, 2 H), 4.26-4.45 (m, 2 H), 3.65 (s, 1 H), 3.30-3.49 (m, 8 H), 1.84-1.96 (m, 2 H), 1.60-1.71 (m, 1 H), 1.48-1.59 (m, 1 H), 1.28 (s, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 481.

- [0700] 화합물 80:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.47 (br. s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.24-7.31 (m, 2 H), 7.02 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 4.65-4.77 (m, 2 H), 4.29-4.44 (m, 2 H), 3.66 (s, 1 H), 3.35-3.43 (m, 4 H), 3.22-3.31 (m, 4 H), 1.72-1.82 (m, 1 H), 1.54-1.67 (m, 3 H), 1.35 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 481.
- [0701] 화합물 81:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.48 (br. s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.23-7.31 (m, 2 H), 7.02 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 4.65-4.77 (m, 2 H), 4.29-4.45 (m, 2 H), 3.66 (s, 1 H), 3.34-3.45 (m, 4 H), 3.21-3.31 (m, 4 H), 1.72-1.82 (m, 1 H), 1.54-1.68 (m, 3 H), 1.35 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 481.
- [0702] 화합물 82:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.31 (br. s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.14-7.23 (m, 1 H), 6.86 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 4.64-4.77 (m, 2 H), 4.25-4.40 (m, 2 H), 3.63 (s, 1 H), 3.28-3.46 (m, 8 H), 1.81-1.93 (m, 2 H), 1.58-1.67 (m, 1 H), 1.46-1.55 (m, 1 H), 1.26 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 465.
- [0703] 화합물 83:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.32 (br. s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.16-7.23 (m, 1 H), 6.86 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 4.63-4.77 (m, 2 H), 4.34-4.41 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 3.63 (s, 1 H), 3.31-3.44 (m, 8 H), 1.84-1.92 (m, 2 H), 1.58-1.67 (m, 1 H), 1.46-1.56 (m, 1 H), 1.26 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 465.
- [0704] 화합물 84:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.32 (br. s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.17-7.24 (m, 1 H), 6.87 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 4.65-4.79 (m, 2 H), 4.36-4.42 (m, 1 H), 4.25-4.33 (m, 1 H), 3.65 (s, 1 H), 3.33-3.43 (m, 4 H), 3.19-3.30 (m, 4 H), 1.71-1.81 (m, 1 H), 1.53-1.67 (m, 3 H), 1.34 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 465.
- [0705] 화합물 85:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.35 (br. s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.16-7.25 (m, 1 H), 6.87 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 4.65-4.79 (m, 2 H), 4.36-4.43 (m, 1 H), 4.25-4.34 (m, 1 H), 3.65 (s, 1 H), 3.34-3.43 (m, 4 H), 3.20-3.30 (m, 4 H), 1.70-1.81 (m, 1 H), 1.54-1.66 (m, 3 H), 1.34 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 465.
- [0706] 화합물 86:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.38 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 6.99-7.12 (m, 2 H), 4.64-4.76 (m, 2 H), 4.36-4.44 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 3.63 (s, 1 H), 3.30-3.47 (m, 8 H), 1.87-1.93 (m, 2 H), 1.60-1.68 (m, 1 H), 1.47-1.57 (m, 1 H), 1.28 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 447.
- [0707] 화합물 87:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.40 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.00-7.11 (m, 2 H), 4.64-4.76 (m, 2 H), 4.36-4.44 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 3.63 (s, 1 H), 3.32-3.47 (m, 8 H), 1.85-1.95 (m, 2 H), 1.60-1.70 (m, 1 H), 1.47-1.57 (m, 1 H), 1.27 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 447.
- [0708] 화합물 88:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.37 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.36 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.16-7.23 (m, 1 H), 6.98-7.10 (m, 2 H), 4.63-4.74 (m, 2 H), 4.26-4.42 (m, 2 H), 3.64 (s, 1 H), 3.33-3.43 (m, 4 H), 3.19-3.30 (m, 4 H), 1.72-1.79 (m, 1 H), 1.54-1.66 (m, 3 H), 1.33 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 447.
- [0709] 화합물 89:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.36 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.36 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.16-7.23 (m, 1 H), 6.98-7.09 (m, 2 H), 4.63-4.74 (m, 2 H), 4.26-4.40 (m, 2 H), 3.63 (s, 1 H), 3.32-3.42 (m, 4 H), 3.20-3.29 (m, 4 H), 1.72-1.78 (m, 1 H), 1.54-1.64 (m, 3 H), 1.33 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 447.
- [0710] 화합물 90:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.29 (br. s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 6.63 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 4.56-4.72 (m, 2 H), 4.23-4.39 (m, 2 H), 3.63 (s, 1 H), 3.27-3.46 (m, 8 H), 1.83-1.93 (m, 2 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.44-1.55 (m, 1 H), 1.26 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 483.

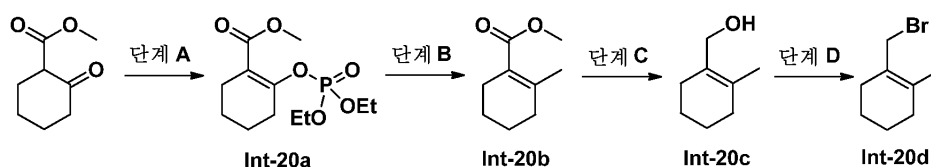
[0711] 화합물 91:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.29 (br. s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 6.63 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 4.57-4.72 (m, 2 H), 4.24-4.38 (m, 2 H), 3.63 (s, 1 H), 3.25-3.47 (m, 8 H), 1.84-1.93 (m, 2 H), 1.58-1.67 (m, 1 H), 1.45-1.55 (m, 1 H), 1.26 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 483.

[0712] 화합물 92:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.27 (br. s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 6.59 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 4.54-4.67 (m, 2 H), 4.30-4.36 (m, 1 H), 4.18-4.25 (m, 1 H), 3.59 (s, 1 H), 3.28-3.36 (m, 4 H), 3.15-3.23 (m, 4 H), 1.66-1.74 (m, 1 H), 1.49-1.59 (m, 3 H), 1.28 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 483.

[0713] 화합물 93:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.20 (br. s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 6.64 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 4.59-4.73 (m, 2 H), 4.23-4.46 (m, 2 H), 3.64 (s, 1 H), 3.33-3.41 (m, 4 H), 3.19-3.28 (m, 4 H), 1.66-1.74 (m, 1 H), 1.49-1.59 (m, 3 H), 1.32 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 483.

[0714] 실시예 35

[0715] 화합물 Int-20d의 제조



[0716]

[0717] 단계 A- 화합물 Int-20a의 합성

[0718] 0℃에서 THF 90 mL 중 수소화나트륨 (광유 중 60wt%) (2.56 g, 64.00 mmol)의 혼합물에 THF 50 mL 중 메틸 2-옥소시클로헥산카복실레이트 (5.00 g, 32.00 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 디에틸 포스포로시아나테이트 (4.91 mL, 32.3 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 수용액 200 mL로 천천히 켄칭하였다. 수층을 2x150 mL EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켜 실질적으로 순수한 포스포노 에스테르 유도체 화합물 Int-20a를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.17-4.23 (m, 4 H); 3.72 (s, 3 H); 2.45-2.48 (m, 2 H); 2.35-2.37 (m, 2 H); 1.70-1.74 (m, 2 H); 1.62-1.64 (m, 2 H); 1.35-1.37 (m, 6 H).

[0719] 단계 B- 화합물 Int-20b의 합성

[0720] 500 mL 둥근 병 플라스크에서, 메틸리튬 (40.6 mL, 65.0 mmol)을 에테르 180 mL 중 아이오딘화구리 (I) (4.95 g, 26.0 mmol)의 현탁액에 0℃에서 적가하였다. 생성된 용액을 -40℃로 즉시 냉각시키고, 10 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  중 화합물 Int-20a (7.6 g, 26.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 밤새 실온으로 천천히 가온하였다. 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL)을 첨가하여 반응물을 천천히 켄칭하였다. 여과에 이어서 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 10% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-20b를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.73 (s, 3 H); 2.25-2.28 (m, 2 H); 2.11-2.14 (m, 2 H); 2.00 (s, 3 H); 1.61-1.62 (m, 4 H).

[0721] 단계 C- 화합물 Int-20c의 합성

[0722] 디클로로메탄 중 1 M 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (20.75 mL, 20.75 mmol)를 -78℃로 냉각시킨  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 mL 중 화합물 Int-20b (1.6 g, 10.38 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 1.5시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에 10 mL MeOH에 이어서 10 mL 포화  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 상기 혼합물에  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 를 첨가하였다. 이를 셀라이트를 통해 여과하고, 케이크를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50 mL로 세척하였다. 합한 유기 상을 농축시켜 실질적으로 순수한 화합물 Int-20c를 무색 오일로서 수득

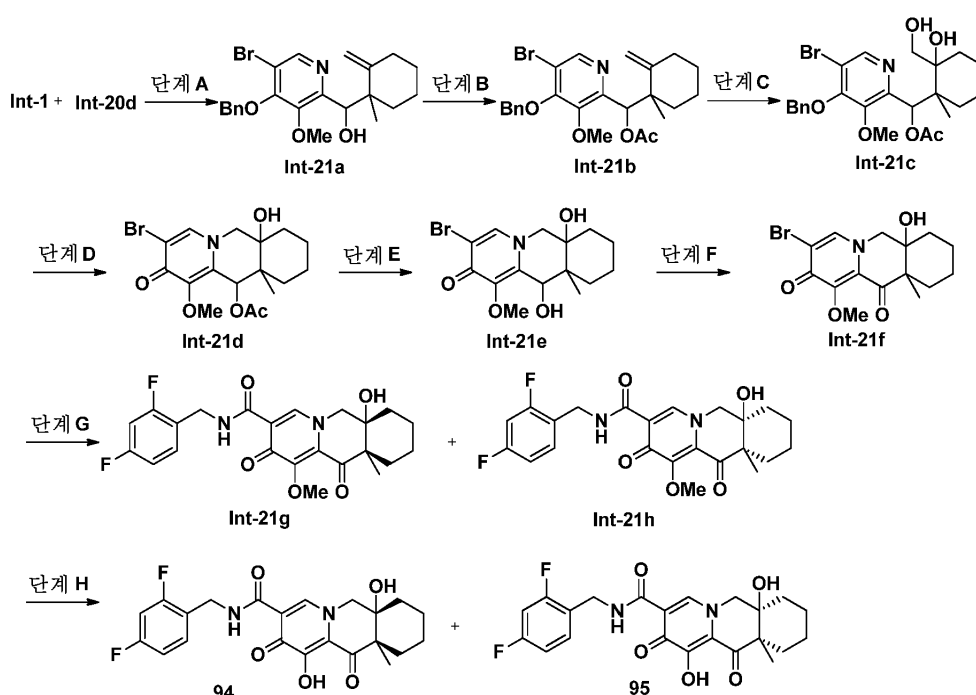
하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.13 (s, 2 H); 2.11–2.13 (m, 2 H); 1.98–2.00 (m, 2 H); 1.72 (s, 3 H); 1.62–1.67 (m, 4 H).

[0723] 단계 D- 화합물 Int-20d의 합성

[0724] 50 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  중 화합물 Int-20c의 용액에  $0^\circ\text{C}$ 에서 트리브로모포스핀 (0.452 mL, 4.75 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 밤새 천천히 가온하였다. 이를  $0^\circ\text{C}$ 에서 100 mL 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 켄칭하였다. 수층을 2x100 mL  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 화합물 Int-20d를 무색 오일로서 농축시켰다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.05 (s, 2 H); 2.14–2.15 (m, 2 H); 2.01–2.03 (m, 2 H); 1.74 (s, 3 H); 1.60–1.67 (m, 4 H).

[0725] 실시예 36

[0726] 화합물 94 및 95의 제조



[0727]

[0728] 단계 A- 화합물 Int-21a의 합성

[0729] DMF 15 mL 중 아이오딘화나트륨 (1.331 g, 8.88 mmol) 및 화합물 Int-20d (1.550 g, 8.19 mmol)의 혼합물에 인듐 분말 (3.92 g, 34.1 mmol)을 첨가하였다. 이를 실온에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 화합물 Int-1 (2.2 g, 6.83 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안, 이어서  $50^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를  $\text{EtOAc}$  100 mL로 희석하고, 여과하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 유기 용매를 진공 하에 제거하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 20%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-21a를 무색 오일로서 수득하였다.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 431.11; 실측치: 432.00 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0730] 단계 B- 화합물 Int-21b의 합성

[0731] 아세트산 무수물 (10 mL, 106 mmol) 중 화합물 Int-21a (2.10 g, 4.86 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (2.45 g, 24.29 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.30 g, 2.429 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 20%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-21b를 무색 발포체로서 수득하였다.  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrNO}_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 473.12; 실측치: 474.03 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

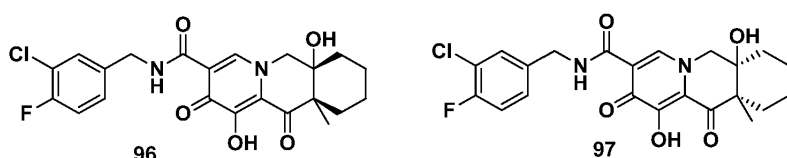
- [0732] 단계 C- 화합물 Int-21c의 합성
- [0733] THF 35 mL / H<sub>2</sub>O 9 mL 중 화합물 Int-21b (2.10 g, 4.43 mmol)의 용액에 t-BuOH 중 사산화오스름 (4.50 mL, 0.443 mmol) 및 4-메틸모르폴린 4-옥시드 (1.56 g, 13.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반 되도록 하였다. 이를 EtOAc 100 mL로 희석한 다음, 3 g 메타티오아황산나트륨 고체를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 60% EtOAc / 헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-21c를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>6</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 507.13; 실측치: 508.02 (M+1)<sup>+</sup>.
- [0734] 단계 D- 화합물 Int-21d의 합성
- [0735] 12 mL 피리딘 중 화합물 Int-21c (1.9 g, 3.74 mmol)의 교반 용액에 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (1.07 g, 5.61 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하고, 이어서 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물에 5 mL MeOH를 첨가하고, 농축시켜 대부분의 피리딘을 제거하였다. 생성된 잔류물을 10% MeOH/DCM으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-21d를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 399.07; 실측치: 400.03 (M+1)<sup>+</sup>.
- [0736] 단계 E- 화합물 Int-21e의 합성
- [0737] MeOH 6 mL 중 화합물 Int-21d (0.22 g, 0.550 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (380 mg, 2.75 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 대부분의 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물에 10% mL MeOH / 디클로로메탄 10 mL를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 모액을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 10% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-21e를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 357.06; 실측치: 357.98 (M+1)<sup>+</sup>.
- [0738] 단계 F- 화합물 Int-21f의 합성
- [0739] 디클로로메탄 20 mL 중 화합물 Int-21e (0.70 g, 1.95 mmol)의 교반 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디네이트 (1.32 g, 3.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에 H<sub>2</sub>O 1 mL를 첨가하고, 침전물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물에 DMSO 2 mL를 첨가하였다. 혼합물을 5% ACN/H<sub>2</sub>O에서 100% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 함유)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (150 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-21f를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 355.04; 실측치: 356.02 (M+1)<sup>+</sup>.
- [0740] 단계 G- 화합물 Int-21g 및 Int-21h의 합성
- [0741] DMSO 12 mL 중 화합물 Int-21f (0.50 g, 1.404 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.54 g, 4.21 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (0.30 g, 2.105 mmol) 및 (옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀) (0.15 mg, 0.281 mmol)의 혼합물에 디아세톡시팔라듐 (63.0 mg, 0.281 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 CO를 통해 20분 동안 CO 풍선으로 실온에서 플러싱하고, 이어서 80℃에서 CO 풍선 하에 2시간 동안 가열 하였다. 반응물을 냉각시키고, 5% ACN/H<sub>2</sub>O-100% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 함유)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (150 g)을 사용하여 직접 정제하여 목적 생성물을 그의 라세미 혼합물로서 수득하였다. 이어서, 거울상이성질체를 50% MeOH/CO<sub>2</sub>로 70 mL/분으로 용리시키면서 키랄 AD 칼럼 (30x250 mm)에 의해 분리하여 화합물 Int-21g 및 화합물 Int-21h를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 446.17; 실측치: 446.99 (M+1)<sup>+</sup>.
- [0742] 단계 H- 화합물 94 및 95의 합성
- [0743] DMF 3 mL 중 화합물 Int-21g (0.13 g, 0.291 mmol)의 교반 용액에 염화리튬 (0.25 g, 5.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 냉각시키고, 0.2 mL H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 혼합물을 5% ACN/H<sub>2</sub>O에서 100% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 포함)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (40 g)에 의해 직접 정

제하였다. 분획을 수집하고, 동결건조기로 건조시켜 화합물 94 (0.11g, 0.250 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.46 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 7.33-7.37 (m, 1 H); 6.81-6.86 (m, 2 H); 4.63 (d, 2 H); 4.21-4.33 (2 H); 1.52-2.01 (8 H); 1.39 (s, 3 H).  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 432.15; 실측치: 433.06 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0744] 화합물 95를, 실시예 36의 단계 H에 기재된 방법을 사용하여, 화합물 Int-21g를 화합물 Int-21h로 대체하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.47 (s, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 7.35-7.38 (m, 1 H); 6.81-6.86 (m, 2 H); 4.65 (d, 2 H); 4.21-4.33 (2 H); 1.52-2.03 (8 H); 1.39 (s, 3 H).  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 432.15; 실측치: 433.06 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0745] 실시예 37

[0746] 화합물 96, 및 97의 제조



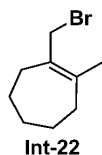
[0747]

[0748] 화합물 96을, 실시예 36의 단계 G 내지 단계 H에 기재된 방법을 사용하고, 단계 G에서 화합물 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민을 (3-클로로-4-플루오로페닐)메탄아민으로 대체하여 제조하였다. 입체이성질체 혼합물을 단계 G에서 키랄 AD 칼럼 대신 키랄 OD 칼럼에 의해 분리하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.52 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 7.38 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H); 7.22 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H); 7.10 (dd,  $J$  = 6.8, 1.6 Hz, 1 H); 4.55-4.62 (m, 2 H); 4.18-4.32 (2 H); 2.02-2.03 (m, 2 H); 1.51-1.84 (6 H); 1.40 (s, 3 H).  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 448.87; 실측치: 449.05 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0749] 화합물 97을 화합물 96에 기재된 본질적으로 동일한 방법에 의해 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.52 (s, 1 H); 8.44 (s, 1 H); 7.39 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H); 7.22 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H); 7.10 (dd,  $J$  = 6.8, 1.6 Hz, 1 H); 4.54-4.60 (m, 2 H); 4.18-4.32 (2 H); 2.02-2.03 (m, 2 H); 1.51-1.84 (6 H); 1.40 (s, 3 H).  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 448.87; 실측치: 449.05 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0750] 실시예 38

[0751] 화합물 Int-22의 제조



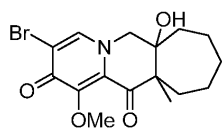
[0752]

[0753] 화합물 Int-22를, 실시예 35의 단계 A 내지 단계 D에 기재된 방법을 사용하여, 단계 A에서 메틸 2-옥소시클로헥산카르복실레이트를 메틸 2-옥소시클로헥탄카르복실레이트로 대체하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.10 (s, 2 H); 2.28-2.29 (m, 2 H); 2.19-2.21 (m, 2 H); 1.82 (s, 3 H); 1.72-1.77 (m, 2 H); 1.54-1.58 (m, 2 H); 1.46-1.50 (m, 2 H).

[0754] 실시예 39



[0755] 화합물 Int-23의 제조



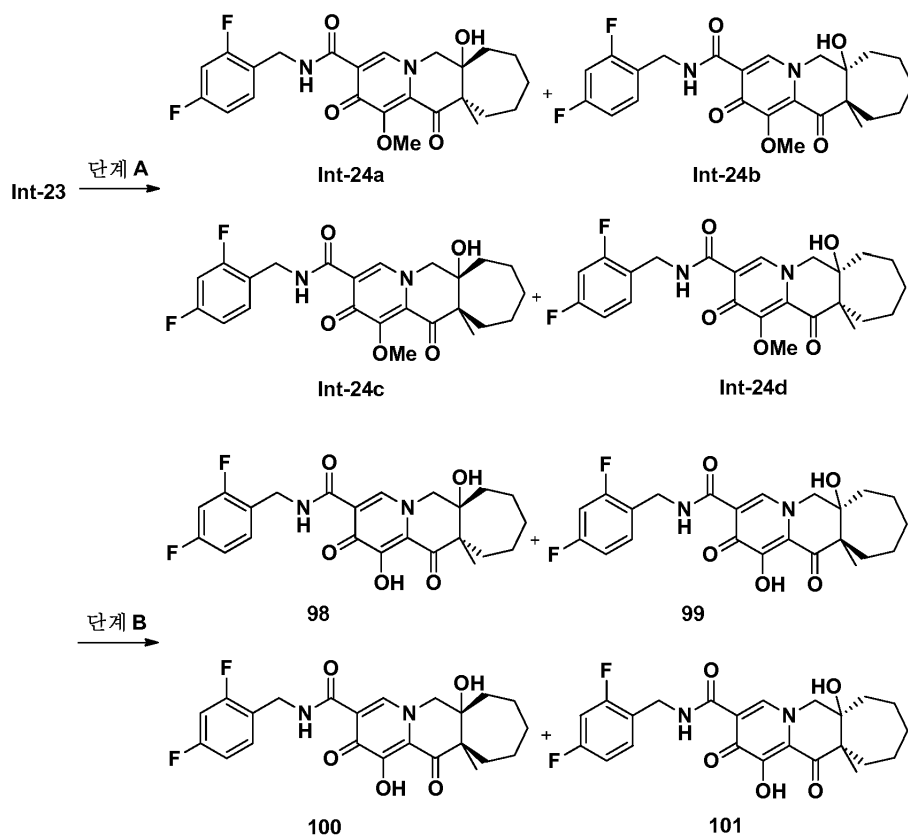
Int-23

[0756]

[0757] 화합물 Int-23을, 실시예 36의 단계 A 내지 단계 F에 기재된 방법을 사용하여, 단계 A에서 Int-20d를 화합물 Int-22로 대체하여 제조하였다.  $C_{16}H_{21}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 369.06; 실측치: 370.95 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0758] 실시예 40

[0759] 화합물 98-101의 제조



[0760]

[0761] 단계 A- 화합물 Int-24a, Int-24b, Int-24c 및 Int-24d의 합성

[0762] DMSO 3 mL 중 화합물 Int-23 (0.12 g, 0.32 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.13 g, 0.97mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (0.07 g, 0.48 mmol) 및 (옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀) (0.03 mg, 0.05 mmol)의 혼합물에 디아세톡시팔라듐 (11.0 mg, 0.049 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 CO를 통해 20분 동안 CO 풍선을 사용하여 실온에서 플러싱하고, 이어서 80℃에서 CO 풍선 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 5% ACN/H<sub>2</sub>O에서 100% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 포함)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (40 g)을 사용하여 직접 정제하여 입체이성질체 혼합물 (104 mg, 0.226 mmol)을 황색 고체로서 수득하였다. 이어서, 입체이성질체 혼합물을 30% MeOH/CO<sub>2</sub>로 70 mL/분으로 용리시키면서 키랄 IC 칼럼 (30x250 mm)에 의해 분리하여 화합물 Int-24a, 화합물 Int-24b, 화합물 Int-24c, 화합물 Int-24d를 개별적으로 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{24}H_{26}F_2N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 460.18; 실측치: 461.15 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0763] 단계 B- 화합물 98-101의 합성

[0764] DMF 3 mL 중 화합물 Int-24a (15.0 mg, 0.032 mmol)의 교반 용액에 염화리튬 (0.27 g, 6.52 mmol)을 첨가하였

다. 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 냉각시키고, 0.2 mL H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 혼합물을 5% ACN / H<sub>2</sub>O에서 100% ACN / H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 포함)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (40 g)에 의해 직접 정제하였다. 분획을 수집하고, 동결건조기로 건조시켜 화합물 98을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.49 (s, 1 H); 8.69 (s, 1 H); 7.35-7.38 (m, 1 H); 6.83-6.87 (m, 2 H); 4.54-4.59 (m, 2 H); 3.86 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 3.77 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 2.34-2.37 (m, 2 H); 2.13-2.19 (m, 2 H); 1.53-1.90 (6 H); 1.46 (s, 3 H). C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 446.44; 실측치: 446.99 (M+1)<sup>+</sup>.

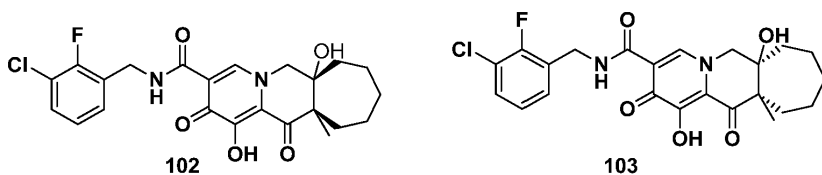
[0765] 화합물 99를, 실시예 40의 단계 B에 기재된 방법을 사용하여, 화합물 Int-24a를 화합물 Int-24b로 대체하여 제조하였다. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 446.44; 실측치: 446.99 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.39 (s, 1 H); 8.79 (s, 1 H); 7.39-7.42 (m, 1 H); 6.81-6.86 (m, 2 H); 4.54-4.62 (m, 2 H); 3.88 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 3.87 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 2.34-2.39 (m, 2 H); 2.15-2.19 (m, 2 H); 1.53-1.90 (6 H); 1.45 (s, 3 H).

[0766] 화합물 100을, 실시예 40의 단계 B에 기재된 방법을 사용하여, 화합물 Int-24a를 화합물 Int-24c로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.51 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.33-7.37 (m, 1 H); 6.81-6.84 (m, 2 H); 4.63-4.65 (m, 2 H); 4.48 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 4.16 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 2.24-2.27 (m, 1 H); 2.03-2.11 (m, 2 H); 1.49-1.82 (7 H); 1.44 (s, 3 H). C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 446.44; 실측치: 446.99 (M+1)<sup>+</sup>.

[0767] 화합물 101을, 실시예 40의 단계 B에 기재된 방법을 사용하여, 화합물 Int-24a를 화합물 Int-24d로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.45 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.30-7.33 (m, 1 H); 6.82-6.84 (m, 2 H); 4.61-4.63 (m, 2 H); 4.48 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 4.16 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 2.24-2.27 (m, 1 H); 2.03-2.11 (m, 2 H); 1.49-1.82 (7 H); 1.44 (s, 3 H). C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 446.44; 실측치: 446.99 (M+1)<sup>+</sup>.

[0768] 실시예 41

[0769] 화합물 102, 103의 제조



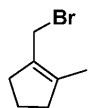
[0770]

[0771] 화합물 102를, 실시예 40의 단계 A 내지 단계 B에 기재된 방법을 사용하여, 단계 A에서 화합물 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민을 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민으로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.55 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 7.32 (m, 1 H); 7.22 (m, 1 H); 7.05 (m, 1H); 4.65 (m, 2 H); 4.51 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 4.37 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 3.05 (m, 1 H); 1.28-2.18 (9 H); 1.43 (s, 3 H). C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 462.14; 실측치: 462.79 (M+1)<sup>+</sup>.

[0772] 화합물 103을, 실시예 40의 단계 A 내지 단계 B에 기재된 방법을 사용하여, 단계 A에서 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민을 (3-클로로-2-플루오로페닐)메탄아민으로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.45 (s, 1 H); 7.38 (m, 1 H); 7.34 (m, 1 H); 7.12 (m, 1H); 4.68 (m, 2 H); 4.51 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 4.18 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 1.59-2.20 (10 H); 1.40 (s, 3 H). C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 462.14; 실측치: 462.79 (M+1)<sup>+</sup>.

[0773] 실시예 42

[0774] 화합물 Int-25의 제조



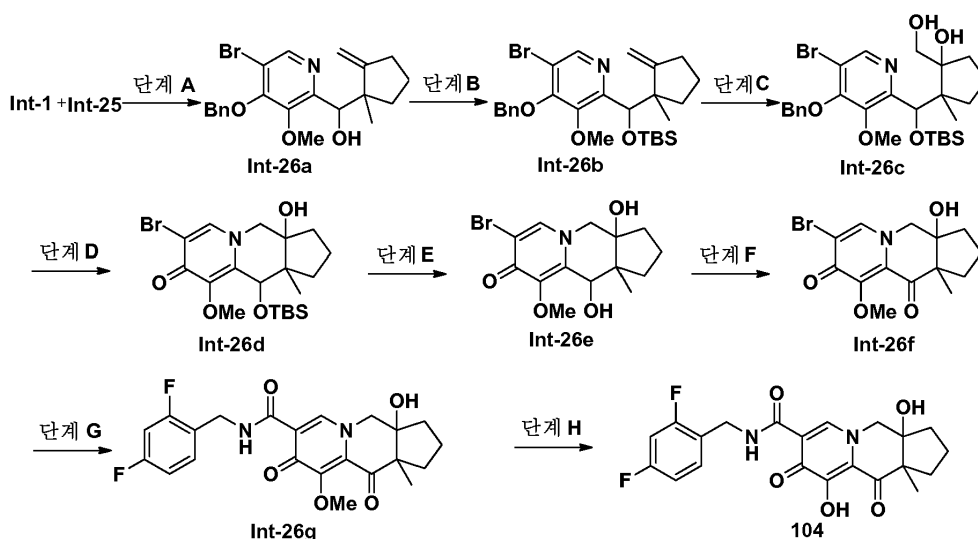
Int-25

[0775]

[0776] 화합물 Int-25를, 실시예 35의 단계 A 내지 단계 D 에 기재된 방법을 사용하여, 단계 A에서 메틸 2-옥소시클로펜탄카르복실레이트를 메틸 2-옥소시클로헥산카르복실레이트로 대체하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.12 (s, 2 H); 2.48-2.51 (m, 2 H); 2.35-2.38 (m, 2 H); 1.83-1.88 (m, 2 H); 1.73 (s, 3 H).

[0777] 실시예 43

[0778] 화합물 104의 제조



[0779]

[0780] 단계 A- 화합물 Int-26a의 합성

[0781] DMF 10 mL 중 아이오딘화나트륨 (0.907 g, 6.05 mmol) 및 화합물 Int-25 (1.06 g, 6.05 mmol)의 혼합물에 인듐 (2.67 g, 23.28 mmol)을 첨가하였다. 이를 실온에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 화합물 Int-1 (1.5 g, 4.66 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안, 이어서 50℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 100 mL EtOAc로 희석하고, 여과하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 유기 용매를 진공 하에 제거하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 20% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-26a를 무색 오일로서 수득하였다.  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 417.09; 실측치: 417.93 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0782] 단계 B- 화합물 Int-26b의 합성

[0783] DMF 6 mL 중 화합물 Int-26a (1.30 g, 3.11 mmol)의 용액에 tert-부틸클로로디메틸실란 (0.94 g, 6.22 mmol) 및 이미다졸 (0.64 g, 9.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 교반되도록 하였다. 여기에 EtOAc 50 mL를 첨가하였다. 유기 상을  $\text{H}_2\text{O}$  및 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 5% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-26b를 무색 오일로서 수득하였다.  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{BrNO}_3\text{Si}$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 531.18; 실측치: 532.03 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0784] 단계 C- 화합물 Int-26c의 합성

[0785] THF 21 mL 및 물 5 mL 중 화합물 Int-26b (1.40 g, 2.63 mmol)의 용액에 사산화오스뮴 (1.67 mL, 0.263 mmol)

및 4-메틸모르폴린 4-옥시드 (0.92 g, 7.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 여기에 20 mL EtOAc를 첨가하였다. 유기 상에 메타티오아황산나트륨 고체 2 g를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 30% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-26c를 담녹색 오일로서 수득하였다.  $C_{27}H_{40}BrNO_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 565.19; 실측치: 566.04 (M+1)<sup>+</sup>.

[0786] 단계 D- 화합물 Int-26d의 합성

[0787] 피리딘 4 mL 중 화합물 Int-26c (0.50 g, 0.88 mmol)의 교반 용액에 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.22 g, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하고, 이어서 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물에 5 mL MeOH를 첨가하고, 농축시켜 대부분의 피리딘을 제거하였다. 생성된 잔류물을 5% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-26d를 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{20}H_{32}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 457.13; 실측치: 457.98 (M+1)<sup>+</sup>.

[0788] 단계 E- 화합물 Int-26e의 합성

[0789] 실온에서 THF 2 mL 중 화합물 Int-26d (0.12 g, 0.26 mmol)의 용액에 THF 중 1 N 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (0.52 mL, 0.524 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 10% MeOH / 디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-26e를 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{14}H_{18}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 343.03; 실측치: 344.01 (M+1)<sup>+</sup>.

[0790] 단계 F- 화합물 Int-26f의 합성

[0791] 디클로로메탄 3 mL 중 화합물 Int-26e (86 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 데스-마르틴 피아이오디네이트 (0.15 g, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에 1 mL H<sub>2</sub>O를 첨가하고, 침전물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물에 2 mL DMSO를 첨가하였다. 혼합물을 5% ACN/H<sub>2</sub>O에서 100% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 포함)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-26f를 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{14}H_{16}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 341.03; 실측치: 341.97 (M+1)<sup>+</sup>.

[0792] 단계 G- 화합물 Int-26g의 합성

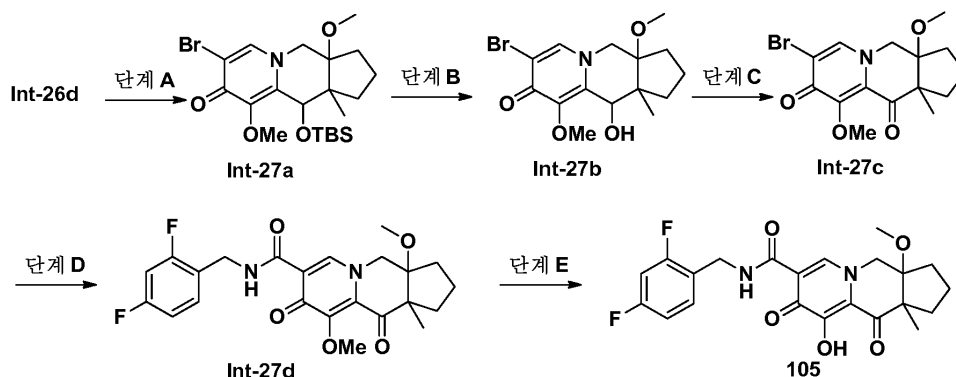
[0793] DMSO 2 mL 중 화합물 Int-26f (12 mg, 0.035 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (14 mg, 0.105 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (7.5 mg, 0.053 mmol) 및 (옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀) (4.7 mg, 0.008 mmol)의 혼합물에 디아세톡시팔라듐 (2.0 mg, 0.008 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 CO를 통해 20분 동안 CO 풍선을 사용하여 실온에서 플러싱하고, 이어서 80℃에서 CO 풍선을 사용하여 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 5% ACN/H<sub>2</sub>O에서 100% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 포함)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (25 g)을 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-26g의 입체이성질체 혼합물을 황색 고체로서 수득하였다.  $C_{22}H_{22}F_2N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 432.15; 실측치: 433.10 (M+1)<sup>+</sup>.

[0794] 단계 H- 화합물 104의 합성

[0795] DMF 1 mL 중 화합물 Int-26g (8.0 mg, 0.019 mmol)의 교반 용액에 염화리튬 (16 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 냉각시키고, 0.2 mL H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 혼합물을 5% ACN/H<sub>2</sub>O에서 100% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 포함)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (40 g)에 의해 직접 정제하였다. 분획을 수집하고, 동결건조기로 건조시켜 화합물 104를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 10.52(m, 1 H); 8.45 (s, 1 H); 7.39-7.44 (m, 1 H); 6.91-6.98 (m, 2 H); 4.59-4.77 (m, 2 H); 4.36 (d, J = 10.8, 1 H); 4.20 (d, J = 10.8, 1 H); 3.30 (s, 3 H); 2.26-2.31 (m, 1 H); 1.83-2.04 (m, 4 H); 1.64-1.69 (m, 1 H); 1.34 (s, 3 H).  $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 418.13; 실측치: 418.98 (M+1)<sup>+</sup>.

[0796] 실시예 44

[0797] 화합물 105의 제조



[0798]

[0799] 단계 A- 화합물 Int-27a의 합성

[0800] 실온에서 THF 2 mL 중 화합물 Int-26d (145 mg, 0.316 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (135 mg, 0.949 mmol)을 첨가하고, 이어서 수소화나트륨 (22.77 mg, 0.949 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 1 mL H<sub>2</sub>O로 킨칭하였다. 이어서, 반응물을 30% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-27a를 담황색 고체로서 수득하였다. C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>BrNO<sub>4</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 471.14; 실측치: 472.28 (M+1)<sup>+</sup>.

[0801] 단계 B- 화합물 Int-27b의 합성

[0802] 실온에서 THF 2 mL 중 화합물 Int-27a (90 mg, 0.19 mmol)의 용액에 THF 중 1 N 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (0.40 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 10% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-27b를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 357.06; 실측치: 358.01 (M+1)<sup>+</sup>.

[0803] 단계 C- 화합물 Int-27c의 합성

[0804] 디클로로메탄 2 mL 중 화합물 Int-27b (60 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 테스-마르틴 피라이오디네이트 (71 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에 H<sub>2</sub>O 1 mL를 첨가하고, 침전물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물에 DMSO 2 mL를 첨가하였다. 혼합물을 5% ACN/H<sub>2</sub>O에서 100% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 포함)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-27c를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 355.04; 실측치: 356.04 (M+1)<sup>+</sup>.

[0805] 단계 D- 화합물 Int-27d의 합성

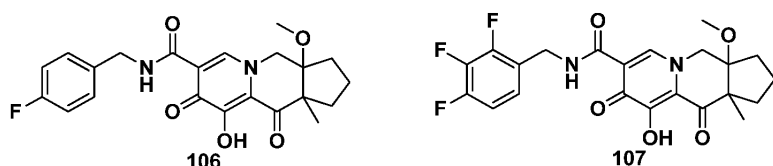
[0806] DMSO 2 mL 중 화합물 Int-27c (20 mg, 0.056 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (21 mg, 0.168 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (12 mg, 0.084 mmol) 및 (옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀) (7.6 mg, 0.014 mmol)의 혼합물에 디아세톡시팔라듐 (3.0 mg, 0.014 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 CO를 통해 20분 동안 CO 풍선을 사용하여 실온에서 플러싱하고, 이어서 80℃에서 CO 풍선 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 5% ACN/H<sub>2</sub>O에서 100% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 포함)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (25 g)을 사용하여 직접 정제하여 화합물 Int-27d의 입체이성질체 혼합물을 황색 고체로서 수득하였다. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 446.17; 실측치: 447.18 (M+1)<sup>+</sup>.

[0807] 단계 E- 화합물 105의 합성

[0808] DMF 1 mL 중 화합물 Int-27d (12.0 mg, 0.027 mmol)의 교반 용액에 염화리튬 (23 mg, 0.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 냉각시키고, H<sub>2</sub>O 0.2 mL를 첨가하였다. 혼합물을 5% ACN/H<sub>2</sub>O에서 100% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 포함)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (40 g)에 의해 직접 정제하였다. 분획을 수집하고, 동결건조기로 건조시켜 화합물 105를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.54 (s, 1 H); 7.43-7.45 (m, 1 H); 6.90-6.97 (m, 2 H); 4.61-4.64 (2 H); 4.34-4.36 (2 H); 3.31 (s, 3 H); 2.26-2.32 (m, 1 H); 2.13-2.19 (m, 1 H); 1.97-2.00 (m, 1 H); 1.84-1.91 (m, 2 H); 1.73-1.79 (m, 1 H); 1.34 (s, 3 H). C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 432.15; 실측치: 433.17 (M+1)<sup>+</sup>.

[0809] 실시예 45

[0810] 화합물 106 및 107의 제조



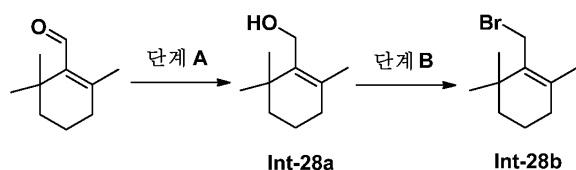
[0811]

[0812] 화합물 106을, 화합물 105에 대한 실시예 44에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 D에서 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민을 (4-플루오로페닐)메탄아민으로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.56 (s, 1 H); 7.36-7.39 (m, 2 H); 7.05-7.08 (m, 2 H); 4.60-4.65 (2 H); 4.31-4.37 (2 H); 3.31 (s, 3 H); 2.26-2.32 (m, 1 H); 2.14-2.20 (m, 1 H); 1.97-2.01 (m, 1 H); 1.84-1.91 (m, 2 H); 1.73-1.79 (m, 1 H); 1.34 (s, 3 H). C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 414.16; 실측치: 415.16 (M+1)<sup>+</sup>.

[0813] 화합물 107을, 화합물 105에 대한 실시예 44에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 D에서 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민을 (2,3,4-트리플루오로페닐)메탄아민으로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.53 (s, 1 H); 7.04-7.21 (m, 2 H); 4.60-4.67 (2 H); 4.33-4.36 (2 H); 3.31 (s, 3 H); 2.26-2.31 (m, 1 H); 2.14-2.20 (m, 1 H); 1.97-2.01 (m, 1 H); 1.84-1.90 (m, 2 H); 1.73-1.79 (m, 1 H); 1.34 (s, 3 H). C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 450.14; 실측치: 450.97 (M+1)<sup>+</sup>.

[0814] 실시예 46

[0815] 화합물 Int-28b의 제조



[0816]

[0817] 단계 A- 화합물 Int-28a의 합성

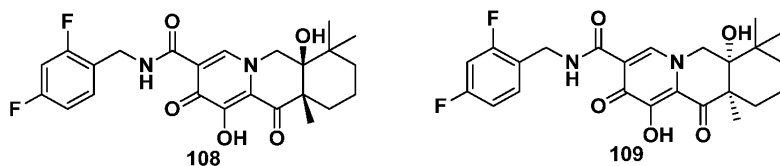
[0818] 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (35.50 mL, 35.50 mmol)를 -40℃로 냉각시킨 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 200 mL 중 2,6,6-트리메틸시클로헥스-1-엔카르브알데히드 (4.50 g, 29.60 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이 온도에서 1.5 시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에 10 mL MeOH에 이어서 포화 로셀 용액 200 mL를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 유기 상을 분리하고, 수층을 2 x EtOAc 50 mL로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 Int-28a를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.15 (s, 2 H); 1.99 (t, J = 4.8 Hz, 2 H); 1.77 (s, 3 H); 1.59-1.64 (m, 2 H); 1.45-1.48 (m, 2 H); 1.06 (s, 6 H).

[0819] 단계 B- 화합물 Int-28b의 합성

[0820] Et<sub>2</sub>O 200 mL 중 화합물 Int-28a (3.70 g, 23.99 mmol)의 용액에 0℃에서 트리브로모포스핀 (1.14 mL, 11.99 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 천천히 실온으로 밤새 가온하였다. 이를 0℃에서 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 200 mL로 켄칭하였다. 수층을 2x200 mL Et<sub>2</sub>O로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 무색 오일로서의 화합물 Int-28b로 농축시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.11 (s, 2 H); 2.05 (t, J = 4.8 Hz, 2 H); 1.77 (s, 3 H); 1.57-1.64 (m, 2 H); 1.45-1.49 (m, 2 H); 1.13 (s, 6 H).

[0821] 실시예 47

[0822] 화합물 108 및 109의 제조



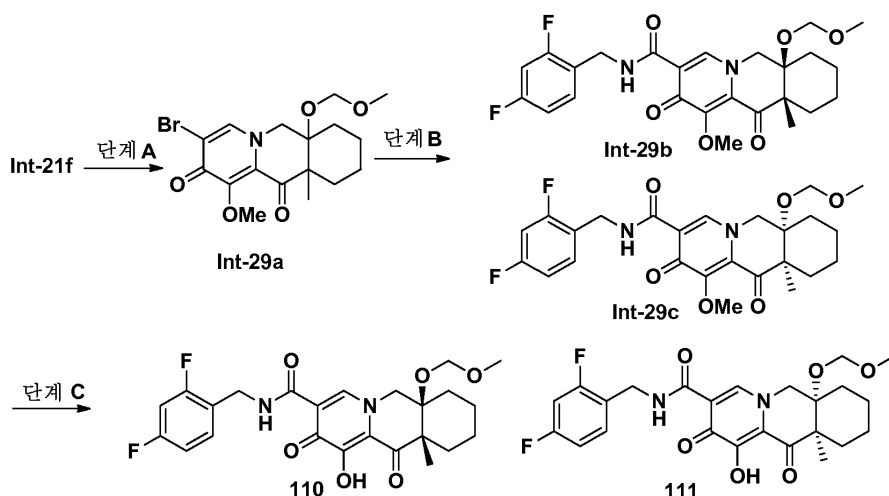
[0823]

[0824] 화합물 108을, 화합물 94에 대한 실시예 36에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 A에서 화합물 Int-20d를 화합물 Int-28b로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.51 (s, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 7.36-7.41 (m, 1 H); 6.81-6.87 (m, 2 H); 4.64-4.73 (m, 2 H); 4.37 (d, J = 10.4, 1 H); 4.23 (d, J = 10.4, 1 H); 2.32-2.34 (m, 1 H); 1.57-1.72 (m, 3 H); 1.37 (s, 3 H); 1.29-1.34 (m, 2 H); 1.24 (s, 3 H); 0.73 (s, 3 H). C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 460.18; 실측치: 461.18 (M+1)<sup>+</sup>.

[0825] 화합물 109를, 화합물 95에 대한 실시예 36에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 A에서 화합물 Int-20d를 화합물 Int-28b로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.46 (s, 1 H); 8.49 (s, 1 H); 7.37-7.40 (m, 1 H); 6.84-6.89 (m, 2 H); 4.66-4.69 (m, 2 H); 4.34 (d, J = 10.4, 1 H); 4.22 (d, J = 10.4, 1 H); 2.33-2.35 (m, 1 H); 1.61-1.72 (m, 3 H); 1.37 (s, 3 H); 1.29-1.34 (m, 2 H); 1.14 (s, 3 H); 0.73 (s, 3 H). C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 460.18; 실측치: 461.18 (M+1)<sup>+</sup>.

[0826] 실시예 48

[0827] 화합물 110 및 111의 제조



[0828]

[0829] 단계 A- 화합물 Int-29a의 합성

[0830] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 mL 중 화합물 Int-21f (70 mg, 0.197 mmol)의 교반 용액에 클로로(메톡시)메탄 (15.82 mg, 0.197



mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (25.4 mg, 0.197 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (24.01 mg, 0.197 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물에 DMSO 2 mL를 첨가하였다. 이를 12분 동안 10% ACN(0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O에서 90% ACN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O로 용리시키면서 길슨을 사용하여 정제하여 화합물 Int-29a를 담황색 고체로서 수득하였다. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 399.07; 실측치: 400.07 (M+1)<sup>+</sup>.

[0831] 단계 B- 화합물 Int-29b 및 Int-29c의 합성

[0832] DMSO 2 mL 중 화합물 Int-29a (50 mg, 0.125 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (48.4 mg, 0.375 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (26.8 mg, 0.187 mmol) 및 (옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀) (10.09 mg, 0.019 mmol)의 혼합물에 디아세톡시팔라듐 (4.21 mg, 0.019 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 CO를 통해 20분 동안 CO 풍선을 사용하여 실온에서 플러싱하고, 이어서 80℃에서 CO 풍선 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 5% ACN/H<sub>2</sub>O에서 100% ACN /H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 포함)로 용리시키면서 C18 역상 칼럼 (40 g)을 사용하여 직접 정제하여 목적 생성물의 입체이성질체 혼합물을 수득하였으며, 이어서 이를 45% MeOH/CO<sub>2</sub>로 70 mL/분으로 용리시키면서 키랄 AD 칼럼 (30x250 mm)에 의해 분리하여 화합물 Int-29b 및 화합물 Int-29c를 개별적으로 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>25</sub>H<sub>228</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 490.19; 실측치: 491.15 (M+1)<sup>+</sup>.

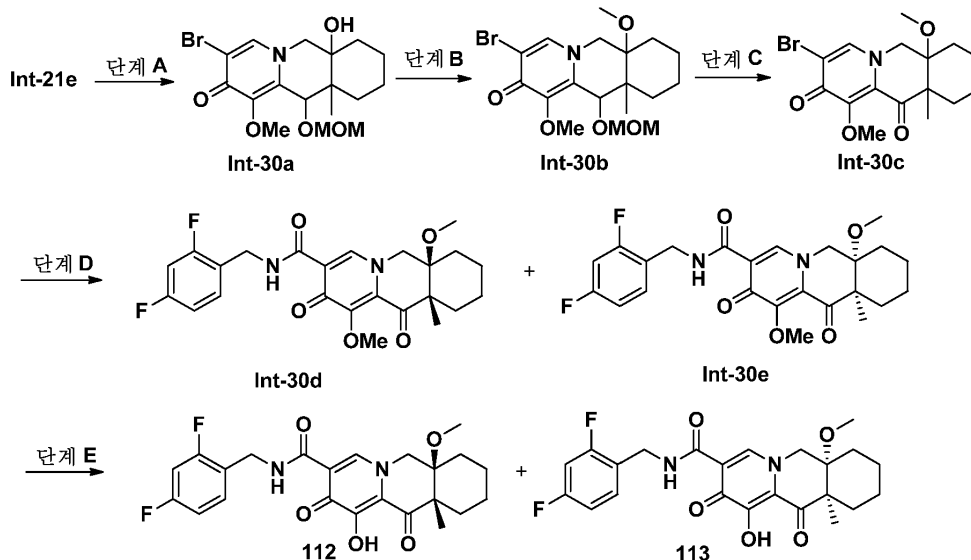
[0833] 단계 C- 화합물 110 및 111의 합성

[0834] 화합물 110을, 화합물 94에 대한 실시예 36에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 H에서 화합물 Int-21g를 화합물 Int-29b로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.48 (s, 1 H); 8.47 (s, 1 H); 7.36-7.40 (m, 1 H); 6.81-6.87 (m, 2 H); 4.98 (d, J = 6.4 Hz, 1 H); 4.64-4.67 (m, 2 H); 4.58 (d, J = 6.4 Hz, 1 H); 4.54 (1 H); 4.35 (d, J = 11.2, 1 H); 3.20 (s, 3 H); 1.66-1.96 (6 H); 1.49-1.51 (2 H); 1.42 (s, 3 H). C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 476.18; 실측치: 477.16 (M+1)<sup>+</sup>.

[0835] 화합물 111을, 화합물 95에 대한 실시예 36에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 H에서 화합물 Int-21h를 화합물 Int-29c로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.46 (s, 1 H); 8.45 (s, 1 H); 7.36-7.40 (m, 1 H); 6.80-6.86 (m, 2 H); 4.97 (d, J = 6.4 Hz, 1 H); 4.64-4.67 (m, 2 H); 4.57 (d, J = 6.4 Hz, 1 H); 4.53 (1 H); 4.35 (d, J = 11.2, 1 H); 3.20 (s, 3 H); 1.66-1.95 (6 H); 1.48-1.49 (2 H); 1.41 (s, 3 H). C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 476.18; 실측치: 477.16 (M+1)<sup>+</sup>.

[0836] 실시예 49

[0837] 화합물 112 및 113의 제조



[0838]

[0839] 단계 A- 화합물 Int-30a의 합성

[0840]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  7 mL 중 화합물 Int-21e (0.25 g, 0.698 mmol)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.45 g, 3.49 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (17.05 mg, 0.140 mmol) 및 클로로(메톡시)메탄 (281 mg, 3.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 냉각시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DMSO 5 mL 중에 용해시키고, 길슨 (10% ACN(0.1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$ - 90% ACN (0.1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$ , 12분)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-30a를 담황색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 401.08; 실측치: 402.07 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0841]

단계 B- 화합물 Int-30b의 합성

[0842]

DMF 2 mL 중 화합물 Int-30a (85 mg, 0.211 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (90 mg, 0.634 mmol)에 이어서 수소화나트륨 (15.21 mg, 0.634 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 0.5 mL로 킨칭하였다. 혼합물을 DMF 3 mL로 희석하고, 길슨 (10% ACN(0.1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$ - 90% ACN (0.1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$ , 12분)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-30b를 담황색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 415.10; 실측치: 415.98 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0843]

단계 C- 화합물 Int-30c의 합성

[0844]

MeOH 2 mL 중 화합물 Int-30b (50 mg, 0.120 mmol)의 교반 용액에 염화수소 (1201  $\mu\text{l}$ , 1.201 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 농축시켰다. 조 생성물에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2 mL에 이어서 테스-마르틴 피라이오디난 (102 mg, 0.240 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 DMSO 3 mL 중에 용해시켰다. 혼합물을 길슨 (10% ACN(0.1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$ - 90% ACN (0.1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$ , 12분)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-30c를 백색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 369.06; 실측치: 370.05 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0845]

단계 D- 화합물 Int-30d 및 Int-30e의 합성

[0846]

화합물 Int-30d 및 화합물 Int-30e를, 실시예 48에 기재된 화합물 Int-29b 및 화합물 Int-29c와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 B에서 화합물 Int-29a를 화합물 Int-30c로 대체하여 제조하였다.  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 460.18; 실측치: 461.08 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

[0847]

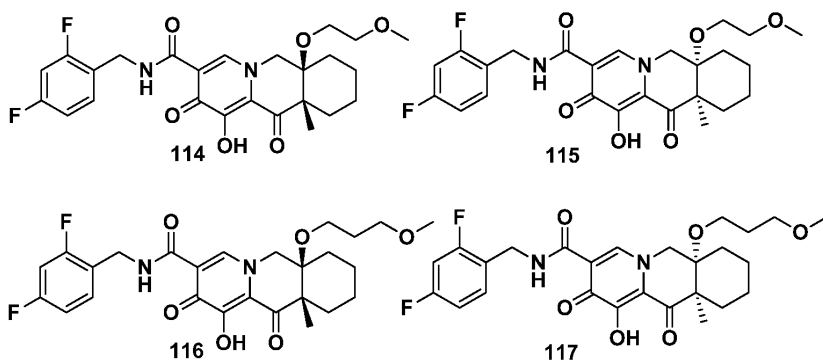
단계 F- 화합물 112 및 113의 합성

[0848] 화합물 112를, 화합물 94에 대한 실시예 36에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 H에서 화합물 Int-21g를 화합물 Int-30d로 대체하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.56 (s, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 7.36-7.40 (m, 1 H); 6.82-6.87 (m, 2 H); 4.64-4.67 (m, 2 H); 4.40 (1 H); 4.25 (d,  $J$  = 10.8, 1 H); 3.26 (s, 3 H); 1.47-1.97 (8 H); 1.37 (s, 3 H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 446.16; 실측치: 447.07 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0849] 화합물 113을, 화합물 95에 대한 실시예 36에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 H에서 화합물 Int-21h를 화합물 Int-30e로 대체하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.56 (s, 1 H); 8.47 (s, 1 H); 7.32-7.40 (m, 1 H); 6.81-6.86 (m, 2 H); 4.67-4.69 (m, 2 H); 4.37 (1 H); 4.22 (d,  $J$  = 10.8, 1 H); 3.27 (s, 3 H); 1.47-1.97 (8 H); 1.37 (s, 3 H).  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 446.16; 실측치: 447.07 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0850] 실시예 50

[0851] 화합물 114-117의 제조



[0852]

[0853] 화합물 114를, 화합물 112에 대한 실시예 49에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 B에서 아이오도메탄을 1-브로모-2-메톡시에탄으로 대체하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.42 (s, 1 H); 8.37(s, 1 H); 7.36-7.40 (m, 1 H); 6.82-6.87 (m, 2 H); 4.67 (d,  $J$  = 4.8, 2 H); 4.35 (1 H); 4.22 (d,  $J$  = 11.2, 1 H); 3.63-3.65 (m, 2 H); 3.49-3.53 (m, 2 H); 3.42 (s, 3 H); 3.28 (s, 3 H); 1.43-1.97 (8 H); 1.39 (s, 3 H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 490.19; 실측치: 491.06 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0854] 화합물 115를, 화합물 113에 대한 실시예 49에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 B에서 아이오도메탄을 1-브로모-2-메톡시에탄으로 대체하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.42 (s, 1 H); 8.39(s, 1 H); 7.34-7.40 (m, 1 H); 6.79-6.86 (m, 2 H); 4.67 (d,  $J$  = 4.4, 2 H); 4.40 (1 H); 4.23 (d,  $J$  = 10.8, 1 H); 3.62-3.66 (m, 2 H); 3.49-3.53 (m, 2 H); 3.42 (s, 3 H); 3.27 (s, 3 H); 1.43-1.97 (8 H); 1.39 (s, 3 H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 490.19; 실측치: 491.06 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

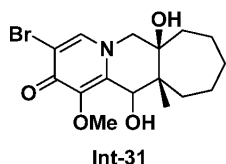
[0855] 화합물 116을, 화합물 112에 대한 실시예 49에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 B에서 아이오도메탄을 1-브로모-3-메톡시프로판으로 대체하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.46 (s, 1 H); 8.44 (s, 1 H); 7.36-7.39 (m, 1 H); 6.81-6.86 (m, 2 H); 4.67 (d,  $J$  = 4.4, 2 H); 4.38 (1 H); 4.22 (d,  $J$  = 10.8, 1 H); 3.58-3.62 (m, 2 H); 3.29-3.41 (4 H); 3.25 (6 H); 1.43-1.97 (8 H); 1.38 (s, 3 H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 504.21; 실측치: 505.11 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0856] 화합물 117을, 화합물 113에 대한 실시예 49에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 B에서 아이오도메탄을 1-브로모-3-메톡시프로판으로 대체하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.46 (s, 1

H); 8.44 (s, 1 H); 7.36-7.41 (m, 1 H); 6.81-6.86 (m, 2 H); 4.67 (d, J = 4.4, 2 H); 4.38 (1 H); 4.22 (d, J = 10.8, 1 H); 3.58-3.62 (m, 2 H); 3.29-3.41 (4 H); 3.25 (6 H); 1.43-1.97 (8 H); 1.38 (s, 3 H).  $C_{25}H_{28}F_2N_2O_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 504.21; 실측치: 505.11 (M+1)<sup>+</sup>.

[0857] 실시예 51

[0858] 화합물 Int-31의 제조

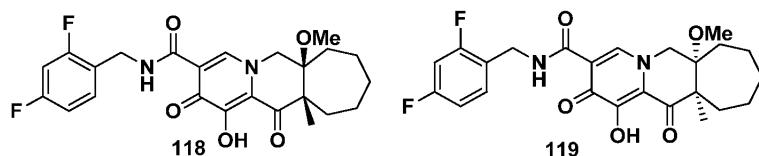


[0859]

[0860] 화합물 Int-31을, 실시예 36의 단계 A 내지 단계 E에 기재된 방법을 사용하여, 및 단계 A에서 화합물 Int-20d를 화합물 Int-22로 대체하여 제조하였다.  $C_{16}H_{22}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 371.06; 실측치: 372.95 (M+1)<sup>+</sup>.

[0861] 실시예 52

[0862] 화합물 118 및 화합물 119의 제조



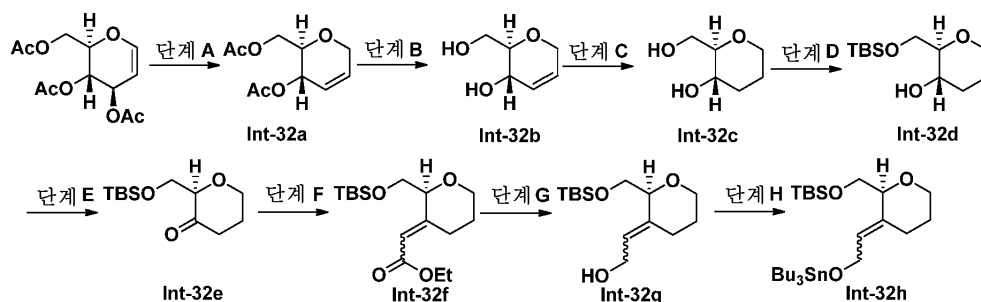
[0863]

[0864] 화합물 118을, 화합물 112에 대한 실시예 49에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 A에서 화합물 Int-21e를 화합물 Int-31로 대체하여 제조하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.60 (s, 1 H); 8.54 (s, 1 H); 7.36-7.40 (m, 1 H); 6.82-6.87 (m, 2 H); 4.65-4.73 (m, 2 H); 4.52 (d, J = 11.2, 1 H); 4.30 (d, J = 10.8, 1 H); 3.17 (s, 3 H); 1.48-2.02 (10 H); 1.43 (s, 3 H).  $C_{24}H_{26}F_2N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 460.18; 실측치: 461.16 (M+1)<sup>+</sup>.

[0865] 화합물 119를, 화합물 113에 대한 실시예 49에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 A에서 화합물 Int-21e를 화합물 Int-31로 대체하여 제조하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.60 (s, 1 H); 8.55 (s, 1 H); 7.36-7.40 (m, 1 H); 6.82-6.87 (m, 2 H); 4.64-4.73 (m, 2 H); 4.52 (d, J = 11.2, 1 H); 4.30 (d, J = 10.8, 1 H); 3.16 (s, 3 H); 1.48-2.02 (10 H); 1.43 (s, 3 H).  $C_{24}H_{26}F_2N_2O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 460.18; 실측치: 461.16 (M+1)<sup>+</sup>.

[0866] 실시예 53

[0867] 화합물 Int-32h의 제조



[0868]

[0869] 단계 A- 화합물 Int-32a의 합성

- [0870]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 mL 중 트리-O-아세틸-D-글루칼 (10.0 g, 36.7 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 트리에틸실란 (5.13 g, 44.1 mmol) 및 삼플루오린화붕소 에타레이트 (5.21 g, 36.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 0.2 N HCl 수용액 100 mL 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  200 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 유기 상을 분리하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 이를 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 40% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-32a를 무색 오일로서 수득하였다.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 214.08; 실측치: 237.07 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0871] 단계 B- 화합물 Int-32b의 합성
- [0872] MeOH 100 mL 중 화합물 Int-32a (6.8 g, 31.7 mmol)의 용액에 소듐 메탄올레이트 (0.686 g, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 이를 농축시켰다. 생성된 잔류물을 80% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-32b를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.81-5.89 (2 H); 4.16-4.24 (3 H); 3.89 (dd, J = 3.2, 5.6 Hz, 1 H); 3.83 (dd, J = 3.2, 5.6 Hz, 1 H); 3.34-3.38 (m, 1 H), 2.67 (2 H).
- [0873] 단계 C- 화합물 Int-32c의 합성
- [0874] MeOH 120 mL 중 화합물 Int-32b (3.5 g, 26.9 mmol)의 용액을 탄소 상 10wt%. 팔라듐 (2.86 g, 2.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을  $\text{H}_2$  풍선 하에 밤새 교반하였다. 이를 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 화합물 Int-32c를 무색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.93 (dd, J = 0.8, 9.6 Hz, 1 H); 3.84 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1 H); 3.78 (dd, J = 4.0, 5.6 Hz, 1 H); 3.54-3.59 (m, 1 H); 3.36-3.43 (m, 1 H); 3.13-3.16 (m, 1 H); 2.84 (넓음, 1 H); 2.12-2.15 (m, 1 H); 1.67-1.74 (m, 2 H); 1.41-1.49 (m, 1 H).
- [0875] 단계 D- 화합물 Int-32d의 합성
- [0876] DMF 40 mL 중 화합물 Int-32c (3.0 g, 22.70 mmol)의 용액에 이미다졸 (4.64 g, 68.10 mmol) 및 tert-부틸디메틸클로로실란 (4.45 g, 29.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에  $\text{H}_2\text{O}$  200 mL를 첨가하였다. 수성부를 EtOAc 2x200 mL로 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 15% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-32d를 무색 오일로서 수득하였다.  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 246.17; 실측치: 247.17 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0877] 단계 E- 화합물 Int-32e의 합성
- [0878]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  150 mL 및 DMSO 30 mL 중 화합물 Int-32d (5.0 g, 20.29 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (6.16 g, 60.9 mmol) 및  $\text{PySO}_3$  착물 (6.46 g, 40.6 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 빙조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 mL 및  $\text{H}_2\text{O}$  100 mL를 첨가하였다. 유기 상을 분리하고, 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2x50 mL로 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-32e를 무색 오일로서 수득하였다.  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 244.40; 실측치: 245.33 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0879] 단계 F- 화합물 Int-32f의 합성
- [0880] -78℃에서 THF 150 mL 중 에틸 2-(트리메틸실릴)아세테이트 (4.98 g, 31.1 mmol)의 용액에 THF 중 2 N 리튬 디이소프로필아미드의 용액 (17.10 mL, 34.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 화합물 Int-32e (3.8 g, 15.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간에 걸쳐 40℃까지 가온되도록 하고, 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액 100 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 2x150 mL로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 150 mL로 세척하였다.  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 여과한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 15% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물

Int-32f를 무색 오일로서 수득하였다.  $C_{16}H_{30}O_4Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 314.19; 실측치: 315.12 (M+H)<sup>+</sup>.

[0881] 단계 G- 화합물 Int-32g의 합성

[0882] -78℃에서 냉각시킨  $CH_2Cl_2$  120 mL 중 화합물 Int-32f (4.0 g, 12.72 mmol)의 용액에 톨루엔 중 1 N 디이소부틸 알루미늄 히드라이드 (28.0 mL, 28.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반되도록 한 다음, 0℃까지 가온하였다. 이 때, 이를 포화 로셀 염 용액 100 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 유기 상을 분리하였다. 이를 염수 50 mL로 세척하고, 농축시켜 화합물 Int-32g를 무색 오일로서 수득하였다.  $C_{14}H_{28}O_3Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 272.18; 실측치: 255.05 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

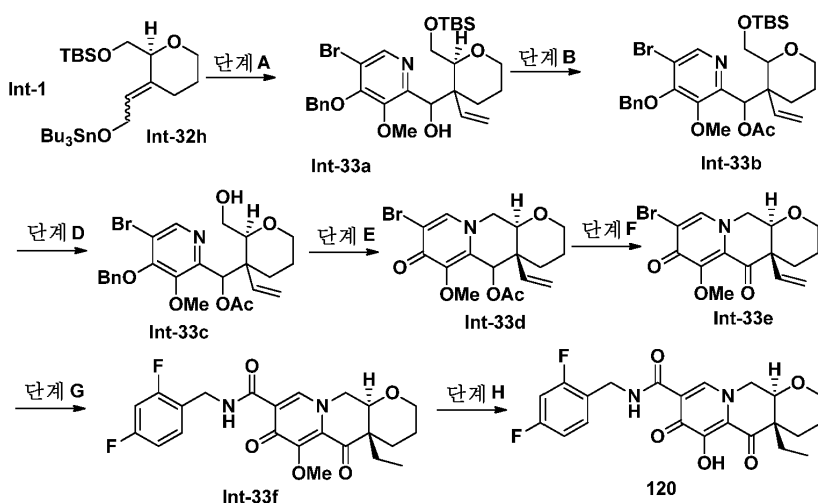
[0883] 단계 H- 화합물 Int-32h의 합성

[0884] THF 36 mL 중 화합물 Int-32g (1.0 g, 3.67 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1.11 g, 11.01 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.84 g, 7.34 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 EtOAc 100 mL로 희석하고, 0.2 N 수성 HCl 용액 100 mL로 3회에 이어서 염수 100 mL로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 메실레이트를 THF 10 mL 중에 용해시키고, 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0885] 별도의 반응 용기에서, THF 중 2 N 리튬 디이소부틸아미드의 용액 (3.77 mL, 7.53 mmol)을 0℃에서 냉각시켰다. 여기에 트리부틸스탄난 (1.993 g, 6.85 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이를 -78℃로 냉각시키고, 상기 언급된 메실레이트 용액을 시린지를 통해 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 20% EtOAc/헥산 150 mL로 희석하고, 물 150 mL로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을  $Bu_3SnH$ 를 제거하기 위해 헥산으로, 이어서 10% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-32h를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): δ 5.40-5.43 (m, 1 H); 4.52-4.54 (m, 1 H); 3.91-3.98 (2 H); 3.76-3.90 (m, 2 H); 3.62-3.68 (m, 2 H); 2.31-2.37 (m, 2 H); 2.11-2.18 (m, 2 H); 1.58-1.70 (m, 6 H); 1.44 (m, 6 H); 1.30-1.37 (m, 6 H); 0.86-1.00 (19 H); 0.09-0.11 (6 H).

[0886] 실시예 54

[0887] 화합물 120의 제조



[0888]

[0889] 단계 A- 화합물 Int-33a의 합성

[0890] 0℃에서 ACN 25 mL 중 화합물 Int-1 (810 mg, 2.51 mmol) 및 화합물 Int-32h (1.50 g, 2.75 mmol)의 용액에 염화제1주석 (763 mg, 4.02 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 여기에 포화  $NH_4Cl$  수용액 20 mL를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반되도록 하였다. 이를 30% EtOAc/헥산 100 mL로 희석하고, 물 100 mL로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 여과하였다. 모액을 진공



하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 10% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-33a를 무색 오일로서 수득하였다.  $C_{28}H_{40}BrNO_5Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 577.19; 실측치: 578.12 (M+H)<sup>+</sup>.

[0891] 단계 B- 화합물 Int-33b의 합성

[0892] 아세트산 무수물 (6 mL, 63.5 mmol) 중 화합물 Int-33a (755 mg, 1.305 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (660 mg, 6.52 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (80 mg, 0.652 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 20% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-33b를 무색 필름으로서 수득하였다.  $C_{30}H_{42}BrNO_6Si$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 619.20; 실측치: 620.16 (M+H)<sup>+</sup>.

[0893] 단계 C- 화합물 Int-33c의 합성

[0894] THF 12 mL 중 화합물 Int-33b (800 mg, 1.289 mmol)의 교반 용액에 THF 중 1 N 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (2578  $\mu$ l, 2.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 농축시켜 대부분의 THF를 제거하였다. 생성된 잔류물을 50% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-33c를 무색 발포체로서 수득하였다.  $C_{30}H_{42}BrNO_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 505.11; 실측치: 505.96 (M+H)<sup>+</sup>.

[0895] 단계 D- 화합물 Int-33d의 합성

[0896] 0°C에서 THF 10 mL 중 화합물 Int-33c (70 mg, 0.138 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (42.0 mg, 0.415 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (31.7 mg, 0.276 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 이를 EtOAc 20 mL로 희석하였다. 유기 상을 0.5 N HCl 20 mL로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 이를 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DMF 2 mL 중에 용해시킨 다음, 아이오딘화나트륨 (207 mg, 1.382 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이어서 이를 길슨 (10% ACN(0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O- 90% ACN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O, 12분)을 사용하여 정제하여 목적 아이오도 중간체를 수득하였다. 이어서, 이 중간체를 DMF 2 mL 중에 용해시키고, 이어서 탄산세슘 (225 mg, 0.691 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 길슨 (10% ACN(0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O- 90% ACN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O, 12분)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-33d를 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{17}H_{20}NO_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 397.05; 실측치: 398.02 (M+H)<sup>+</sup>.

[0897] 단계 D- 화합물 Int-33e의 합성

[0898] MeOH 2 mL 중 화합물 Int-33d (40 mg, 0.101 mmol)의 교반 혼합물에 탄산칼륨 (45 mg, 0.303 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 DMSO 3 mL 중에 용해시켰다. 이를 길슨 (10% ACN(0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O- 90% ACN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O, 12분)을 사용하여 정제하여 목적 알콜 중간체를 수득하였으며, 이어서 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 mL 중에 용해시켰다. 이어서, 테스-마르틴 퍼아이오딘 (79 mg, 0.187 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 여기에 한 방울의 물을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 DMSO 3 mL 중에 용해시켰다. 이를 길슨 (10% ACN(0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O- 90% ACN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O, 12분)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-33e를 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{15}H_{16}BrNO_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 353.03; 실측치: 353.97 (M+H)<sup>+</sup>.

[0899] 단계 E- 화합물 Int-33f의 합성

[0900] DMSO 1 mL 중 화합물 Int-33e (20 mg, 0.056 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (21.89 mg, 0.169 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (12.12 mg, 0.085 mmol) 및 (옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀) (6.08 mg, 0.011 mmol)의 혼합물에 디아세톡시팔라듐 (2.54 mg, 0.011 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 CO를 통해 20분 동안 CO 풍선을 사용하여 실온에서 플러싱하고, 이어서 80°C에서 CO 풍선 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 길슨 (10% ACN(0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O - 90% ACN (0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O,



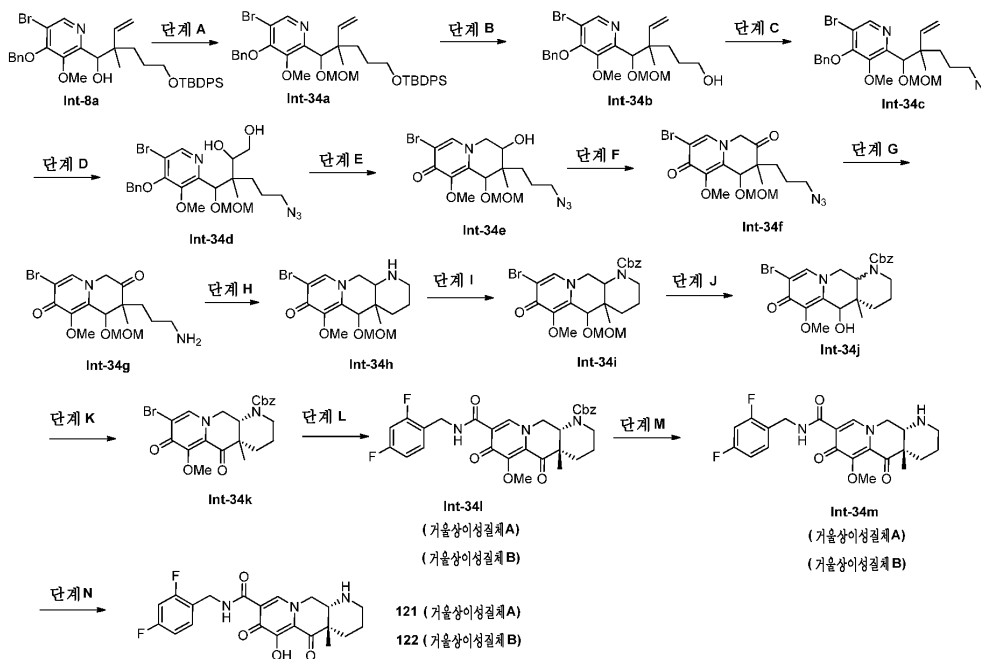
12분)을 사용하여 직접 정제하여 카르보닐화 생성물을 수득하였으며, 이어서 이를 MeOH 2 mL 중에 용해시켰다. 여기에 탄소 상 10% Pd 10 mg를 첨가하였다. 반응물을 H<sub>2</sub> 풍선 하에 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이를 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 Int-33f를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 446.17; 실측치: 447.12 (M+H)<sup>+</sup>.

[0901] 단계 F- 화합물 120의 합성

[0902] 화합물 120을, 실시예 36에 기재된 화합물 94와 본질적으로 동일한 방법에 따라서, 및 단계 H에서 화합물 Int-21g를 화합물 Int-33f로 대체하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.36 (s, 1 H); 8.47 (s, 1 H); 7.36-7.40 (m, 1 H); 6.81-6.87 (m, 2 H); 4.68 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 4.20 (m, 2 H); 4.13 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1 H); 3.99 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1 H); 3.56 (m, 1 H); 2.45-2.48 (m, 1 H); 2.27 (m, 1 H); 1.85 (m, 1 H); 1.65 (m, 1 H); 1.54 (m, 1 H); 0.91 (t, J = 5.6, 3 H). C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 432.15; 실측치: 433.07(M+1)<sup>+</sup>.

[0903] 실시예 55

[0904] 화합물 121 및 화합물 122의 제조



[0905]

[0906] 단계 A- 화합물 Int-34a의 합성

[0907] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (71.9 mL) 중 화합물 Int-8a (4.85 g, 7.19 mmol)의 용액에 휘니그(Hunig) 염기 (6.28 mL, 35.9 mmol)에 이어서 클로로메틸 메틸 에테르 (2.457 mL, 32.3 mmol) 및 DMAP (0.044 g, 0.359 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반되도록 하였다. 완결시에, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 헥산/EtOAc (5분 동안 100% 헥산; 30분에 걸쳐 헥산 중 30% EtOAc로의 구배, 5분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 정상 HP 골드 실리카 겔 (120g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-34a를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>BrNO<sub>5</sub>Si에 대한 LCMS 분석 계산치: 717.25; 실측치: 717.81 (M+1)<sup>+</sup>.

[0908] 단계 B- 화합물 Int-34b의 합성

[0909] THF (30.3 mL) 중 화합물 Int-34a (4.35 g, 6.05 mmol)의 용액에 TBAF (THF 중 1M) (18.16 mL, 18.16 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 완결시에, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 헥산/EtOAc (5분 동안 100% 헥산; 25분에 걸쳐 헥산 중 100% EtOAc로의 구배, 10분 동안

등용매)로 용리시키면서 이스코, 정상 HP 골드 실리카 겔 (80g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-34b를 무색 오일로서 수득하였다.  $C_{23}H_{30}BrNO_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 479.13; 실측치: 480.01 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0910] 단계 C- 화합물 Int-34c의 합성

[0911] THF (62.4 ml) 중 화합물 Int-34b (3 g, 6.24 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (3.27 ml, 18.73 mmol)을 첨가하였다. 이를 0℃로 냉각시키고, 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.888 ml, 11.24 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이를 헥산 60 mL로 희석한 다음, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아지드화나트륨 (4.06 g, 62.4 mmol)와 혼합한 다음, DMF (62.4 ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 이를 50% EtOAc/헥산 500 mL로 희석하고, 물 300 mL로 세척하였다. 유기 층을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 35분 내 EtOAc/헥산 0-35%로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (120 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-34c를 수득하였다.  $C_{23}H_{29}BrN_4O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 504.14; 실측치: 505.08 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0912] 단계 D- 화합물 Int-34d의 합성

[0913] THF/t-BuOH/물 (5:5:1) 47.3 mL 중 화합물 Int-34c (2.4 g, 4.75 mmol)의 용액에 4-메틸모르폴린 n-옥시드 (0.612 g, 5.22 mmol)에 이어서 물 중 4wt%. 사산화오스뮴 (8.93 ml, 0.712 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에 고체  $Na_2S_2O_5$  30 g를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 내용물을 50% EtOAc/헥산 300 mL로 희석하였다. 갈색 고체를 여과하였다. 여과물을 물로 세척하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 30분에 걸쳐 0-100% EtOAc/헥산, 5분 동안 100%로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 (120 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-34d를 무색 오일로서 수득하였다.  $C_{23}H_{31}BrN_4O_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 538.14; 실측치: 539.09 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0914] 단계 E- 화합물 Int-34e의 합성

[0915] 화합물 Int-34d (2.2 g, 4.08 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (1.555 g, 8.16 mmol)의 혼합물에 피리딘 (20.39 ml)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 7시간 동안 교반되도록 하였다. 여기에 MeOH 20 mL를 첨가하였다. 이를 실온에서 20분 동안 교반되도록 하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을  $CH_2Cl_2$  200 mL로 희석하고, 0.5 N HCl (수성) 100 mL로 2회 세척하였다. 유기 층을 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시킨 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산/EtOAc (5분 동안 100% 헥산; 25분에 걸쳐 헥산 중 100% EtOAc로의 구배, 5분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 정상 HP 골드 실리카 겔 (120g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-34e를 수득하였다.  $C_{16}H_{23}BrN_4O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 430.09; 실측치: 431.00 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0916] 단계 F- 화합물 Int-34f의 합성

[0917]  $N_2$  하에 실온에서  $CH_2Cl_2$  (71.9 ml) 중 화합물 Int-34e (1.55 g, 3.59 mmol)의 용액에 테스-마르틴 퍼아이오딘 (3.05 g, 7.19 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물에 물 1 mL를 첨가하고, 잠시 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 EtOAc 50 mL로 희석하였다. 고체를 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산/EtOAc (5분 동안 100% 헥산; 15분에 걸쳐 100% EtOAc로의 구배, 10분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 정상 HP 골드 실리카 겔 (120g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-34f를 수득하였다.  $C_{16}H_{21}BrN_4O_5$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 428.07; 실측치: 429.00 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0918] 단계 G- 화합물 Int-34g의 합성

[0919] THF (26.1 ml) 및 물 (6.52 ml) 중 화합물 Int-34f (1.4 g, 3.26 mmol) 및  $Et_3N$  (2.273 ml, 16.31 mmol)의 용액에  $Ph_3P$  (1.711 g, 6.52 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 아세트니트릴 (0.1% TFA 포함)/물 (2분 동안 0% 물; 30분에 걸쳐 물 중 100% ACN으로의 구배, 5분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 역상 HP 골드 C18 (100g)을 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 Int-34g를 수득하였다.  $C_{16}H_{23}BrN_2O_5$ 에 대한 LCMS 분

석 계산치: 402.08; 실측치: 402.98 (M+1)<sup>+</sup>.

[0920] 단계 H- 화합물 Int-34h의 합성

[0921] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49.8 ml) 및 MeOH (9.96 ml) 중 화합물 Int-34g TFA 염 형태 (1.641 g, 3.29 mmol)의 혼합물에 소듐 시아노보로히드라이드 (0.413 g, 6.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 HOAc 1 mL를 적가하여 채칭한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아세토니트릴 (0.1% TFA 포함)/물 (4분 동안 0% 물; 30분에 걸쳐 물 중 40% ACN으로의 구배, 5분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 역상 HP 골드 C18 (275 g)을 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 Int-34h를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 386.08; 실측치: 387.00 (M+1)<sup>+</sup>.

[0922] 단계 I- 화합물 Int-34i의 합성

[0923] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 12 mL 중 화합물 Int-34h TFA 염 형태 (600 mg, 1.197 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (1001 μl, 7.18 mmol)에 이어서 벤질 클로로포르메이트 (342 μl, 2.394 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 /EtOAc (5분 동안 100% 헥산; 20분에 걸쳐 100% EtOAc로의 구배, 10분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 정상 HP 골드 실리카 겔 (40 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-34i를 수득하였다. C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 520.12; 실측치: 521.03 (M+1)<sup>+</sup>.

[0924] 단계 J- 화합물 Int-34j의 합성

[0925] MeOH 10 mL 중 화합물 Int-34i (527 mg, 1.011 mmol)의 용액에 12 N 수성 HCl 2 mL를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 5시간 동안 교반되도록 하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, Et<sub>3</sub>N을 적가하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 물에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (5분 동안 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 24분에 걸쳐 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 10% MeOH로의 구배, 5분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 정상 HP 골드 실리카 겔 (80 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-34j를 수득하였다. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 476.09; 실측치: 477.05 (M+1)<sup>+</sup>.

[0926] 단계 K- 화합물 Int-34k의 합성

[0927] N<sub>2</sub> 하에 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 mL 중 화합물 Int-34j (482 mg, 1.010 mmol)의 용액에 데스-마르틴 페리오디난 (557 mg, 1.313 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하였다. 유기 현탁액을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 mL를 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 화합물 Int-34k를 수득하였다. 여과물을 헥산/EtOAc (5분 동안 100% 헥산; 35분에 걸쳐 100% EtOAc로의 구배, 6분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 정상 HP 골드 실리카 겔 (80 g) 칼럼을 사용하여 정제하여 추가의 화합물 Int-34k를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LCMS 분석 계산치: 474.08; 실측치: 475.03 (M+1)<sup>+</sup>.

[0928] 단계 L- 화합물 Int-34l의 합성

[0929] DMSO 5 mL 중 화합물 Int-34k (93.7 mg, 0.197 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (105 μl, 0.591 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (42.3 μl, 0.355 mmol) 및 (옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀) (42.5 mg, 0.079 mmol)의 혼합물에 디아세톡시팔라듐 (17.70 mg, 0.079 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 CO 풍선으로 30분 동안 플러싱하였다. 이어서, 혼합물을 90℃에서 CO 풍선 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴/물/0.05% TFA (10분 내 20%에서 90% 유기부, 이어서 2분 내 100%로, 20 mL/분)로 용리시키면서 정제용 HPLC (역상, YMC-팩 ODS C-18 100x20 mm)를 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 Int-34l을 그의 라세미 혼합물로서 수득하였다. 이 물질을 키랄 정제용 SFC (키랄팩 AS, 30 X 250 mm, 70 mL/분, 100 bar, 50% MeOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>, 35℃)에 의해 분해하여 화합물 Int-34l의 거울상이

성질체 A (제1 용리물) 및 화합물 Int-341의 거울상이성질체 B (제2 용리물)를 수득하였다.  $C_{30}H_{29}F_2N_3O_6$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 565.20; 실측치: 566.16 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0930] 단계 M- 화합물 Int-34m의 합성

[0931] MeOH (2 ml) 중 화합물 Int-341의 거울상이성질체 A (8.8 mg, 0.016 mmol)의 용액에 10wt%. Pd-C (2.484 mg, 2.334  $\mu$ mol)를 첨가하였다. 혼합물을  $H_2$  풍선 하에 1시간 동안 교반하였다. 완결시에, 촉매를 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 화합물 Int-34m의 거울상이성질체 A를 연황색 고체로서 수득하였다.  $C_{22}H_{23}F_2N_3O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 431.17; 실측치: 432.11 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

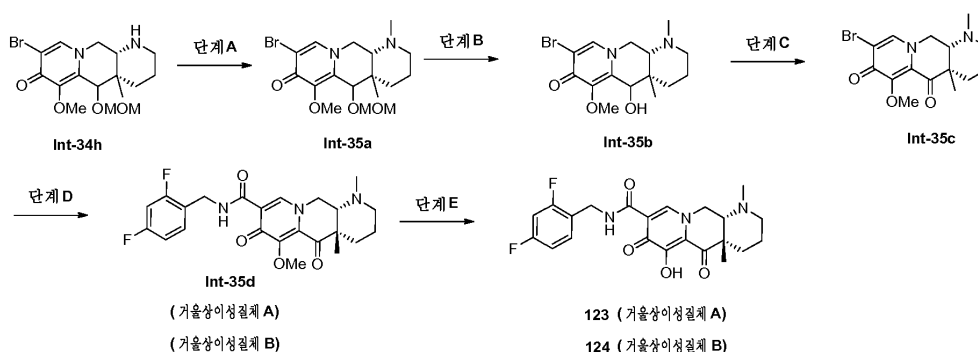
[0932] 단계 N- 화합물 121 및 122의 합성

[0933] DMF (435  $\mu$ l) 중 화합물 Int-34m의 거울상이성질체 A (7.5 mg, 0.017 mmol) 및 염화리튬 (7.37 mg, 0.174 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 완결시에, 이를 냉각시키고, DMSO 1 mL로 희석하였다. 조 물질을 아세토니트릴/물/0.1% TFA (10분 내 중 0%에서 70% 유기부, 이어서 2분 내 100%로, 20 mL/분)로 용리시키면서 정제용 HPLC (역상, YMC-팩 ODS C-18 100x20mm)를 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 121을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  10.3 (brs, 1 H); 8.50 (s, 1 H); 7.41-7.45 (m, 1 H); 6.93-6.99 (m, 2 H); 4.93-5.02 (m, 1 H); 4.51-4.67 (m, 3 H); 4.02-4.07 (m, 1 H); 3.36-3.45 (m, 1 H); 3.13-3.24 (m, 1 H); 2.60-2.75 (m, 1 H); 1.83-1.93 (m, 1 H); 1.52-1.68 (m, 2 H); 1.48 (s, 3 H).  $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 417.15; 실측치: 418.11 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0934] 화합물 122를 화합물 Int-341의 거울상이성질체 B로부터, 화합물 121을 제조하기 위해 실시예 55의 단계 M 및 단계 N에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조하였다.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  10.3 (brs, 1 H); 8.50 (s, 1 H); 7.41-7.45 (m, 1 H); 6.93-6.99 (m, 2 H); 4.93-5.02 (m, 1 H); 4.51-4.67 (m, 3 H); 4.02-4.07 (m, 1 H); 3.36-3.45 (m, 1 H); 3.13-3.24 (m, 1 H); 2.60-2.75 (m, 1 H); 1.83-1.93 (m, 1 H); 1.52-1.68 (m, 2 H); 1.48 (s, 3 H).  $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 417.15; 실측치: 418.11 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0935] 실시예 56

[0936] 화합물 123 및 화합물 124의 제조



[0937]

[0938] 단계 A- 화합물 Int- 35a의 합성

[0939]  $CH_2Cl_2$  15 mL 및 MeOH 3 mL 중 화합물 Int-34h (724 mg, 1.870 mmol)의 혼합물에 포름알데히드 (696  $\mu$ l, 9.35 mmol)에 이어서 소듐 시아노보로하이드라이드 (235 mg, 3.74 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 완결시에, 아세트산 (642  $\mu$ l, 11.22 mmol)을 혼합물에 첨가하여 반응물을 천천히 퀀칭하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아세토니트릴 (0.05% TFA)/물 (0.05% TFA) (4분 동안 0% 물; 10분에 걸쳐 물 중 60% ACN, 5분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 역상 HP 골드 C18 (150 g)을 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 Int-35a를 무색 오일로서 수득하였다.

$C_{17}H_{25}BrN_2O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 400.10; 실측치: 401.01 (M+1)<sup>+</sup>.

[0940] 단계 B- 화합물 Int- 35b의 합성

[0941] MeOH (10 ml) 중 화합물 Int-35a TFA 염 형태 (680 mg, 1.320 mmol)의 용액에 HCl (진한) (2 ml, 24.35 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 5시간 동안 교반되도록 하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을  $CH_2Cl_2$  중에 재용해시키고,  $Et_3N$ 을 적가하여 중화시켰다. 생성된 잔류물을 아세트니트릴 (0.05% TFA)/물 (0.05% TFA) (4분 동안 0% 물; 10분에 걸쳐 물 중 50% ACN로, 5분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 역상 HP 골드 C18 (150 g)을 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 Int-35b를 무색 오일로서 수득하였다.  $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 356.07; 실측치: 357.01 (M+1)<sup>+</sup>.

[0942] 단계 C- 화합물 Int- 35c의 합성

[0943]  $N_2$  하에 실온에서 교반시킨  $CH_2Cl_2$  22 mL 중 화합물 Int-35b TFA 염 형태 (520 mg, 1.103 mmol)의 용액에 데스-마르틴 피아이오디난 (608 mg, 1.434 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물에 한 방울의 물을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을  $CH_2Cl_2$ /MeOH (25분에 걸쳐  $CH_2Cl_2$  중 5%에서 10% MeOH의 구배, 5분 동안 등용매)로 용리시키면서 이스코, 정상 HP 골드 실리카 겔 (80 g)을 사용하여 정제하여 화합물 Int-35c를 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{15}H_{19}BrN_2O_3$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 354.06; 실측치: 355.01 (M+1)<sup>+</sup>.

[0944] 단계 D- 화합물 Int- 35d의 합성

[0945] DMSO (1408  $\mu$ l) 중 화합물 Int-35c (20 mg, 0.056 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (30.1  $\mu$ l, 0.169 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (8.06  $\mu$ l, 0.068 mmol) 및 (옥시비스(2,1-페닐렌))비스(디페닐포스핀) (18.19 mg, 0.034 mmol)의 혼합물에 디아세톡시팔라듐 (7.58 mg, 0.034 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응을 CO 풍선으로 긴 바늘을 통해 용액에 30분 동안 플러싱하였다. 이어서, 혼합물을 CO의 풍선 하에 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 DMSO 2 mL로 희석하고, 필터 디스크를 통해 여과하였다. 여과물을 아세트니트릴 (0.05% TFA)/물 (0.05% TFA) (10분 내 0%에서 70% 유기부, 이어서 2분 내 100%로, 20 mL/분)로 용리시키면서 정제용 HPLC (역상, YMC-팩 ODS C-18 100x20mm)를 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 Int-35d를 그의 라세미 혼합물로서 수득하였다. 이 물질을 키랄 정제용 SFC (키랄팩 OJ, 20 X 250 mm, 50 mL/분, 100 bar, 40% MeOH (0.2%  $NH_4OH$ ) /  $CO_2$ , 35℃)에 의해 분해하여 화합물 Int-35d의 거울상이성질체 A (제1 용리물) 및 화합물 Int-35d의 거울상이성질체 B (제2 용리물)를 수득하였다.  $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 445.18; 실측치: 446.14 (M+1)<sup>+</sup>.

[0946] 단계 D- 화합물 123 및 124의 합성

[0947] DMF (292  $\mu$ l) 중 화합물 Int-35d의 거울상이성질체 A (3.9 mg, 8.76  $\mu$ mol) 및 염화리튬 (7.42 mg, 0.175 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 완결시에, 이를 냉각시키고, DMSO 1 mL로 희석하였다. 조 물질을 아세트니트릴 (0.05% TFA)/물 (0.05% TFA) (10분 내 0%에서 70% 유기부, 이어서 2분 내 100%로, 20 mL/분)로 용리시키면서 정제용 HPLC (역상, YMC-팩 ODS C-18 100x20mm)를 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 123을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.63 (s, 1 H); 7.43 (m, 1 H); 6.92-6.99 (m, 2 H); 4.81-5.16 (m, 2 H); 4.57-4.69 (m, 2 H); 3.93-4.04 (m, 1 H); 3.47-3.57 (m, 1 H); 3.15-3.26 (m, 1 H); 3.07 (s, 3 H); 2.64-2.75 (m, 1 H); 1.80-1.92 (m, 1 H); 1.60-1.73 (m, 2 H); 1.52 (s, 3 H).  $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 431.17; 실측치: 432.12 (M+1)<sup>+</sup>.

[0948] DMF (88  $\mu$ l) 중 화합물 Int-35d의 거울상이성질체 B 및 염화리튬 (7.42 mg, 0.175 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 완결시에, 이를 냉각시키고, DMSO 1 mL로 희석하였다. 조 물질을 아세트니트릴 (0.05% TFA)/물 (0.05% TFA) (10분 내 0%에서 70% 유기부, 이어서 2분 내 100%로, 20 mL/분)로 용리시키면서 정제용 HPLC (역상, YMC-팩 ODS C-18 100x20mm)를 사용하여 정제하였다. 관련 분획을 모으고, 감압 하에 증발시켜 화합물 124를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.63 (s, 1 H); 7.43 (m, 1 H);



6.92-6.99 (m, 2 H); 4.81-5.16 (m, 2 H); 4.57-4.69 (m, 2 H); 3.93-4.04 (m, 1 H); 3.47-3.57 (m, 1 H); 3.15-3.26 (m, 1 H); 3.07 (s, 3 H); 2.64-2.75 (m, 1 H); 1.80-1.92 (m, 1 H); 1.60-1.73 (m, 2 H); 1.52 (s, 3 H).  $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4$ 에 대한 LCMS 분석 계산치: 431.17; 실측치: 432.12 (M+1)<sup>+</sup>.

[0949]

실시예 57

[0950]

HIV 복제의 억제에 대한 검정

[0951]

본 검정은 리포터 세포주 (MT4-gag-GFP)를 사용하여 복제의 각 라운드에서 감염된 새로운 세포의 수를 정량화하는 동역학적 검정이다.

[0952]

MT4-GFP 세포 (250,000개 세포/ml)를 RPMI + 10% FBS 중에서 낮은 감염 다중도 (MOI)의 HIV-1 (NL4-3 균주)로 24시간 동안 벌크-감염시켰다. 이어서, 세포를 RPMI + 10% FBS로 1회 세척하고, RPMI + 0% 또는 10% 또는 100% 정상 인간 혈청 (NHS) 중에 재현탁시켰다. 시험 화합물을 ECHO 상에서 DMSO 중에 연속-희석시켰다. 감염된 MT4-GFP 세포를 투명한 하부를 갖는 384-웰 폴리-D-리신 코팅된 흑색 플레이트에 첨가하였고, 여기서 희석된 시험 화합물을 넣었다. 세포를 웰당 8,000개 세포로 시딩하였고, 최종 DMSO 농도는 0.4%였다. 감염된 세포 (그린 GFP 세포)를 아쿠멘(Acumen) eX3을 사용하여 인큐베이션 24 및 48시간 후 둘 다에 정량화하였다. 바이러스 재생 비 ( $R_0$ )는, 48시간에 감염된 세포의 수를 24시간에 감염된 세포의 수에 의해 나눈 것을 사용하여 결정하였다. 퍼센트 바이러스 성장 억제는  $[1 - (R - R_{\text{삼중약물}}) / (R_{\text{DMSO}} - R_{\text{삼중약물}})] * 100$ 으로 계산하였다. 화합물 효력 IP 또는  $IC_{50}$ 은 4-파라미터 용량 반응 곡선 분석에 의해 결정되었다.

[0953] 본 발명의 예시된 화합물은 본 검정 프로토콜을 사용하여 시험되었고, 그 결과는 하기 표에 제시하였다.

화합물 번호	야생형 세포 검정 바이킹 IP (0% NHS) (nM)	야생형 세포 검정 바이킹 IP (100% NHS) (nM)
1	5.5	NA
2	27	NA
3	6.5	NA
4	74	1852
5	2.6	102
6	10	NA
7	2.2	154
8	1.8	500
9	2.6	235
10	66	NA
11	3.2	484
12	2.6	595
13	3.8	124
14	0.7	26
15	0.5	73
16	4.1	257
17	2.9	117
18	8.7	315
19	4.6	709
20	3.5	839
21	2.4	385
22	2.7	251
23	1.5	1260
24	4.3	>8400
25	4.2	>8400
26	1.1	2554
27	2.0	>8400
28	4.4	>8400

[0954]



29	17	>8400
30	2.8	>8400
31	48	>8400
32	8.2	>8400
33	0.5	281
34	1.7	1500
35	0.4	337
36	0.6	1400
37	1.5	80
38	1.8	1600
39	0.8	33
40	1.5	442
41	2.0	34
42	2.1	517
43	3.2	1999
44	1.9	316
45	2.3	4748
46	1.3	459
47	1.3	70
48	1.7	913
49	3.2	4066
50	1.6	293
51	3.6	2200
52	3.4	>8400
53	64	>8400
54	1.8	55
55	8.1	>8400
56	3.4	342
57	4.7	3501
58	2.6	99
59	2.0	110
60	2.9	2228

[0955]

61	1.3	32
62	0.9	481
63	0.9	249
64	0.9	2957
65	0.8	34
66	2.5	126
67	1.7	154
68	1.8	604
69	1.2	24
70	1.9	80
71	2.2	89
72	2.2	467
73	1.0	22
74	4.0	262
75	0.5	13
76	0.9	35
77	1.2	60
78	0.8	15
79	1.0	662
80	1.1	101
81	1.0	296
82	4.1	160
83	0.9	19
84	1.8	31
85	2.2	53
86	1.3	18
87	8.0	269
88	2.3	63
89	2.1	73
90	0.8	13
91	3.8	273
92	1.3	59

[0956]

93	1.2	52
94	1.8	282
95	2.2	41
96	6.2	>8400
97	2.4	151
98	28	1114
99	3.7	616
100	1.9	60
101	2.1	105
102	0.5	365
103	0.8	46
104	3.6	343
105	3.5	2292
106	3.3	3336
107	5.7	4933
108	2.0	105
109	3.2	714
110	2.1	140
111	3.0	858
112	0.65	4114
113	1.3	>8000
114	1.9	137
115	1.4	225
116	2.3	256
117	2.5	1443
118	1.4	873
119	2.1	2059
120	0.8	116
121	2.6	62
122	3.3	35
123	NA	NA
124	3.2	53

[0957]

[0958]

HIV 감염의 치료 또는 예방

[0959]

치환된 퀴놀리진 유도체는 세포-기반 시스템에서 HIV의 억제, HIV 인테그라제의 억제, HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소, 및 HIV 바이러스 복제 및/또는 HIV 바이러스 생산의 억제에 유용하다. 예를 들어, 치환된 퀴놀리진 유도체는 수혈, 체액의 교환, 교상, 우발적인 주사바늘 찔림, 또는 수술 또는 다른 의료 절차 동안 대상체 혈액에 대한 노출과 같은 수단에 의해, HIV에 대한 의심되는 과거 노출 후 HIV에 의한 감염을 치료하는데 유용하다.

[0960]

따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 투여되는 양은 대상체에서 HIV에 의한 감염을 치료하거나 예방하는데 유효하다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 투여되는 양은 대상체에서 HIV 바이러스 복제 및/또는 바이러스 생산을 억제하는데 유효하다. 한 실시양태에서, HIV 감염은 AIDS로 진행되었다.

[0961]

치환된 퀴놀리진 유도체는 또한 항바이러스 화합물에 대한 스크리닝 검정의 제조 및 실행에 유용하다. 예를 들어, 치환된 퀴놀리진 유도체는 보다 강력한 항바이러스 화합물에 대한 탁월한 스크리닝 도구인, 돌연변이를 보유하는 내성 HIV 세포주를 확인하는데 유용하다. 게다가, 치환된 퀴놀리진 유도체는 HIV 인테그라제에 대한

다른 항바이러스의 결합 부위를 확립하거나 결정하는데 유용하다.

- [0962] 본 발명의 조성물 및 조합물은 임의의 HIV 유전자형과 관련된 감염을 앓는 대상체를 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0963] 조합 요법
- [0964] 또 다른 실시양태에서, HIV 감염을 치료하거나 예방하는 본 방법은 치환된 퀴놀리진 유도체가 아닌 1종 이상의 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함할 수 있다.
- [0965] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 항바이러스제이다.
- [0966] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 면역조절제, 예컨대 면역억제제이다.
- [0967] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게: (i) 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 (이는 2종 이상의 다양한 치환된 퀴놀리진 유도체를 포함할 수 있음) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 (ii) 치환된 퀴놀리진 유도체 이외의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여되는 양은 함께 바이러스 감염을 치료하거나 예방하는데 유효한 것인, 대상체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0968] 본 발명의 조합 요법을 대상체에게 투여하는 경우에, 조합물 내의 치료제, 또는 치료제를 포함하는 제약 조성물 또는 조성물들은 임의의 순서로, 예컨대 예를 들어 순차적으로, 공동으로, 함께, 동시에 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조합 요법에서 다양한 활성제의 양은 상이한 양 (상이한 투여량) 또는 동일한 양 (동일한 투여량)일 수 있다. 따라서, 비제한적 예시 목적을 위해, 치환된 퀴놀리진 유도체 및 추가의 치료제는 단일 투여 단위 (예를 들어, 캡슐, 정제 등) 중의 고정량 (투여량)으로 존재할 수 있다.
- [0969] 한 실시양태에서, 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체는 추가의 치료제(들)가 그의 예방적 또는 치료적 효과를 발휘하는 시간 동안, 또는 그 반대의 경우에 투여된다.
- [0970] 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 및 추가의 치료제(들)는 이러한 작용제가 바이러스 감염을 치료하기 위한 단독요법으로서 사용되는 경우에 통상적으로 사용되는 용량으로 투여된다.
- [0971] 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 및 추가의 치료제(들)는 이러한 작용제가 바이러스 감염을 치료하기 위한 단독요법으로서 사용되는 경우에 통상적으로 사용되는 용량보다 더 낮은 용량으로 투여된다.
- [0972] 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 및 추가의 치료제(들)는 상승작용적으로 작용하고, 이러한 작용제가 바이러스 감염을 치료하기 위한 단독요법으로서 사용되는 경우에 통상적으로 사용되는 용량보다 더 낮은 용량으로 투여된다.
- [0973] 한 실시양태에서, 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 및 추가의 치료제(들)는 동일한 조성물 중에 존재한다. 한 실시양태에서, 이 조성물은 경구 투여에 적합하다. 또 다른 실시양태에서, 이 조성물은 정맥내 투여에 적합하다. 또 다른 실시양태에서, 이 조성물은 피하 투여에 적합하다. 또 다른 실시양태에서, 이 조성물은 비경구 투여에 적합하다.
- [0974] 본 발명의 조합 요법 방법을 사용하여 치료하거나 예방할 수 있는 바이러스 감염 및 바이러스-관련 장애는 상기 나열한 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0975] 한 실시양태에서, 바이러스 감염은 HIV 감염이다.
- [0976] 또 다른 실시양태에서, 바이러스 감염은 AIDS이다.
- [0977] 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 및 추가의 치료제(들)는 상가적으로 또는 상승작용적으로 작용할 수 있다. 상승작용적 조합은 1종 이상의 작용제의 보다 낮은 투여량의 사용 및/또는 조합 요법의 1종 이상의 작용제의 보다 덜 빈번한 투여를 허용할 수 있다. 1종 이상의 작용제의 보다 낮은 투여량 또는 보다 덜 빈번한 투여는 요법의 효능을 감소시키지 않으면서 요법의 독성을 저하시킬 수 있다.
- [0978] 한 실시양태에서, 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 및 추가의 치료제(들)의 투여는 이러한 작용제에 대한 바이러스 감염의 내성을 억제할 수 있다.
- [0979] 상기 나타난 바와 같이, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 1종 이상의 항-HIV 작용제와 함께 사용하는 것에 관한 것이다. "항-HIV 작용제"는 HIV 역전사효소, 또는 HIV 복제 또는 감염에 필요한 또 다른 효소의 억제,

HIV 감염의 치료 또는 예방, 및/또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연에 직접적으로 또는 간접적으로 유효한 임의의 작용제이다. 항-HIV 작용제가 HIV 감염 또는 AIDS, 및/또는 그로 인해 발생하거나 그와 연관된 질환 또는 상태의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연에 유효하다는 것을 이해한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는데 유용한 HIV 항바이러스제, 면역조절제, 항감염제 또는 백신으로부터 선택된 유효량의 1종 이상의 항-HIV 작용제와 조합하여 노출전 및/또는 노출후의 기간에 관계없이 효과적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 HIV 항바이러스제는 예를 들어 하기 표 A에 열거된 것들을 포함한다:

[0980]

<표 A>

표 A

명칭	유형
아바카비르, ABC, 지아젠(Ziagen)®	nRTI
아바카비르 + 라미부딘, 엡지콤(Epizicom)®	nRTI
아바카비르 + 라미부딘 + 지도부딘, 트리지비르(Trizivir)®	nRTI
암프레나비르, 아게네라제(Agenerase)®	PI
아타자나비르, 레아타즈(Reyataz)®	PI
AZT, 지도부딘, 아지도티미딘, 레트로비르(Retrovir)®	nRTI
다루나비르, 프레지스타(Prezista)®	PI
ddC, 잘시타빈, 디데옥시시티딘, 히비드(Hivid)®	nRTI
ddI, 디다노신, 디데옥시이노신, 비텍스(Videx)®	nRTI
ddI (장용 코팅), 비텍스 EC®	nRTI
텔라비르딘, DLV, 리스크립터(Rescriptor)®	nnRTI
돌루테그라비르, 티비케이(Tivicay)®	II
에파비렌즈, EFV, 수스티마(Sustiva)®, 스토크린(Stocrin)®	nnRTI
에파비렌즈 + 엠트리시타빈 + 테노포비르 DF, 아트립라(Atripla)®	nnRTI + nRTI
엠트리시타빈, FTC, 엠트리바(Emtriva)®	nRTI
엠트리시타빈 + 테노포비르 DF, 트루바다(Truvada)®	nRTI
엠비린, 코악티논(Coactinon)®	nnRTI
엔푸비르티드, 푸제온(Fuzeon)®	FI
장용 코팅 디다노신, 비텍스 EC®	nRTI
에트라비린, TMC-125	nnRTI
포삼프레나비르 칼슘, 렉시바(Lexiva)®	PI

[0981]

인디나비르, 크릭시반(Crixivan)®	PI
라미부딘, 3TC, 에피비르(Epivir)®	nRTI
라미부딘 + 지도부딘, 콤비비르(Combivir)®	nRTI
로피나비르	PI
로피나비르 + 리토나비르, 칼레트라(Kaletra)®	PI
마라비록, 셀젠트리(Selzentry)®	EI
넬피나비르, 비라셉트(Viracept)®	PI
네비라핀, NVP, 비라문(Viramune)®	nnRTI
릴피비린, TMC-278	nnRTI
리토나비르, 노르비르(Norvir)®	PI
사퀴나비르, 인비라제(Invirase)®, 포르토바제(Fortovase)®	PI
스타부딘, d4T, 디데히드로테옥시미딘, 제리트(Zerit)®	nRTI
테노포비르 DF (DF = 디소프록실 푸마레이트), TDF, 비리어드(Viread)®	nRTI
티프라나비르, 압티부스(Aptivus)®	PI

[0982]

[0983]

EI = 진입 억제제; FI = 융합 억제제; PI = 프로테아제 억제제; nRTI = 뉴클레오시드 역전사효소 억제제; II = 인테그라제 억제제; nnRTI = 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제. 표에 열거된 일부 약물은 염 형태; 예를 들면, 아바카비르 수화물, 인디나비르 수화물, 아타자나비르 수화물, 넬피나비르 메실레이트로 사용된다.

[0984]

한 실시양태에서, 1종 이상의 항-HIV 약물은 라미부딘, 아바카비르, 리토나비르, 다루나비르, 아타자나비르, 엠트리시타빈, 테노포비르, 릴피비린 및 로피나비르로부터 선택된다.

[0985]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 라미부딘과 조합하여 사용된다.

[0986]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 아타자나비르와 조합하여 사용된다.

[0987]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 다루나비르와 조합하여 사용된다.

[0988]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 릴피비린과 조합하여 사용된다.

[0989]

한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 라미부딘 및 아바카비르와 조합하여 사용된다.

[0990]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 다루나비르와 조합하여 사용된다.

[0991]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 엠트리시타빈 및 테노포비르와 조합하여 사용된다.

[0992]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 아타자나비르와 조합하여 사용된다.

[0993]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 리토나비르 및 로피나비르와 조합하여 사용된다.

[0994]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 라미부딘과 조합하여 사용된다.

[0995]

한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 아바카비르 및 라미부딘과 조합하여 사용된다.

[0996]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 로피나비르 및 리토나비르와 조합하여 사용된다.

[0997]

한 실시양태에서, 본 발명은 (i) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물; (ii) 제약상 허용되는 담체; 및 (iii) 라미부딘, 아바카비르, 리토나비르 및 로피나비르로부터 선택된 1종 이상의 추가의 항-HIV 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하며, 여기서 성분 (i) 및 (iii)의 존재량은 함께 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연을 필요로 하는 대상체에서 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행

에서의 지연에 유효한 것인 제약 조성물을 제공한다.

- [0998] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연을 필요로 하는 대상체에게 (i) 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 (ii) 라미부딘, 아바카비르, 리토나비르 및 로피나비르로부터 선택된 1종 이상의 추가의 항-HIV 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 성분 (i) 및 (ii)의 투여되는 양은 함께 상기 대상체에서 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연에 유효한 것인, 상기 대상체에서의 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연을 위한 방법을 제공한다.
- [0999] 본 발명의 화합물과 항-HIV 작용제의 조합물의 범위가 표 A에 열거된 HIV 항바이러스제로 제한되지 않지만, 원칙적으로 AIDS의 치료 또는 예방에 유용한 임의의 제약 조성물과의 임의의 조합물을 포함한다는 것을 이해한다. HIV 항바이러스제 및 다른 작용제는 전형적으로, 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57<sup>th</sup> edition (2003), the 58<sup>th</sup> edition (2004), the 59<sup>th</sup> edition (2005)] 등에 기재된 투여량을 비롯하여 관련 기술분야에 보고된 그의 통상의 투여량 범위 및 요법으로 이들 조합물에서 사용될 것이다. 이들 조합물에서의 본 발명의 화합물에 대한 투여량 범위는 상기 제시된 것과 동일하다.
- [1000] HIV 감염의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 조합 요법에 사용된 다른 작용제의 용량 및 투여 요법은 패키지 삽입물에서 승인된 용량 및 투여 요법; 대상체의 연령, 성별 및 전반적 건강; 및 바이러스 감염 또는 관련 질환 또는 장애의 유형 및 중증도를 고려하여 담당 임상의에 의해 결정될 수 있다. 조합하여 투여하는 경우에, 치환된 퀴놀리진 유도체(들) 및 다른 작용제(들)는 동시에 (즉, 동일한 조성물로 또는 개별 조성물로 하나의 투여 직후에 다른것을 투여함) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 이는 조합물의 성분들이 다양한 투여 스케줄로 제공되는 경우, 예를 들어 하나의 성분이 1일 1회 투여되고 또 다른 성분이 6시간마다 투여되는 경우, 또는 바람직한 제약 조성물이 상이한 경우, 예를 들어 하나는 정제이고 하나는 캡슐인 경우에 특히 유용하다. 따라서, 개별 투여 형태를 포함하는 키트가 유리하다.
- [1001] 조성물 및 투여
- [1002] 대상체에게 투여되는 경우에, 치환된 퀴놀리진 유도체는 제약상 허용되는 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물의 성분으로서 투여될 수 있다. 본 발명은 유효량의 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약 조성물 및 방법에서, 활성 성분은 전형적으로 의도된 투여 형태, 즉 경구 정제, 캡슐 (고체-충전, 반-고체 충전 또는 액체 충전), 구성용 분말, 경구 겔, 엘릭시르, 분산성 과립, 시럽, 현탁액 등과 관련하여 적합하게 선택되고 통상의 제약 실무에 부합하는 적합한 담체 물질과 혼합하여 투여될 것이다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 임의의 제약상 허용되는 경구 비-독성 불활성 담체, 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 활석, 만니톨, 에틸 알콜 (액체 형태) 등과 조합될 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세트 및 좌제를 포함한다. 분말 및 정제는 약 0.5 내지 약 95 퍼센트의 본 발명의 조성물로 구성될 수 있다. 정제, 분말, 카세트 및 캡슐은 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.
- [1003] 또한, 원하는 경우 또는 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 및 왁스를 포함한다. 윤활제 중에서, 이들 투여 형태에서 사용하기 위해 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 언급할 수 있다. 붕해제는 전분, 메틸셀룰로스, 구아 검 등을 포함한다. 적절한 경우에 감미제 및 향미제 및 보존제가 또한 포함될 수 있다.
- [1004] 액체 형태 제제는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함하고, 비경구 주사를 위한 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함할 수 있다.
- [1005] 액체 형태 제제는 또한 비강내 투여를 위한 용액을 포함할 수 있다.
- [1006] 또한, 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다.
- [1007] 좌제의 제조를 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을 교반에 의해서 그 안에 균질하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 금형



내로 붓고, 냉각되도록 두어 고체화시킨다.

- [1008] 추가로, 본 발명의 조성물은 지속 방출 형태로 제제화되어, 임의의 1종 이상의 성분 또는 활성 성분의 속도 제어 방출을 제공하여 치료 효과, 즉 항바이러스 활성 등을 최적화할 수 있다. 지속 방출 형태에 적합한 투여 형태는 다양한 봉해 속도의 층을 함유하는 다층 정제, 또는 활성 성분이 함침되고 정제 형태로 성형된 제어 방출 중합체 매트릭스, 또는 이러한 함침 또는 캡슐화된 다공성 중합체 매트릭스를 함유하는 캡슐을 포함한다.
- [1009] 한 실시양태에서, 1종 이상의 치환된 퀴놀리진 유도체는 경구로 투여된다.
- [1010] 또 다른 실시양태에서, 1종 이상의 치환된 퀴놀리진 유도체는 정맥내로 투여된다.
- [1011] 한 실시양태에서, 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체를 포함하는 제약 제제는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 유효량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다.
- [1012] 조성물은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 각각 제조될 수 있으며, 본 조성물은 한 실시양태에서 중량 또는 부피를 기준으로 약 0.1% 내지 약 99%의 치환된 퀴놀리진 유도체(들)를 함유할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 본 조성물은 한 실시양태에서 중량 또는 부피를 기준으로 약 1% 내지 약 70% 또는 약 5% 내지 약 60%의 치환된 퀴놀리진 유도체(들)를 함유할 수 있다.
- [1013] 화학식 I의 화합물은 하루에 0.001 내지 1000 mg/kg 포유동물 (예를 들어, 인간) 체중 범위의 투여량으로 단일 용량 또는 분할 용량으로 경구 투여될 수 있다. 한 투여량 범위는 단일 용량 또는 분할 용량으로 경구로 하루에 0.01 내지 500 mg/kg 체중이다. 또 다른 투여량 범위는 단일 또는 분할 용량으로 경구로 하루에 0.1 내지 100 mg/kg 체중이다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료되는 대상체에게 투여량의 대증적 조절을 위해 1.0 내지 500 밀리그램의 활성 성분, 특히 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 및 500 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제 또는 캡슐의 형태로 제공될 수 있다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있고, 사용되는 구체적인 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합, 특정한 상태의 중증도, 및 숙주에서 진행중인 요법을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.
- [1014] 편의상, 총 1일 투여량은 원하는 경우에 하루 동안에 여러 부분으로 나누어 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 1일 투여량은 한 번에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 총 1일 투여량은 24시간의 기간에 걸쳐 2회의 분할 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 총 1일 투여량은 24시간의 기간에 걸쳐 3회의 분할 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 총 1일 투여량은 24시간의 기간에 걸쳐 4회의 분할 용량으로 투여된다.
- [1015] 치환된 퀴놀리진 유도체의 단위 투여량은 다양한 빈도로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체의 단위 투여량은 1일 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체의 단위 투여량은 매주 2회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체의 단위 투여량은 매주 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체의 단위 투여량은 격주 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체의 단위 투여량은 매일 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체의 단위 투여량은 격월 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체의 단위 투여량은 3개월마다 1회 투여될 수 있다. 추가 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체의 단위 투여량은 6개월마다 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치환된 퀴놀리진 유도체의 단위 투여량은 매년 1회 투여될 수 있다.
- [1016] 치환된 퀴놀리진 유도체의 투여량 및 투여 빈도는 대상체의 연령, 상태 및 사이즈, 뿐만 아니라 치료될 증상의 중증도와 같은 요인을 고려하여 담당 임상사의 판단에 따라 조절될 것이다. 본 발명의 조성물은 상기 본원에 나열된 것들로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함할 수 있다.
- [1017] 키트
- [1018] 한 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 키트를 제공한다.
- [1019] 또 다른 측면에서 본 발명은 소정량의 적어도 1종의 치환된 퀴놀리진 유도체 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물, 및 소정량의 적어도 1종의 상기 열거된 추가의 치료제를 포함하며, 여기서 2종 이상의 활성 성분의 양은 목적 치료 효과를 생성하는 것인 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치환된 퀴놀리진 유도체 및 1종 이상의 추가의 치료제는 동일한 용기에 제공된다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치환된 퀴

놀이진 유도체 및 1종 이상의 추가의 치료제는 개별 용기로 제공된다.

[1020] 본 발명은 본 발명의 일부 측면의 예시로서 의도되는 실시예에 개시된 구체적 실시양태에 의해 제한되지는 않으며, 기능적으로 동등한 임의의 실시양태는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 실제로, 본원에 나타내고 기재한 것 이외에 본 발명의 다양한 변형은 통상의 기술자에게 명백할 것이며, 첨부된 청구범위 내에 포함되도록 의도된다.

[1021] 다수의 참고문헌이 본원에서 인용되었으며, 그 개시내용의 전문은 본원에 참조로 포함된다.