



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년01월04일

(11) 등록번호 10-1580310

(24) 등록일자 2015년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4985 (2006.01) A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01) C07D 498/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7017235(분할)

(22) 출원일자(국제) 2006년04월28일

심사청구일자 2014년07월23일

(85) 번역문제출일자 2014년06월23일

(65) 공개번호 10-2014-0097438

(43) 공개일자 2014년08월06일

(62) 원출원 특허 10-2013-7028203

원출원일자(국제) 2006년04월28일

심사청구일자 2013년11월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/016604

(87) 국제공개번호 WO 2006/116764

국제공개일자 2006년11월02일

(30) 우선권주장

JP-P-2005-131161 2005년04월28일 일본(JP)

JP-P-2005-312076 2005년10월27일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

WO2004058757 A1

EP1544199 A

(73) 특허권자

비이브 헬쓰케어 컴퍼니

미국 델라웨어 (우편번호 19808) 월밍턴 센터빌  
로드 2711 스위트 400 코포레이션 서비스 컴퍼니

시오노기세야쿠 가부시키가이샤

일본국 오사카후 오사카시 주오구 도쇼마치 3 조  
메 1-8

(72) 발명자

존스, 브라이언, 알빈

미국 27709 노쓰캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파  
크 피.오. 박스 13398 파이프 무어 드라이브 글락  
소스미스클라인(내)

카와스지, 타카시

일본 오사카 후쿠시마쿠 사기수 5초메 12-4 시오  
노기세야쿠 가부시키가이샤 (내)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 남앤드남

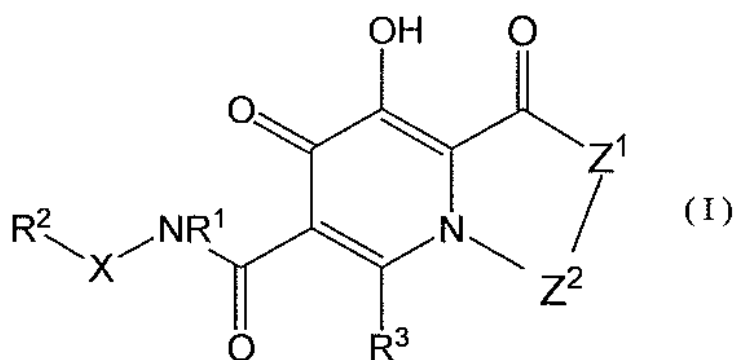
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 HIV 통합효소 억제 활성을 가지는 다환식 카르바모일피리돈 유도체

(57) 요약

본 발명은 항 바이러스 활성, 특히 HIV 통합효소 억제 활성을 가지는 신규한 화합물(I) 및 이를 포함하는 약, 특  
히 항 HIV 약, 뿐만 아니라 이의 공정 및 중간체를 제공하는 것이다. 화합물(I)



상기 식에서, Z<sup>1</sup>은 NR<sup>4</sup>; R<sup>4</sup>는 수소 또는 저급 알킬; X는 단일 결합, O, S, SO, SO<sub>2</sub> 및 NH로부터 선택되는 헤테로  
원자 그룹이며(저급 알킬렌 또는 저급 알케닐렌 각각은 상기 헤테로원자에 의해 개재될 수 있다); R<sup>2</sup>는 치환되거나  
치환되지 않은 아릴이고; R<sup>3</sup>는 수소, 할로젠, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 등; 및 R<sup>4</sup> 및  
Z<sup>2</sup>는 함께 고리를 형성하여, 다환식 화합물 예를 들어 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 화합물을 형성한다.

(72) 발명자

**타이시, 테루히코**

일본 오사카 후쿠시마쿠 사기수 5쵸메 12-4 시오노  
기세야쿠 가부시키키가이샤 (내)

**타오다, 요시유키**

일본 오사카 후쿠시마쿠 사기수 5쵸메 12-4 시오노  
기세야쿠 가부시키키가이샤 (내)

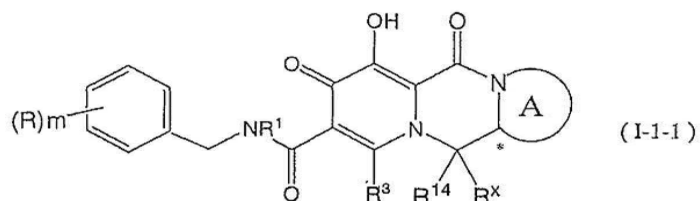
---

## 명세서

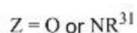
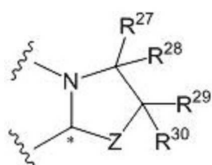
## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 또는 단백질분해효소 억제제로부터 선택되는 추가적 치료제를 포함하는, HIV 감염 또는 AIDS의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물로서, 상기 뉴클레오시드 역전사효소 억제제는 아지도티미딘(AZT) 또는 라미부딘(3TC)이고, 상기 단백질분해효소 억제제는 인디나비르(indinavir)인 약제학적 조성물:



상기 식에서,



(A-2)

A 고리는 이고,

상기 식에서,  $R^{27}$  내지  $R^{30}$  중 하나는 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 아실아미노,  $C_{1-6}$ 알킬티오 또는  $C_{1-6}$ 알킬설폰으로 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-6}$ 알킬이고, 나머지는 수소이며,

$R^{31}$ 은 수소;  $C_{3-6}$ 사이클로알킬; N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로사이클; 또는 하이드록시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로사이클, O, S, P 및 N으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4를 함유하는 5- 내지 8-원 헤테로아릴 또는 아미노로 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-6}$ 알킬이고, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{1-6}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않으며,

$R^{14}$  및  $R^x$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{1-6}$ 알콕시이고,

$R^1$ 은 수소이며,

$R^3$ 은 수소이고,

R은 할로젠이며,

m은 0 내지 3의 정수이다.

### 청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 치료제는 아지도티미딘(AZT) 또는 라미부딘(3TC)인 약제학적 조성물.

### 청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 치료제는 인디나비르(indinavir)인 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서, Z가 0인 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, Z가 0이고, R<sup>27</sup> 내지 R<sup>30</sup> 중 R<sup>27</sup> 또는 R<sup>28</sup>이 C<sub>1-6</sub>알킬이며, 나머지는 수소인 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

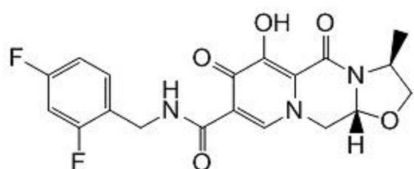
제 1항에 있어서, R<sup>14</sup> 및 R<sup>X</sup>가 수소인 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식의 화합물이 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식의 화합물이



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제 7항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 소듐 염인 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제 8항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 소듐 염인 약제학적 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 항 바이러스 활성을 가지는 신규한 화합물에 관한 것이며, 자세하게는 HIV 통합효소에 대항하는 억제 활성을 가지는 다환식 카르바모일피리돈 유도체 및 이를 함유하는 특히 항 HIV 작용제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0002] 바이러스 중에는, 레트로 바이러스 종류인, 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus : HIV)가 후천성 면역 결핍 증후군(acquired immunodeficiency syndrome : AIDS)을 일으키는 것으로 알려져 있다. AIDS를 위한 치료제는 주로 역전사효소 억제제(예를 들어, AZT, 3TC) 및 단백질분해효소 억제제(예를 들어, Indinavir)로부터 선택되지만, 이들은 신장병증 및 내성 바이러스의 출현과 같은 부작용이 동반되는 것으로 알려져 있다. 따라서, 다른 기작 활동을 가지는 항 HIV 작용제의 개발은 요구되고 있다.

[0003] 반면에, 조합 치료는 내성 돌연변이의 잦은 출현 때문에, AIDS의 치료에서 효과적인 것으로 보고되고 있다. 역전사효소 억제제 및 단백질분해효소 억제제는 임상적으로 항 HIV 작용제로서 사용되고 있지만, 동일 기작의 활동을 가지는 작용제들은 종종 교차 반응 또는 단지 추가적 활성을 보여준다. 그래서, 다른 기작 활동을 가지는 항 HIV 작용제가 요구된다.

[0004] 상기와 같은 이러한 상황에서, HIV 통합효소 억제제는 신규한 기작 활동을 가지는 항 HIV 작용제에 초점이 맞춰졌다(참조: 특허 문헌 1 및 2). 이러한 기작 활동을 가지는 항 HIV 작용제로서, 알려져 있는 것은 카르바모일-

치환된 하이드록시피리미딘은 유도체(참조 : 특허 문헌 3 및 4) 및 카르바모일-치환된 하이드록시피리미딘은 유도체(참조 : 특허 문헌 5)이다. 추가로, 카르바모일-치환된 하이드록시피리딘 유도체에 관한 특허 출원은 출원되어 있다(참조 : 특허 문헌 6, 예 8).

[0005] 다른 알려진 카르바모일피리딘 유도체는 5-알콕시피리딘-3-카르복사미드 유도체 및 T-피론-3-카르복사미드 유도체이며, 이는 식물 성장 억제제 또는 제초제이다(참조 : 특허 문헌 7-9).

[0006] 다른 HIV 통합효소 억제제는 N-함유 축합된 사이클릭 화합물(참조 : 특허 문헌 10)이다.

## 배경 기술

[0007] [특허 문헌 1] W003/0166275

[0008] [특허 문헌 2] W02004/024693

[0009] [특허 문헌 3] W003/035076

[0010] [특허 문헌 4] W003/035076

[0011] [특허 문헌 5] W02004/004657

[0012] [특허 문헌 6] JP 특허 출원 2003-32772

[0013] [특허 문헌 7] JP 특허 공개 1990-108668

[0014] [특허 문헌 8] JP 특허 공개 1990-108683

[0015] [특허 문헌 9] JP 특허 공개 1990-96506

[0016] [특허 문헌 10] W02005/016927

## 발명의 내용

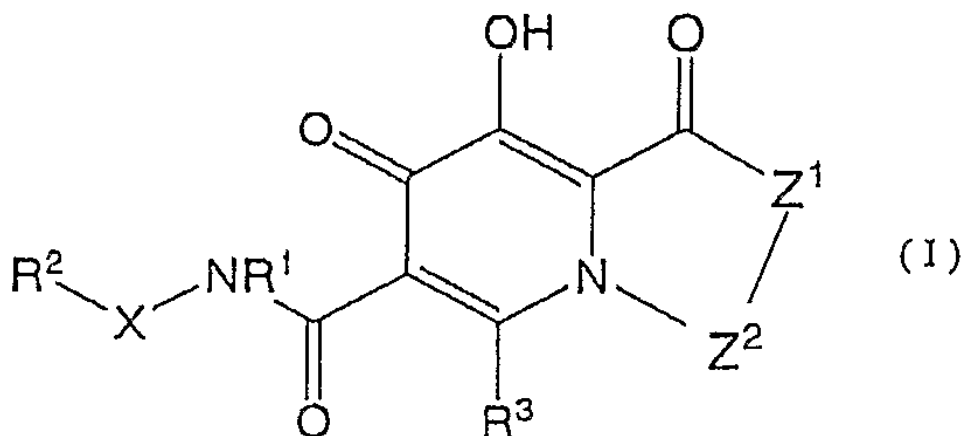
### 해결하려는 과제

[0017] 신규한 통합효소 억제제의 개발이 요구되고 있다.

### 과제의 해결 수단

[0018] 본 발명자들은 집중적으로 연구하여 신규한 다환식 카르바모일피리딘 유도체가 잠재적 HIV 통합효소 억제제 활성을 가진다는 것을 발견하였다. 더구나, 본 발명자들은 본원 발명의 화합물 및 이를 포함하는 약제학적 조성물이 항 바이러스 작용제, 항레트로바이러스 작용제, 항 HIV 작용제, 항 HTLV-1(인간 T 세포 백혈병 바이러스 타입 1) 작용제, 항 FIV(Feline immunodeficiency virus) 작용제 또는 항 SIV(Simian immunodeficiency virus) 작용제, 특별히 항 HIV 작용제 또는 항 AIDS 작용제로서 유용하며 아래에 기재된 본원 발명을 달성함을 발견하였다.

[0019] (1) 하기 화학식의 화합물:



[0020]

[0021]

상기 식에서,

[0022]

$Z^1$ 은  $NR^4$ ;

[0023]

$R^4$ 는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴콕시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬(상기 저급 알킬은 CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>,  $NR^a$  ( $R^a$ 는 수소 또는 저급 알킬),  $-N=$  및  $=N-$ ), 0 또는 CH<sub>2</sub>로부터 선택되는 헤테로원자 그룹에 의해 개재될 수 있다)이고;

[0024]

$Z^2$ 는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬렌 또는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐렌, (각각은 O, S, SO, SO<sub>2</sub>,  $NR^5$  ( $R^5$ 는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 옥시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 옥시, 하이드록시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬 (상기 저급 알킬은 CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>,  $NR^5$  ( $R^5$ 는  $R^4$ 와 동일한 치환체 군으로부터 독립적으로 선택된다),  $-N=$  및  $=N-$ 로부터 선택되는 헤테로원자 군에 의해 개재될 수 있다))),  $-N=$  또는  $=N-$ 이며;

[0025]

$R^1$ 은 수소 또는 저급 알킬이며;

[0026]

X는 단일 결합, O, S, SO, SO<sub>2</sub> 및 NH로부터 선택되는 헤테로원자 그룹이며(저급 알킬렌 또는 저급 알케닐렌 각각은 상기 헤테로원자에 의해 개재될 수 있다);

[0027]

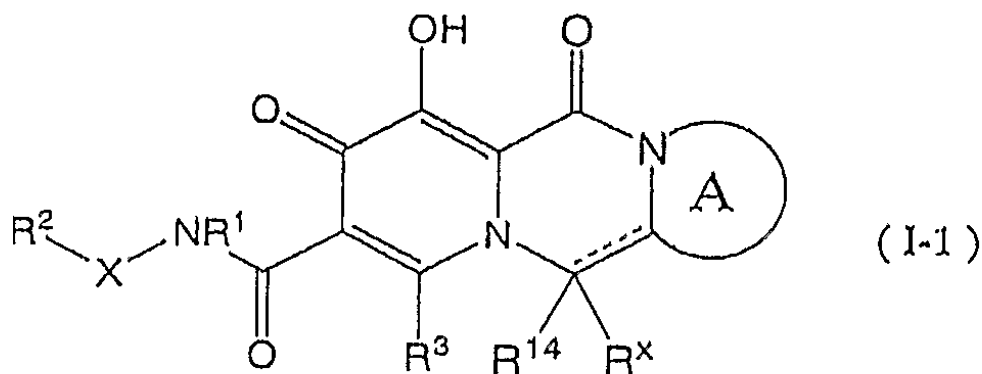
$R^2$ 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고;

[0028]

$R^3$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬,

치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐록시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노이며;

[0029]  $R^4$  및  $Z^2$ 가 함께 고리를 형성하고, 여기서 상기 화합물(I)은 하기 화학식(I-1) 또는 (I-11)에 의해 나타내어진다:



[0030]

[0031]

(상기 식에서,

[0032]

A 고리는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클이고;

[0033]

$R^{14}$  및  $R^x$ 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬(상기 저급 알킬은 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> ( $R^5$ 는  $R^4$ 와 동일한 치환 그룹으로부터 독립적으로 선택됨), -N= 및 =N-로부터 선택되는 헤테로원자 그룹에 의해 개재될 수 있다), 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시 카르보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노카르보닐이고;

[0034]

점선은 결합의 존재 또는 부존재를 나타내며(상기 점선이 결합의 존재를 나타내는 경우에,  $R^x$ 는 존재하지 않는다);

[0035]

$R^1$ 은 수소 또는 저급 알킬이고;

[0036]

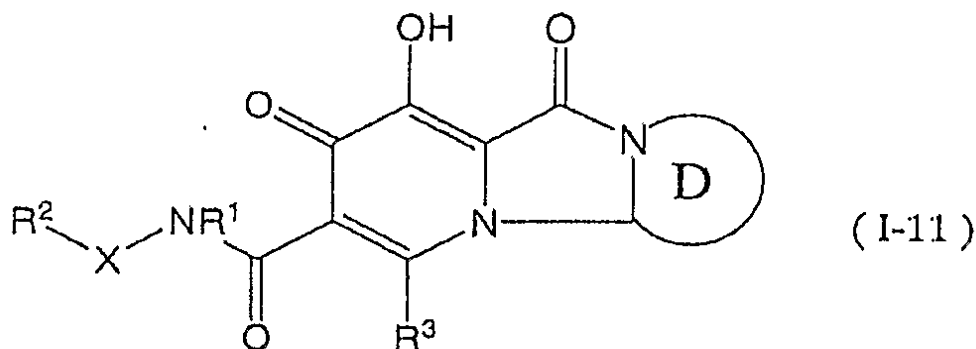
X는 단일 결합, O, S, SO, SO<sub>2</sub> 및 NH로 선택되는 헤테로원자 그룹이며(저급 알킬렌 또는 저급 알케닐렌 각각은 상기 헤테로원자에 의해 개재될 수 있다);

[0037]

$R^2$ 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고;

[0038]

$R^3$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노이다);



[0039]

[0040]

(상기 식에서,

[0041]

D 고리는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클이고;

[0042]

$R^1$ 는 수소 또는 저급 알킬이며;

[0043]

X는 단일 결합, O, S, SO, SO<sub>2</sub> 및 NH로부터 선택되는 헤테로원자 그룹이고(저급 알킬렌 또는 저급 알케닐렌 각각은 상기 헤테로원자 그룹에 의해 개재될 수 있다);

[0044]

$R^2$ 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이며;

[0045]

$R^3$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노이다).

[0046]

(2) 상기 (1)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서,  $R^1$ 이 수소인 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0047]

(3) 상기 (1)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서, X가 저급 알킬렌이며;  $R^2$ 가 페닐 또는 하나 이상의 할로겐으로 치환된 페닐인 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0048]

(4) 상기 (1)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서,  $R^3$ 가 수소, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노인 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

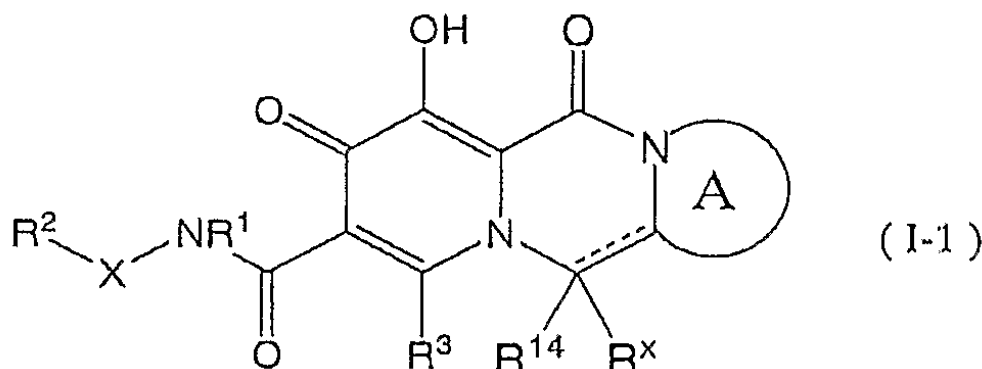
[0049]

(5) 상기 (1)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서,  $R^3$ 가 수소인 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0050]

(6) 상기 (1)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서,  $R^1$ 이 수소 또는 저급 알킬이며; X가 저급 알킬렌이고;  $R^2$ 가 페닐 또는 하나 이상의 할로겐으로 치환된 페닐이며;  $R^3$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노인 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

(7) 하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

A 고리는 치환되거나 치환되지 않은 헥테로사이클이고;

R<sup>14</sup> 및 R<sup>x</sup>은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴콕시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬(상기 저급 알킬은 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup>는 R<sup>4</sup>와 동일한 치환 그룹으로부터 독립적으로 선택됨), -N= 및 =N-로부터 선택되는 헤테로원자 그룹에 의해 개재될 수 있다), 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴콕시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시 카르보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노카르보닐이며;

점선은 결합의 존재 또는 부존재를 나타내며(상기 점선이 결합의 존재를 나타내는 경우에,  $R^x$ 는 존재하지 않는다);

R<sup>1</sup>은 수소 또는 저급 알킬이고;

X는 단일 결합, O, S, SO, SO<sub>2</sub> 및 NH로부터 선택되는 헤테로원자 그룹이고(저급 알킬렌 또는 저급 알케닐렌 각각은 상기 헤테로원자 그룹에 의해 개재될 수 있다);

 $R^2$ 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴;

R<sup>3</sup>는 수소, 할로젠, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노이다.

(8) 상기 (7)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서,  $R^1$ 이 수소 또는 저급 알킬이고;  $X$ 가 저급 알킬레이며  $R^2$ 가 페닐 또는 하나 이상의 할로겐으로 치환된 페닐이고;  $R^3$ 가 수소, 할로겐, 하이드

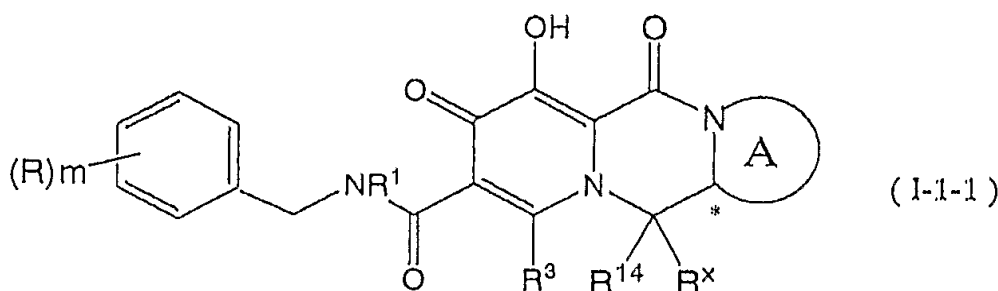
록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노인 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.

[0062] (9) 상기 (7)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, 점선이 결합의 부존재를 나타내는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.

[0063] (10) 상기 (7)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서,  $R^x$ 이 수소이고;  $R^{14}$ 가 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬인 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.

[0064] (11) 상기 (7)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, A 고리가 1 내지 2 헤테로 원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 및 축합되거나 축합되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클인 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.

[0065] (12) 하기 화학식의 화합물:



[0066]

[0067] 상기 식에서,

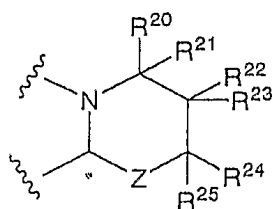
[0068] A 고리는 1 내지 2 헤테로 원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 및 축합되거나 축합되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클이고;

[0069] \*에 의해 나타내어지는 비대칭 탄소의 입체 화학은 R- 또는 S- 배열, 또는 이의 혼합을 보여주고;

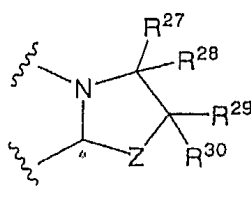
[0070]  $R^{14}$  및  $R^x$ 는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬(상기 저급 알킬은 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> ( $R^5$ 는  $R^4$ 와 동일한 치환 그룹으로부터 독립적으로 선택됨), -N= 및 =N-로부터 선택되는 헤테로원자 그룹에 의해 개재될 수 있다), 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬 카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시 카르보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노카르보닐이고;

[0071]  $R^3$ 는 수소, 할로겐, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는

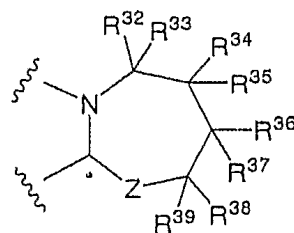
- [0072]  $R^1$ 은 수소 또는 저급 알킬이며;
- [0073] R은 독립적으로 할로젠 및 치환 그룹 S1으로부터 선택되며;
- [0074] 치환 그룹 S1은 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬(여기서 상기 저급 알킬은 CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup>은 수소 또는 저급 알킬임), -N= 및 =N-로부터 선택되는 헤테로원자 그룹으로 개재될 수 있다), 저급 알콕시 저급 알킬, 모노- 또는 디- 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 아미노 저급 알킬, 할로겐화된 저급 알킬, 저급 알콕시, 모노- 또는 디- 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 카르바모일, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 설포닐 아미노, 할로겐화된 저급 알콕시, 하이드록시 저급 알킬이고;
- [0075] m은 0 내지 3의 정수이다.
- [0076] (13) 상기 (12)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, R<sup>x</sup> 및 R<sup>14</sup>이 독립적으로 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬임을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.
- [0077] (14) 상기 (12)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, R<sup>x</sup> 및 R<sup>14</sup>이 수소임을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.
- [0078] (15) 상기 (12)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, R<sup>3</sup>가 수소임을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.
- [0079] (16) 상기 (12)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, m이 0, 또는 1 내지 3이고, 하나 이상의 R이 할로겐임을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.
- [0080] (17) 상기 (7) 또는 (12)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서,
- [0081] A 고리는 하기 중 임의의 하나인 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물:



Z = O or NR<sup>26</sup>  
(A-1)



Z = O or NR<sup>31</sup>  
(A-2)



Z = O or NR<sup>40</sup>  
(A-3)

- [0082] 상기 식에서,
- [0083] R<sup>20</sup> 내지 R<sup>40</sup>는 각각 독립적으로 치환 그룹 S2로부터 선택되는 군이거나, R<sup>20</sup> 내지 R<sup>40</sup> 중 두 개의 군은 동일 탄소 원자에 결합되며, 탄소 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클을 형성할 수 있거나, (R<sup>20</sup> 및 R<sup>22</sup>), (R<sup>23</sup> 및 R<sup>24</sup>), (R<sup>25</sup> 및 R<sup>26</sup>), (R<sup>27</sup> 및 R<sup>29</sup>), (R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>), (R<sup>32</sup> 및 R<sup>34</sup>), (R<sup>35</sup> 및 R<sup>36</sup>), (R<sup>37</sup> 및 R<sup>38</sup>), 및 (R<sup>39</sup> 및 R<sup>40</sup>)의 각 조합은, 이웃 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클을 형성할 수 있고,
- [0085] 치환 그룹 S2는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되

지 않은 아릴 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 옥시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬(상기 저급 알킬은 CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>(R<sup>5</sup>는 독립적으로 R<sub>4</sub>와 동일한 치환 그룹으로부터 선택된다), -N= 및 =N-로부터 선택되는 헤테로원자 그룹으로 개재될 수 있다)이며,

[0086] \*로 나타내어지는 비대칭 탄소의 입체 화학은 R- 또는 S- 배열 또는 이의 혼합을 보여준다.

[0087] (18) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, R<sup>20</sup> 내지 R<sup>40</sup> 각각은 독립적으로 수소 또는 치환된 저급 알킬이거나, 동일 탄소 원자에 결합되는 R<sup>20</sup> 내지 R<sup>40</sup> 중 두 그룹은, 탄소 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있거나, (R<sup>20</sup> 및 R<sup>22</sup>), (R<sup>23</sup> 및 R<sup>24</sup>), (R<sup>25</sup> 및 R<sup>26</sup>), (R<sup>27</sup> 및 R<sup>29</sup>), (R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>), (R<sup>32</sup> 및 R<sup>34</sup>), (R<sup>35</sup> 및 R<sup>36</sup>), (R<sup>37</sup> 및 R<sup>38</sup>), 및 (R<sup>39</sup> 및 R<sup>40</sup>)의 각 조합은 이웃 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있음을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0088] (19) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, A 고리가 (A-1)에 의해 나타내어지는 고리이고; R<sup>20</sup> 내지 R<sup>25</sup> 중 하나가 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬이며 다른 것은 수소임을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0089] (20) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, A 고리가 (A-1)에 의해 나타내어지는 고리이고; 이웃하는 원자와 함께 (R<sup>20</sup> 및 R<sup>22</sup>), (R<sup>23</sup> 및 R<sup>24</sup>), 및 (R<sup>25</sup> 및 R<sup>26</sup>) 중 하나는 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있음을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0090] (21) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, A 고리가 (A-1)에 의해 나타내어지는 고리이고; Z=NR<sup>26</sup>, 및 이웃하는 원자와 함께 R<sup>25</sup> 및 R<sup>26</sup>은 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있음을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0091] (22) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, A 고리가 (A-2)에 의해 나타내어지는 고리이고; R<sup>27</sup> 내지 R<sup>30</sup> 중 하나가 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬이며, 다른 것이 수소임을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0092] (23) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, A 고리는 (A-2)에 의해 나타내어지는 고리이고; 이웃하는 원자와 함께 (R<sup>27</sup> 및 R<sup>29</sup>) 및 (R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>) 중 하나가 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있음을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0093] (24) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, A 고리는 (A-2)에 의해 나타내어지는 고리이고; Z=NR<sup>31</sup>, 및 R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>는 이웃하는 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있음을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0094] (25) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, A 고리는 (A-3)에 의해 나타내어지는 고리이고; R<sup>32</sup> 내지 R<sup>39</sup> 중 하나가 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬이며, 다른 것이 수소임을 특

정으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0095] (26) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, A 고리는 (A-3)에 의해 나타내어지는 고리이고; ( $R^{32}$  및  $R^{34}$ ), ( $R^{35}$  및  $R^{36}$ ), ( $R^{37}$  및  $R^{38}$ ) 및 ( $R^{39}$  및  $R^{40}$ ) 중 하나는, 이웃하는 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있음을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

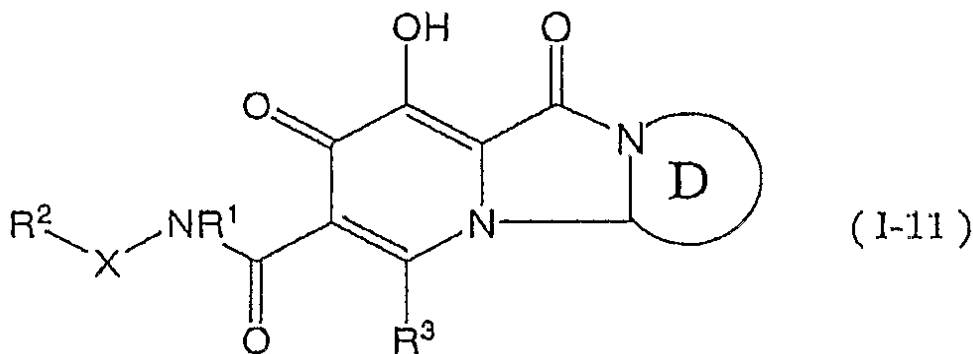
[0096] (27) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서, A 고리는 (A-3)에 의해 나타내어지는 고리이고;  $Z=NR^{40}$ , 및  $R^{39}$  및  $R^{40}$ 은 이웃하는 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있음을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0097] (28) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서,  $R^x$ 는 수소이고;  $R^{14}$ 가 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬이며;  $R^3$ 가 수소이고; m이 1 내지 3이며 하나 이상의 Rs가 할로젠이며; A 고리가 제 17 항에서 기재된 고리임을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0098] (29) 상기 (17)에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물로서,  $R^x$ 는 수소이고;  $R^{14}$ 가 수소이며;  $R^3$ 이 수소이고; m이 0, 또는 1 내지 3이고, 하나 이상의 R이 할로젠이며; A 고리는 제 17 항에서 기재된 고리이고;  $R^{20}$  내지  $R^{40}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 치환된 저급 알킬이거나, 동일한 탄소 원자에 결합되는  $R^{20}$  내지  $R^{40}$  중 두 그룹이 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있거나, ( $R^{20}$  및  $R^{22}$ ), ( $R^{23}$  및  $R^{24}$ ), ( $R^{25}$  및  $R^{26}$ ), ( $R^{27}$  및  $R^{29}$ ), ( $R^{30}$  및  $R^{31}$ ), ( $R^{32}$  및  $R^{34}$ ), ( $R^{35}$  및  $R^{36}$ ), ( $R^{37}$  및  $R^{38}$ ), 및 ( $R^{39}$  및  $R^{40}$ )의 각 조합은 이웃하는 탄소 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성함을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0099] (30) 하기 화학식의 화합물:

[0100] 하기 화학식의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



[0101] 상기 식에서,  
[0102]  
[0103] D 고리는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클이며;

[0104]  $R^1$ 은 수소 또는 저급 알킬이고;

[0105] X는 단일 결합, O, S, SO, SO<sub>2</sub> 및 NH로부터 선택되는 헤테로원자 그룹(저급 알킬렌 또는 저급 알케닐렌 각각은 상기 헤테로 원자에 의해 개재될 수 있다)이며;

[0106]  $R^2$ 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고;

[0107]  $R^3$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬,

치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐록시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노)이다.

- [0108] (31)
- [0109] (3R, 11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0110] (4aR, 13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0111] (3aS, 13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-8-하이드록시-7,9-디옥소-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라진노[1,2-a]피롤로[1,2-c]피리미딘-10-카르복사미드;
- [0112] (4aS, 13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0113] (4aS, 13aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0114] (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-3-(페닐메틸)-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0115] (3aS, 13aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-8-하이드록시-7,9-디옥소-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라진노[1,2-a]피롤로[1,2-c]피리미딘-10-카르복사미드;
- [0116] (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[(1S)-1-메틸프로필]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0117] (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0118] (3S, 11aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0119] (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1,1-di 메틸에틸)-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0120] (3S, 11aR)-3-(1,1-Di 메틸에틸)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0121] (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-3-페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0122] (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0123] (2S, 3R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2-페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0124] (3R, 11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-3-(페닐메틸)-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0125] (3R, 11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(2-메틸프로필)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0126] (5aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-데카하이드로피리도[1,2-a]피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카르복사미드;
- [0127] (2S, 3S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[(메틸옥시)메틸]-5,7-디옥소-2-페닐-

2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;

- [0128] (3S,11aR)-3-(사이클로헥실메틸)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0129] (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(1-메틸에틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0130] (5aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-5a,6a,7,11,13,14a-헥사하이드로-5H-인테노[1',2':4,5][1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-10-카르복사미드;
- [0131] (2S,3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3-디페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0132] (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3-디페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0133] (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(1-메틸에틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0134] (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[2-(메틸티오)에틸]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0135] (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[2-(메틸설포닐)에틸]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0136] (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(1H-인돌-3-일메틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0137] (4R,12aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0138] (4R,12aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0139] (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0140] (4S,12aS)-1-(사이클로프로필메틸)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0141] (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(2-푸라닐메틸)-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0142] (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(1,3-티아졸-2-일메틸)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0143] (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드;
- [0144] (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드;
- [0145] (3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-3-페닐-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드;
- [0146] (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-(2-메틸프로필)-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드;
- [0147] (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-하이드록시-2,13-디옥소-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-테카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다조le-3-카르복사미드;

- [0148] (6aS, 7aS, 11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-하이드록시-2,13-디옥소-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-데카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다조le-3-카르복사미드;
- [0149] (5aS, 14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-데카하이드로피리도[1,2-a]피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카르복사미드;
- [0150] (4aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9-하이드록시-8,10-디옥소-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-데카하이드로-1H-피리도[1,2-c]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-11-카르복사미드;
- [0151] (4R, 12aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(3-메틸부틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0152] (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0153] (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(3-메틸부틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0154] (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(3-피리디닐메틸)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0155] (4S, 12aS)-1-사이클로프로필-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0156] (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-[2-(메틸옥시)에틸]-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0157] (3aS, 5aS, 13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-5-(2-메틸프로필)-10,12-디옥소-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-데카하이드로-1H-사이클로펜타[e]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0158] (3R, 11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-에틸-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0159] (4aS, 6aS, 14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드;
- [0160] (3aR, 5aR, 13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-데카하이드로사이클로펜타[d]피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-9-카르복사미드;
- [0161] (4aS, 6aS, 14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-메틸-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드;
- [0162] (4aS, 6aS, 14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-[2-(메틸옥시)에틸]-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드;
- [0163] (4aS, 6aS, 14aS)-6-[2-(Acetyl아미노)에틸]-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드;
- [0164] (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-에틸-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0165] (3S, 11aR)-3-부틸-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0166] (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[(4-하이드록시페닐)메틸]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0167] (4S, 12aS)-1-사이클로부틸-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0168] (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(테트라하이드로-2H-티오피란-

4-일)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;

- [0169] (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-비스(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0170] (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-(2-하이드록시에틸)-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드;
- [0171] (4aS,6aS,14aS)-6-사이클로프로필-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드;
- [0172] (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-6-[2-(1-피롤리딘)에틸]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드;
- [0173] (4aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9-하이드록시-8,10-디옥소-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-테트라하이드로-1H-피리도[1,2-c]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-11-카르복사미드;
- [0174] (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-[2-(메틸옥시)에틸]-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0175] (4S,12aS)-1-사이클로부틸-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0176] (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0177] (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-di 메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0178] (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0179] (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-di 메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0180] (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0181] (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-비스(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물, 이의 거울상이성질체; 이의 부분입체이성질체; 이의 거울상이성질체의 혼합; 이의 부분입체이성질체의 혼합; 이의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0182] (32) (4aS;13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3, 4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라지노-8-카르복사미드;
- [0183] (4aS,13aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0184] (3S;11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[(1S)-1-메틸프로필]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0185] (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0186] (3S,11aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드;
- [0187] (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;
- [0188] (4S,12aS)-1-(사이클로프로필메틸)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-

1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드;

[0189] (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드;

[0190] (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드;

[0191] 4S,9aR)-5-하이드록시-4-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-카르복실산 2,4,-디플루오로-베닐아미드;

[0192] 4R,9aS)-5-하이드록시-4-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-카르복실산 2,4,-디플루오로-베닐아미드;

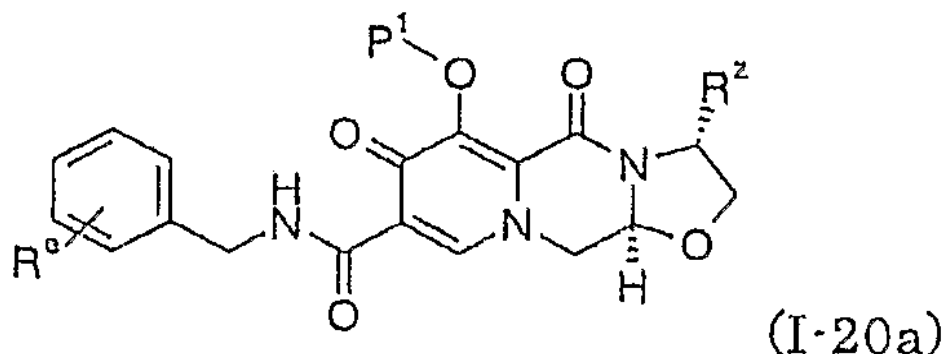
[0193] 2R,9aS)-5-하이드록시-2-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-베닐아미드로 구성되는 그룹으로부터의 화합물, 이의 거울상이성질체; 이의 부분입체이성질체; 이의 거울상이성질체의 혼합물; 이의 부분입체이성질체의 혼합물; 이의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0194] (33) 상기(31) 또는 (32)에 따른 화합물로서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 소듐 염임을 특징으로 하는 화합물.

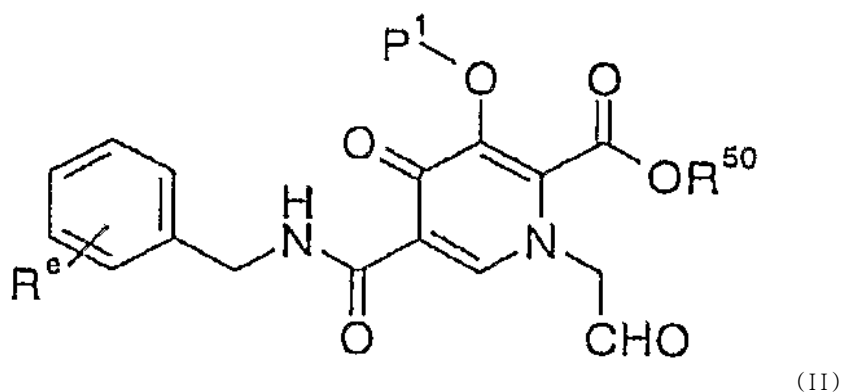
[0195] (34) 상기(1) 내지 (33) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물.

[0196] (35) 상기(34)에 따른 약제학적 조성물에 있어서, 항 HIV 작용제임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

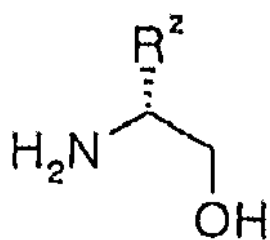
[0197] (36) 하기 화학식(I)의 화합물로 하기 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 화학식(I-20a)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 하기 화학식(I-20a)의 화합물의 제조 방법:



[0198]



[0199]



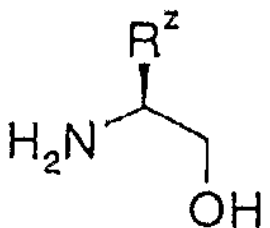
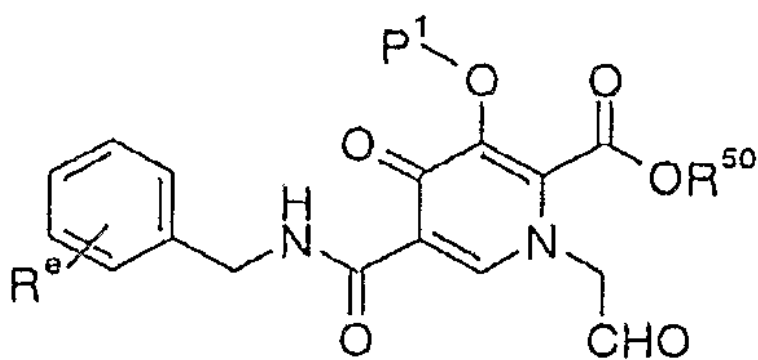
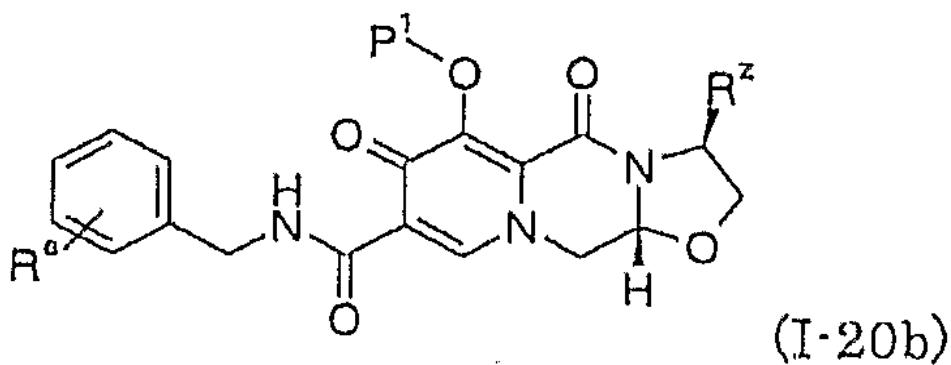
(1)

상기 식에서,

$R^Z$ 는  $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 알콕시이며,

$R^e$ 는 둘 이상의 할로젠이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

(37) 화학식(2)의 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 화학식(I-20b)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-20b)의 화합물의 제조 방법.



(2)

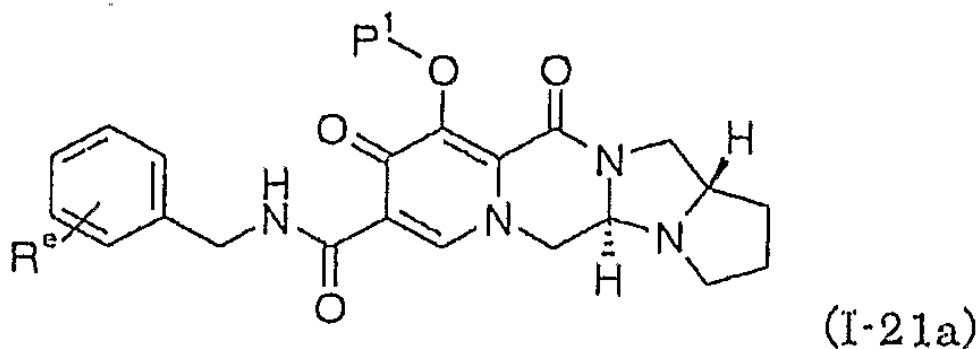
상기 식에서,

[0209]  $R^z$ 는  $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 알콕시이며,

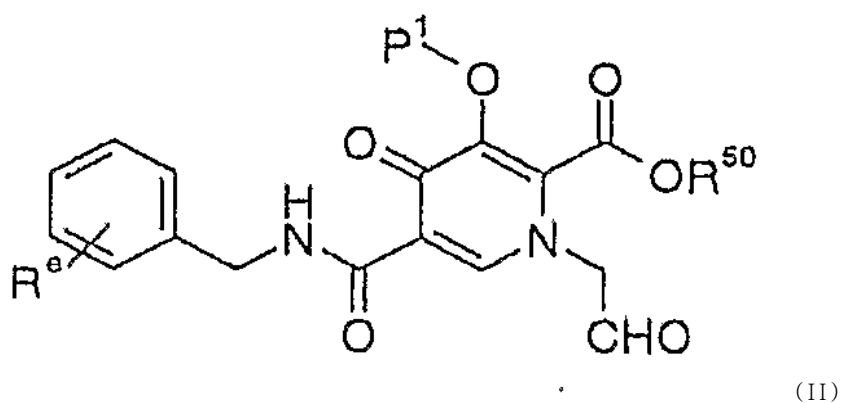
[0210]  $R^e$ 는 둘 이상의 할로젠이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

[0211] (38) 하기 화학식(3)의 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜

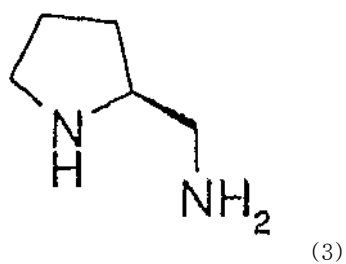
[0212] 화학식(I-21a)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-21a)의 화합물의 제조 방법:



[0213]



[0214]

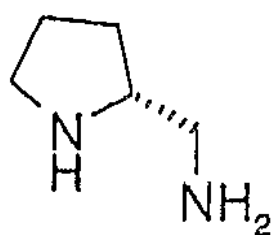
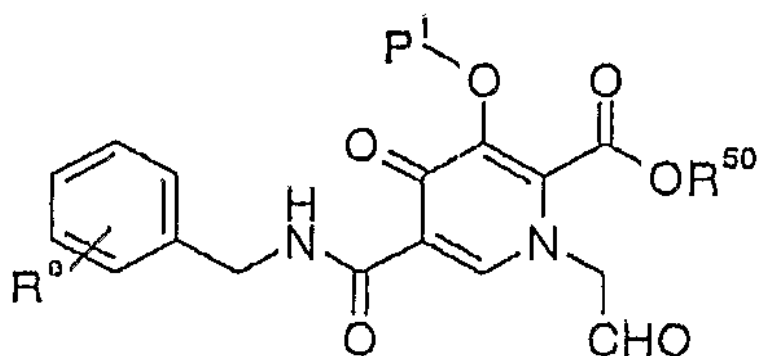
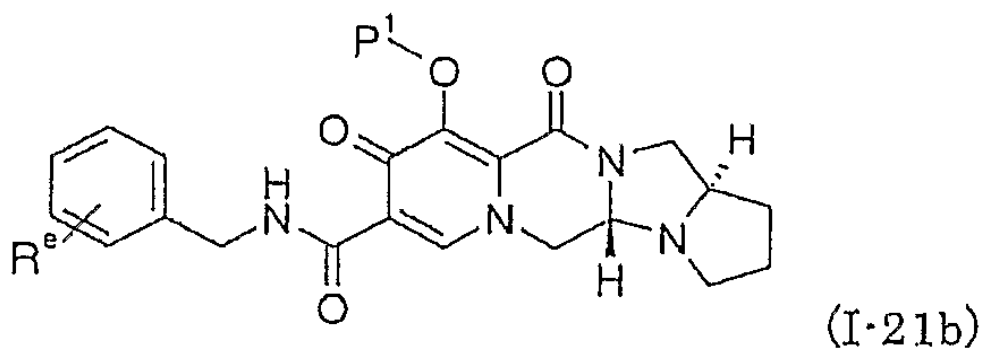


[0215]

[0216] 상기 식에서,

[0217]  $R^e$ 는 둘 이상의 할로젠이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

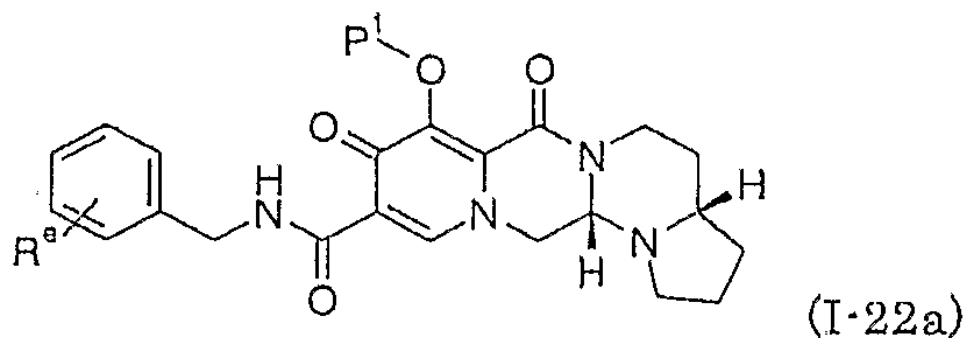
[0218] (39) 하기 화학식(4)의 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 하기 화학식(I-21b)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-21b)의 화합물을 제조하는 방법:

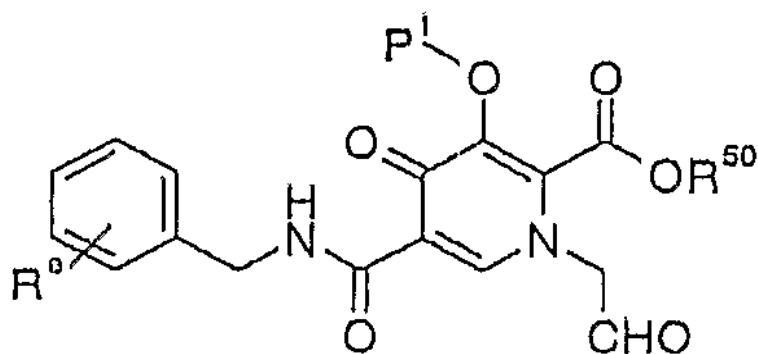


상기 식에서,

$R^e$ 는 둘 이상의 할로젠이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

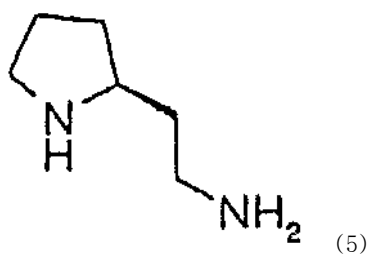
(40) 하기 화학식(5)의 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 하기 화학식(I-22a)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-22a)의 화합물을 제조하는 방법:





[0226]

(II)



[0227]

[0228]

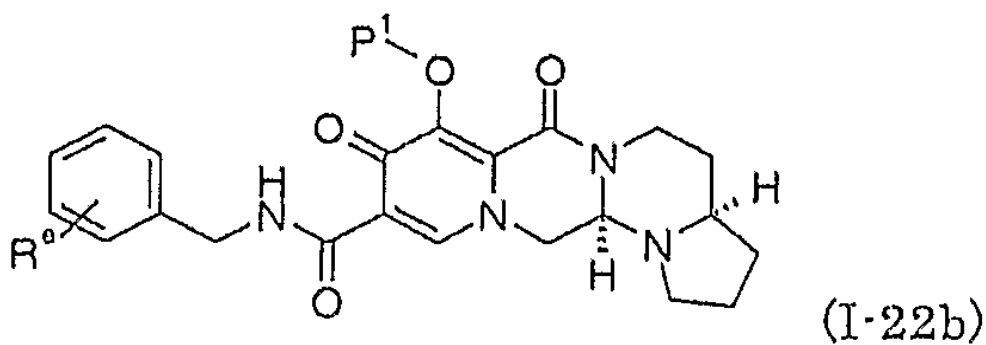
상기 식에서,

[0229]

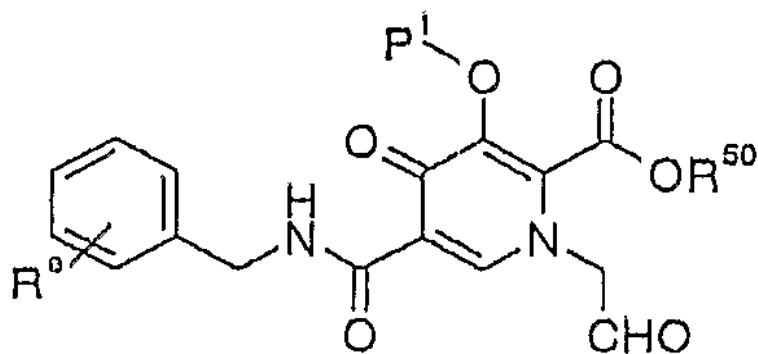
$R^6$ 는 둘 이상의 할로겐이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

[0230]

(41) 하기 화학식(6)의 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 하기 화학식(I-22b)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-22b)의 화합물을 제조하는 방법:

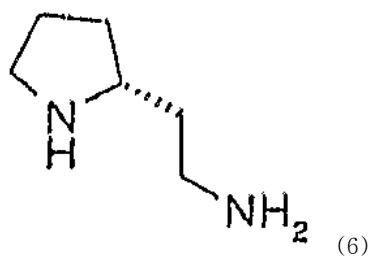


[0231]



[0232]

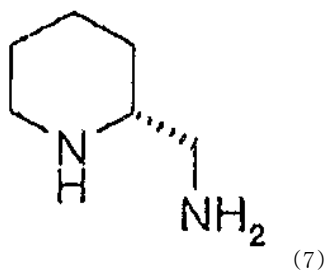
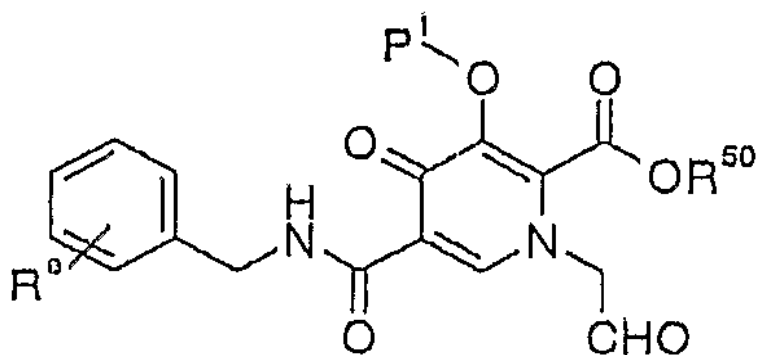
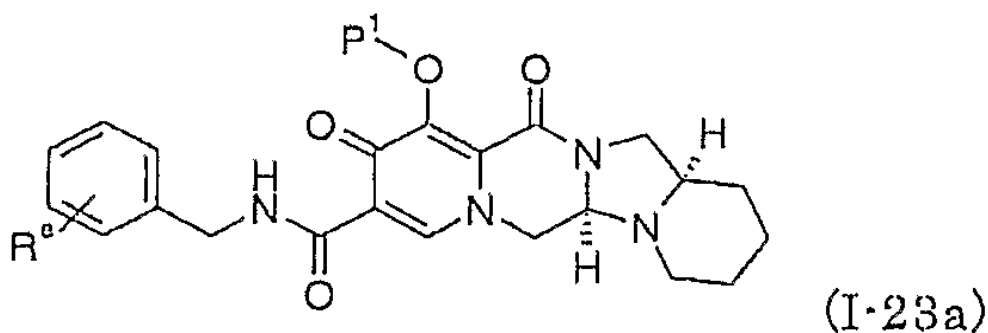
(II)



상기 식에서,

$R^e$ 는 둘 이상의 할로젠이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

(42) 하기 화학식(7)의 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 하기 화학식(I-23a)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-23a)의 화합물을 제조하는 방법:

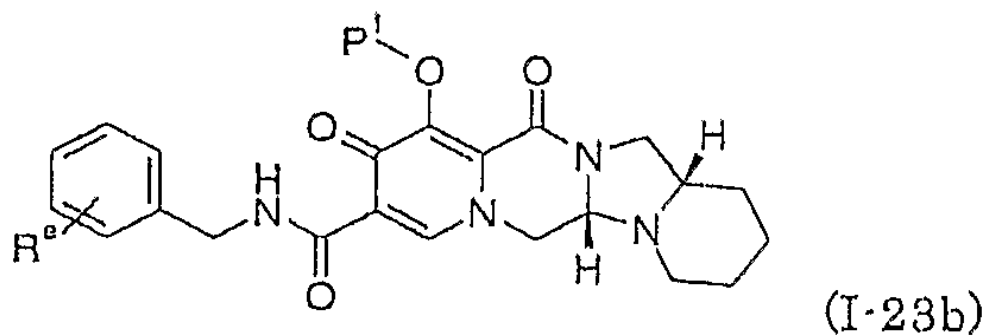


상기 식에서,

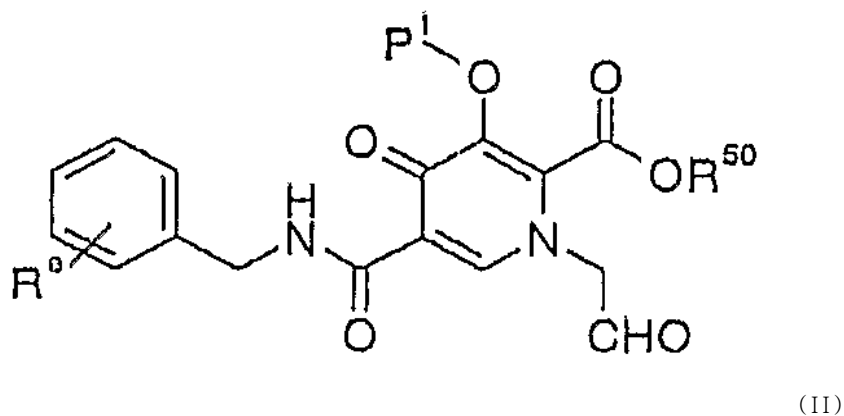
$R^e$ 는 둘 이상의 할로젠이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

(43) 하기 화학식(8)의 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 하기 화학식(I-23b)의 화합물을 형성하는 것

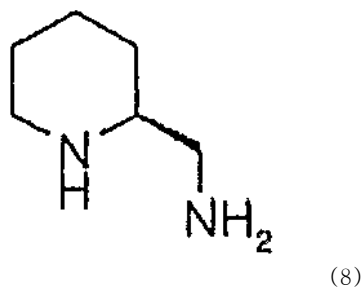
을 포함하는, 화학식(I-23b)의 화합물을 제조하는 방법:



[0243]



[0244]



[0245]

[0246]

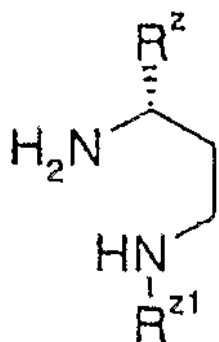
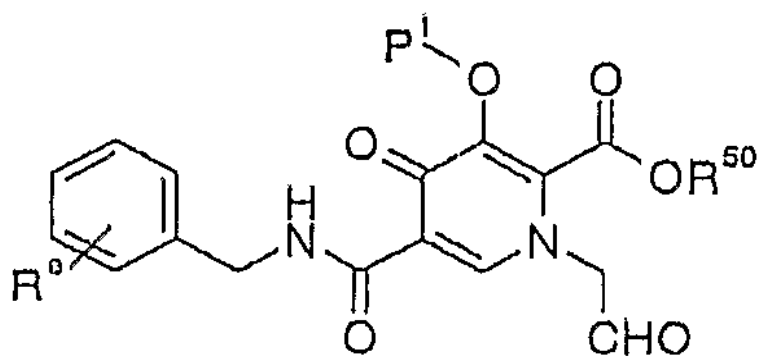
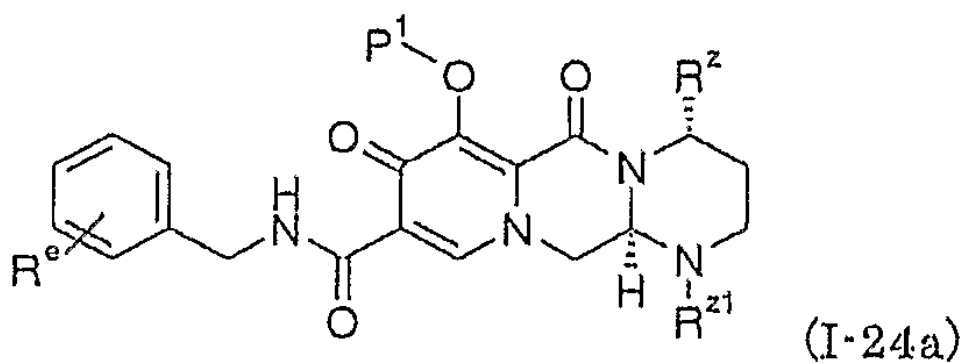
상기 식에서,

[0247]

$R^e$ 는 둘 이상의 할로젠이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

[0248]

(44) 하기 화학식(9)의 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 하기 화학식(I-24a)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-24a)의 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서,

$R^e$ 는 둘 이상의 할로겐이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

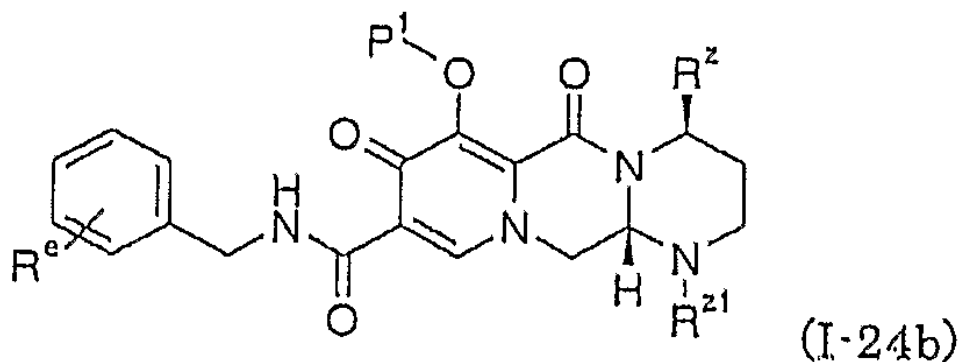
$R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클로, 또는 하이드록시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노로 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬이며, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

$P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이며;

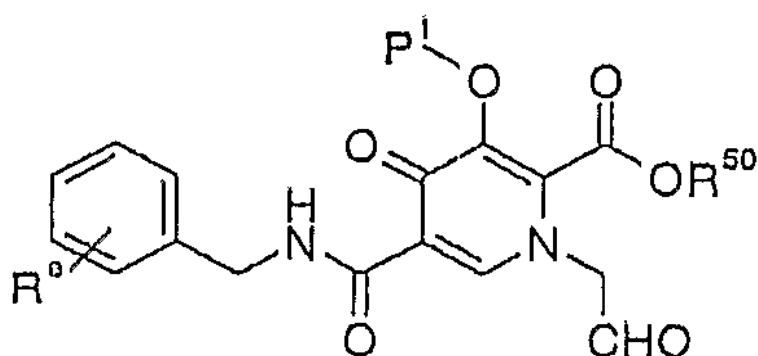
$R^2$ 는  $C_{1-8}$ 알킬이다.

[0257]

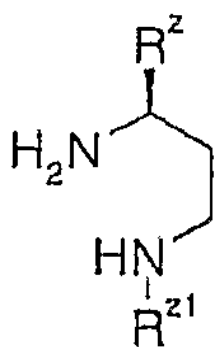
\*(45) 하기 화학식(10)의 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 하기 화학식(I-24b)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-24b)의 화합물을 제조하는 방법:



[0258]



[0259]



[0260]

상기 식에서,

[0261]

$R^e$ 는 둘 이상의 할로겐이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

[0262]

[0263]

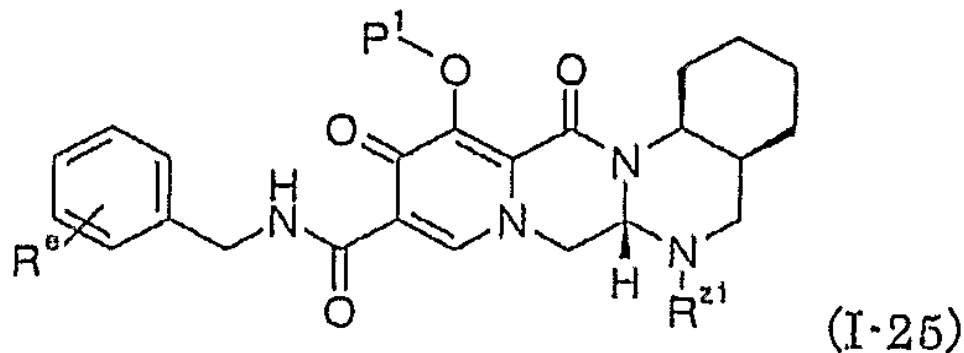
$R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클로, 또는 하이드록시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노로 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬이며, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

[0264]

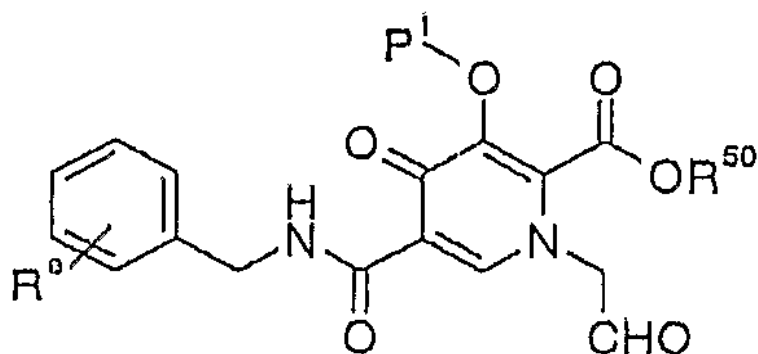
\* $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이며;

[0265]  $R^z$ 는  $C_{1-8}$ 알킬이다.

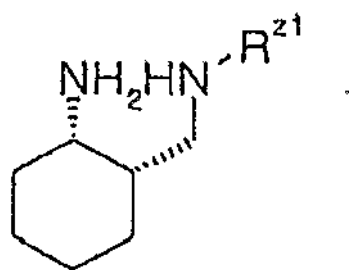
[0266] (46) 하기 화학식(II)의 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 하기 화학식(I-24b)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-24b)의 화합물을 제조하는 방법:



[0267]



[0268]



[0269]

[0270] 상기 식에서,

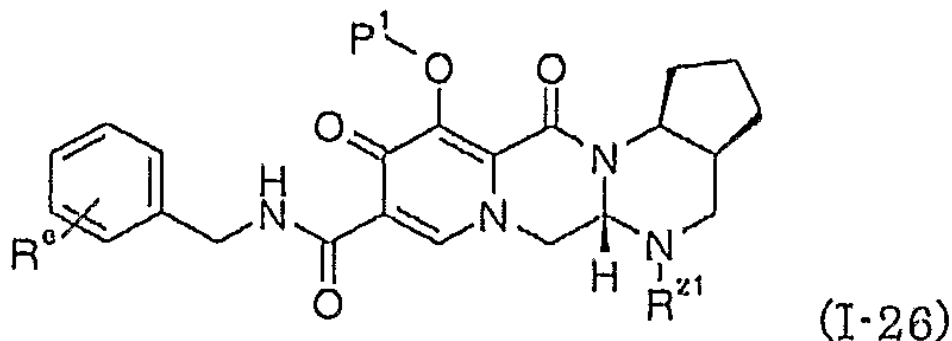
[0271]  $R^e$ 는 둘 이상의 할로젠이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

[0272]  $R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클로, 또는 하이드록시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노로 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬이며, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

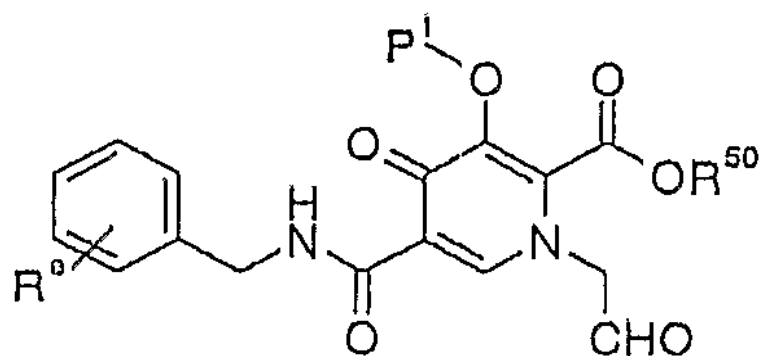
[0273] \* $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이며;

[0274]  $R^z$ 는  $C_{1-8}$ 알킬이다.

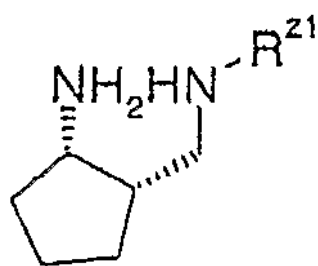
[0275] (47) 하기 화학식(12)의 라세믹 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 하기 라세믹 화학식(I-26)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-26)의 라세믹 화합물을 제조하는 방법:



[0276]



[0277] (II)



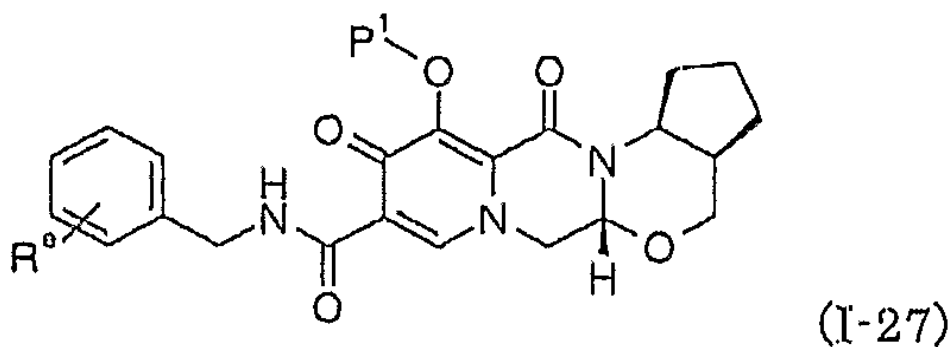
[0278] (12)

[0279] 상기 식에서,

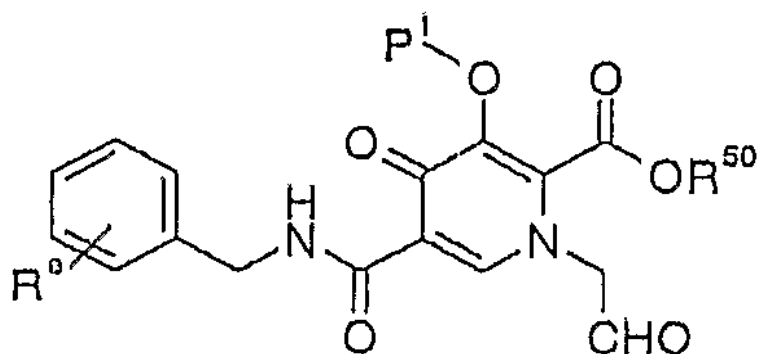
[0280]  $R^e$ 는 둘 이상의 할로겐이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

[0281]  $R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클로, 또는 하이드록시,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노로 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬이며, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

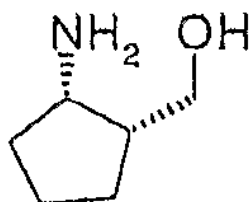
[0282] (48) 하기 화학식(13)의 라세믹 화합물로 화학식(II)의 화합물을 축합시켜 하기 라세믹 화학식(I-27)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식(I-27)의 라세믹 화합물을 제조하는 방법:



[0283]



[0284]



[0285]

[0286]

상기 식에서,

[0287]

$R^6$ 는 둘 이상의 할로젠이고;  $R^{50}$ 은  $C_{1-8}$ 알킬이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

[0288]

(49) 상기 (36)에 기재되어 있는 화학식(I-20a), (37)에 기재되어 있는 화학식(I-20b), (38)에 기재되어 있는 화학식(I-21a), (39)에 기재되어 있는 화학식(I-21b), (40)에 기재되어 있는 화학식(I-22a), (41)에 기재되어 있는 화학식(I-22b), (42)에 기재되어 있는 화학식(I-23a), (43)에 기재되어 있는 화학식(I-23b), (44)에 기재되어 있는 화학식(I-24a), (45)에 기재되어 있는 화학식(I-24b), (46)에 기재되어 있는 화학식(I-25), (47)에 기재되어 있는 화학식(I-26), 또는 (48)에 기재되어 있는 화학식(I-27)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0289]

(50) 상기 (36)에 기재되어 있는 화학식(I-20a), (37)에 기재되어 있는 화학식(I-20b), (38)에 기재되어 있는 화학식(I-21a), (39)에 기재되어 있는 화학식(I-21b), (40)에 기재되어 있는 화학식(I-22a), (41)에 기재되어 있는 화학식(I-22b), (42)에 기재되어 있는 화학식(I-23a), (43)에 기재되어 있는 화학식(I-23b), (44)에 기재되어 있는 화학식(I-24a), (45)에 기재되어 있는 화학식(I-24b), (46)에 기재되어 있는 화학식(I-25), (47)에 기재되어 있는 화학식(I-26), 또는 (48)에 기재되어 있는 화학식(I-27)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 각  $P^1$ 이 수소인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0290]

본원 발명은 추가로 임의의 상기 기재된 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 특별히 항 HIV

작용제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0291] [발명의 효과]
- [0292] 본원 발명의 화합물은 통합효소 억제제 활성 및/또는 바이러스 특별히 HIV에 대하여 세포 성장 억제제 활성을 가진다. 따라서, 이들은 바이러스 감염 질병(예를 들어, AIDS) 또는 통합효소에 의해 매개되는 여러 질병의 치료 또는 예방을 위해 유용하다. 본원 발명은 추가로 부분입체이성질체, 이의 혼합물 또는 라세믹체를 제조하기 위한 방법을 제공한다.
- [0293] [발명의 바람직한 구체예]
- [0294] 본원에서 사용되는 용어는 아래와 같이 설명된다. 각 용어는 단독으로 또는 또 다른 용어와 조합하여 하기와 같이 의미한다.
- [0295] "저급 알킬렌"은 선형 또는 분지형 C1 내지 C6 알킬렌 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, n-프로필렌, 테트라메틸렌, 에틸에틸렌, 펜타메틸렌, 또는 헥사메틸렌, 바람직하게는 C1 내지 C4 선형 알킬렌 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 및 테트라메틸렌, 더욱 바람직하게는 메틸렌 또는 에틸렌을 의미한다.
- [0296] "저급 알케닐렌"은 하나 이상의 이중 결합을 가지는 상기 "저급 알킬렌"으로 구성되는 선형 또는 분지형 C2 내지 C6 알케닐렌, 예를 들어 비닐렌, 프로필렌, 또는 부테닐렌을 가지는, 바람직하게는 선형 C2 내지 C3 알케닐렌 예를 들어 비닐렌 또는 프로필렌을 의미한다.
- [0297] "저급 알킬" 선형 또는 분지형 C1 내지 C10 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, n-펜틸, 및 n-헥실, 바람직하게는 C1 내지 C3 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 n-프로필, n-펜틸, 이소펜틸, n-펜틸, 3차-펜틸, n-헥실, 이소헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 및 n-도실, 바람직하게는 C1 내지 C6 저급 알킬, 더욱 바람직하게는 C1 내지 C4 저급 알킬 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-펜틸, 3차-펜틸, n-헥실, 및 이소헥실을 의미한다.
- [0298] 저급 알킬이 "-N=" 또는 "=N-"으로 개재(intervene)되는 경우에, 저급 알킬은  $-CH_2-N=CH_2$ ,  $-CH=N-CH_3$  등을 형성하도록 이중 결합을 가질 수 있다.
- [0299] "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 가지는 "알킬"로 구성되는 선형 또는 분지형 C2 내지 C8 알케닐, 예를 들어, 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1,3-부타디에닐, 및 3-메틸-2-부테닐, 바람직하게는 C2 내지 C6 알케닐, 및 더욱 바람직하게는 C2 내지 C4 알케닐을 의미한다.
- [0300] "저급 알케닐옥시"는 상기 저급 알케닐에 부착되어 있는 옥시, 예를 들어 비닐옥시, 1-프로페닐옥시, 2-프로페닐옥시, 1-부테닐옥시, 2-부테닐옥시, 3-부테닐옥시, 1,3-부타디에닐옥시, 및 3-메틸-2-부테닐옥시를 의미한다.
- [0301] "사이클로알킬"은 C3 내지 C8 고리형 포화된 탄화수소, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸, 바람직하게는 C3 내지 C6 사이클로알킬을 의미한다.
- [0302] "사이클로알킬 저급 알킬"은 상기 사이클로알킬로 치환된 저급 알킬, 예를 들어 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 및 사이클로헥실에틸, 및 바람직하게는 C3 내지 C6 사이클로알킬 저급 알킬을 의미한다.
- [0303] "아릴"은 단환형 방향족 탄화수소(예를 들어, 페닐) 및 다환형 탄화 수소(예를 들어, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트릴, 2-안트릴, 9-안트릴, 1-펜안트릴, 2-펜아트릴, 3-펜아트릴, 4-펜아트릴, 9-펜아트릴), 바람직하게는 페닐 또는 나프틸(예를 들어, 1-나프틸, 2-나프틸)을 의미한다.
- [0304] "아르알킬" 또는 "아릴 저급 알킬"은 상기 아릴의 1 내지 3으로 치환된 상기 저급 알킬, 예를 들어 벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 펜틸, 2-나프틸메틸, 2-나프틸메틸, 바람직하게는 벤질을 의미한다.
- [0305] "아릴록시"는 상기 아릴에 부착되어 있는 옥시, 예를 들어 1-나프틸옥시, 2-나프틸옥시, 1-안트릴옥시, 2-안트릴옥시, 9-안트릴옥시, 1-펜아트릴옥시, 2-펜아트릴옥시, 3-펜아트릴옥시, 4-펜아트릴옥시, 및 9-펜아트릴옥시, 바람직하게는 페닐옥시 또는 나프틸옥시(예를 들어, 1-나프틸옥시, 2-나프틸옥시)를 의미한다.
- [0306] "헤테로사이클릭산 기"는 "헤테로고리" 또는 "헤테로아릴"을 의미한다.
- [0307] "헤테로고리"는 고리에 하나 이상의 N, O 및/또는 S를 가지고, 임의의 치환가능한 위치에 결합될 수 있는 비 방

향족 고리, 5- 내지 7-원 고리, 예를 들어 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 1-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 1-피라졸린일, 3-피라졸린일, 4-피라졸린일, 1-피라졸리딘일, 3-피라졸리딘일, 4-피라졸리딘일, 피레리디노, 2-피페리딜, 3-피페리딜, 4-피페리딜, 1-피페리딘일, 2-피페리딘일, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 모르폴리노, 및 테트라하이드로피란일을 의미한다. 상기 비 방향족 고리는 포화되거나 포화되지 않은 고리를 의미한다.

- [0308] "헤테로아릴"은 단환형 방향족 헤테로 타입 고리 또는 축합된 방향족 헤테로 타입 고리를 의미한다.
- [0309] "단환형 방향족 헤테로 타입 고리"는 O, S, P 및/또는 N의 1 내지 4를 포함하고 임의의 치환될 수 있는 위치에 결합될 수 있는 5- 내지 8-원 방향족 고리를 의미한다.
- [0310] "축합된 방향족 헤테로 타입 고리"는 O, S, P 및/또는 N의 1 내지 4를 함유하는 방향족 고리가 5- 내지 8-원 방향족 고리 또는 다른 5- 내지 8-원 방향족 헤테로고리의 1 내지 4로 축합되는 그룹을 의미한다.
- [0311] "헤테로아릴"의 예는 푸릴(예를 들어, 2-푸릴, 3-푸릴), 티에닐(예를 들어, 2-티에닐, 3-티에닐), 피롤릴(예를 들어, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 이미다졸릴(예를 들어, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴), 피라졸릴(예를 들어, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴), 트리아졸릴(예를 들어, 1,2,4-트리아졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-1-일), 테트라졸릴(예를 들어, 1-테트라졸릴, 2-테트라졸릴, 5-테트라졸릴), 옥사졸릴(예를 들어, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 이속사졸릴(예를 들어, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴), 티아졸릴(예를 들어, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 티아디아졸릴, 이소티아졸릴(예를 들어, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴), 피리딜(예를 들어, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피리다진일(예를 들어, 3-피리다진일, 4-피리다진일), 피리미딘일(예를 들어, 2-피리미딘일, 4-피리미딘일, 5-피리미딘일), 푸라잔일(예를 들어, 3-푸라잔일), 피라진일(예를 들어, 2-피라진일), 옥사디아졸릴(예를 들어, 1,3,4-옥사디아졸-2-일), 벤조푸릴(예를 들어, 2-벤조[b]푸릴, 3-벤조[b]푸릴, 4-벤조[b]푸릴, 5-벤조[b]푸릴, 6-벤조[b]푸릴, 7-벤조[b]푸릴), 벤조티에닐(예를 들어, 2-벤조[b]티에닐, 3-벤조[b]티에닐, 4-벤조[b]티에닐, 5-벤조[b]티에닐, 6-벤조[b]티에닐, 7-벤조[b]티에닐), 벤조이미다졸릴(예를 들어, 1-벤조이미다졸릴, 2-벤조이미다졸릴, 4-벤조이미다졸릴, 5-벤조이미다졸릴), 디벤조푸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴녹살리닐(예를 들어, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 6-퀴녹살리닐), 신놀린일(예를 들어, 3-신놀린일, 4-신놀린일, 5-신놀린일, 6-신놀린일, 7-신놀린일, 8-신놀린일), 퀴나졸린일(예를 들어, 2-퀴나졸린일, 4-퀴나졸린일, 5-퀴나졸린일, 6-퀴나졸린일, 7-퀴나졸린일, 8-퀴나졸린일), 퀴놀릴(예를 들어, 2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴, 8-퀴놀릴), 프탈라진일(예를 들어, 1-프탈라진일, 5-프탈라진일, 6-프탈라진일), 이소퀴놀릴(예를 들어, 이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴, 8-이소퀴놀릴), 푸린일, 프테리딘일(예를 들어, 2-프테리딘일, 4-프테리딘일, 6-프테리딘일, 7-프테리딘일), 카르바졸릴, 펜안트리딘일, 아크리딘일 (예를 들어, 1-아크리딘일, 2-아크리딘일, 3-아크리딘일, 4-아크리딘일, 9-아크리딘일), 인돌일 (예를 들어, 1-인돌일, 2-인돌일, 3-인돌일, 4-인돌일, 5-인돌일, 6-인돌일, 7-인돌일), 이소인돌일, 펜안딘일 (예를 들어, 1-펜안딘일, 2-펜안딘일) 또는 페노티아딘일(예를 들어, 1-페노티아딘일, 2-페노티아딘일, 3-페노티아딘일, 4-페노티아딘일)을 포함한다.
- [0312] "헤테로사이클"은 상기 헤테로사이클릭산 기로 유도될 수 있는 사이클을 의미한다.
- [0313] "헤테로사이클릭산 기 저급 알킬" 또는 "헤테로사이클 저급 알킬"은 상기 헤테로사이클릭산 기로 치환되는 저급 알킬을 의미한다.
- [0314] "헤테로사이클릭산 기 옥시" 또는 "헤테로사이클 옥시"는 상기 헤테로사이클릭산 기에 부착되는 옥시를 의미한다.
- [0315] "헤테로사이클릭산 기 카르보닐" 또는 "헤테로사이클카르보닐"은 상기 헤테로사이클릭산 기에 부착되는 카르보닐을 의미한다.
- [0316] "저급 알콕시" 또는 "알콕시"는 상기 저급 알킬에 부착되는 옥시, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 3차-부톡시를 의미한다.
- [0317] "저급 알킬카르보닐", "사이클로알킬카르보닐", "사이클로알킬 저급 알킬카르보닐", "저급 알콕시카르보닐", "아릴카르보닐", "아릴 저급 알킬카르보닐", "아릴록시카르보닐", "헤테로사이클카르보닐", "헤테로사이클 저급 알킬카르보닐", 및 "헤테로사이클 옥시카르보닐" 각각은 상기 "저급 알킬", "사이클로알킬", "사이클로알킬 저급 알킬", "저급 알콕시", "아릴", "아릴 저급 알킬", "아릴록시", "헤테로사이클", "헤테로사이클 저급 알킬",

및 "헤테로사이클옥시" 각각에 부착되어 있는 카르보닐을 의미한다.

[0318]

치환체가 "치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬", "치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬", "치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬", "치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐", "치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시", "치환되거나 치환되지 않은 아릴", "치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬", "치환되거나 치환되지 않은 아릴록시", "치환되거나 치환되지 않은 아릴록시 저급 알킬", "치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클", "치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기", "치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬", "치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시", "치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시", "치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬카르보닐", "치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬카르보닐", "치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬카르보닐", "치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시카르보닐", "치환되거나 치환되지 않은 아릴카르보닐", "치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬카르보닐", "치환되거나 치환되지 않은 아릴록시카르보닐", "치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클카르보닐", "치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬카르보닐", "치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시카르보닐", "치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬렌", "치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐렌", "치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기", "치환되거나 치환되지 않은 카르보사이클" 또는 "치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클"에 존재하는 경우에, 각각은 임의의 위치에서 치환 그룹으로 B로부터 선택되는 동일 또는 상이한 1 내지 4 그룹으로 치환될 수 있다.

[0319]

치환체 그룹 B의 예는 하이드록시, 카르복시, 할로젠(F, Cl, Br, I), 할로 저급 알킬(예를 들어,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ), 할로 저급 알콕시(예를 들어,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ ), 저급 알킬(예를 들어, 메틸, 옥틸, 이소프로필, 3차-부틸), 저급 알케닐(예를 들어, 비닐), 저급 알키닐(예를 들어, 에틸닐), 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필), 사이클로알케닐(예를 들어, 사이클로프로페닐), 저급 알콕시(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시), 저급 알케닐옥시(예를 들어, 비닐옥시, 알릴옥시), 저급 알콕시카르보닐(예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 3차-부톡시카르보닐), 니트로, 니트로소, 치환되거나 치환되지 않은 아미노(예를 들어, 알킬아미노(예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노), 아크릴아미노(예를 들어, 아세틸아미노, 벤조일아미노), 아르알킬아미노(예를 들어, 벤질아미노, 트리틸아미노), 하이드록시아미노), 아지도, 아릴(예를 들어, 페닐), 아르알킬(예를 들어, 벤질), 시아노, 이소시아노, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 메르캅트, 알킬티오(예를 들어, 메틸티오), 알킬설포닐 (예를 들어, 메탄설포닐, 에탄설포닐), 치환되거나 치환되지 않은 알킬설포닐아미노(예를 들어, 메탄설포닐아미노, 에탄설포닐아미노, N-메틸설포닐-N'-메틸아미노), 치환되거나 치환되지 않은 카르바모일(예를 들어, 알킬카르바모일(예를 들어, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일)), 설페모일, 아크릴(예를 들어, 포르밀, 아세틸), 포르밀옥시, 할로포르밀, 옥살, 티오포르밀, 티오키아르복시, 디티오키아르복시, 티오키아르바모일, 설페노, 설페, 설페아미노, 하이드라지노, 아지도, 우레이도, 아미지노, 쿠아니디노, 프탈리디드, 옥소, 인산 잔기, 인산 잔기로 치환되고 헤테로원자 그룹으로 개재될 수 있는 저급 알킬, 인산 잔기로 치환되는 아릴, 인산 잔기로 치환되는 아르알킬, 하이드록실 저급 알킬, 바람직하게는 하이드록시, 카르복시, 할로젠(F, Cl, Br, I), 할로 저급 알킬(예를 들어,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ), 할로 저급 알콕시(예를 들어,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ ), 저급 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸), 저급 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시), 선택적으로 치환되거나 치환되지 않는 아미노(예를 들어, 알킬아미노(예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노), 옥소, 또는 인산 잔기를 포함한다.

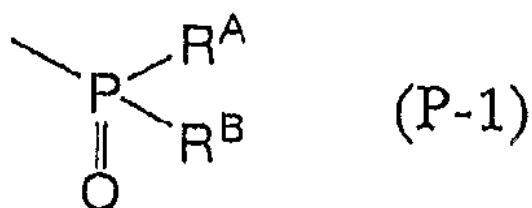
[0320]

"치환되거나 치환되지 않은 아미노" 또는 "치환되거나 치환되지 않은 카르바모일"의 치환체의 예는 모노- 또는 디- 저급 알킬, 저급 알킬카르보닐, 저급 알킬설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 벤질, 카르바모일알킬(예를 들어, 카르바모일메틸), 모노- 또는 디- 저급 알킬카르바모일 저급 알킬(예를 들어, 디메틸카르바모일메틸), 하이드록실 저급 알킬, 헤테로사이클 저급 알킬(예를 들어, 모르폴리노에틸, 테트라하이드로피란일에틸), 알콕시카르보닐 저급 알킬(예를 들어, 에톡시카르보닐메틸, 에톡시카르보닐에틸), 모노- 또는 디- 저급 알킬아미노 저급 알킬(예를 들어, 디메틸아미노에틸)), 저급 알콕시 저급 알킬 (예를 들어, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 에톡시에틸, 이소프로톡시에틸), 아실(예를 들어, 포르밀, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬카르보닐(예를 들어, 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 이소부틸릴, 발레르일, 이소발레르일, 피바로일, 헥사노일, 옥타노일, 메톡시에틸카르보닐, 2,2,2-트리플루오로에틸카르보닐, 에톡시카르보닐메틸카르보닐), 저급 알콕시 저급 알킬카르보닐(예를 들어, 메톡시에틸카르보닐), 저급 알킬카르바모일 저급 알킬카르보닐(예를 들어, 메틸카르바모일ethyl카르보닐), 알콕시카르보닐아세틸), 치환되거나 치환되지 않은 아릴카르보닐 (예를 들어, 벤조일, 톨로일), 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬(예를 들어, 벤질, 4-플루오로벤질), 하이드

록시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬설폰닐 (예를 들어, 메탄설폰닐, 에탄설폰닐, 이소프로필설폰닐, 2,2,2-트리플루오로옥탄설폰닐, 벤질설폰닐, 메톡시에틸설폰닐), 저급 알킬, 또는 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 아릴설폰닐(예를 들어, 벤젠설폰닐, 톨루엔설폰닐, 4-플루오로벤젠설폰닐, 플루오로벤젠설폰닐), 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필), 저급 알킬으로 치환되거나 치환되지 않은 아릴(예를 들어, 페닐, 트리틸), 저급 알킬아미노설폰닐(예를 들어, 메틸아미노설폰닐, 디메틸아미노설폰닐), 저급 알킬아미노카르보닐(예를 들어, 디메틸아미노카르보닐), 저급 알콕시카르보닐(예를 들어, 에톡시카르보닐), 사이클로알킬카르보닐(예를 들어, 사이클로프로필카르보닐, 사이클로헥실카르보닐), 치환되거나 치환되지 않은 설파모일(예를 들어, 설파모일, 메틸설파모일, 디메틸설파모일), 저급 알킬카르보닐아미노(예를 들어, 메틸카르보닐아미노), 헤테로사이클(예를 들어, 모르폴리노, 테트라하이드로피란일), 치환되거나 치환되지 않은 아미노(예를 들어, 모노- 또는 디-알킬아미노(예를 들어, 디메틸아미노), 포르밀아미노)을 포함한다.

[0321] "치환되거나 치환되지 않은 아미노", "치환되거나 치환되지 않은 카르바모일", 또는 "치환되거나 치환되지 않은 카르바모일카르보닐" 중 아미노에 대하여, 이웃하는 N 원자와 함께 아미노 상에 두 치환체는 고리(바람직하게는 5- 내지 7- 원 고리 또는 포화된 고리)에 S 및/또는 O를 함유하거나 함유하지 않고, 옥소 또는 하이드록시로 치환되거나 치환되지 않은 N-함유 헤테로사이클로를 형성할 수 있다. 고리에 선택적 S 원자는 옥소로 치환될 수 있다. N-함유 헤테로사이클은 바람직하게는 5- 또는 6-원 고리 예를 들어 피페라딘일, 피페리디노, 모르폴리노, 피롤리디노, 2-옥소피페리디노, 2-옥소피롤리디노, 4-하이드록시모르폴리노이다.

[0322] "인산 잔기" 화학식  $-PO(OH)_2$ 의 군을 의미한다. "치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기"는 OH 부분 또는 OH의 수소가 인산 잔기, 바람직하게는 하기 식으로 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기를 의미한다:



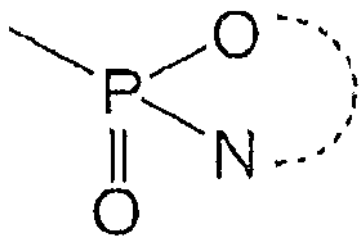
[0323]

[0324] 상기 식에서,  $R^A$  및  $R^B$  각각은 독립적으로  $OR^C$  또는  $NR^D R^E$  (여기서  $R^C$ ,  $R^D$  및  $R^E$  각각은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 사이클릭 그룹이거나,  $R^D$  및  $R^E$  는 이웃하는 N 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 사이클(바람직하게는 5- 내지 6- 원 고리)을 형성할 수 있거나,  $R^A$  및  $R^B$  는 이웃하는 P 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클(바람직하게 5- 내지 6- 원 고리)을 형성할 수 있다.

[0325] 바람직하게는  $R^A$  및  $R^B$ 는  $OR^C$ 이거나, 이 둘 중 하나는  $OR^C$ 이고 다른 하나는  $NR^D R^E$ 이다.

[0326]  $R^C$ ,  $R^D$  및  $R^E$  각각은 바람직하게는 독립적으로 저급 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸)이다.

[0327]  $R^A$  및  $R^B$ 에 의해 형성되는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클은 이웃하는 P 원자와 함께, 하기 구조일 수 있다:



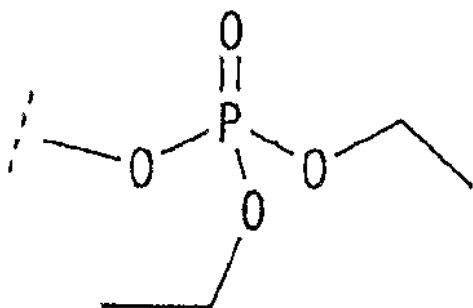
[0328]

[0329]

상기 식에서, 점선은 고리의 부분을 의미한다.

[0330]

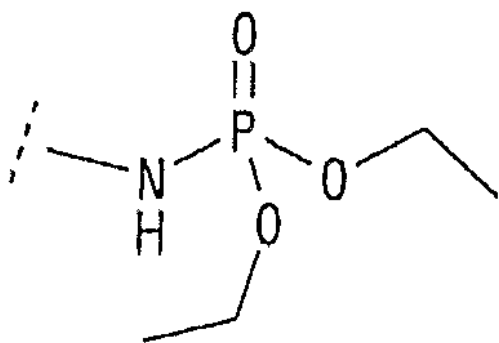
치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시는 바람직하게는 디 저급 알킬로 치환된 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 더욱 바람직하게는 하기 식의 그룹이다:



[0331]

[0332]

치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노는 디 저급 알킬로 치환된 인산 잔기로 치환된 아미노, 더욱 바람직하게는 하기 식의 그룹이다:



[0333]

[0334]

(더욱 바람직한 구체예)

[0335]

$R^1$ 은 수소 또는 저급 알킬, 바람직하게는 수소이다.

[0336]

X는 단일 결합, O, S, SO, SO<sub>2</sub> 및 NH(앞으로 M으로 지칭)로부터 선택되는 헤테로원자 그룹이며(저급 알킬렌 또는 저급 알케닐렌 각각은 상기 헤테로원자에 의해 개재될 수 있다); 용어 "개재된"은

[0337]

1) 헤테로원자 그룹이 알킬렌 또는 알케닐렌을 구성하는 탄소 원자 사이에 존재.

[0338]

2) 헤테로원자 그룹이 X에 이웃하는 카르바모일 그룹의 N 원자에 부착.

[0339] 3) 헤테로원자 그룹이 X에 이웃하는 R<sup>2</sup>에 부착됨을 의미한다.

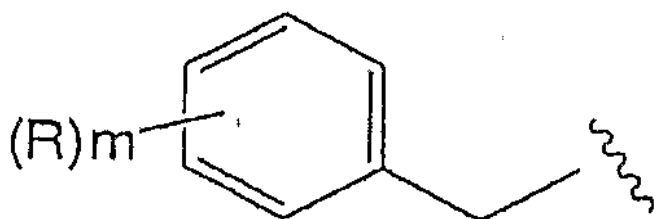
[0340] 헤테로원자 그룹(M)은 동일하거나 상이할 수 있고, 하나 이상의 원자일 수 있다.

[0341] 헤테로원자 그룹에 의해 개재되는 저급 알킬렌의 예는 -M-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-M-CH<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-M-, 및 -CH<sub>2</sub>-M-M-CH<sub>2</sub>-을 포함한다.

[0342] X는 바람직하게 1 내지 3 조인된 원자이고, X는 더욱 바람직하게 헤테로원자 그룹 또는 O에 의해 개재될 수 있는 저급 알킬렌 또는 저급 알코닐렌이다. X는 가장 바람직하게는 C1 내지 C3 알킬렌, C2 내지 C3 알케닐렌, 또는 O이다. 특별하게 바람직한 것은 메틸렌 또는 O이다.

[0343] R<sup>2</sup>는 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 바람직하게는 페닐이다. 아릴에 있는 치환체는 동일하거나 상이한 1 내지 3, 바람직하게는 1 내지 2 치환체이며, 바람직하게는 할로젠, 하이드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 시아노, 카르복시, 포르밀, 옥소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 카르바모일, 및 저급 알킬카르바모일을 포함하고, 치환체 그룹 S1(치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 인산 잔기로 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 인산 잔기로 치환되거나 치환되지 않은 하이드록실, 인산 잔기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 인산 잔기로 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬(상기 저급 알킬은 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup>는 R<sup>4</sup>와 동일한 치환 그룹으로부터 독립적으로 선택됨), -N= 및 =N-로부터 선택되는 헤테로원자 그룹에 의해 개재될 수 있다), 저급 알콕시 저급 알킬, 모노- 또는 디- 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 아미노 저급 알킬, 할로겐화된 저급 알킬, 저급 알콕시, 모노- 또는 디- 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 카르바모일, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬설포닐아미노, 할로겐화된 저급 알콕시, 하이드록실 저급 알킬), 더욱 바람직하게는 할로젠, 하이드록시, 아미노, 시아노, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 치환체 그룹 S1을 포함하며, 가장 바람직한 것은 할로젠(예를 들어, F) 및/또는 치환체 그룹 S1으로부터 선택되는 그룹이다. 아릴에 있는 치환체는 바람직하게 4-위치에 있다. R<sup>2</sup>는 더욱 바람직하게는 페닐 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 페닐이고, 가장 바람직하게는 4-할로게노페닐(예를 들어, 4-F-페닐)이다. 또 다른 구체예에서, R<sup>2</sup>는 바람직하게는 아래에 언급되는 1 내지 3 R로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다.

[0344] 본원 발명의 모든 화합물에서, "-X-R<sup>2</sup>"의 구조는 하기 화학식에 의해 바람직하게 나타내어진다:



[0345] \*

[0346] R 각각은 독립적으로 할로젠 및 치환체 그룹 S1으로부터 선택되는 그룹이다.

[0347] 치환체 그룹 S1은 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬(여기서 상기 저급 알킬은 CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup>은 수소 또는 저급 알킬임), -N= 및 =N-로부터 선택되는 헤테로원자 그룹으로 개재될 수 있다), 저급 알콕시 저급 알킬, 모노- 또는 디- 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 아미노 저급 알킬, 할로겐화된 저급 알킬, 저급 알콕시, 모노- 또는 디- 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 카르바모일, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 설포닐 아미노, 할로겐화된 저급 알콕시, 하이드록시 저급 알킬이다.

[0348]

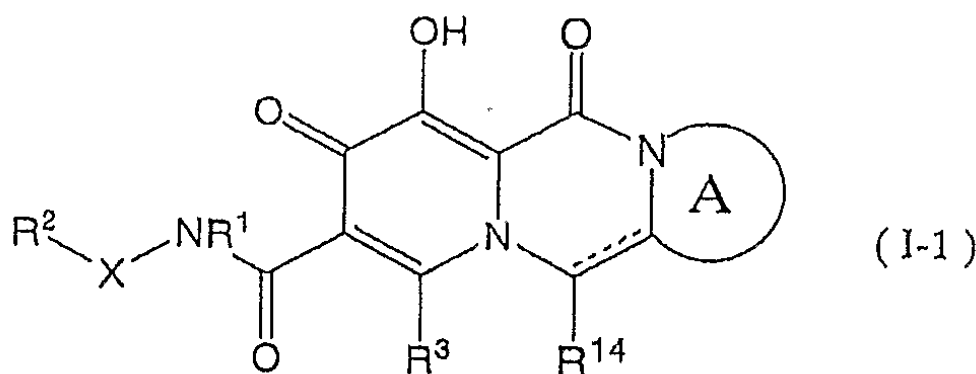
m은 0 내지 3의 정수, 바람직하게는 0 또는 1 내지 2이다. M이 1인 경우에 R은 바람직하게는 할로젠이다. m이 2인 경우에, R은 더욱 바람직하게 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시저급 알킬, 할로젠화된 저급 알킬, 할로젠화된 저급 알콕시, 저급 알킬설포닐아미노, 카르바모일, 및 저급 알킬카르바모일로부터 선택되는 동일 또는 상이한 그룹이다. 더욱 바람직하게는, R은 두 개의 할로젠, 또는 할로젠 및 또 다른 그룹이다. R은 바람직하게는 벤젠 고리-의 선택적 또 다른 위치 및 4-위치에 위치된다.

[0349]

R<sup>3</sup>은 약리학적 활성에 부정적 영향을 가져오지 않는 여러 치환체일 수 있으며, 수소, 할로젠, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴록시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시, 및 치환되거나 치환되지 않은 아미노를 포함한다. "치환되거나 치환되지 않은"의 치환체의 예는 할로젠, 하이드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 시아노, 카르복시, 포르밀, 옥소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 카르바모일, 저급 알킬카르바모일, 아릴, 헤테로사이클릭산 기, 저급 알킬 카르보닐, 저급 알킬카르보닐옥시, 저급 알콕시카르보닐, 할로젠화된 저급 알킬, 할로젠화된 저급 알콕시, 및 바람직하게는 할로젠, 하이드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알킬, 및 저급 알콕시를 포함한다. R<sup>3</sup>은 더욱 바람직하게는 수소, 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 및 가장 바람직하게는 수소 또는 저급 알킬(예를 들어, 메틸), 특히 수소이다.

[0350]

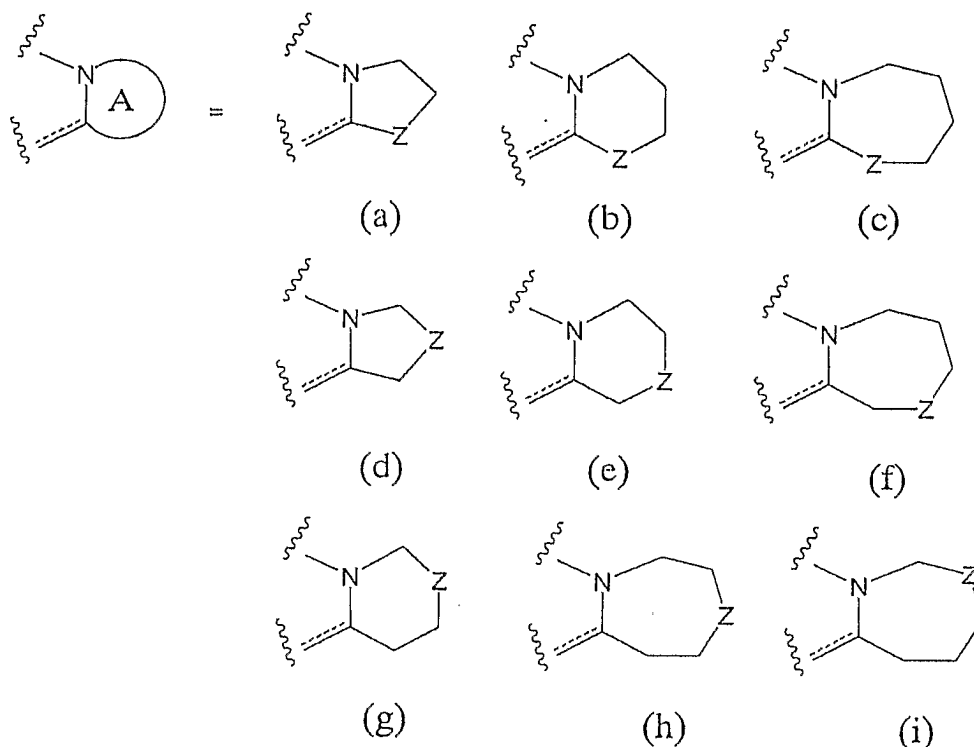
Z<sup>2</sup>는 C, CH, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬렌, 저급 알케닐렌 등을 보여주며, Z<sup>2</sup> 및 Z<sup>1</sup>의 R<sup>4</sup>는 함께 고리를 형성하고, 이로써, 화합물(I)은 아래 기재되어 있는 삼환 화합물(I-1) 또는 (I-11) 또는 이의 유도체, 테티르사이클릭 화합물을 보여준다.



[0351]

[0352]

A 고리는 N 원자를 하나 이상 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클이다. 상기 헤테로사이클은 바람직하게 1 내지 3, 더욱 바람직하게 2 내지 3의 O, S 및/또는 N의 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 고리이다. 상기 헤테로사이클은 상기 헤테로사이클로부터 바람직하게 선택된다. 아크는 임의의 가능한 위치에서 1 내지 2 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. A 고리의 바람직한 구체예 중 하나는 아래 기재되어 있는 치환되거나 치환되지 않은 고리이다.



[0353]

[0354]

Z는  $\text{CH}_2$ , O, S, SO,  $\text{SO}_2$  또는  $\text{NR}^{19}$ 이다. A 고리는 바람직하게 (a), (b), 또는 (c)의 고리이다.

[0355]

Z는 바람직하게 O 또는  $\text{NR}^{19}$ 이다.

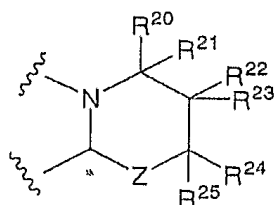
[0356]

Z가  $\text{NR}^{19}$ 인 경우에,  $\text{R}^{19}$ 의 예는 1)수소, 2)치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 (치환체는 예를 들어, 모노- 또는 디- 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 아미노; 사이클로알킬; 하이드록시; 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기(바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 예를 들어, 푸릴, 티오닐, 티아졸릴, 피리딜, 모르폴리노, 이미다졸이다; 치환체의 예는 저급 알킬, 할로젠을 포함한다); 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클카르보닐(상기 헤테로사이클로는 바람직하게 5- 내지 7-원 고리, 예를 들어, 모르폴리노카르보닐이다); 치환되거나 치환되지 않은 페닐(상기 치환체는 예를 들어, 저급 알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 하이드록시, 할로젠, 할로젠화된 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠화된 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 저급 알킬설폰이다), 아세틸아미노, 카르바모일, 모노- 또는 디- 저급 알킬 치환되거나 치환되지 않은 카르바모일, 저급 알킬설폰아미노, 저급 알콕시, 카르보닐, 할로젠, 티올, 저급 알킬티오이다), 3) 저급 알케닐, 4) 아실(예를 들어, 저급 알킬카르보닐), 5) 저급 알킬설폰을 포함한다.  $\text{R}^{19}$ 의 예는 아래 기재되어 있는 치환체 그룹 S2로부터 선택될 수 있다.

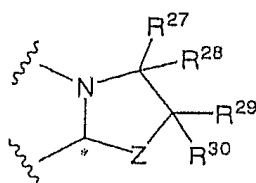
[0357]

A 고리 상에 다른 치환체는  $\text{R}^{15}$  내지  $\text{R}^{18}$ 로부터 선택될 수 있거나, 치환체 그룹 S2, 바람직하게는 저급 알킬일 수 있다. A 고리 상에 치환체는 아래 언급되는 바와 같이 축합된 고리 또는 스피로(spiro) 고리를 형성할 수 있으며, 화합물(I)는 테트라사이클릭 화합물을 포함한다.

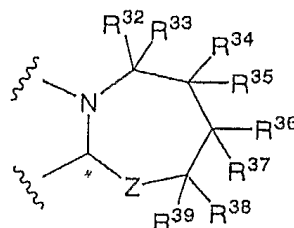
[0358] A 고리는 더욱 바람직하게 임의의 하기 고리이다:



Z = O or NR<sup>26</sup>  
(A-1)



Z = O or NR<sup>31</sup>  
(A-2)



Z = O or NR<sup>40</sup>  
(A-3)

[0359]

[0360]

상기 식에서,

[0361]

R<sup>20</sup> 내지 R<sup>40</sup>는 각각 독립적으로 치환 그룹 S2로부터 선택되는 군이거나, R<sup>20</sup> 내지 R<sup>40</sup> 중 두 개의 군은 동일 탄소 원자에 결합되며, 탄소 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클을 형성할 수 있거나, (R<sup>20</sup> 및 R<sup>22</sup>), (R<sup>23</sup> 및 R<sup>24</sup>), (R<sup>25</sup> 및 R<sup>26</sup>), (R<sup>27</sup> 및 R<sup>29</sup>), (R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>), (R<sup>32</sup> 및 R<sup>34</sup>), (R<sup>35</sup> 및 R<sup>36</sup>), (R<sup>37</sup> 및 R<sup>38</sup>), 및 (R<sup>39</sup> 및 R<sup>40</sup>)의 각 조합은, 이웃 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클을 형성할 수 있다.

[0362]

치환 그룹 S2는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 옥시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬(상기 저급 알킬은 CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>(R<sup>5</sup>는 독립적으로 R4와 동일한 치환 그룹으로부터 선택된다), -N= 및 =N-로부터 선택되는 헤테로원자 그룹으로 개재될 수 있다)이다.

[0363]

\*로 나타내어지는 비대칭 탄소의 입체 화학은 R- 또는 S- 배열 또는 이의 혼합을 보여준다.

[0364]

하나의 바람직한 구체예에서, R<sup>20</sup> 내지 R<sup>40</sup>는 각각 바람직하게는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬(치환체의 예: OH, 저급 알콕시, 사이클로알킬, 저급 알킬티오, 저급 알킬설폰, 헤테로사이클릭산 기, 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아미노 (치환체의 예: 저급 알킬, 아실)), 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 (치환체의 예: OH, 저급 알킬), 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기이다.

[0365]

하나의 바람직한 구체예에서, R<sup>20</sup> 내지 R<sup>25</sup>, R<sup>27</sup> 내지 R<sup>30</sup>, 및 R<sup>32</sup> 내지 R<sup>39</sup> 각각은 바람직하게는 수소, C1-C8 알킬, C6-C14 아릴 C1-C8 알킬, C6-C14 아릴, 또는 알콕시이다.

[0366]

하나의 바람직한 구체예에서, R<sup>26</sup>, R<sup>31</sup>, 및 R<sup>40</sup> 각각은 바람직하게는 수소, C3-6 사이클로알킬, 헤테로사이클, 또는 하이드록시로 치환되거나 치환되지 않은 C1-8 알킬, C3-6 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, C6-14 아릴, 또는 아미노이며, 여기서 상기 아미노는 -C(O)C1-8 알킬 또는 C1-8 알킬으로 치환되거나 치환되지

않을 수 있다.

[0367] 더욱 바람직한 구체예는 예를 들어 아래에 기재되어 있다.

[0368] I) A 고리가 A-1인 경우에, 바람직한 것은 1) Z가  $NR^{26}$ 이고  $R^{26}$  및  $R^{24}$ 가 함께 헤테로사이클을 형성하고, 다른 것은 수소이며; 2) Z는 O 또는  $NR^{36}$ 이고, ( $R^{20}$  및  $R^{22}$ ) 또는 ( $R^{23}$  및  $R^{24}$ )가 함께 페닐로 치환되는 사이클로알킬을 형성하며, 다른 것은 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬이다.

[0369] II) A 고리가 A-2인 경우에, 바람직한 것은 1) Z는 O이고,  $R^{27}$  또는  $R^{28}$ 은 저급 알킬이고, 다른 것은 수소이다; 2) Z는  $NR^{31}$ 이고  $R^{30}$  및  $R^{31}$ 은 함께 헤테로사이클을 형성하고 다른 것은 수소이거나,  $R^{27}$  및  $R^{29}$ 는 함께 사이클로알킬을 형성하고 다른 것은 수소이다; 3) Z는 O이고,  $R^{27}$  및  $R^{29}$ 는 함께 페닐로 축합될 수 있는 사이클로알킬을 형성하고, 다른 것은 수소이다.

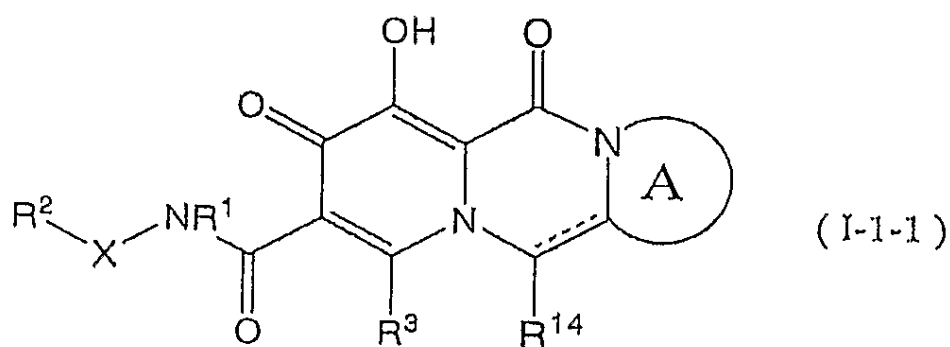
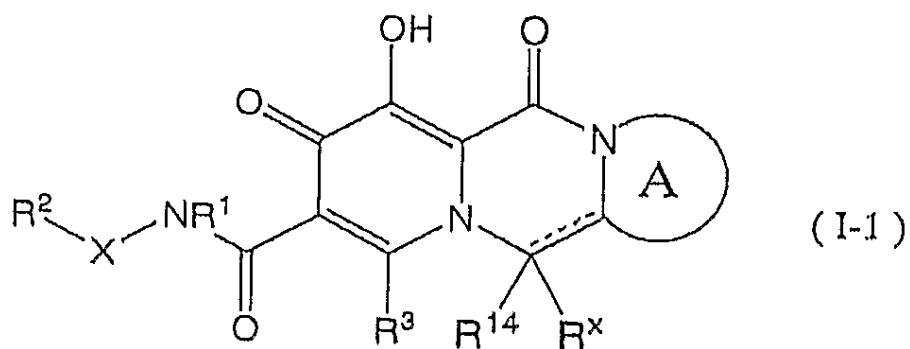
[0370]  $R^{14}$  및  $R^x$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알케닐콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴콕시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭산 기, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클옥시, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알콕시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴콕시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클 저급 알킬카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로옥시카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카르보닐, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 하이드록시 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬(상기 저급 알킬은 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^5$  ( $R^5$ 는  $R^4$ 와 동일한 치환 그룹으로부터 독립적으로 선택됨),  $=N$  및  $=N$ -로부터 선택되는 헤테로원자 그룹에 의해 개재될 수 있다)

[0371]  $R^{14}$  및  $R^x$ 는 각각 독립적으로 바람직하게는 수소, 하이드록실, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬(상기 치환체는 바람직하게 예를 들어, 아미노, 저급 알킬 아미노, 하이드록시, 저급 알콕시)이다.  $R^{14}$  및  $R^x$ 는 바람직하게 수소이다.

[0372] 화합물(I-1)에서의 점선은 결합의 존재 또는 부존재를 나타내며, 점선이 결합의 존재를 나타내는 경우에,  $R^x$ 는 존재하지 않는다.

[0373]

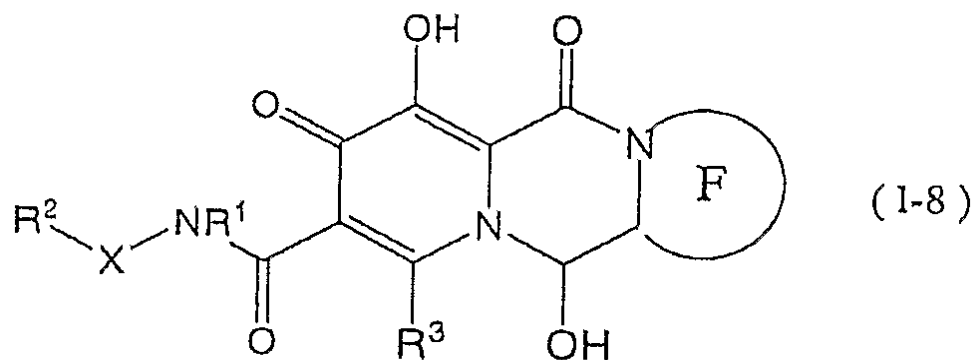
화합물(I)은 하기 화합물을 포함한다:



[0374]

[0375]

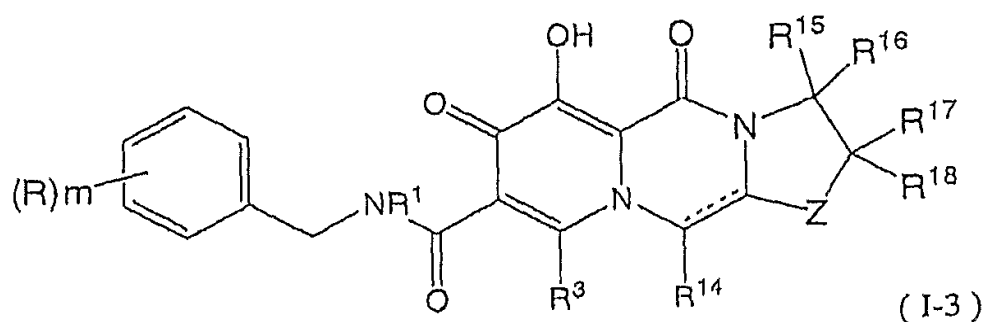
(상기 식에서, 각 기호는 상기 정의된 바와 같다)



[0376]

[0377]

F 고리는 A 고리와 같이 동일한 헤테로사이클을 의미한다, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리이다. 그리고 F 고리 상에 치환체는 A 고리를 위한 것과 동일하다. 다른 기호는 상기 정의된 바와 같다.



[0378]

[0379]

(상기 식에서 각 기호는 상기 정의된 바와 같다; Z는 O 또는  $\text{NR}^{10}$ ;  $\text{R}^{15}$  내지  $\text{R}^{19}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 상기 치환체 그룹 S2으로부터 선택되는 그룹, 또는 ( $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ ), ( $\text{R}^{17}$  및  $\text{R}^{18}$ ), ( $\text{R}^{16}$  및  $\text{R}^{18}$ ), 및 ( $\text{R}^{18}$  및  $\text{R}^{19}$ )의 각 조합은 이웃하는 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 카르보사이클(바람직하게는 5- 내지 6-원 고리) 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클(바람직하게는 5- 내지 6-원 고리)를 형성할 수 있거나; ( $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ ) 및 ( $\text{R}^{17}$  및  $\text{R}^{18}$ )의 각 조합은 함께 옥소를 형성할 수 있다)

[0380]

화합물(I-3)은 바람직하게는 아래와 같다.

[0381]

(1)  $\text{R}^1$ 은 수소;  $\text{R}^3$ 은 수소; m은 1 또는 2;  $\text{R}^{14}$ 은 수소이다.

[0382]

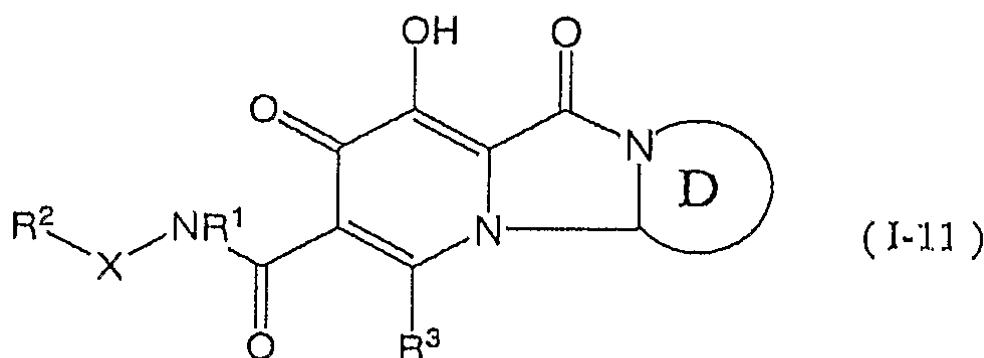
(2) m은 1 또는 2, R은 각각 독립적으로 할로젠, 할로젠화된 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠화된 저급 알콕시, 저급 알콕시 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노 저급 알킬(상기 치환체는 모노- 또는 디- 저급 알킬, 저급 알킬카르보닐, 또는 저급 알킬설폰일이다), 치환되거나 치환되지 않은 카르바모일 (상기 치환체는 모노- 또는 디- 저급 알킬, 저급 알킬카르보닐, 또는 저급 알킬설폰일이다), 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬 또는 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 설폰일아미노;  $\text{R}^1$ 은 수소;  $\text{R}^3$ 은 수소;  $\text{R}^{14}$ 은 모노- 또는 디- 저급 알킬아미노로 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 하이드록실 또는 수소; Z는 O 또는  $\text{NR}^{13}$ ( $\text{R}^{10}$ 은 수소 또는 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환되는 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 아미노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 인산 잔기로 치환된 저급 알킬)이다.

[0383]

(3) R은 각각 독립적으로 -F, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, -CONHMe, -CON(Me)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>PO(OEt)<sub>2</sub>, -PO(OEt)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>Me, 또는 -NMeSO<sub>2</sub>Me;  $\text{R}_1$ 은 수소;  $\text{R}_3$ 은 수소; m은 1 또는 2;  $\text{R}_{14}$ 은 수소, 하이드록실 또는 -CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>; Z는 O 또는  $\text{NR}_{19}$ ( $\text{R}_{19}$ 은 수소 또는 -CH(Me)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PO(OEt)<sub>8</sub>)이다.

[0384]

(4)  $\text{R}^{15}$  및  $\text{R}^{16}$ 은 수소;  $\text{R}^{17}$  및  $\text{R}^{18}$ 은 수소 또는 이웃 하는 원자와 함께 3- 내지 7-원 카르보사이클; 및/또는 Z는 O 또는 NH이다. 이 경우는 바람직하게 또한 상기 (2) 또는 (3)을 만족시킨다.



[0385]

[0386]

D 고리는 A와 같은 헤테로사이클을 의미한다. 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리이다. 그리고 D 고리 상에 있는 치환체는 A 고리를 위한 것과 동일하다. 다른 기호는 상기 정의되어 있다.

[0387]

화합물(I)의 구조는 최소한 하기 특성을 가진다.

[0388]

(1) 주 구조, 축합된 헤테로사이클은 옥소(=O), 하이드록실(OH) 및 옥소로 치환된다.

[0389]

(2) 치환된 카르바모일 그룹( $-\text{CONR}^1\text{XR}^2$ )은 축합된 헤테로사이클 상에 옥소 그룹에 이웃하는 위치에 부착되어 있다.

[0390]

상기 구조는 HIV를 포함하는 바이러스에 대항하는 놀라운 잠재적 통합효소 억제제 활성 및/또는 세포-성장 억제제 활성에 기여한다. 대조적으로, 다른 부분의 구조 예를 들어 Z1, Z2, 및 R3는 다양하게 치환되거나 치환되지 않은 또는 축합되거나 축합되지 않을 수 있고, 이의 축합된 고리는 또한 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0391]

본원발명은 화합물(I)의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 모든 이론적 가능한 이의 호변체(tautomer), 구조 이성질체(geometrical isomer), 선택적 활성 화합물(optically active compound), 및 라세믹체는 본원 발명의 범위 내이다.

[0392]

본원 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 염기 염으로서 예를 들어 알칼리 금속 염 예를 들어 소듐 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염; 암모늄 염; 지방족 아민 염 예를 들어 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디사이클로헥실아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 프로카인 염; 아르알킬 아민 염 예를 들어 N,N-디벤질에틸렌디아민 염; 헤테로사이클릭 아로마틱 아민 염 예를 들어 피리딘 염, 피콜리노(picolino) 염, 퀴놀린(quinoline) 염 또는 이소퀴놀린 염; 사원 암모늄 염 예를 들어 테트라메틸암모늄 염, 테트라에틸암모늄 염, 벤질트리메틸암모늄 염, 벤질트리에틸암모늄 염, 벤질트리부틸암모늄 염, 메틸트리옥틸암모늄 염 또는 테트라부틸암모늄 염; 및 염기성 아미노 산 염 예를 들어 아르기닌 염 또는 리신 염을 포함한다. 산 염은 예를 들어 무기 산 염 예를 들어 하이드로클로라이드, 설페이트 염, 니트레이트 염, 포스페이트 염, 카르보네이트 염, 수소카르보네이트 또는 페르클로레이트; 유기 산 염 예를 들어 아세트레이트, 프로피오네이트, 락테이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르타르산 염, 말레이트, 푸마레이트, 시트레이트 염, 아스코르베이트, 포름산; 설페네이트 예를 들어 메탄설페네이트, 이소티오네이트, 벤젠설페네이트 또는 p-톨루엔설페네이트; 및 산성 아미노 산 염 예를 들어 아스파르테이트 또는 글루타메이트. 본 발명의 화합물의 용매화물은 알콜레이트 및 하이드레이트를 포함한다.

[0393]

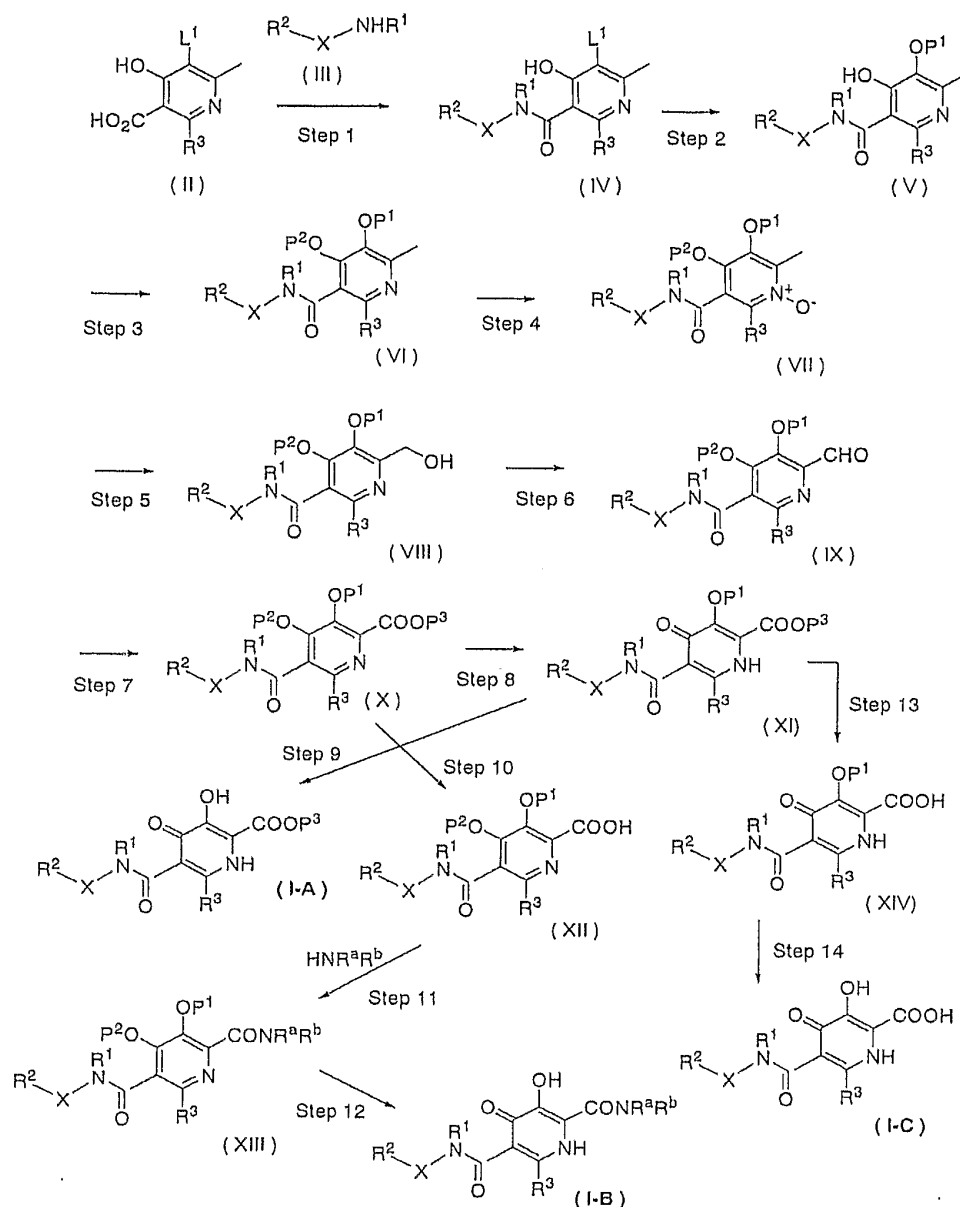
본 화합물을 위한 일반적 방법은 아래에 예시될 것이다.

[0394]

원료를 제조하는 방법

[0395]

[화학식 41]



[0396]

[0397]

상기 식에서,  $L^1$ 은 이탈기(예를 들어; 할로젠);  $P^1$  및  $P^2$ 는 하이드록시 보호기;  $P^3$ 은 카르복시 보호기(예를 들어 : 저급 알킬);  $R^a$  및  $R^b$ 는 수소 또는 아미노 기 위의 치환체이다.

[0398]

하이드록시 보호기 ( $P^1$ ,  $P^2$ )의 예는 아실(예를 들어: 아세틸, 피발로일(pivaloyl), 벤조일), 아르알킬(예를 들어: 벤질), 저급 알킬(예를 들어 : 메틸), 알콕시알킬(예를 들어 : 메톡시메틸, 메톡시 에틸), 저급 알킬설폰닐(예를 들어: 메탄설폰닐), 아릴설폰닐(예를 들어 : 벤젠설폰닐, 톨루엔설폰닐), 알콕시카르보닐(예를 들어 : 메톡시카르보닐) 등을 포함한다.

[0399]

카르복시 보호기( $P^3$ )로서, 저급 알킬 (예를 들어; 메틸, 에틸), 및 아르알킬 (예를 들어: 벤질)을 예시하였다

[0400]

(제 1 단계)

[0401]

본 단계는 화합물(II) 및 화합물(III)을 축합하여 화합물(IV)을 합성하기 위한 반응이다. 반응을 일반적으로 수행되는 카르복실산을 아미데이팅(amidating)하는 방법을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다. 화합물(II)은 이와 같이 반응될 수 있거나 상응하는 산 클로라이드 또는 능동 에스테르(active ester)로 전환된 후 반응될 수

있다. 바람직하게는 반응은 축합제의 존재에서 적합한 용매에서 수행된다.

[0402] 축합제로서, 디사이클로헥실카르보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 등을 사용할 수 있다. 필요하다면, 시약 예를 들어 1-하이드록시벤조트리아졸 및 N-하이드록시숙신이미드, 또는 염기 예를 들어 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 및 피리딘을 첨가할 수 있다.

[0403] 반응 온도는 0 내지 150℃, 바람직하게는 상온 내지 70℃이다.

[0404] 반응 용매로서, 비-프로톤산 용매는 넓게 사용될 수 있고, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드(DMF), 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등이 바람직하다.

[0405] 반응 시간은 수분 내지 십여 시간이다. 바람직하게는 9 내지 7 시간이다.

[0406] (제 2 단계)

[0407] 본 단계는 보호된 하이드록시 그룹(OP<sup>1</sup>)을 화합물(IV)으로 도입하여 화합물(V)를 생산하는 반응이다. 반응은 일반적으로 수행되는 알콕실화 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다.

[0408] 예를 들어, P<sup>1</sup>이 메틸인 화합물(V)은 금속 알콕사이드(예를 들어: 소듐 메톡사이드)와 화합물(IV)을 반응시킴에 의해 합성될 수 있다.

[0409] 반응 온도는 0 내지 200℃, 바람직하게는 80 내지 120℃이다.

[0410] 반응 용매로서, 알콜, 디메틸포름아미드(DMF), 및 디메틸 설폭사이드(DMSO)를 예시하였다.

[0411] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다. 바람직하게는 5 내지 10 시간이다.

[0412] (제 3 단계)

[0413] 본 단계는 화합물(V)의 하이드록실 기를 보호하여 화합물(VI)을 생산하는 반응이다. 반응은 일반적으로 수행되는 하이드록시 그룹을 보호하는 방법을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 디이소프로필 아조디카르복실레이트 또는 디에틸 아조디카르복실레이트를 알콜 및 여러 포스핀과 함께 사용함에 의해 P<sup>2</sup>가 알킬인 화합물(VI)을 합성할 수 있다. 반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 0℃ 내지 상온이다.

[0414] 반응 용매로서, THF, 톨루엔, 디클로로메탄 등을 예시한다. 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다. 바람직하게는 1 내지 3 시간이다.

[0415] (제 4 단계)

[0416] 본 단계는 화합물(VI)의 질소 원자를 산화시켜 화합물(VII)을 생산하는 반응이다. 상기 반응은 일반적으로 사용되는 산화제를 사용하여 산화 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다.

[0417] 반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 얼음 냉각 내지 상온이다.

[0418] 반응 용매로서, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 아세트산 등을 예시한다.

[0419] 산화제의 예는 메타클로로퍼벤조산(metachloroperbenzoic acid), 과산화수소 등을 포함한다.

[0420] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 1 내지 5 시간이다.

[0421] (제 5 단계)

[0422] 본 단계는 화합물(VII)의 메틸 그룹을 하이드록실화 하기 위한 반응이다. 바람직하게는, 아세트산 무수물에 의해 아세톡실화 후(반응 온도 0 내지 150℃, 바람직하게는 120 내지 140℃) 후, 이는 하이드록실화될 수 있다(예를 들어 염기(예를 들어 알칼리 금속 하이드록사이드)로 처리).

[0423] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 아세톡실화를 위해 0.5 내지 2 시간 및 가수분해를 위해 0.5 내지 1 시간이다.

[0424] (제 6 단계)

[0425] 본 단계는 화합물(VIII)의 하이드록시 그룹을 산화하여 화합물(IX)을 합성하기 위한 반응이다.

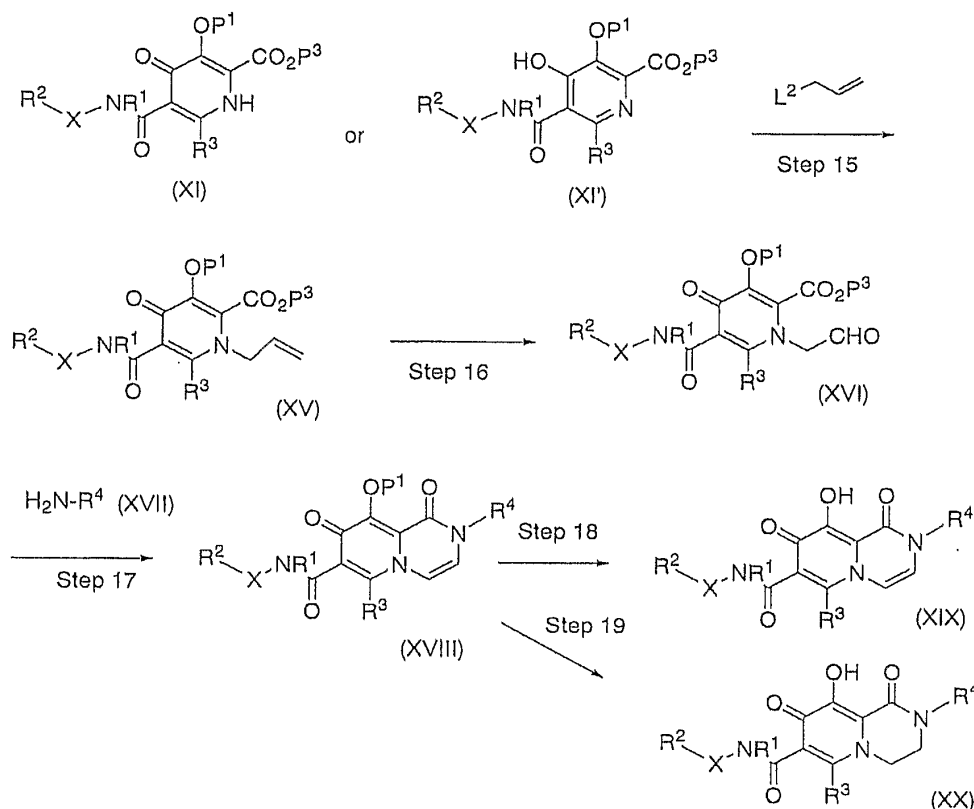
[0426] 반응 온도는 0 내지 150℃, 바람직하게는 상온 내지 70℃이다.

- [0427] 반응 용매로서, 클로로포름 등을 예시하였다.
- [0428] 산화제로서, 디메틸 설펡사이드 등을 예시하였다.
- [0429] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 0.1 내지 1 시간이다.
- [0430] (제 7 단계)
- [0431] 본 단계는 화합물(IX)의 포르밀 그룹을 산화하여 화합물(X)을 합성하는 반응이다. 반응 온도는 0 내지 50℃이다, 바람직하게는 얼음 냉각 내지 상온이다.
- [0432] 반응 용매로서, 알콜 등을 예시하였다.
- [0433] 산화제로서, 칼륨 하이드록사이드 및 이오딘을 예시하였다. 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 0.5 내지 3 시간이다.
- [0434] (제 8 단계)
- [0435] 본 단계는 화합물(X)의  $OP^2$  부분을 탈보호하여 화합물(XI)을 합성하기 위한 반응이다. 상기 반응은 일반적으로 수행되는 하이드록시 보호기 탈보호의 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다.
- [0436] 반응 온도는 0 내지 150℃이다, 바람직하게는 냉각 온도 내지 상온이다.
- [0437] 반응 용매로서, 아세토니트릴, 메틸렌 클로라이드, THF 등 arc를 예시한다.
- [0438] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 1 내지 3 시간이다,
- [0439] (제 9 단계)
- [0440] 본 단계는 화합물(XI)의  $OP^1$  부분을 탈보호하여 화합물(I-A)을 합성하는 반응이다. 상기 반응은 루이스 산(예를 들어: 알루미늄 클로라이드)으로 바람직하게 처리될 수 있다.
- [0441] 반응 온도는 0 내지 150℃, 바람직하게는 10 내지 50℃이다.
- [0442] 반응 용매로서, 메틸렌 클로라이드, THF 등을 예시한다.
- [0443] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 1 내지 3 시간이다,
- [0444] (제 10 단계)
- [0445] 본 단계는 화합물(X)의 에스테르 부분( $COOP^3$ )을 탈보호하여 카르복실산(XII)으로 합성하기 위한 반응이다. 바람직하게는 알카리(예를 들어: NaOH)로 가수분해가 수행될 수 있다.
- [0446] 반응 온도는 0 내지 150℃, 바람직하게는 10 내지 50℃이다.
- [0447] 반응 용매로서, 메탄올, 물 등은 예시된다.
- [0448] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 수분 내지 2 시간이다.
- [0449] 카르복실산(XII)은 여러 유도체(예를 들어, 아마이드)로 전환될 수 있다.
- [0450] \*(제 11 번째)
- [0451] 본 단계는 여러 아민으로 화합물(XII)을 반응시켜 화합물(XIII)을 합성하기 위한 반응이다. 반응은 일반적으로 수행되는 카르복실산을 아마다이팅(amidating) 하는 반응을 위한 조건에 따라 수행된다. 그리고 예를 들어, 반응은 제 1 단계와 같이 수행될 수 있다.
- [0452] \*A 반응 온도는 0 내지 150℃, 바람직하게는 상온 내지 70℃이다.
- [0453] 반응 용매로서, 비 프로톤산 용매는 넓게 사용될 수 있고, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드(DMF), 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등이 바람직하다.

- [0454] 반응 시간은 수분 내지 수 십 시간이다. 바람직하게는 수분 내지 3시간이다.
- [0455] 결과로 얻어지는 화합물(XIII)의 아미드 부분은 추가로 화학적으로 변경될 수 있다(예를 들어: N-알킬화).
- [0456] (제 12 단계)
- [0457] 본 단계는 화합물(XIII)의  $OP^1$  및  $OP^2$  부분을 탈보호하여 화합물(I-B)을 합성하는 반응이다. 상기 반응은 일반적으로 수행되는 하이드록시 보호기를 탈보호하는 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다.
- [0458] 예를 들어, 피리딘 하이드로클로라이드가 사용되는 경우에, 반응 온도는 0 내지 200℃, 바람직하게는 150 내지 180℃이다.
- [0459] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간, 바람직하게는 3 내지 5 분이다.
- [0460] (제 13 단계)
- [0461] 본 단계는 화합물(XI)의 에스테르 부분( $COOP^3$ )을 탈보호하여 카르복실산(XIV)을 합성하는 반응이다. 바람직하게는 알칼리(예를 들어 : 리튬 하이드록사이드)로 가수분해는 사용될 수 있다.
- [0462] 반응 온도는 0 내지 150℃, 바람직하게는 10 내지 50℃이다.
- [0463] 반응 용매로서, 메탄올, 물 등은 예시된다.
- [0464] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 수 분 내지 3 시간이다.
- [0465] (제 14 단계)
- [0466] 본 단계는 화합물(XIV)의  $OP^1$  부분을 탈보호하여 화합물(I-C)을 합성하기 위한 반응이다. 반응은 루이스 산(예를 들어 트리브로마이드)으로 바람직하게 처리될 수 있다.
- [0467] 반응 온도는 0 내지 150℃, 바람직하게는 냉각 하 내지 상온이다.
- [0468] 반응 용매로서, 디클로로메탄 등이 예시된다. 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 수분 내지 5 시간이다. 상기 얻어진 모노사이클릭 카르바모일피리돈 유도체는 하기 방법에 의해 바이사이클릭 화합물로 된다.
- [0469] (방법 1)

[0470]

[화학식 42]



[0471]

[0472]

(상기 식에서,  $R^1$ ,  $X$ ,  $R^2$ ,  $P^1$ ,  $P^3$  및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같고,  $L^2$ 는 할로젠 등과 같은 이탈기이다.)

[0473]

\*(제 15 단계)

[0474]

본 단계는 화합물(XI) 또는 이의 타우토머인 화합물(XI')을 알릴 화합물로 반응시켜 화합물(XV)을 합성하는 반응이다. 화합물(XI')은 예를 들어 실시예 A-I의 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0475]

본 반응은 염기(예를 들어 : 세슘 카르보네이트)의 존재에서 바람직하게 수행된다.

[0476]

반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 10 내지 40℃이다.

[0477]

반응 용매로서, 디메틸포름아미드 등은 예시된다.

[0478]

반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 1 내지 10 시간이다.

[0479]

(제 16 단계)

[0480]

본 단계는 화합물(XV)을 산화시켜 화합물(XVI)을 합성하는 반응이다.

[0481]

산화제로서, 오스뮴 테트라옥사이드 및 알칼리 메탈 오스뮴 테트라옥사이드(예를 들어,  $K_2OsO_4$ )가 예시된다.

[0482]

반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 10 내지 40℃이다. 반응 용매로서, 1,4-디옥산, 테트라하이드로푸란 등이 예시된다.

[0483]

반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 1 내지 5시간이다.

[0484]

(제 17 단계)

[0485]

본 단계는 화합물(XVI)를 아민(XVII)과 반응시켜 탈수 축합을 수행하여 화합물(XVIII)을 합성하는 반응이다.

[0486]

반응 온도는 0 내지 200℃, 바람직하게는 140 내지 180℃이다.

[0487] 반응 용매로서, 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴 등이 예시된다.

[0488] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 0.5 내지 1.5 시간이다.

[0489] (제 18 단계)

[0490] 본 단계는 화합물(XVIII)를 산과 바람직하게 탈보호하여 화합물(XIX)을 합성하는 반응이고, 보호된 하이드록시기를 탈보호하는 통상적 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다. 반응 온도는 0 내지 200℃이다.

[0491] 산으로서, 피리딘 하이드로클로라이드, 트리플루오로아세트산 등이 예시된다.

[0492] 반응 용매로서, 산 및 트리메틸실릴 이오다이드는 예시된다.

[0493] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 15 분 내지 1 시간이다.

[0494] (제 19 단계)

[0495] 본 단계는 화합물(XVIII)을 환원시켜 화합물(XX)을 합성하는 반응이다.

[0496] 환원제로서, H<sub>2</sub>/Pd - C 등이 예시된다.

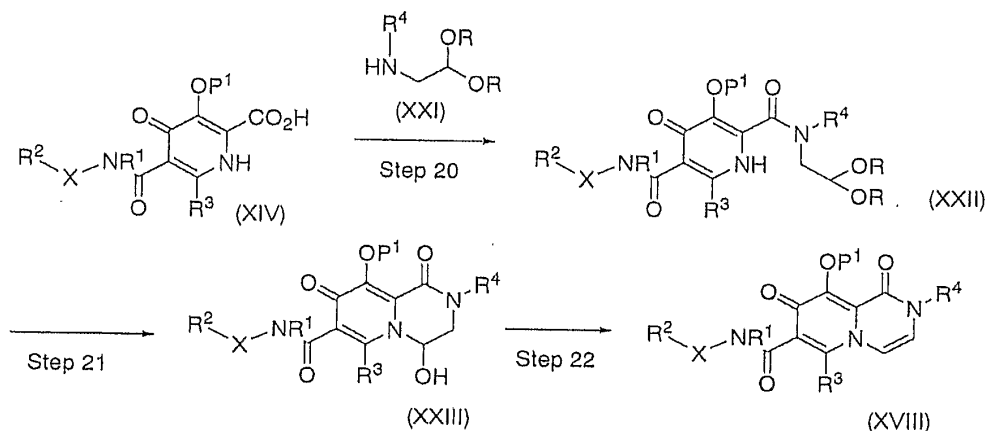
[0497] 반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 10 내지 30℃이다.

[0498] 반응 용매로서, 디메틸포름아미드, 메탄올, 테트라하이드로푸란 등이 예시된다. 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 5 내지 20 시간이다.

[0499] (방법 2)

[0500] 중간체(XVIII)는 아래 기재된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0501] [화학식 43]



[0502]

[0503] (제 20 단계)

[0504] 상기 단계는 화합물(XXI)로 화합물(XIV)을 반응시켜 화합물(XXII)을 합성하는 반응이다. 본 발명은 통상적 아미데이션(amidation) 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다.

[0505] 반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 0 내지 50℃이다. 반응 용매로서, 디메틸포름아미드, 메틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸란 등은 예시된다.

[0506] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 1 내지 10 시간이다.

[0507] (제 21 단계)

[0508] 본 단계는 산으로 화합물(XXII)을 반응시켜 탈보호 및 내부분자고리 닫힘을 수행하고, 화합물(XXIII)을 합성하는 반응이다. 본 발명은 아세트알을 탈보호의 통상적 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다.

[0509] 반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 상온 내지 80℃이다. 반응 용매로서, 디옥산, 테트라하이드로푸란 등이 예시된다.

[0510] 반응 시간은 수분 내지 수습 시간이다, 바람직하게는 0.5 내지 1 시간이다.

[0511] 산으로서, 염산, 및 파라톨루엔설폰산이 예시된다.

[0512] (제 22 단계)

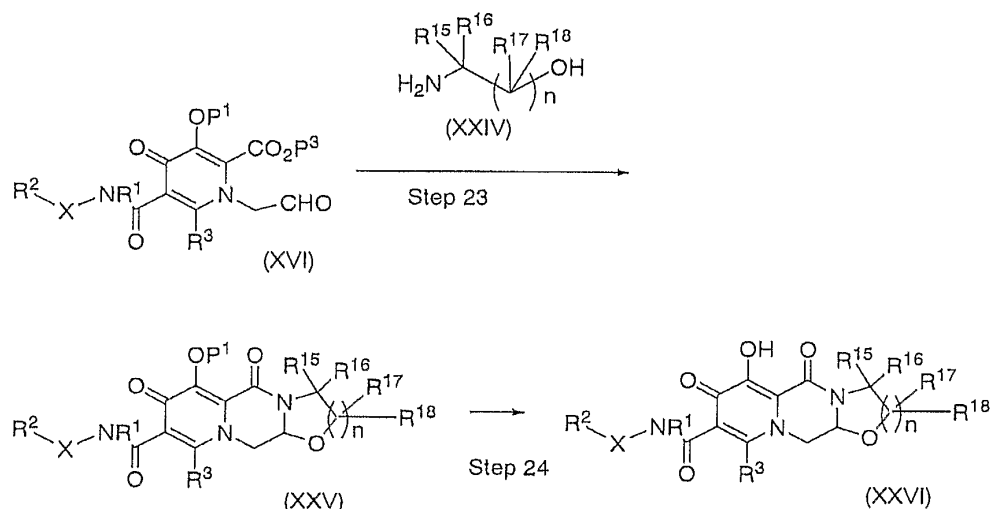
[0513] 본 단계는 화합물(XXIII)을 탈수시켜 화합물(XXIV)을 합성하는 반응이다. 본 반응은 통상적 탈수 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다. 반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 상온 내지 80℃이다.

[0514] 반응 용매로서, 아세토니트릴, 메틸렌 클로라이드 등이 예시된다.

[0515] 반응 시간은 반응 시간은 수분 내지 수습 시간이다, 바람직하게는 1 내지 5 시간이다.

[0516] (방법 3)

[0517] [화학식 44]



[0518]

[0519] (제 23 단계)

[0520] 본 단계는 화합물(XVI)을 아민(XXIV)으로 반응시켜 탈수 축합을 수행하여 화합물 17-1을 합성하는 방법 또는 제 17 단계에 따라 화합물(XXV)을 합성하는 반응이다. 바람직하게는 반응 촉매로서, 산(예를 들어 아세트산)이 첨가되고, 마이크로웨이브 반응 장치가 사용된다. 반응 온도는 0 내지 200℃이며, 바람직하게는 140 내지 180℃이다.

[0521] 반응 용매로서, 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴 등이 예시된다.

[0522] 반응 시간은 수분 내지 수습 시간이다, 바람직하게는 0.5 내지 1.5 시간이다.

[0523] (제 24 단계)

[0524] 본 단계는 화합물(XXV)을 바람직하게 산으로 탈수시켜 제 18 단계에 따라 화합물(XXVI)을 합성하는 반응이고, 보호되는 하이드록시 기를 탈보호하는 통상적 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다.

[0525] 반응 온도는 0 내지 200℃이다. 산으로서, 피리딘 하이드로클로라이드, 트리플루오로아세트산 등이 예시된다.

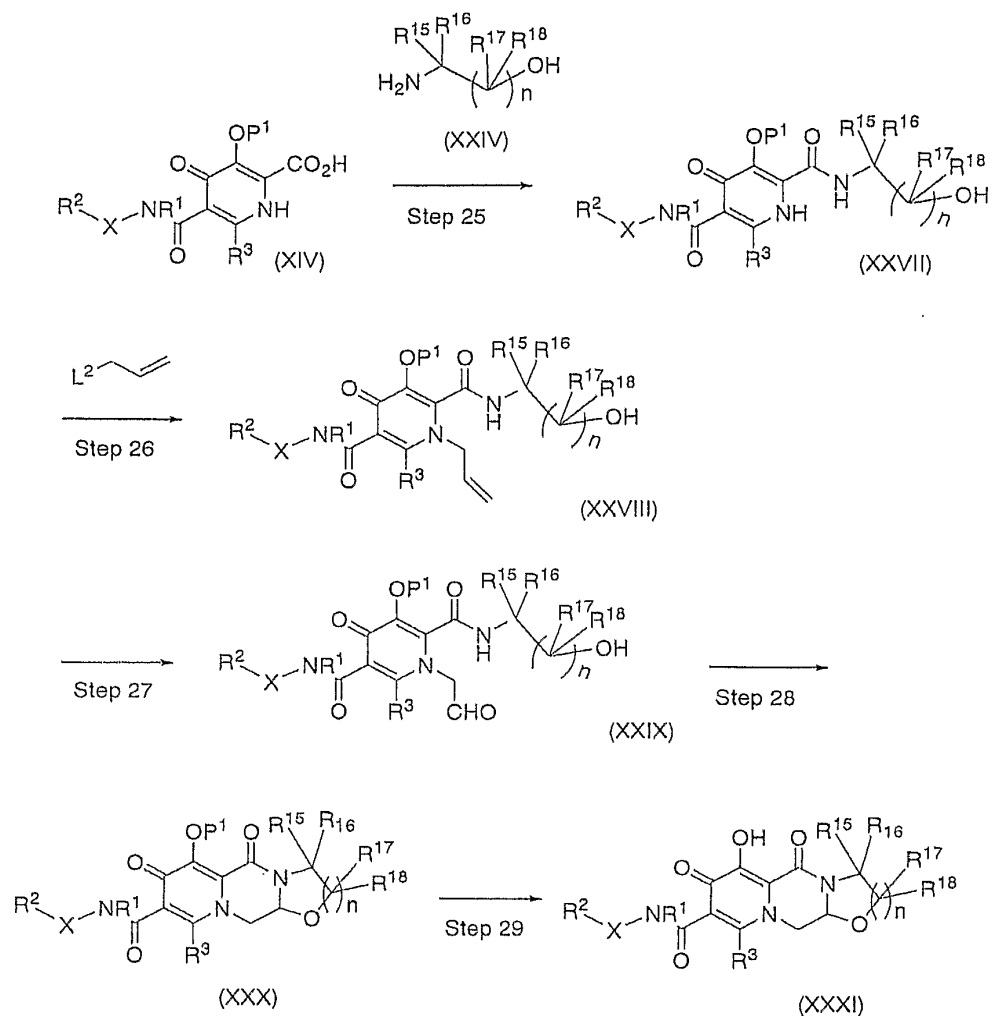
[0526] 반응 용매로서, 상기 언급된 산 및 트리메틸실릴 이오다이드는 예시된다.

[0527] 반응 시간은 수분 내지 수습 시간이다, 바람직하게는 15 분 내지 1 시간이다.

[0528] (방법 4)

[0529]

[화학식 45]



[0530]

[0531]

(제 25 단계)

[0532]

본 단계는 화합물(XIV)을 화합물(XXIV)와 반응시켜 제 20 단계에 따라 화합물(XXVII)을 합성하는 반응이다. 상기 반응은 통상적 아미데이션 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다. 반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 0 내지 50℃이다.

[0533]

반응 용매로서, 디메틸포름아미드, 메틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸란 등이 예시된다. 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 1 내지 10 시간이다.

[0534]

\*(제 26 단계)

[0535]

본 단계는 화합물(XXVII) 또는 이의 탁시토머를 알릴 화합물과 반응시켜 제 15 단계에 따라 화합물(XXVIII)을 합성하는 반응이다.

[0536]

반응은 바람직하게는 염기(예를 들어 세슘 카르보네이트)의 존재에서 수행된다.

[0537]

반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 10 내지 40℃이다.

[0538]

반응 용매로서, 디메틸포름아미드 등이 예시된다.

[0539]

반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 1 내지 10 시간이다.

[0540]

(제 27 단계)

- [0541] 본 단계는 화합물(XVIII)을 산화시켜 제 17 단계에 따라 화합물(XXIX)을 합성하는 반응이다.
- [0542] 산화제로서, 오스뮴 테트라옥사이드 및 알칼리 금속 오스뮴 테트라 옥사이드(예를 들어  $K_2OsO_4$ )이 예시된다.
- [0543] 반응 온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 30 내지 40℃이다.
- [0544] 반응 용매로서 1,4-디옥산, 테트라하이드로푸란 등이 예시된다.
- [0545] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 1 내지 5 시간이다.
- [0546] (제 28 단계)
- [0547] 본 단계는 화합물(XXIX)을 탈수 축합하여 화합물(XXX)을 제 17 단계에 따라 합성하는 반응 및 화합물 17-1을 합성하는 방법이다. 바람직하게는, 반응 촉매로서, 산(예를 들어: 아세트산)이 첨가되고, 마이크로웨이브 반응 장치가 사용된다.
- [0548] 반응 온도는 0 내지 200℃, 바람직하게는 140 내지 180℃이다.
- [0549] 반응 용매로서, 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴 등이 예시된다.
- [0550] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 0.5 내지 1.5 시간이다.
- [0551] (제 29 단계)
- [0552] 본 단계는 화합물(XXX)을 바람직하게 산으로 탈수시켜 화합물(XXXI)을 제 18 단계에 따라 합성하는 반응이고, 보호된 하이드록시 기를 탈수하는 통상적 반응을 위한 조건에 따라 수행될 수 있다.
- [0553] 반응 온도는 0 내지 200℃이다.
- [0554] 산으로서, 피리딘 하이드로클로라이드, 트리플루오로아세트산 등이 예시된다..
- [0555] 반응 용매로서, 상기 언급된 산 및 트리메틸실릴 이오다이드가 예시된다.
- [0556] 반응 시간은 수분 내지 수십 시간이다, 바람직하게는 15 분 내지 1 시간이다.
- [0557] (방법 5)
- [0558] Z가  $NR^{19}$ 인 화합물(1-3)은 반응 4에 따라, 하기 반응 도식에 따라 합성될 수 있다.

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^2-\text{X}-\text{NR}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^3)(\text{OP}^1)(\text{CO}_2\text{H}) \\
 \text{(XIV)}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{Step 30}]{\text{(XXXII)}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^2-\text{X}-\text{NR}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^3)(\text{OP}^1)(\text{CONH}-\text{C}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})-\text{N}(\text{P}^4)\text{R}^{19}) \\
 \text{(XXXIII)}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{(XXXIII)} \\
 \xrightarrow[\text{Step 31}]{\text{}} \\
 \begin{array}{c}
 \text{R}^2-\text{X}-\text{NR}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^3)(\text{OP}^1)(\text{CONH}-\text{C}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})-\text{N}(\text{P}^4)\text{R}^{19}) \\
 \text{(XXXIV)}
 \end{array}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{(XXXIV)} \\
 \xrightarrow[\text{Step 32}]{\text{}} \\
 \begin{array}{c}
 \text{R}^2-\text{X}-\text{NR}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^3)(\text{OP}^1)(\text{CONH}-\text{C}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})-\text{N}(\text{P}^4)\text{R}^{19}) \\
 \text{(XXXV)}
 \end{array}
 \end{array}$$

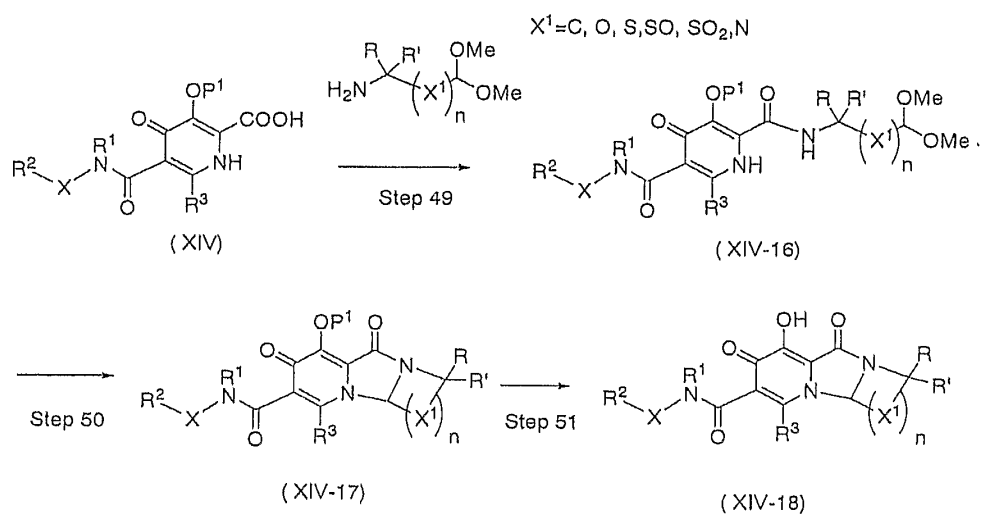
$$\begin{array}{c}
 \text{(XXXV)} \\
 \xrightarrow[\text{Step 33}]{\text{}} \\
 \begin{array}{c}
 \text{R}^2-\text{X}-\text{NR}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^3)(\text{OP}^1)(\text{CONH}-\text{C}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})-\text{N}(\text{P}^4)\text{R}^{19}) \\
 \text{(XXXVI)}
 \end{array}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{(XXXVI)} \\
 \xrightarrow[\text{Step 34}]{\text{}} \\
 \begin{array}{c}
 \text{R}^2-\text{X}-\text{NR}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^3)(\text{OP}^1)(\text{CONH}-\text{C}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})-\text{N}(\text{P}^4)\text{R}^{19}) \\
 \text{(XXXVII)}
 \end{array}
 \end{array}$$

[0560]

[0561] (방법 10)

[0562] [화학식 51]



[0563]

[0564] (상기 식에서 개개 기호는 상기 언급된 바와 같다)

[0565] (제 49 단계)

[0566] 화합물(XIV-16)은 아민 시약으로 화합물(XIV)을 반응시켜, 제 35 단계에 따라 얻어진다.

[0567] (제 50 단계)

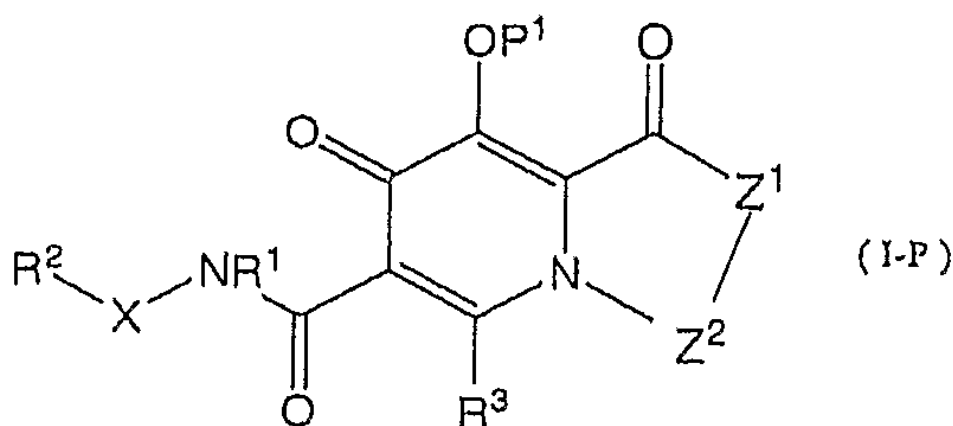
[0568] 화합물(XIV-17)은 화합물(XIV-16)이 일반적 아세탈 탈보호 반응을 제 44 단계에 따라 받아 얻어진다.

[0569] (제 51 단계)

[0570] 화합물(XIV-18)은 제 38 단계에 따라 화합물(XIV-14)의 P<sup>1</sup> 부분을 탈보호함에 의해 얻어진다(D 고리 형태).

[0571] 본 발명은 추가로 아래에 기재된 여러 중간체(I-P)를 제공하고, 동일한 것을 제조하는 방법을 제공할 뿐만 아니라, 중간체의 탈보호를 포함하는 상기 언급된 화합물(I)을 제조하는 방법을 제공한다.

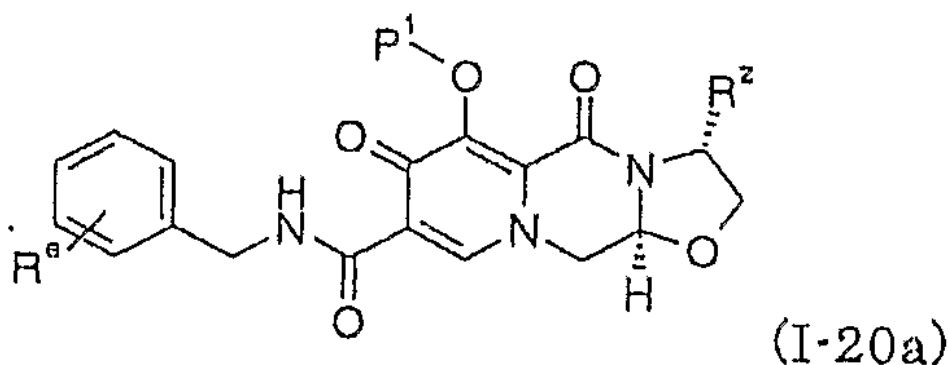
[0572] (중간체)



[0573]

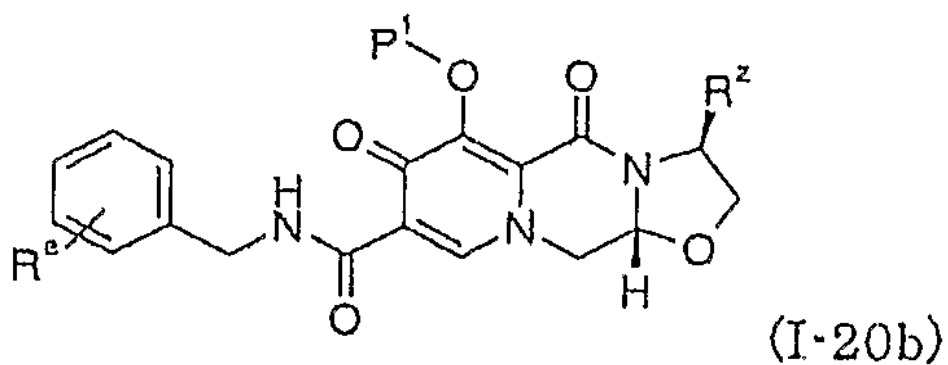
[0574] (P<sup>1</sup>은 하이드록실-보호 기이고, 다른 기호는 상기 언급된 바와 같다)

[0575] 바람직한 화합물은 아래에 기재되어 있다. 각 P<sup>1</sup>은 하이드록시-보호 기이고, 예를 들어 C<sub>6-14</sub>아릴C<sub>1-8</sub>알킬(예를 들어, 벤질(=Bn))이다.



[0576]

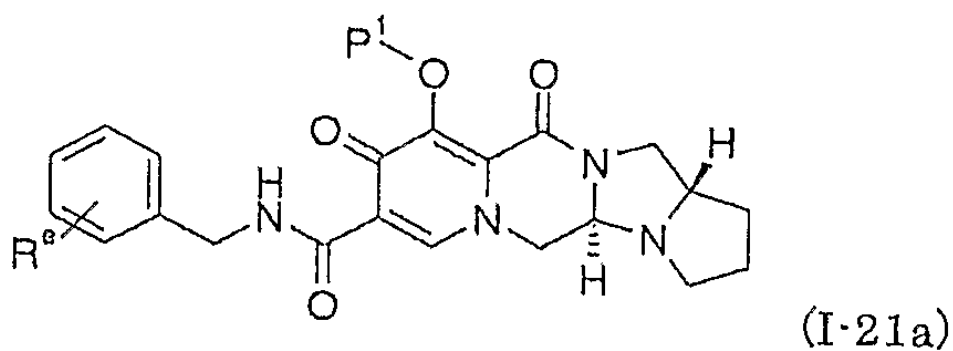
[0577] 바람직하게는, 상기 식에서 R<sup>c</sup>는 1 또는 2개의 할로젠이고; R<sup>z</sup>는 C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>6-14</sub>아릴C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>6-14</sub>아릴, 또는 알콕시이고; P<sup>1</sup>는 C<sub>6-14</sub>아릴C<sub>1-8</sub>알킬이다;



[0578]

[0579]

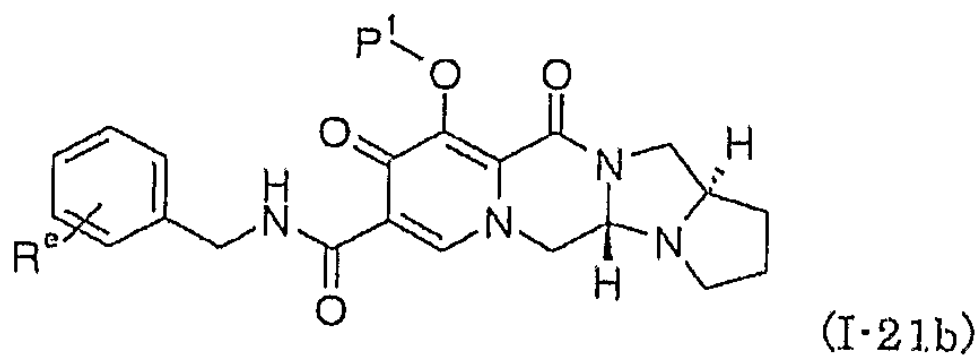
바람직하게는, 상기 식에서  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠;  $R^z$ 은  $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 알콕시이고;  $P^1$ 는  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.



[0580]

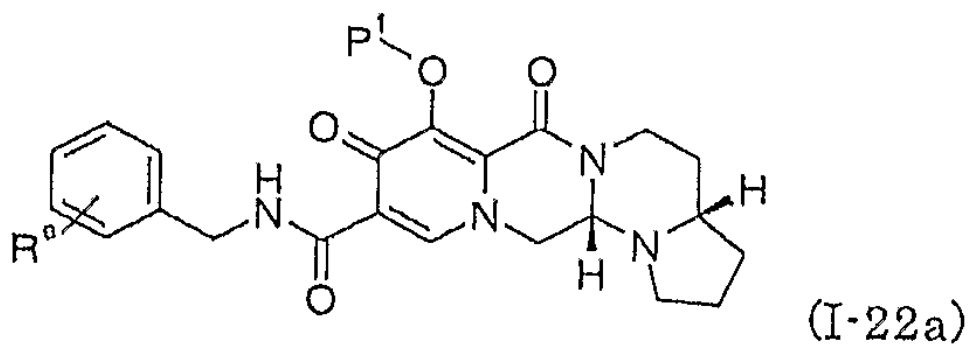
[0581]

바람직하게는, 상기 식에서,  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠이고,  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.



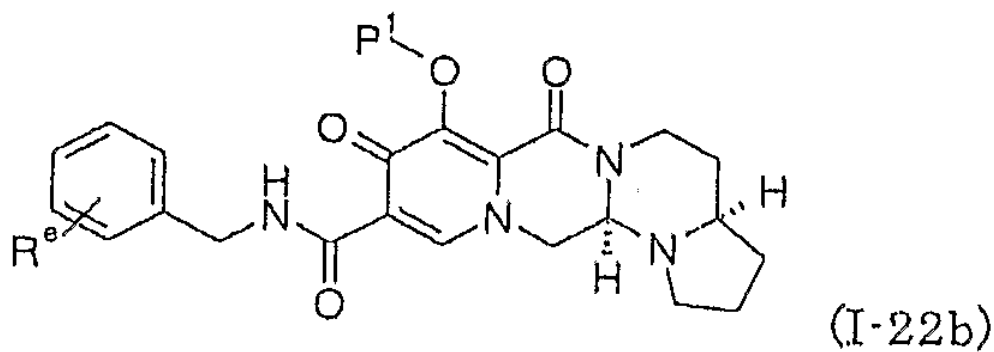
[0582]

[0583] 바람직하게는, 상기 식에서,  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠이고,  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.



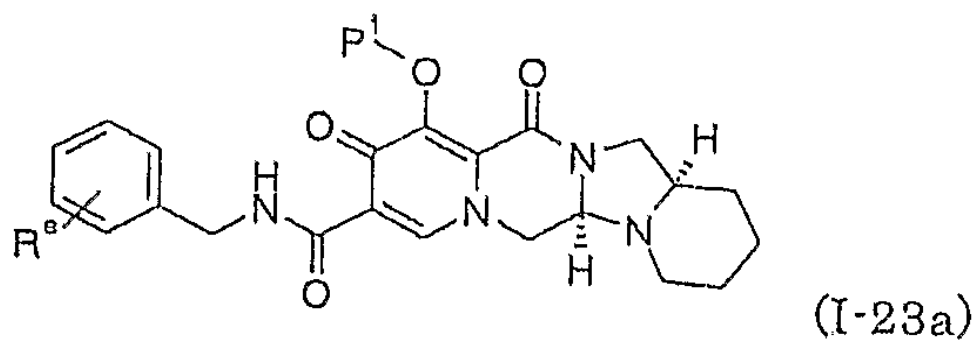
[0584]

[0585] 바람직하게는, 상기 식에서,  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠이고,  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.



[0586]

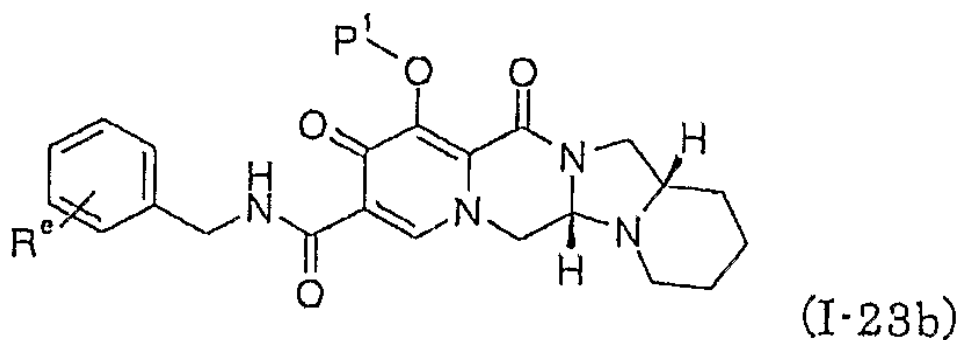
[0587] 바람직하게는, 상기 식에서,  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠이고,  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.



[0588]

[0589]

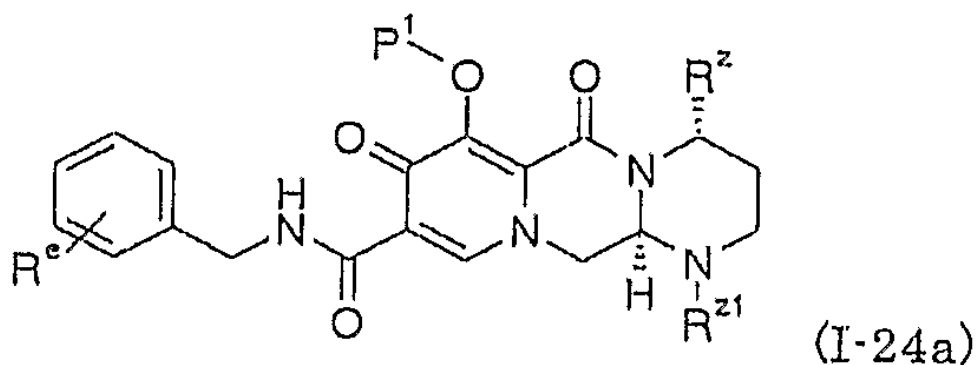
바람직하게는, 상기 식에서,  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠이고,  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.



[0590]

[0591]

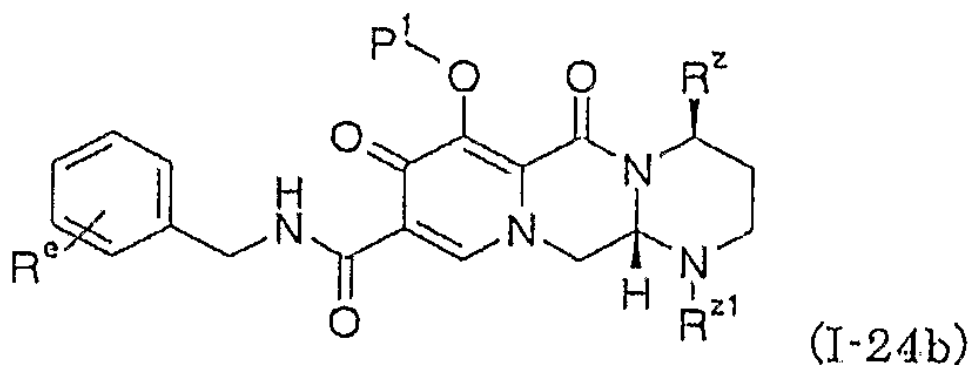
바람직하게는, 상기 식에서,  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠이고,  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.



[0592]

[0593]

바람직하게는, 상기 식에서  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠이고,  $R^z$ 는  $C_{1-8}$ 알킬이며;  $R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클, 또는 하이드록시 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

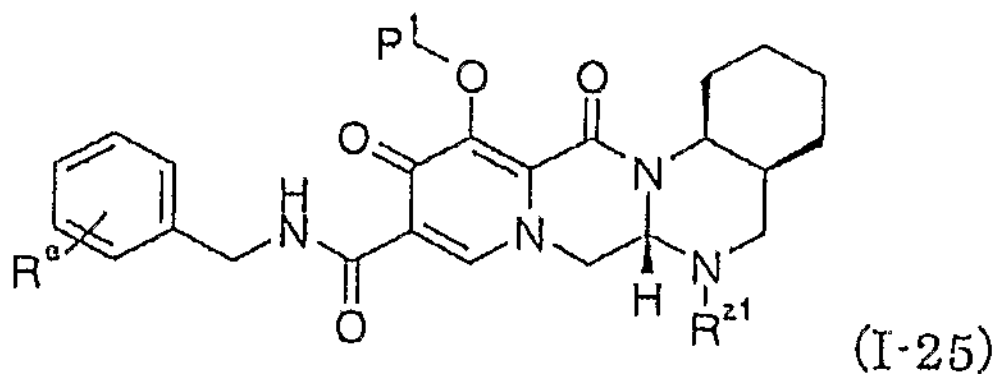


[0594]

[0595]

바람직하게는, 상기 식에서  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠이고,  $R^z$ 는  $C_{1-8}$ 알킬이며;  $R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클, 또는 하이드록시 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

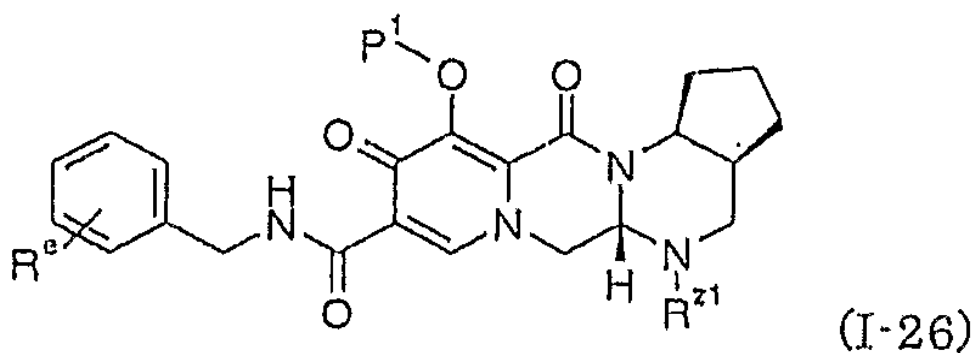
을 수 있다.



[0596]

[0597]

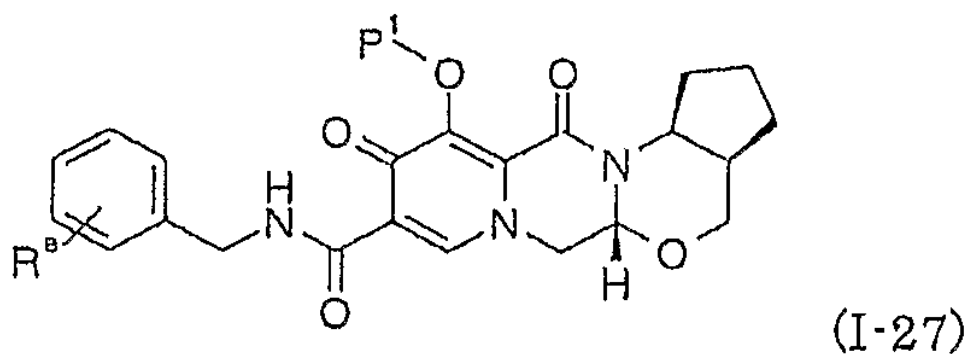
바람직하게는, 상기 식에서  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠이고,  $R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클, 또는 하이드록시 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.



[0598]

[0599]

바람직하게는, 상기 식에서  $R^e$ 는 1 또는 2 개의 할로젠이고,  $R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클, 또는 하이드록시 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

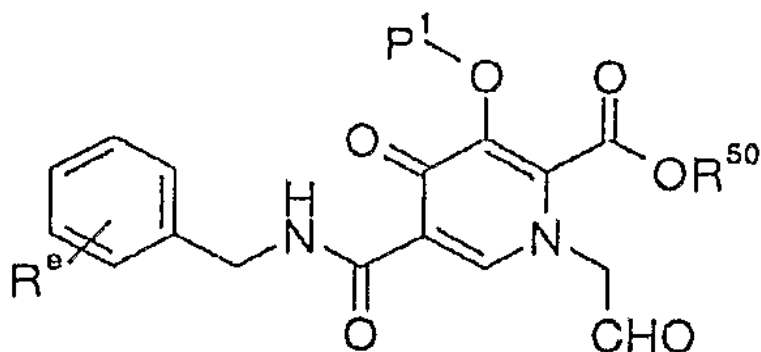


[0600]

[0601]

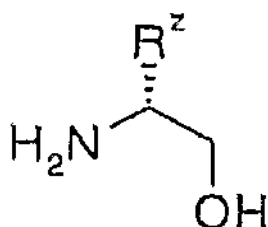
바람직하게는, 상기 식에서  $R^e$ 는 할로젠이고;  $P^1$ 은  $C_{6-14}$ 아릴 $C_{1-8}$ 알킬이다.

[0602] 상기 중간체, 화합물(I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26), 또는 (I-27)은 화학식:

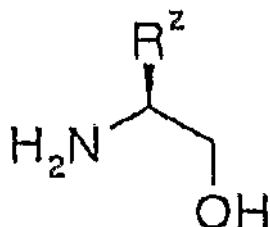


[0603]  
[0604] (상기 식에서 R<sup>8</sup>은 1개 또는 2개의 할로젠이고; R<sup>50</sup>은 C<sub>1-8</sub>알킬이다.)

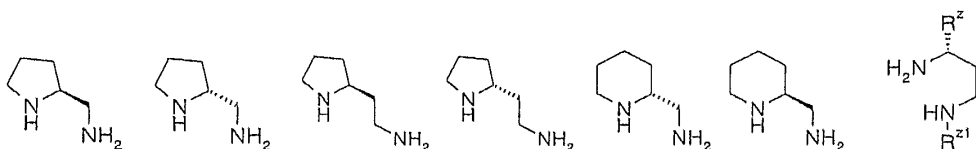
[0605] 의 화합물을 아래 기재된 각 아민으로 축합함에 의해 제조될 수 있다:



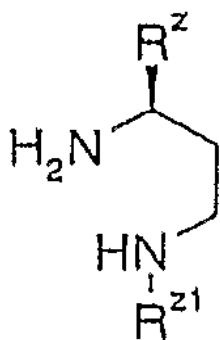
[0606]  
[0607] 상기 식에서, R<sup>z</sup>은 C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>6-14</sub>아릴C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>6-14</sub>아릴, 또는 알콕시



[0608]  
[0609] 상기 식에서, R<sup>z</sup>은 C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>6-14</sub>아릴C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>6-14</sub>아릴, 또는 알콕시

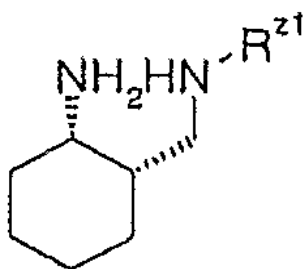


[0610]  
[0611] 상기 식에서, R<sup>z</sup>가 C<sub>1-8</sub>알킬; R<sup>z1</sup>은 수소, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 헤테로사이클, 또는 하이드록시 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, C<sub>6-14</sub>아릴, 또는 아미노, 여기서 상기 아미노는 -C(O)C<sub>1-8</sub>알킬 또는 C<sub>1-8</sub>알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.



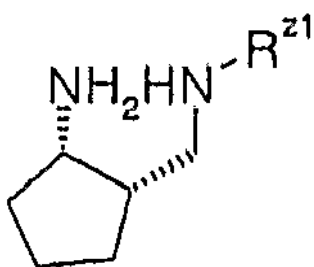
[0612]

[0613] 상기 식에서,  $R^z$ 가  $C_{1-8}$ 알킬;  $R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클, 또는 하이드록시 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.



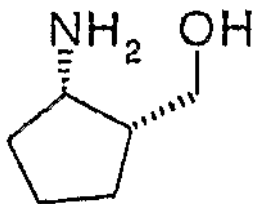
[0614]

[0615] 상기 식에서,  $R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클, 또는 하이드록시 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.



[0616]

[0617] 상기 식에서,  $R^{z1}$ 은 수소,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클, 또는 하이드록시 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 알콕시, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $C_{6-14}$ 아릴, 또는 아미노, 여기서 상기 아미노는  $-C(O)C_{1-8}$ 알킬 또는  $C_{1-8}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.



[0618]

[0619] 상기 축합을 위한 조건은 예를 들어 아래에 예시되어 있다.

[0620] 용매의 예는 탄화 수소 예를 들어 디클로로메탄, 디클로로에탄, 및 아세트산을 포함한다.

[0621] 반응 온도는 바람직하게는, 0 내지 200 °C, 더욱 바람직하게는, 50 내지 170°C이다. 반응 시간은 일반적으로 수 분 내지 수 시간이다.

[0622] 상기 중간체, 화합물(I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26), 또는 (I-27)은 탈보호되어 각 상응하는 탈보호된 화합물을 제공할 수 있으며, 여기서 P<sup>1</sup>은 수소, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 이는 본 발명의 화합물(I)의 범위 내에 포함된다.

[0623] 추가로, 상기와 같이 얻어지는 본 화합물은 추가로 또 다른 화합물을 합성하기 위해 화학적으로 변경될 수 있다. 추가로, 반응성 작용기(예를 들어 OH, COOH, NHa)가 측쇄 부분 등에 상기 반응에서 존재하는 경우에, 상기 작용기는 반응 전에 보호될 수 있고, 반응 후에 필요하다면 탈보호될 수 있다.

[0624] 본 화합물은 예를 들어 항 바이러스와 같은 약으로서 유용하다. 본 화합물은 바이러스의 통합효소에 놀라운 억제 작용을 가진다. 그래서, 본 화합물은 기대되는 부분이 바이러스로부터 얻어지는 여러 질병을 위한 보호적 또는 치료적 효과를 가진다는 것이며, 이는 적어도 통합효소를 생산하고, 동물 세포에 감염에서 성장되고, 레트로바이러스(예를 들어 HIV-1, HIV-2, HTLV-1, SIV, FIV 등)를 위한 통합 억제제로서 유용하고, 항 HIV 약 등으로서 유용하다.

[0625] 추가로, 본 화합물은 역전사 억제제 및/또는 단백질분해효소 억제제와 같은 상이한 작용 기작을 가지는 항 HIV 약을 통합함에 의해 연합 사용 치료로 사용될 수 있다. 특히, 현재, 통합효소 억제제는 시판되지 않고, 이는 역전사 억제제 및/또는 단백질분해효소 억제제로 본 화합물을 통합함에 의해 연합 사용 치료로 사용하는데 유용하다.

[0626] 추가로, 상기 사용은 항-HIV를 위한 의학적 혼합물로서 사용뿐만 아니라 각테일 치료와 같은 다른 항 HIV 약의 항 HIV 활성을 증가시키기 위한 연합 사용 작용제로서의 사용을 포함한다.

[0627] 추가로, 본 화합물은 유전자 치료의 분야에서 HIV 또는 MLV에 기초된 레트로바이러스 벡터의 사용에서, 목적조각이 아닌 조직으로 퍼지는 것으로부터 레트로바이러스 벡터로 감염을 보호하기 위해 사용될 수 있다. 특히, 세포가 시험관 내 벡터로 감염되는 경우 및 세포가 신체로 돌아오는 경우에, 본 화합물이 미리 투여된다면, 추가 감염은 신체에서 예방될 수 있다.

[0628] 본 화합물은 구강으로 또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 구강 투여의 경우에, 본 화합물은 또한 통상적 제제로서 사용될 수 있다. 예를 들어 임의의 정제 형태 즉 고체 작용제 예를 들어, 타블렛, 분말, 그레놀, 캡슐 등; 수성 작용제; 오일 서스펜션; 또는 액체 작용제 예를 들어 시럽 및 엘릭시르이다. 비경구 투여의 경우에, 본 화합물은 주입 가능한 수성 또는 오일 서스펜션 또는 비강 드롭(drop)으로서 사용될 수 있다. 이의 제조에서, 통상적 부형제, 바인더, 윤활제, 수성 용매, 오일성 용매, 유화제, 현탁화제, 보존제, 안정화제 등은 마음대로 사용될 수 있다. 항 HIV 약으로서, 특히 구강 작용제가 바람직하다. 본 발명의 제형은 본 화합물의 유효량을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 통합(예를 들어 혼합)함에 의해 제조될 수 있다.

[0629] 본 발명의 용량은 투여 방법, 환자의 나이, 몸무게 및 상태, 및 질병의 종류에 따라 상이하고, 일반적으로 구강 투여의 경우에 성인 당 약 0.05mg 내지 3000mg, 바람직하게는 약 0.1mg 내지 1000mg이 하루에 투여될 수 있고, 필요하다면 나눠서 투여될 수 있다. 추가로, 비구강 투여의 경우에, 성인 당 약 0.01mg 내지 1000mg, 바람직하게는 약 0.05mg 내지 500mg 이 하루에 투여될 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0630]

실시예는 아래에 기재되어 있다.

[0631]

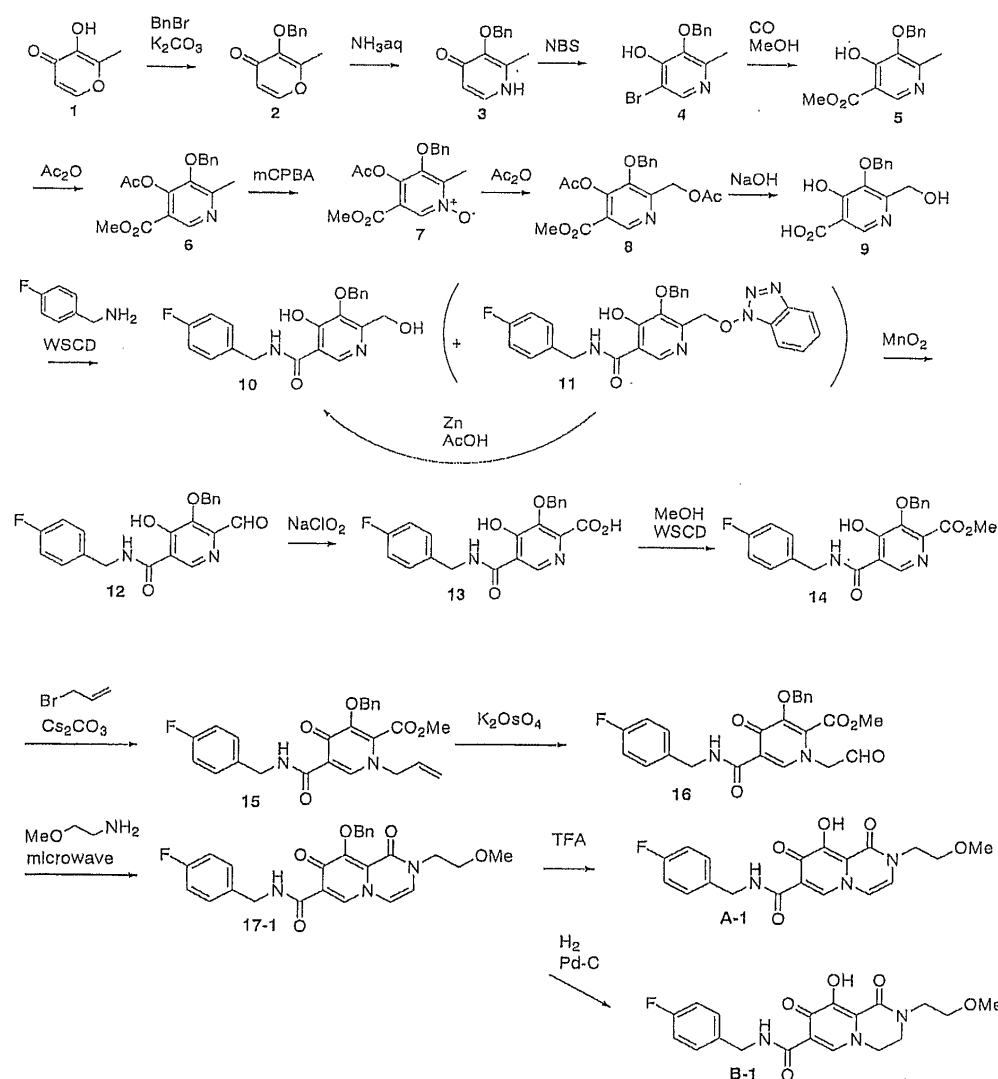
실시예 A-1) 9-하이드록시-2-(2-메톡시-에틸)-1,8-디옥소-1,8-디하이드로-2H-피리드[1,2-a]피라진-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0632]

실시예 B-1) 9-하이드록시-2-(2-메톡시-에틸)-1,8-디옥소-1,3,4,8-테트라하이드로-2H-피리드[1,2-a]피라진-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0633]

[화학식 52]



[0635]

[0636]

1) 맨톨 1(189g, 1.5mol)을 디메틸포름아미드 (1890ml)에서 용해시켰고, 벤질 브로마이드(184ml, 1.5mol)를 첨가시켰다. 용액을 80℃에서 15분 동안 교반한 후, 칼륨 카르보네이트(228g, 1.65mol)를 첨가하였고, 그 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 용액이 상온으로 냉각된 후에, 무기 염을 여과하였고, 여과물을 감압 하에서 증류시켰다. 다시 침전된 무기 염에 테트라하이드로푸란 (1000ml)을 첨가하였고, 이를 여과시켰고, 그 여과물을 감압하에서 증류시켜 원 생성물(crude product)(329g, >100%)의 3-벤질옥시-2-메틸-피란-4-온 2을 갈색 오일로 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.09(3H, s), 5.15(2H, s), 6.36(1H, d, J=5.6Hz), 7.29-7.41(5H, m),  
7.60(1H, d, J=5.6Hz).

[0637]

[0638]

2) 화합물 2(162.2g, 750mmol)를 에탄올(487ml)에서 용해시키고, 수성 암모니아(28%, 974ml) 및 6N 수성 소듐 하이드록사이드 용액(150ml, 000mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 1 시간 동안 90℃에서 교반하였고, 이를 얼음 냉각 하에서 냉각시켰고, 암모늄 클로라이드(58g, 1080mmol)를 첨가하였다. 반응 용액에 클로로포름을 첨가하였고, 이를 추출하였고, 유기 층을 수성 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액으로 세척하였고, 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시켰고, 이소프로필 알콜 및 디에틸 에테르를 잔기에 첨가하였고, 침전된 결정을 여과하여 3-벤질옥시-2-메틸-1H-피리딘-4-온 3 (69.1g, 43%)을 얻은 노란색 결정으로서 얻었다.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 2.05(3H, s), 5.04(2H, s), 6.14(1H, d, J=7.0Hz), 7.31-7.42(5H, m),  
7.46(1H, d, J=7.2Hz), 11.29(1H, brs).

[0639]

[0640]

3) 상기 화합물 3(129g, 599mmol)을 아세트니트릴(1300ml)에서 현탁하였고, N-브로모숙신산 이미드(117g, 659mmol)을 첨가하였고, 후속하여 90분 동안 상온에서 교반하였다. 침전된 결정을 여과하였고, 아세트니트릴 및 디에틸 에테르로 세척하여 3-벤질옥시-5-브로모-2-메틸-피리딘-4-올 4 (154g, 88%)를 무색 결정으로 얻었다.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 2.06(3H, s), 5.04(2H, s), 7.32-7.42(5H, m), 8.03(1H, d, J=5.5Hz),  
11.82(1H, brs).

[0641]

[0642]

4) 디메틸포름아미드(660ml) 내 화합물 4 (88g, 300mmol), 팔라듐 아세테이트(13.4g, 60mmol) 및 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(30.8g, 516mmol)의 용액에 메탄올(264ml) 및 트리에틸아민(210ml, 1.5mol)을 상온에서 첨가하였고, 18 시간동안 80℃에서 교반하였다. 에틸 아세테이트 (1500ml), an 수성 포화된 암모늄 클로라이드 용액 (1500ml) 및 물 (1500ml)이 첨가되어 있는 용기를 얼음 냉각 하에서 교반하였고, 반응 용액을 이에 첨가하였다. 침전물을 여과하였고, 물(300ml), 에틸 아세테이트(300ml) 및 디에틸 에테르(300ml)로 세척하여, 5-벤질옥시-4-하이드록시-6-메틸-니코틴산 메틸 에스테르 5(44.9g, 55%)를 무색 결정으로서 얻었다.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 2.06(3H, s), 3.72(3H, s), 5.02(2H, s), 7.33-7.42(5H, m), 8.07(1H, s).

[0643]

[0644]

5) 아세트산 무수물(134ml) 내 화합물 5(19.1g, 70mmol)의 용액이 40분 동안 130℃에서 교반된 후에, 용매를 감압 하에서 증발시켜 4-아세톡시-5-벤질옥시-6-메틸-니코틴산 메틸 에스테르 6(19.9g, 90%)을 살색 결정으로서 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.29(3H, s), 2.52(3H, s), 3.89(3H, s), 4.98(2H, s), 7.36-7.41(5H, m),  
8.85(1H, s).

[0645]

[0646]

6) 클로로포름(370ml) 내 화합물 6 (46.2g, 147mmol)의 용액에 메타클로로페르본조산(65%) (42.8g, 161mmol)를 비율로 얼음 냉각 하에서 첨가하였고, 이를 90분 동안 상온에서 교반하였다. 반응 용액에 10% 수성 칼륨 카르보네이트 용액을 첨가하였고, 이를 10분 동안 교반하였고, 후속적으로 클로로포름으로 추출하였다. 유기 층을 계속적으로 10% 수성 칼륨 카르보네이트 용액, 수성 포화된 암모늄 클로라이드 용액, 및 수성 포화된 소듐 클로라이드 용액으로 세척하였고, 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 상기 용매를 감압 하에서 증류시켰고, 잔기를 디이소프로필 에테르로 세척하여, 4-아세톡시-5-벤질옥시-6-메틸-1-옥시-니코틴산 메틸 에스테르 7(42.6g, 87%)를 무색 결정으로 획득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.30(3H, s), 2.41(3H, s), 3.90(3H, s), 5.02(2H, s), 7.37-7.39(5H, m),  
8.70(1H, s).

[0647]

[0648]

7) 130℃에서 가열 교반하였던 아세트산 무수물 (500ml)에 화합물 7(42.6g, 129mmol)을 2분에 걸쳐 첨가하였고, 이를 20 분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증류시켜, 4-아세톡시-6-아세톡시메틸-5-벤질옥시-니코틴산 메틸 에스테르 8 (49.6g, >100%)를 흑색 오일로서 획득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.10(3H, s), 2.28(3H, s), 3.91(3H, s), 5.07(2H, s), 5.20(2H, s), 7.35-7.41(5H, m), 8.94(1H, s).

[0649]

[0650]

8) 메탄올 (140ml) 내 화합물 8 (46.8g, 125mmol)의 용액에 2N 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (376ml)을 얼음 냉각 하에서 첨가하였고, 이는 50℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응 용액에 디에틸 에테르 및 2N 염산을 얼음 냉각 하에서 첨가하였고, 침전된 결정을 여과하였다. 결과로 얻어진 결정을 물 및 디에틸 에테르로 세척하여 5-벤질옥시-4-하이드록시-6-하이드록시메틸-니코틴산 9 (23.3g, 68%)을 무색 결정으로 얻었다.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 4.49(2H, s), 5.19(2H, s), 5.85(1H, brs), 7.14-7.20(2H, m), 7.33-7.43(7H, m), 8.30(1H, s), 10.73(1H, t, J=5.8Hz), 11.96(1H, brs).

[0651]

[0652]

9) 디메틸포름아미드(1300ml) 내 화합물 9(131g, 475mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(219g, 1140mmol) 및 1-하이드록시조트리아졸(128g, 950mmol)의 용액에 4-플루오로벤질아민 (109ml, 950mmol)을 첨가하였고, 이를 1.5 시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 용액이 상온에서 냉각된 후에, 염산을 첨가하였고, 후속적으로 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 추출물을 5% 수성 칼륨 카르보네이트 용액, 수성 포화된 암모늄 클로라이드 용액, 및 수성 포화된 소듐 클로라이드 용액으로 세척하였고, 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증류시켜 10 및 11의 혼합물(175g)을 얻었고, 그 결과로 얻어지는 혼합물을 아세트산(1050ml) 및 물 (1050ml)로 용해시켰고, 아연(31.1g, 475mmol)을 첨가시켰고, 후속적으로 1 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 용액을 상온으로 냉각시킨 후에, 10% 수성 칼륨 카르보네이트 용액을 첨가시켰고, 후속적으로 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 수성 포화된 암모늄 클로라이드 용액 및 수성 포화된 소듐 클로라이드 용액으로 세척하였고, 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 이 용매를 감압 하에서 회석시킨 후, 이를 디에틸 에테르로 세척하여 5-벤질옥시-N-(4-플루오로-벤질)-4-하이드록시-6-하이드록시메틸-니코틴산 아마이드 10(107g, 59%)를 무색 결정으로 얻었다.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 4.45(2H, d, J=4.3Hz), 4.52(2H, d, J=5.8Hz), 5.09(2H, s), 6.01(1H, brs), 7.36-7.43(5H, m), 8.31(1H, s), 12.63(1H, brs).

[0653]

[0654]

10) 마강 디옥사이드 (49 g)이 클로로포름 (490ml) 내 화합물 10 (9.8g, 25.6mmol)의 현탁액에 첨가한 후에, 그 혼합물을 1 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 용액이 60℃에서 20분 동안 교반 한 후에, 셀라이트 여과를 수행하였고, 이를 클로로포름으로 세척 50℃에서 가열하였다. 그 여과물을 감압 하에서 증발시켜 5-벤질옥시-N-(4-플루오로-벤질)-6-포르밀-4-하이드록시-니코틴산 아마이드 12 (8.2g, 84%)를 옅은 노란색 결정으로 얻었다.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 4.53(2H, d, J=5.8Hz), 5.38 (2H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.35-7.46(7H, m), 8.33(1H, s), 9.90(1H, s), 10.35(1H, t, J=5.8Hz), 12.49(1H, brs).

[0655]

[0656]

11) 소듐 클로라이드(7.13g, 78.8mmol), 및 설파산(7.65g, 78.8mmol)의 수성 용액(105 ml)에 테트라하이드로푸란(630ml) 내 화합물 12(15.0g, 39.4mmol)의 용액을 얼음 냉각 하에서 첨가하였고, 그 혼합물을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 물 (2500ml)을 반응 용액에 첨가한 후에, 침전 결정을 여과하였고, 디에틸 에테르로 세척하여 3-벤질옥시-5-(4-플루오로-벤질카르바모일)-4-하이드록시-피리딘-2-카르복실산 13 (14.0g, 90%)을 무색 결정으로 제공하였다.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 4.52(2H, d, J=5.8Hz), 5.13 (2H, s), 7.14-7.19(2H, m), 7.31-7.40(5H, m), 7.47-7.49(2H, m), 8.31(1H, d, J=4.5Hz), 10.44(1H, t, J=5.9Hz), 12.47(1H, brs).

[0657]

[0658]

12) 디메틸포름아미드(3ml) 내 화합물 13 (198mg, 0.500mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(115mg, 0.500mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(81mg, 0.600mmol)을 1.5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 그 다음에, 메탄올 (3ml) 및 트리에틸아민(353ul, 1.10mmol)을 첨가하였고 그 혼합물을 1.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 용액을 에틸 아세테이트로 회석시켰고, 수성 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액, 10% 수성 시트르산 용액, 및 수성 포화된 소듐 클로라이드 용액으로 세척하였고, 무수 소듐 설페이트로

건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증류시켰고, 잔기를 디에틸 에테르로 세척하여 3-벤질옥시-5-(4-플루오로-벤질카르바모일)-4-하이드록시-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 14(141mg, 69%)을 무색 결정으로 획득하였다.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3.85(3H, s), 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 5.15(2H, s), 7.13-7.21(2H, m), 7.31-7.47(7H, m), 8.33(1H, s), 10.41(1H, t, J=6.0Hz), 12.59(1H, brs).

[0659]

[0660]

13) 3-브로모프로펜(2.15ml, 24.8mmol)을 디메틸포름아미드 (54ml) 내 화합물 14(6.79g, 16.5mmol), 및 세슘 카르보네이트(8.09g, 24.8mmol)의 용액에 첨가한 후, 혼합물을 4.5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 용액에 수성 암모늄 클로라이드 용액을 첨가하였고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였고, 물 및 수성 포화된 소듐 클로라이드 용액으로 세척하였고, 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시켰고, 그 잔여물을 디에틸 에테르로 세척시켜 1-알릴-3-벤질옥시-5-(4-플루오로-벤질카르바모일)-4-옥소-1,4-디하이드로-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 15(6.15g, 83%)을 무색 결정으로 획득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.76(3H, s), 4.54(2H, d, J=6.0Hz), 4.60(2H, d, J=6.0Hz), 5.20-5.37(2H, m), 5.25(2H, s), 5.80-5.93(1H, m), 6.98-7.04(2H, m), 7.31-7.35(7H, m), 8.45(1H, s), 10.41(1H, m).

[0661]

[0662]

14) 1,4-디옥산(228ml) 내 화합물 15(7.6g, 16.9mmol)의 용액에 칼륨 오스메이트 디하이드레이트(372mg, 1.03mmol)의 수성 용액(38ml)을 첨가하였고, 소듐 메타페리odate(14.5g, 67.6mmol)을 추가로 첨가하였고, 후속적으로 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트(300ml) 및 물(300ml)이 첨가되어 있는 용기에 교반하면서 첨가하였다. 유기 층을 물, 5% 수성 소듐 수소 설페이트 용액 및 수성 포화된 소듐 클로라이드 용액으로 세척하였고, 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 증류시켰고, 잔기를 디에틸 에테르로 세척하여 3-벤질옥시-5-(4-플루오로-벤질카르바모일)-4-옥소-1-(2-옥소-에틸)-1,4-디하이드로-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 16(5.39g, 71%)을 무색 결정으로 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 3.74(3H, s), 4.60(2H, d, J=5.9Hz), 4.87(2H, s), 5.27(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.30-7.40(7H, m), 8.39(1H, s), 9.58(1H, s), 10.38(1H, s).

[0663]

[0664]

15) 메틸렌 클로라이드 (12ml) 내 화합물 16 (400mg, 0.884mmol)의 용액에 2-메톡시에틸아민(77ul, 0.884mmol) 및 아세트산 (18ul)을 첨가하였고, 혼합물을 5 분 동안 상온에서 교반하였다. 그 후에, 반응을 30분 동안 140℃에서 마이크로웨이브 반응 장치에서 수행하였다. 용매를 감압하에 증발시켰고, 잔기를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 받게 하였고, 톨루엔-아세톤으로 용리되는 분획을 감압하에 응축하여 9-벤질옥시-2-(2-메티-에틸)-1,8-디옥소-1,8-디하이드로-2H-피리드[1,2-a]피라진-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드 17-1(226mg, 54%)를 노란색 고체로서 획득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 3.35(3H, s), 3.65(2H, t, J=5.1Hz), 3.97(2H, t, J=4.5Hz), 4.63(2H, d, J=5.7Hz), 5.28(2H, s), 6.56(2H, m), 7.01(2H, t, J=8.7Hz), 7.38-7.30(5H, m), 7.65(2H, d, J=6.6Hz), 10.63(1H, s).

[0665]

[0666]

16) 화합물 17-1(140mg, 0.293mmol)에 트리플루오로아세트산(1.4ml)을 얼음 냉각 하에 첨가하였고, 그 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반하였고, 그 다음에 상온에서 1.5 시간 동안 그 교반하였다. 용매를 감압 하에 증류시켰고, 이를 클로로포름으로 희석시켰고, 얼음 물에 첨가시켰다. 이를 수성 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액, 10% 수성 시트르산 용액 및 물로 세척하였고, 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 용매를 감압하에 희석시켰고, 잔기를 메틸렌 클로라이드-에탄올로 재결정시켜 실시예 A-1(89mg, 79%)를 노란색 결정으로 얻었다. 녹는점: 223-224 °C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3.25(3H, s), 3.58(2H, t, J=5.4Hz), 3.92(2H, t, J=5.1Hz), 4.53(2H, d, J=5.7Hz), 6.87(1H, d, 6.3Hz), 7.14(2H, t, J=9.0Hz), 7.33-7.38(2H, m), 7.47(1H, d, J=6.0Hz), 8.77(1H, s), 10.56(1H, t, J=6.0Hz), 12.00(1H, brs).

[0667]

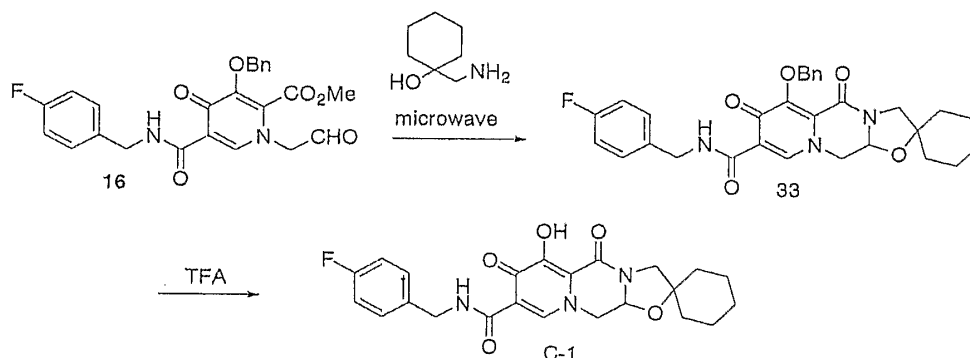
[0668]

17) 화합물 17-1(157mg, 0.329mmol)을 디메틸포름아미드(18ml) 및 메탄올(1ml)에서 용해시키고, 10% 팔라듐-탄

소 파우더(31mg)를 첨가시켰고, 그 혼합물을 20 시간 동안 상온에서 수소 대기 하에서 교반하였다. 반응 용액을 셀트리이트로 여과시켰고, 그 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔기를 클로로포름에서 용해시켰고, 이를 셀라이트로 다시 여과시켰고, 그 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔기를 메틸렌 클로라이드-메탄올로 재결정시켜 실시예 B-1(66mg, 52%)를 갈색 결정으로 얻었다. 녹는점 : 197-199℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3.27(3H, s), 3.55(2H, t, J=5.1Hz), 3.68(2H, t, J=5.1Hz), 3.79(2H, s), 4.36(2H, s), 4.51(2H, d, J=5.7Hz), 7.15(2H, t, J=8.7Hz), 7.32-7.37(2H, m), 8.38(1H, s), 10.46(1H, t, J=5.4Hz), 12.41(1H, s).

실시예 C-I [화학식 55]



1) 화합물 33을 화합물 17-1을 합성하는 방법에 따라 1-아미노메틸사이클펜탄을 하이드록시에틸아민을 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.30-1.80(10H, m), 3.47(1H, d, J=11.4Hz), 3.61(1H, d, J=11.4Hz), 3.80-3.95(1H, m), 4.30(1H, dd, J=14.7, 3.0Hz), 4.60(2H, d, J=5.7Hz), 5.17-5.23(2H, m), 5.39(1H, d, J=9.9Hz), 6.95-7.10(2H, m), 7.20-7.40(5H, m), 7.58(2H, d, J=7.2Hz), 8.41(1H, s), 10.40(1H, s).

2) 화합물 33-2을 유사한 방법에 따라 하이드록시에틸아민을 사용하여 합성하였다.

화합물 33-2)

5-벤질옥시-4,6-디옥소-2,3,4,6,9,9a-헥사하이드로-1-옥사-3a,8a-디아자-사이클로펜타[b]나프탈렌-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3.48-3.58(1H, m), 3.73-3.86(1H, m), 3.97-4.10(2H, m), 4.20-4.30(1H, m), 4.46-4.60(2H, m), 4.85(1H, dd, J=12.3, 3.5Hz), 5.40(1H, d, J=10.2Hz), 5.18(1H, d, J=10.2Hz), 5.28(1H, dd, J=10.2, 3.2Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.23-7.40(5H, m), 7.50-7.73(2H, m), 8.60(1H, s), 10.22(1H, m).

3) 실시예 C-1을 실시예 A-1을 합성하는 방법에 따라 화합물 33을 사용하여 합성하였다.

녹는점: >300℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.10-1.60(10H, m), 3.25(1H, d, J=11.4Hz), 3.37(1H, d, J=11.4Hz), 3.76(1H, t, J=10.5Hz), 4.30(2H, d, J=5.8Hz), 4.66(1H, dd, J=12.2, 3.8Hz), 5.22(1H, dd, J=3.8, 10.4Hz), 6.90-6.96(2H, m), 7.10-7.15(2H, m), 8.25(1H, s), 10.10(1H, brs), 11.32(1H, brs).

- [0682] 하기 화합물을 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.
- [0683] 실시예 C-2) 5-하이드록시-4,6-디옥소-2,3,4,6,9,9a-헥사하이드로-1-옥사-3a,8a-디아자-사이클로펜타[b]나프탈렌-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0684] 녹는점: 272-274 °C
- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3.59-3.67(1H, m), 3.72-3.81(1H, m), 3.98-4.10(2H, m), 4.27-4.35(1H, m), 4.52(2H, d, J=7.2Hz), 4.92(1H, dd, J=12.3, 12.3Hz), 5.27(1H, dd, J=3.6, 9.9Hz), 7.11-7.20(2H, m), 7.30-7.40(2H, m), 8.49(1H, s), 10.32(1H, t, J=5.6Hz), 11.53(1H, s).
- [0685]
- [0686] 실시예 C-3) 5-하이드록시-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0687] 녹는점 259 °C
- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.60-1.67(1H, m), 1.72-1.85(1H, m), 3.25(1H, td, J=12.8, 3.5Hz), 3.86-3.93(1H, m), 4.06(1H, dd, J=11.4, 4.2Hz), 4.44-4.57(5H, m), 5.28(1H, t, J=3.8Hz), 7.13-7.18(2H, m), 7.33-7.37(2H, m), 8.51(1H, s), 10.36(1H, t, J=6.0Hz), 12.47(1H, s).
- [0688]
- [0689] 실시예 C-4) 5-하이드록시-1-이소프로필-4,6-디옥소-2,3,4,6,9,9a-헥사하이드로-1H-1,3a,8a-트리아자-사이클로펜타[b]나프탈렌-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0690] 녹는점: 232-234°C
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.03(3H, d, 6.6Hz), 1.14(3H, d, 6.6Hz), 2.79-3.66(5H, m), 3.82(1H, t, 10.8Hz), 4.51(3H, m), 4.90(1H, m), 7.15(2H, t, 9.0Hz), 7.34(2H, m), 8.45(1H, s),
- [0691] 10.39(1H, t, 5.4Hz), 11.60(1H, s).
- [0692]
- [0693] 실시예 C-5) 5-하이드록시-4,6-디옥소-2,3,4,6,9,9a-헥사하이드로-1H-1,3a,8a-트리아자-사이클로펜타[b]나프탈렌-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0694] 녹는점: 256-258 °C
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3.00-3.55(5H, m), 3.96(1H, t, 11.4Hz), 4.52(2H, d, 11.7Hz), 4.76(2H, m), 7.16(2H, t, 8.7Hz), 7.35(2H, m), 8.48(1H, s), 10.42(1H, t, 5.4Hz), 11.91(1H, s).
- [0695]
- [0696] 실시예 C-6) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0697] 녹는점: 255°C
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.60(1H, s), 2.75-3.16(4H, m), 4.52(2H, d, 6.0Hz), 4.13-4.68(4H, m), 7.16(2H, 9.0Hz, t), 7.34(2H, m), 10.42(1H, s), 10.44(1H, 6.0Hz, t), 12.81(1H, s).
- [0698]
- [0699] 실시예 C-7) 1-(2-Di에틸아미노-에틸)-5-하이드록시-4,6-디옥소-2,3,4,6,9,9a-헥사하이드로-1H-1,3a,8a-트리아자-사이클로펜타[b]나프탈렌-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

- [0700] 녹는점: 186-187 °C
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0.97(6H, t, 7.2Hz), 2.42-2.91(10H, m), 3.44-3.87(5H, m), 4.23(1H, m), 4.51(2H, d, 5.7Hz), 5.00(1H, m), 7.16(2H, t, 9.0Hz), 7.33-7.37(2H, m), 8.43(1H, s), 10.39(1H, t, 5.7Hz), 11.81(1H, s).
- [0701]
- [0702] 실시예 C-8) 1-하이드록시-2,11-디옥소-2,5,5a,7,8,9,10,11-옥타하이드로-6-옥사-4a,10a-디아자-사이클로헵타[b]나프탈렌-3-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0703] 녹는점 242-244 °C
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.40-2.00(4H, m), 3.20-3.30(1H, m), 3.66-3.77(2H, m), 4.14-4.23(1H, m), 4.38-4.41(1H, m), 4.52(2H, d, 6.3Hz), 4.58-4.63(1H, m), 5.34(1H, brs), 7.15(2H, t, 9.0Hz), 7.33-7.37(2H, m), 8.50(1H, s), 10.39(1H, brs), 12.14(1H, s).
- [0704]
- [0705] 실시예 C-9) 5-하이드록시-1-(2-하이드록시-에틸)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.58-1.80(1H, m), 2.70-3.60(7H, m), 4.40-4.54(6H, m), 4.77-4.82(1H, m), 7.15(2H, t, 9.0Hz), 7.33-7.38(2H, m), 8.52(1H, s), 10.43(1H, brs), 12.57(1H, s).
- [0706]
- [0707] 실시예 C-10) 1-하이드록시-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헵타[b]나프탈렌-3-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0708] 녹는점: 256°C
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.47-1.77(4H, m), 2.69-2.81(2H, m), 3.34-3.41(1H, m), 4.08-4.12(1H, m), 4.26-4.40(2H, m), 4.52(2H, d,  $J=6.0$ Hz), 7.15(2H, t, 8.8Hz), 7.33-7.36(2H, m), 8.43(1H, s), 10.46(1H, t,  $J=6.0$ Hz), 12.68(1H, s).
- [0709]
- [0710] 실시예 C-11) 5-하이드록시-1-(2-메톡시-에틸)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0711] 녹는점: 147°C
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.56-1.74(2H, m), 2.53-2.58(1H, m), 2.66-3.10(4H, m), 3.18(3H, s), 3.41-3.39(2H, m), 4.37-4.52(5H, m), 4.73-4.80(1H, m), 7.15(2H, t, 8.8Hz), 7.33-7.37(2H, m), 8.56(1H, s), 10.40(1H, t,  $J=6.0$ Hz), 12.62(1H, s).
- [0712]
- [0713] 실시예 C-12) 5-하이드록시-1-(2-이소prop옥시-에틸)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0714] 녹는점: 151 °C
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.02(6H, dd,  $J=4.0, 6.0$ Hz), 1.56-1.67(2H, m), 2.53-2.58(1H, m), 2.74-3.04(4H, m), 3.18(3H, s), 3.41-3.52(3H, m), 4.41-4.59(5H, m), 4.79-4.83(1H, m), 7.15(2H, t, 8.8Hz), 7.34-7.36(2H, m), 8.58(1H, s), 10.40(1H, t,  $J=6.0$ Hz), 12.56(1H, s),
- [0715] \*
- [0716] 실시예 C-13) 5-하이드록시-3,3-디메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

- [0717] 녹는점: 275-277 °C
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.97(3H, s), 3.01(3H, s), 3.00-3.18(3H, m), 4.45-4.56(5H, m), 5.16(1H, s), 7.15(2H, t, J=9Hz), 7.35(2H, dd, J=5.4Hz, 8.7Hz), 8.51(1H, s), 10.36(1H, t, J=5.7Hz), 12.4(1H, s).
- [0718]
- [0719] 실시예 C-14) 1-사이클로헥실-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산-4-플루오로-벤질아미드
- [0720] 녹는점: 275-277 °C
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.22-1.70(2H, m), 2.50-3.02(3H, m), 4.45(4H, m), 4.52(2H, s), 4.78(1H, d, J=13.2Hz), 7.16(2H, t, J=8.7Hz), 7.35(2H, dd, J=5.7Hz, 8.4Hz), 8.62(1H, s), 10.52(1H, s), 12.55(1H, s).
- [0721]
- [0722] 실시예 C-15) 5-하이드록시-1-이소프로필-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산-4-플루오로-벤질아미드
- [0723] 녹는점: 220 °C
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.94(6H, d, J=9.6Hz), 1.53-1.67(2H, m), 2.92-3.30(3H, m), 4.32-4.40(4H, m), 4.52(2H, d, J=5.7Hz), 4.89(1H, d, J=14.1Hz), 7.16(2H, t, J=9.0Hz), 7.35(2H, dd, J=6.3Hz, 9.0Hz), 8.61(1H, s), 10.46(1H, s), 12.55(1H, s).
- [0724]
- [0725] 실시예 C-16) 5-하이드록시-3,3-디메틸-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0726] 녹는점: 280 °C
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.87(3H, s), 0.93(3H, s), 2.59-3.15(6H, m), 4.09-4.57(6H, m), 7.14(2H, d, J=9.0Hz), 7.34(2H, dd, J=5.4Hz, 8.4Hz), 8.42(1H, s), 10.46(1H, s), 12.77(1H, s).
- [0727]
- [0728] 실시예 C-17) 5-하이드록시-1-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0729] 녹는점: 140 °C
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.60(2H, m), 2.91-3.62(13H, m), 4.41(2H, m), 4.51(2H, d, J=4.8Hz), 4.80(2H, m), 7.15(2H, t, J=8.7Hz), 7.34(2H, m), 8.44(1H, s), 10.43(1H, s), 12.54(1H, s).
- [0730]
- [0731] 실시예 C-18 1-(3-아세틸아미노-프로필)-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0732] \*녹는점: 177-178 °C
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.74(3H, s), 1.49-2.98(9H, m), 3.60(1H, s), 4.25-4.65(7H, m), 7.14(2H, t, J=8.4Hz), 7.34(2H, m), 7.71(1H, s), 8.26(1H, s), 10.60(1H, s).
- [0733]
- [0734] 실시예 C-19) 1-디메틸카르바모일메틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0735]

녹는점: 190 °C

NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.60(2H, m), 2.76(3H, s), 2.83(3H, s), 2.90-3.59(5H, s), 4.40(2H, m), 4.51(2H, d, 5.7Hz), 4.80(1H, d,  $d=14.4$ Hz), 4.98(1H, s), 7.16(2H, t,  $J=8.4$ Hz), 7.34(2H, m), 8.54(1H, s), 10.42(1H, s).

[0736]

[0737]

실시예 C-20) 5-하이드록시-1-(3-메탄설포닐아미노-프로필)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0738]

녹는점: 176 °C

NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.54-1.75(4H, m), 2.80(3H, s), 2.30-3.04(8H, m), 4.45(2H, m), 4.52(2H, d,  $J=5.6$ Hz), 4.75(1H, d,  $J=13.2$ Hz), 6.91(1H, t,  $J=5.6$ Hz), 7.16(2H, t,  $J=8.8$ Hz), 7.36(2H, m), 8.61(1H, s), 10.41(1H, t,  $J=5.6$ Hz), 12.58(1H, s).

[0739]

[0740]

실시예 C-21) 5-하이드록시-2-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

NMR (CDCl $_3$ ) $\delta$ : 1.27(3H, d,  $J=6.0$ Hz), 1.55-1.78(2H, m), 3.11(1H, td,  $J=12.9, 3.7$ Hz), 3.89-4.00(1H, m), 4.16(1H, dd,  $J=13.8, 3.9$ Hz), 4.34(1H, dd,  $J=13.8, 3.9$ Hz), 4.60(2H, d,  $J=6.0$ Hz), 4.71(1H, ddd,  $J=13.5, 4.8, 1.8$ Hz), 5.08(1H, t,  $J=3.9$ Hz), 6.96-7.04(2H, m), 7.26-7.35(2H, m), 8.32(1H, s), 10.41(1H, br s), 12.41(1H, br s).

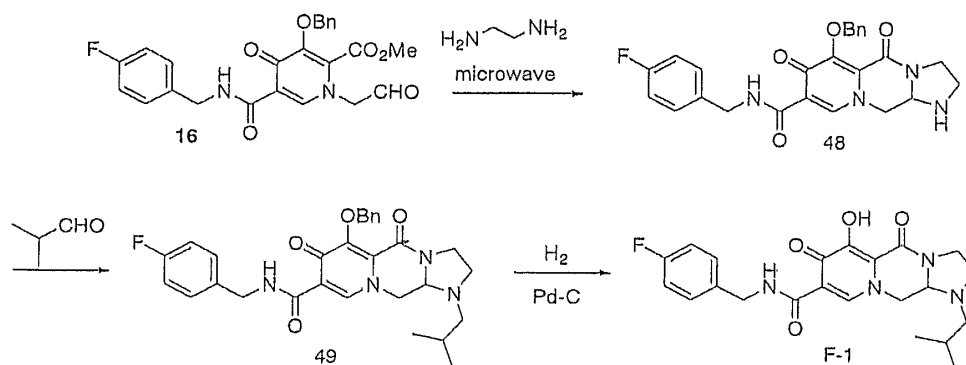
[0741]

[0742]

실시예 F-1) 5-하이드록시-1-이소부틸-4,6-디옥소-2,3,4,6,9,9a-헥사하이드로-1H-1,3a,8a-트리아자사이클로펜타[b]나프탈렌-7-카르복실산-4-플루오로벤질아미드

[0743]

[화학식 59]



[0744]

[0745]

1) 화합물 17-1을 합성하는 방법에 따라, 화합물 48의 크루드(crude) 정화된 생성물(503 mg)을 화합물 16(600 mg)으로부터 82%의 수율로 얻었다.

[0746]

2) 디클로로메탄(4ml) 내 화합물 48(100mg, 0.22mmol), 이소부틸알데하이드(39  $\mu$ l, 0.432mmol) 및 아세트산(25  $\mu$ l, 0.432mmol)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(92mg, 0.432mmol)을 얼음 냉각 하에서 첨가하였고, 그 혼합물을 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 추가로, 이소부틸알데하이드(20  $\mu$ l) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(46mg)을 첨가하였고, 그 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 첨가하였고, 이를 클로로포름으로 추출하고, 상기 유기 층을 수성 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액으로 세척하였다. 건조 후, 그 용매를 감압 하에서 증류시켰고, 이를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정화시켰다. 화합물 49(87mg)을 무색 결정으로 78% 수율에서 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.96(3H, d, J=6.6Hz), 0.97(3H, d, J=6.3Hz), 1.72-1.86(1H, m), 2.25-2.41(2H, m), 2.47-2.58(1H, m), 3.39-3.46(1H, m), 3.69-3.76(2H, m), 3.85-3.93(1H, m), 4.06(1H, dd, J=9.9, 2.7Hz), 4.16-4.22(1H, m), 4.57(1H, dd, J=15.3, 5.1Hz), 4.64(1H, dd, J=14.7, 5.1Hz), 5.20(1H, d, J=9.9Hz), 5.38(1H, d, J=9.9Hz), 6.96-7.05(2H, m), 7.28-7.36(5H, m), 7.58-7.62(2H, m), 8.40(1H, s), 10.44(1H, br s).

3) 실시예 B-1의 단계 17)의 방법에 따라, 화합물 F-1(43mg)을 화합물 49(81mg)로부터 64%의 수율로 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.90(3H, d, J=6.4Hz), 0.91(3H, d, J=6.0Hz), 1.75-1.84(1H, m), 2.24-2.39(1H, m), 2.39-2.54(2H, m), 3.36-3.43(1H, m), 3.52-3.60(1H, m), 3.67-3.73(1H, m), 3.81-3.88(1H, m), 4.19-4.23(1H, m), 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 4.94-4.99(1H, m),

7.12-7.20(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 8.45(1H, s), 10.37(1H, t, J=2.0Hz), 11.74(1H, s).

실시예 F-1과 동일한 방법에 따라, 하기 실시예 화합물 F-2 내지 F-63을 합성하였다.

실시예 F-2) 5-하이드록시-1-이소부틸-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

녹는점: 146-148 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.63(3H, d, J=6.6Hz), 0.79(3H, d, J=6.6Hz), 1.56-1.66(2H, m), 1.67-1.75(1H, m), 1.94-1.99(1H, m), 2.41-2.54(2H, m), 2.96-3.06(2H, m), 4.41-4.59(5H, m), 4.76-4.81(1H, m), 7.14-7.21(2H, m), 7.33-7.38(2H, m), 8.61(1H, s), 10.40(1H, d, J=5.8Hz), 12.56(1H, s).

실시예 F-3) 1-사이클로프로필메틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

녹는점: 182-184 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.06(2H, m), 0.43(2H, d, 8.4Hz), 0.80(1H, m), 1.66(2H, m), 2.28-3.30(4H, m), 4.40-4.50(4H, m), 4.52(2H, d, 6.0Hz), 4.78(2H, m), 7.15(2H, t, 8.7Hz), 7.34(2H, m), 8.55(1H, s), 10.47(1H, s), 12.55(1H, s).

실시예 F-4) 1-사이클로펜틸메틸-5-하이드록시-6,1-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

녹는점: 184-185 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.88-2.10(1H, m), 2.60(2H, m), 2.95-3.28(2H, m), 4.38-4.53(6H, m), 4.82(1H, m), 7.15(2H, t, 9.0Hz), 7.34(2H, m), 8.57(1H, s), 10.42(1H, s), 12.45(1H, s).

실시예 F-5) 5-하이드록시-1-(4-메틸설파닐벤질)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.51-1.56(1H, m), 1.69-1.74(1H, m), 2.42(3H, s), 2.55-2.62(1H, m), 2.80-2.84(1H, m), 3.00-3.08(1H, m), 3.32-3.36(1H, m), 3.93(1H, d, J=13.6Hz), 4.45-4.53(4H, m), 4.58(1H, s), 4.83(1H, d, J=15.2Hz), 7.11-7.19(6H, m), 7.33-7.40(2H, m), 8.34(1H, s), 10.38(1H, t, J=6.0Hz), 12.58(1H, s).

- [0763] 실시예 F-6) 1-(5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.56-1.59(2H, m), 1.88(3H, s), 2.37-2.45(1H, m), 2.76-2.80(1H, m), 3.00-3.06(2H, m), 3.64(3H, s), 3.87(1H, d, J=13.2Hz), 4.40-4.55(5H, m), 4.97(1H, d, J=14.4Hz), 7.13-7.19(2H, m), 7.33-7.38(2H, m), 8.56(1H, s), 10.39(1H, t, J=6.0Hz), 12.46(1H, s).
- [0764]
- [0765] 실시예 F-7) 5-하이드록시-1-(3-메톡시벤질)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.52-1.57(1H, m), 1.70-1.80(1H, m), 2.60-2.68(1H, m), 2.84-2.90(1H, m), 3.01-3.09(1H, m), 3.36(1H, d, J=14.0Hz), 3.61(3H, s), 3.91(1H, d, J=14.0Hz), 4.45-4.52(4H, m), 4.58(1H, s), 4.76(1H, d, J=14.8Hz), 6.68-6.73(2H, m), 6.77(1H, d, J=7.6Hz), 7.13-7.19(3H, m), 7.33-7.38(2H, m), 8.17(1H, s), 10.38(1H, t, J=6.0Hz), 12.57(1H, s).
- [0766]
- [0767] 실시예 F-8) 5-하이드록시-1-(4-메탄설폰닐벤질)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.54-1.58(1H, m), 1.74-1.80(1H, m), 2.67-1.74(1H, m), 2.83-2.87(1H, m), 3.05-3.12(1H, m), 3.18(3H, s), 3.52(1H, d, J=14.8Hz), 4.09(1H, d, J=14.8Hz), 4.46-4.52(4H, m), 4.67(1H, s), 4.73(1H, d, J=14.8Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.32-7.36(2H, m), 7.46(2H, m), 7.80(2H, d, J=8.0Hz), 8.17(1H, s), 10.37(1H, t, J=5.8Hz), 12.59(1H, s).
- [0768]
- [0769] 실시예 F-9) 5-하이드록시-1-(6-메톡시피리딘-3-일메틸)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.51-1.56(1H, m), 1.71-1.77(1H, m), 2.58-2.66(1H, m), 2.80-2.86(1H, m), 3.01-3.09(1H, m), 3.38(1H, d, J=13.6Hz), 3.78(3H, s), 3.87(1H, d, J=13.6Hz), 4.45-4.52(4H, m), 4.60(1H, s), 4.82(1H, d, J=13.6Hz), 6.71(1H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.33-7.38(2H, m), 7.49(1H, d, J=8.6Hz), 7.98(1H, s), 8.30(1H, s), 10.37(1H, t, J=6.0Hz), 12.58(1H, s).
- [0770]
- [0771] 실시예 F-10) 5-하이드록시-1-이소부틸-3,3-디메틸-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.64(3H, d, J=6.4Hz), 0.82(3H, d, J=6.8Hz), 0.90(3H, s), 0.91(3H, s), 1.59-1.67(1H, m), 1.92-1.97(1H, m), 2.11-2.15(1H, m), 2.51-2.57(1H, m), 2.67(1H, d, J=12.0Hz), 2.77(1H, d, J=12.8Hz), 4.13(1H, s), 4.21(1H, d, J=12.8Hz), 4.47-4.59(3H, s), 4.80(1H, dd, J=14.4, 2.8Hz), 7.14-7.19(2H, m), 7.34-7.38(2H, m), 8.66(1H, s), 10.41(1H, t, J=6.0Hz), 12.44(1H, s).
- [0772]
- [0773] 실시예 F-11) 5-하이드록시-1,3,3-tri 메틸-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.89(6H, s), 2.14-2.18(1H, m), 2.24(3H, s), 2.54-2.58(1H, m), 2.74-2.78(1H, s), 3.88(1H, s), 4.21(1H, d, J=13.2Hz), 4.45-4.53(3H, m), 4.72-4.76(1H, m), 7.13-7.19(2H, m), 7.33-7.38(2H, m), 8.64(1H, s), 10.40(1H, t, J=6.0Hz), 12.46(1H, s).

[0774]

실시예 F-12) 4-[7-(4-플루오로벤질카르바모일)-5-하이드록시-6,10-디옥시-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-1-일]부탄산 에틸 에스테르

(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.70-1.79(1H, m), 1.86-2.00(1H, m), 2.17-2.34(2H, m), 2.46-2.57(1H, m), 2.61-2.77(2H, m), 2.85-2.92(1H, m), 3.13-3.18(1H, m), 4.13(2H, q, J=7.1Hz), 4.27-4.34(2H, m), 4.57-4.63(3H, m), 4.66-4.73(1H, m), 6.95-7.03(2H, m), 7.29-7.36(2H, m), 8.36(1H, s), 10.48(1H, t, J=4.8Hz), 12.50(1H, s).

[0776]

실시예 F-13) 1-(3-디메틸카르바모일프로필)-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.62-1.82(3H, m), 1.83-2.00(1H, m), 2.10-2.35(2H, m), 2.57-2.65(2H, m), 2.75-2.95(2H, m), 2.92(3H, s), 2.96(3H, s), 3.07-3.14(1H, m), 4.23-4.30(2H, m), 4.60(2H, d, J=6.0Hz), 4.68(1H, dd, J=13.2, 4.5Hz), 5.12(1H, d, J=12.6Hz), 6.95-7.02(2H, m), 7.28-7.35(2H, m), 8.42(1H, s), 10.54(1H, t, J=5.4Hz), 12.51(1H, s).

[0778]

실시예 F-14) 5-하이드록시-1-(4-모르폴린-4-일-4-옥소부틸)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.61-1.83(3H, m), 1.84-2.00(1H, m), 2.12-2.23(1H, m), 2.25-2.36(1H, m), 2.56-2.64(2H, m), 2.75-2.95(2H, m), 3.09-3.15(1H, m), 3.37(2H, t, J=4.8Hz), 3.61-3.66(6H, m), 4.26-4.32(2H, m), 4.59(2H, d, J=5.7Hz), 4.68(1H, dd, J=13.2, 4.5Hz), 4.95-5.01(1H, m), 6.95-7.03(2H, m), 7.28-7.35(2H, m), 8.40(1H, s), 10.52(1H, t, J=5.7Hz), 12.51(1H, s).

[0780]

실시예 F-15) 5-하이드록시-1-메틸-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

[0781]

녹는점: 252-253℃

(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.56-1.75(2H, m), 2.22(3H, s), 2.50-2.55(1H, m), 2.90-3.10(2H, m), 4.17(1H, brs), 4.39-4.42(2H, m), 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 4.74-4.78(1H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.33-7.37(2H, m), 8.61(1H, s), 10.40(1H, t, J=6.0Hz), 12.54(1H, s).

[0783]

실시예 F-16) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-티오펜-3-일메틸-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

[0784]

녹는점: 242-243℃

(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.52-1.73(2H, m), 2.59-2.62(1H, m), 2.87-3.03(2H, m), 3.52(1H, d, J=13.6Hz), 3.90(1H, d, J=14.4Hz), 4.40-4.56(5H, m), 4.83-4.90(1H, m), 6.92(1H, d, J=5.2Hz), 7.13-7.17(2H, m), 7.28-7.37(3H, m), 7.42-7.44(1H, m), 8.46(1H, s), 10.39(1H, t, J=6.0Hz), 12.58(1H, s).

[0786]

실시예 F-17) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-티아졸-2-일메틸-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

[0787]

- [0788] 녹는점 : 214-215℃  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.54-1.72(2H, m), 2.75-2.81(1H, m), 2.95-3.07(2H, m), 3.80(1H, d, J=16.0Hz), 4.37(1H, d, J=16.4Hz), 4.44-4.51(4H, m), 4.69(1H, brs), 4.89-4.93(1H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.32-7.35(2H, m), 7.55(1H, d, J=3.2Hz), 7.69(1H, d, J=3.2Hz), 8.37(1H, s), 10.36(1H, t, J=6.0Hz), 12.50(1H, s).
- [0789]
- [0790] 실시예 F-18) 5-하이드록시-(3-메틸실파닐-프로필)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0791] 녹는점: 162-164℃  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.50-1.82(4H, m), 2.27(3H, s), 2.32-2.44(3H, m), 2.60-2.82(2H, m), 3.00-3.14(2H, m), 4.37-4.59(5H, m), 4.75-4.79(1H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.33-7.35(2H, m), 8.60(1H, s), 10.40(1H, t, J=6.0Hz), 12.57(1H, s).
- [0792]
- [0793] 실시예 F-19) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-피리딘-4-일메틸-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0794] \*녹는점: 180-183℃  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.52-1.76(2H, m), 2.62-2.80(2H, m), 3.01-3.07(1H, m), 3.42(1H, d, J=15.2Hz), 4.05(1H, d, J=15.2Hz), 4.49-4.50(4H, m), 4.64(1H, brs), 4.78-4.81(1H, m), 7.12-7.21(4H, m), 7.32-7.36(2H, m), 8.33(1H, s), 8.42(2H, d, J=4.4Hz), 10.39(1H, t, J=6.0Hz), 12.55(1H, s).
- [0795]
- [0796] 실시예 F-20) 1-사이클로헥실메틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0797] 녹는점: 201-202℃  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.56-0.59(1H, m), 0.87-0.84(1H, m), 1.02-1.13(3H, m), 1.23-1.29(1H, m), 1.49-1.70(6H, m), 1.92-1.97(1H, m), 2.52-2.55(1H, m), 2.96-3.03(2H, m), 4.40-4.43(3H, m), 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 4.73-4.77(1H, m), 7.12-7.16(2H, m), 7.32-7.36(2H, m), 8.59(1H, s), 10.40(1H, t, J=5.2Hz), 12.58(1H, s).
- [0798]
- [0799] 실시예 F-21) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0800] 녹는점: 216-219℃  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.52-1.76(2H, m), 2.66-2.80(1H, m), 2.90-3.07(2H, m), 3.67(1H, d, J=15.2Hz), 4.01(1H, d, J=13.2Hz), 4.37-4.97(4H, m), 4.62(1H, brs), 4.85-4.88(1H, m), 7.07-7.25(4H, m), 7.33-7.36(2H, m), 7.64-7.68(1H, m), 8.26(1H, s), 8.45(1H, s), 10.36(1H, t, J=6.0Hz), 12.57(1H, s).
- [0801]
- [0802] 실시예 F-22) 1-(2-에틸-부틸)-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

- [0803] 녹는점: 137-140℃  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.62(3H, t, J=7.2Hz), 0.77(3H, t, J=7.2Hz), 0.99-1.30(5H, m), 1.57-1.71(2H, m), 1.97-2.02(1H, m), 2.44-2.58(2H, m), 3.02-3.32(2H, m), 4.34-4.57(5H, m), 4.78-4.82(1H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.32-7.36(2H, m), 8.60(1H, s), 10.39(1H, t, J=5.2Hz), 12.54(1H, s).
- [0804]
- [0805] 실시예 F-23) 5-하이드록시-1-(2-모르폴린-4-일에틸)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0806] 녹는점: 254-256℃  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.55-1.68(2H, m), 2.28-2.39(8H, m), 2.59-2.65(1H, m), 2.82-3.09(3H, m), 3.33-3.58(5H, m), 4.34-4.50(3H, m), 4.52(2H, d, J=5.2Hz), 4.79-4.84(1H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.32-7.36(2H, m), 8.52(1H, s), 10.45(1H, t, J=5.2Hz), 12.55(1H, s).
- [0807]
- [0808] 실시예 F-24) 1-하이드록시-6-메틸-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헥타[b]나프탈렌-3-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0809] 녹는점: 255℃  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.48-1.55(1H, m), 1.67-1.80(3H, m), 2.29(3H, s), 2.75-2.80(2H, m), 3.23-3.31(1H, m), 4.07-4.09(1H, m), 4.36-4.40(1H, m), 4.45-4.59(3H, m), 4.68-4.69(1H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.30-7.37(2H, m), 8.50(1H, s), 10.42(1H, t, J=6.0Hz), 12.42(1H, s).
- [0810]
- [0811] 실시예 F-25) 1-하이드록시-6-이소부틸-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헥타[b]나프탈렌-3-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0812] 녹는점: 221-223℃  
DMSO-d<sub>6</sub>δ: 0.81(3H, d, J=6.8Hz), 0.84(3H, d, J=6.4Hz), 1.45-1.78(5H, m), 2.36-2.54(2H, m), 2.27-2.93(2H, m), 3.17-3.23(1H, m), 4.03-4.06(1H, m), 4.32-4.56(4H, m), 4.82-4.85(1H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.30-7.37(2H, m), 8.48(1H, s), 10.42(1H, t, J=6.0Hz), 12.53(1H, s).
- [0813]
- [0814] 실시예 F-26) 6-사이클로프로필메틸-1-하이드록시-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헥타[b]나프탈렌-3-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0815] 녹는점: 213℃  
DMSO-d<sub>6</sub>δ: 0.15-0.26(2H, m), 0.46-0.48(2H, m), 0.86-1.06(1H, m), 1.45-1.75(4H, m), 2.45-2.65(1H, m), 2.68-2.83(1H, m), 2.91-2.98(2H, m), 3.17-3.26(1H, m), 4.08-4.14(1H, m), 4.43-4.45(2H, m), 4.54(2H, d, J=5.6Hz), 4.89-4.91(1H, m), 7.15-7.19(2H, m), 7.35-7.39(2H, m), 8.50(1H, s), 10.47(1H, t, J=6.0Hz), 12.52(1H, s).
- [0816]
- [0817] 실시예 F-27) 1-푸란-2-일메틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

- [0818] 녹는점: 193- 197℃
- DMSO-d<sub>6</sub>δ: 1.67(2H, m), 2.61(1H, s), 2.93(2H, m), 3.75(1H, d, J=14.8Hz), 3.84(1H, d, J=14.8Hz), 4.34-4.47(3H, m), 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 4.96(1H, d, J=14.8Hz), 6.36(2H, s), 7.16(2H, t, J=8.8Hz), 7.35(2H, m), 7.59(1H, s), 8.97(1H, s), 10.43(1H, s), 12.51(1H, s).
- [0819]
- [0820] 실시예 F-28) 1-(4-디메틸아미노-벤질)-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0821] 녹는점: 221-223℃
- DMSO-d<sub>6</sub>δ: 1.55-1.99(2H, m), 2.87(6H, s), 2.87-3.06(4H, m), 3.80(1H, d, J=14.0Hz), 4.50(5H, m), 4.83(1H, d, J=14.0Hz), 6.58(2H, d, J=9.6Hz), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.15(2H, t, J=8.8Hz), 7.35(2H, m), 8.31(1H, s), 10.39(1H, s), 12.58(1H, s).
- [0822]
- [0823] 실시예 F-29) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-(4-tri플루오로메틸-벤질)-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0824] 녹는점: 273-277℃
- DMSO-d<sub>6</sub>δ: 1.52-1.70(2H, m), 2.63-3.04(3H, m), 3.50(1H, d, J=14.8Hz), 4.10(1H, d, J=14.8Hz), 4.54(5H, m), 4.79(1H, d, J=14.8Hz), 7.14(2H, t, J=8.8Hz), 7.83(2H, m), 7.55(2H, d, J=6.8Hz), 7.61(2H, d, J=8.0Hz), 8.22(1H, s), 10.40(1H, s), 12.56(1H, s).
- [0825]
- [0826] 실시예 F-30)
- [0827] 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-피리딘-3-일메틸-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0828] 녹는점: 210-212℃
- DMSO-d<sub>6</sub>δ: 1.51-1.76(2H, m), 2.63(1H, t, J=12.8Hz), 2.80(1H, d, J=12.0Hz), 3.07(1H, t, J=12.8Hz), 3.44(1H, d, J=13.2Hz), 4.00(1H, d, J=14.0Hz), 4.47(4H, m), 4.62(1H, s), 4.84(1H, d, J=14.0Hz), 7.16(2H, t, J=8.8Hz), 7.33(2H, m), 7.58(1H, d, J=7.6Hz), 8.30(1H, s), 8.45(2H, s), 10.41(1H, s), 12.57(1H, s).
- [0830]
- [0831] 실시예 F-31) 1-(2-클로로-6-플루오로-벤질)-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0832] 녹는점: 213-215℃
- DMSO-d<sub>6</sub>δ: 1.58(2H, 2H), 2.55-3.09(3H, m), 3.45(1H, d, J=12.4Hz), 4.16(1H, d, J=12.4Hz), 4.40-4.58(4H, m), 5.12(1H, d, J=14.4Hz), 7.15-7.38(7H, m), 8.66(1H, s), 10.41(1H, t, J=6.4Hz), 12.46(1H, s).
- [0833]
- [0834] 실시예 F-32) 5-하이드록시-1-(4-메톡시-벤질)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

- [0835] 녹는점: 191-193℃
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.50-1.77(2H, m), 2.58-3.06(3H, m), 3.68(3H, s), 3.88(1H, d, J=13.6Hz), 4.41-4.55(4H, m), 4.80(2H, d, J=14.4Hz), 6.80(2H, d, J=8.8Hz), 7.09(2H, d, J=8.4Hz), 7.15(2H, t, J=8.8Hz), 7.35(2H, m), 8.28(1H, s), 10.48(1H, s), 12.58(1H, s).
- [0836]
- [0837] 실시예 F-33) 1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0838] 녹는점: 275-277℃
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.58-1.88(2H, m), 2.51-3.14(3H, m), 3.33-4.10(3H, m), 4.51(2H, m), 4.73(1H, m), 7.15(2H, m), 7.34(2H, m), 7.82-7.93(4H, m), 10.31(1H, s), 12.57(1H, s).
- [0839]
- [0840] 실시예 F-34) 1-(4-디에틸아미노-벤질)-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드
- [0841] 녹는점: 182℃
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.04(6H, t, J=6.8Hz), 1.50-1.69(2H, m), 2.55-3.05(3H, m), 3.26(4H, q, J=7.2Hz), 3.80(1H, d, J=13.6Hz), 4.44-4.57(4H, m), 4.91(1H, d, J=12.4Hz), 6.52(2H, d, J=8.8Hz), 6.94(2H, d, J=8.4Hz), 7.15(2H, t, J=8.4Hz), 7.35(2H, m), 8.46(1H, s), 10.41(1H, s), 12.60(1H, s).
- [0842]
- [0843] 실시예 F-35) 5-하이드록시-1-((E)-2-메틸-부트-2-엔일)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0844] 녹는점: 175- 177℃
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.35(3H, s), 1.51(3H, d, J=6.0Hz), 1.52-1.69(3H, m), 2.60-3.15(3H, m), 4.31-4.52(5H, m), 4.67-4.76(1H, m), 5.30-5.40(1H, m), 7.15(2H, t, J=8.4Hz), 7.28-7.43(2H, m), 8.46(1H, s), 10.39(1H, brs), 12.60(1H, s).
- [0845]
- [0846] 실시예 F-36) 1-(3-디메틸아미노-2-메틸-프로필)-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.63-0.68(2H, m), 1.57-1.82(3H, m), 2.11-2.49(10H, m), 2.98-3.11(2H, m), 4.41-4.54(5H, m), 4.73-4.80(1H, m), 7.14-7.18(2H, m), 7.31-7.38(2H, m), 8.58(1H, s), 10.40(1H, s), 12.57(1H, s).
- [0847]
- [0848] 실시예 F-37) 1-(3,3-디메틸-부틸)-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [0849] 녹는점: 175-177℃
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.19-1.36(2H, m), 1.57-1.70(2H, m), 2.23-2.30(1H, m), 2.51-2.69(2H, m), 2.97-3.04(2H, m), 4.42-4.54(5H, m), 4.78(1H, d, J=14.0Hz), 7.13-7.17(2H, m), 7.33-7.36(2H, m), 8.63(1H, s), 10.39(1H, t, J=6.0Hz), 12.56(1H, s).
- [0850]
- [0851] 실시예 F-38) 1-에틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0852]

녹는점: 221 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.94(3H, t, J=6.8Hz), 1.56-1.71(2H, m), 2.45-2.50(1H, m), 2.59-2.76(2H, m), 2.96-3.03(2H, m), 4.40-4.44(3H, m), 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 4.77-4.82(1H, m), 7.14-7.18(2H, m), 7.34-7.38(2H, m), 8.62(1H, s), 10.41(1H, t, J=6.0Hz), 12.59(1H, s).

[0853]

[0854]

실시예 F-39) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-(2-옥소-프로필)-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0855]

녹는점: 244-246°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.54-1.61(1H, m), 1.67-1.76(1H, m), 2.22(3H, s), 2.50-2.56(1H, m), 2.91-3.02(2H, m), 4.18(1H, s), 4.38-4.45(2H, m), 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 4.76(1H, d, J=14.4Hz), 7.13-7.18(2H, m), 7.34-7.37(2H, m), 8.61(1H, s), 10.40(1H, t, J=6.0Hz), 12.54(1H, s).

[0856]

[0857]

실시예 F-40) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-(4,4,4-트리플루오로-부틸)-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0858]

녹는점: 220°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.53-1.62(2H, m), 1.67-1.75(1H, m), 2.07-2.18(2H, m), 2.40-2.47(1H, m), 2.64-2.78(2H, m), 2.96-3.04(2H, m), 4.42-4.49(2H, m), 4.53(2H, d, J=5.2Hz), 4.74(1H, d, J=12.8Hz), 7.13-7.17(2H, m), 7.33-7.37(2H, m), 8.61(1H, s), 10.40(1H, t, J=6.0Hz), 12.57(1H, s).

[0859]

[0860]

실시예 F-41) 5-하이드록시-1-(3-메틸-부틸)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0861]

녹는점: 151 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.78(6H, dd, J=7.6, 16.2Hz), 1.21-1.28(2H, m), 1.41-1.48(1H, m), 1.56-1.71(2H, m), 2.22-2.31(1H, m), 2.51-2.59(1H, m), 2.66-2.73(1H, m), 2.96-3.05(2H, m), 4.41-4.55(5H, m), 4.80(1H, d, J=13.2Hz), 7.13-7.18(2H, m), 7.33-7.37(2H, m), 8.64(1H, s), 10.40(1H, t, J=6.0Hz), 12.57(1H, s).

[0862]

[0863]

실시예 F-42) 5-하이드록시-1-이소부틸-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드

[0864]

녹는점: 180- 182°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.62(3H, d, J=6.0Hz), 0.78(3H, d, J=6.4Hz), 1.55-1.69(3H, m), 1.93-1.99(1H, m), 2.97-3.08(2H, m), 4.39-4.46(3H, m), 4.59-4.64(2H, m), 4.75-4.81(1H, m), 7.16-7.23(1H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.47-7.53(1H, m), 8.59(1H, s), 10.44(1H, s), 12.57(1H, s).

[0865]

[0866]

실시예 F-43) 1-사이클로프로필메틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드

- [0867] 녹는점: 189-192℃
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.00-0.10(2H, m), 0.35-0.41(2H, m), 0.70-0.77(1H, m), 1.57-1.69(2H, m), 2.52-2.65(1H, m), 2.67-2.85(1H, m), 2.91-2.99(1H, m), 4.30-4.41(2H, m), 4.48-4.52(2H, m), 4.71-4.80(1H, m), 7.06-7.10(1H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.36-7.40(1H, m), 8.52(1H, s), 10.30(1H, s), 12.26(1H, s).
- [0868]
- [0869] 실시예 F-44) 1-푸란-2-일메틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드
- [0870] 녹는점: 190- 192℃
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.56-1.68(2H, m), 2.54-2.63(1H, m), 2.89-2.99(2H, m), 3.80(2H, dd, J=18.4, 33.2Hz), 4.37-4.51(3H, m), 4.62(2H, d, J=6.0Hz), 4.97(1H, d, J=15.2Hz), 6.39(2H, s), 7.18-7.22(1H, m), 7.31-7.34(1H, m), 7.48-7.51(1H, m), 7.58(1H, s), 8.64(1H, s), 10.45(1H, t, J=6.0Hz), 12.55(1H, s).
- [0871]
- [0872] 실시예 F-45) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-티아졸-2-일메틸-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드
- [0873] 녹는점: 217-219℃
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.59-1.74(2H, m), 2.76-2.83(1H, m), 2.97-3.08(2H, m), 3.90(1H, d, J=16.0Hz), 4.36(1H, d, J=16.0Hz), 4.45-4.69(5H, m), 4.89(1H, d, J=14.8Hz), 7.18-7.22(1H, m), 7.28-7.31(1H, m), 7.47-7.53(1H, m), 7.54(1H, d, J=3.2Hz), 7.68(1H, d, J=3.2Hz), 8.34(1H, s), 10.40(1H, d, J=6.0Hz), 12.52(1H, s).
- [0874]
- [0875] 실시예 F-46) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드
- [0876] 녹는점: 190-193℃
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.54-1.61(1H, m), 1.69-1.75(1H, m), 2.66-2.74(1H, m), 2.91-3.08(2H, m), 3.68(1H, d, J=14.4Hz), 4.02(1H, d, J=14.8Hz), 4.40-4.67(5H, m), 4.85(1H, d, J=12.4Hz), 7.16-7.35(3H, m), 7.46-7.52(1H, m), 7.61-7.69(1H, m), 8.20(1H, s), 8.43-8.47(1H, m), 10.41(1H, d, J=6.0Hz), 12.58(1H, s).
- [0877]
- [0878] 실시예 F-47) 5-하이드록시-1-이소부틸-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드
- [0879] 녹는점: 194℃
- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.62(3H, d, J=6.4Hz), 0.78(3H, d, J=6.4Hz), 1.55-1.69(3H, m), 1.93-1.99(1H, m), 2.97-3.08(2H, m), 4.39-4.46(3H, m), 4.50-4.59(2H, m), 4.77(1H, d, J=14.4Hz), 7.03-7.09(1H, m), 7.20-7.28(1H, m), 7.36-7.43(1H, m), 8.59(1H, s), 10.39(1H, s), 12.56(1H, s).
- [0880]
- [0881] 실시예 F-48) 1-사이클로프로필메틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

- [0882] 녹는점: 169-171℃
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0.00-0.10(2H, m), 0.42-0.44(2H, m), 0.77-0.81(1H, m), 1.59-1.74(2H, m), 2.27-2.32(1H, m), 2.62-2.72(1H, m), 3.05-3.12(1H, m), 4.30-4.58(5H, m), 4.69(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 7.03-7.11(1H, m), 7.22-7.26(1H, m), 7.37-7.40(1H, m), 8.62(1H, s), 10.40(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 12.57(1H, s).
- [0883]
- [0884] 실시예 F-49)
- [0885] 1-푸란-2-일메틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드
- [0886] 녹는점: 186-188℃
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.55-1.68(2H, m), 2.55-2.64(1H, m), 2.88-2.99(2H, m), 3.80(2H, dd,  $J=15.6, 34.8\text{Hz}$ ), 4.36-4.56(5H, m), 4.97(1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6.39(2H, s), 7.05-7.08(1H, m), 7.21-7.26(1H, m), 7.37-7.44(1H, m), 7.58(1H, s), 8.64(1H, s), 10.38(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 12.53(1H, s).
- [0887]
- [0888] 실시예 F-50) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-티아졸-2-일메틸-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드
- [0889] 녹는점: 168-170℃
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.59-1.74(2H, m), 2.76-2.83(1H, m), 2.97-3.08(2H, m), 3.89(1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 4.36(1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 4.44-4.55(4H, m), 4.69(1H, s), 4.89(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 7.03-7.09(1H, m), 7.20-7.27(1H, m), 7.34-7.41(1H, m), 7.54(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 8.34(1H, s), 10.35(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 12.50(1H, s).
- [0890]
- [0891] 실시예 F-51) 5-하이드록시-6,10-디옥소-1-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드
- [0892] 녹는점: 200-203℃
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.54-1.61(1H, m), 1.69-1.78(1H, m), 2.71-2.79(1H, m), 2.91-3.09(2H, m), 3.72(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.07(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.44-4.54(4H, m), 4.70(1H, s), 4.82(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 7.04-7.10(1H, m), 7.21-7.42(4H, m), 7.74-7.80(1H, m), 8.17(1H, s), 8.47-8.49(1H, m), 10.35(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 12.57(1H, s).
- [0893]
- [0894] 실시예 F-52) 1-하이드록시-6-메틸-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헥타[b]나프탈렌-3-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드
- [0895] 녹는점: 230-231℃
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.47-1.53(1H, m), 1.62-1.78(3H, m), 2.29(3H, s), 2.77-2.81(2H, m), 4.05-4.10(1H, m), 4.35-4.40(1H, m), 4.54-4.64(3H, m), 4.70(1H, s), 7.18-7.22(1H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.47-7.52(1H, m), 8.49(1H, s), 10.47(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 12.44(1H, s).
- [0896]
- [0897] 실시예 F-53) 1-하이드록시-6-이소부틸-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헥타[b]나프탈렌-3-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드
- [0898] 녹는점: 215-216℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.83(6H, dd, J=6.8, 13.6Hz), 1.45-1.80(5H, m), 2.36-2.41(1H, m), 2.77-2.93(2H, m), 3.17-3.24(1H, m), 4.02-4.09(1H, m), 4.32-4.40(2H, m), 4.61(2H, d, J=5.6Hz), 4.82-4.84(1H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.30-7.33(1H, m), 7.48-7.51(1H, m), 8.47(1H, s), 10.48(1H, t, J=6.0Hz), 12.55(1H, s).

\*

실시예 F-54) 6-사이클로프로필메틸-1-하이드록시-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헵타[b]나프탈렌-3-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드

녹는점: 212℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.00-0.10(2H, m), 0.40-0.45(2H, m), 0.80-0.87(1H, m), 1.45-1.77(3H, m), 2.64-2.69(1H, m), 2.85-2.95(2H, m), 3.13-3.20(1H, m), 4.03-4.09(1H, m), 4.36-4.40(2H, m), 4.59(2H, d, J=5.6Hz), 4.84-4.86(1H, m), 7.16-7.20(1H, m), 7.28-7.32(1H, m), 7.46-7.50(1H, m), 8.45(1H, s), 10.46(1H, t, J=6.0Hz), 12.50(1H, s).

실시예 F-55) 6-푸란-2-일메틸-1-하이드록시-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헵타[b]나프탈렌-3-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드

녹는점: 189-190℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.48-1.63(3H, m), 1.70-1.77(1H, m), 2.79-2.83(2H, m), 3.90(2H, dd, J=14.8, 39.6Hz), 4.05-4.11(1H, m), 4.40-4.51(2H, m), 4.61(2H, d, J=5.6Hz), 4.89-4.91(1H, m), 6.30-6.33(1H, m), 6.38-6.40(1H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.48-7.53(1H, m), 7.57(1H, s), 8.45(1H, s), 10.45(1H, t, J=6.0Hz), 12.44(1H, s).

실시예 F-56) 1-하이드록시-6-메틸-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헵타[b]나프탈렌-3-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

녹는점: 241℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.47-1.53(1H, m), 1.62-1.78(3H, m), 2.29(3H, s), 2.77-2.81 (2H, m), 4.05-4.10(1H, m), 4.35-4.40(1H, m), 4.53-4.61(3H, m), 4.69(1H, s), 7.03-7.08(1H, m), 7.20-7.27(1H, m), 7.37-7.43(1H, m), 8.49(1H, s), 10.42(1H, d, J=6.0Hz), 12.43(1H, s).

실시예 F-57) 1-하이드록시-6-이소부틸-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헵타[b]나프탈렌-3-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

녹는점: 203℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.82(6H, dd, J=6.4, 13.2Hz), 1.45-1.80(5H, m), 2.36-2.42(1H, m), 2.77-2.93(2H, m), 3.15-3.23(1H, m), 4.02-4.08(1H, m), 4.32-4.41(2H, m), 4.54(2H, d, J=5.6Hz), 4.82-4.84(1H, m), 7.02-7.09(1H, m), 7.20-7.27(1H, m), 7.36-7.43(1H, m), 8.47(1H, s), 10.41(1H, t, J=6.0Hz), 12.54(1H, s).

실시예 F-58) 6-사이클로프로필메틸-1-하이드록시-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헵타[b]나프탈렌-3-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

- [0913] 녹는점: 182-183℃
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0.00-0.10(2H, m), 0.40-0.45(2H, m), 0.80-0.87(1H, m), 1.43-1.77(3H, m), 2.60-2.69(1H, m), 2.85-2.95(2H, m), 3.11-3.19(1H, m), 4.00-4.06(1H, m), 4.36-4.40(2H, m), 4.51(2H, d,  $J=5.6$ Hz), 4.83-4.87(1H, m), 7.00-7.07(1H, m), 7.16-7.23(1H, m), 7.34-7.38(1H, m), 8.44(1H, s), 10.39(1H, t,  $J=6.0$ Hz), 12.47(1H, s).
- [0914]
- [0915] 실시예 F-59) 6-푸란-2-일메틸-1-하이드록시-2,11-디옥소-2,5a,6,7,8,9,10,11-옥타하이드로-5H-4a,6,10a-트리아자-사이클로헥타[b]나프탈렌-3-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드
- [0916] 녹는점 : 171- 173℃
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.47-1.64(3H, m), 1.70-1.77(1H, m), 2.79-2.83(2H, m), 3.90(2H, dd,  $J=15.6, 39.6$ Hz), 4.05-4.11(1H, m), 4.41-4.57(4H, m), 4.90-4.92(1H, m), 6.30-6.33(1H, m), 6.38-6.40(1H, m), 7.03-7.09(1H, m), 7.20-7.27(1H, m), 7.37-7.45(1H, m), 7.57(1H, s), 8.44(1H, s), 10.41(1H, t,  $J=6.0$ Hz), 12.43(1H, s).
- [0917]
- [0918] 실시예 F-60) 5-하이드록시-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드
- [0919] 녹는점: 276℃
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.60-1.68(1H, m), 1.77-1.84(1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.03-4.07(1H, m), 4.43-4.62(5H, m), 5.28(1H, s), 7.17-7.22(1H, m), 7.29-7.34(1H, m), 7.47-7.52(1H, m), 8.49(1H, s), 10.41(1H, d,  $J=6.0$ Hz), 12.48(1H, s).
- [0920]
- [0921] 실시예 F-61) 5-하이드록시-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드
- [0922] 녹는점: 258℃
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.60-1.69(1H, m), 1.77-1.85(1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 4.04-4.08(1H, m), 4.43-4.55(5H, m), 5.28(1H, s), 7.03-7.09(1H, m), 7.21-7.27(1H, m), 7.36-7.43(1H, m), 8.50(1H, s), 10.35(1H, d,  $J=6.0$ Hz), 12.47(1H, s).
- [0923]
- [0924] 실시예 F-62) 5-하이드록시-1-(2-메톡시-에틸)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드
- [0925] 녹는점: 193℃
- NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.53-1.73(2H, m), 2.51-2.58(1H, m), 2.71-2.78(1H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 2.95-3.08(2H, m), 3.17(3H, s), 4.40-4.52(3H, m), 4.62(1H, d,  $J=5.6$ Hz), 4.78(1H, d,  $J=14.4$ Hz), 7.18-7.22(1H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.47-7.52(1H, m), 8.55(1H, s), 10.45(1H, d,  $J=6.0$ Hz), 12.59(1H, s).
- [0926]
- [0927] 실시예 F-63) 5-하이드록시-1-(2-메톡시-에틸)-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

[0928]

녹는점: 166-168℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.55-1.72(2H, m), 2.51-2.58(1H, m), 2.70-2.77(1H, m), 2.80-2.87(1H, m), 2.97-3.07(2H, m), 3.18(3H, s), 4.39-4.52(3H, m), 4.54(1H, d, J=5.2Hz), 4.78(1H, d, J=13.6Hz), 7.03-7.09(1H, m), 7.20-7.27(1H, m), 7.37-7.43(1H, m), 8.55(1H, s), 10.40(1H, d, J=6.0Hz), 12.58(1H, s).

[0929]

[0930]

실시예 F-64) 5-하이드록시-1-(1H-이미다조[1-4-일메틸]-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자안트라센-7-카르복실산 4-플루오로벤질아미드

(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.55-1.59(1H, m), 1.64-1.70(1H, m), 2.58-2.66(1H, m), 2.87-2.95(2H, m), 3.67(1H, d, J=15.2Hz), 3.73(1H, d, J=15.2Hz), 4.34(1H, s), 4.38-4.43(1H, m), 4.47-4.54(3H, m), 5.05(1H, d, J=14.0Hz), 7.00(1H, s), 7.13-7.19(2H, m), 7.33-7.38(1H, m), 7.59(1H, s), 8.55(1H, s), 10.41(1H, t, J=5.6Hz), 11.95(1H, br s), 12.59(1H, s).

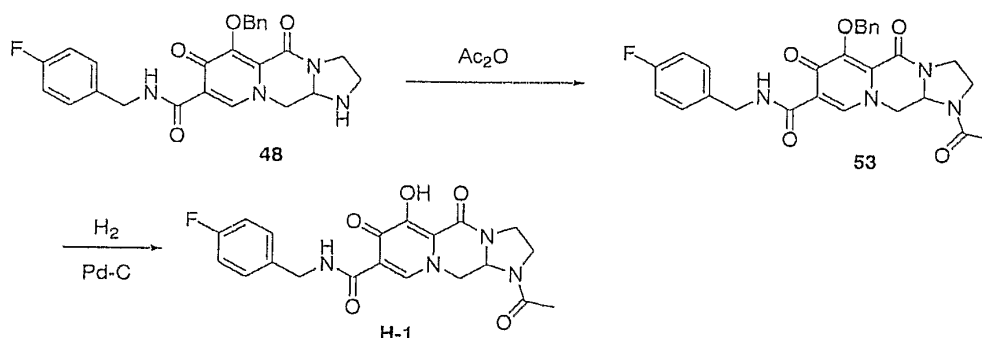
[0931]

[0932]

실시예 H-1) 1-아세틸-5-하이드록시-4,6-디옥소-2,3,4,6,9,9a-헥사하이드로-1H-1,3a,8a-트리아자-사이클로펜타[b]나프탈렌-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0933]

[화학식 61]



[0934]

[0935]

1) 메틸렌 클로라이드(1.2 ml) 내 화합물 48(120mg, 0.26 mmol)의 용액에 트리에틸아민(43 μl, 0.31 mmol), 아세트산 무수물(29 μl, 0.31 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘(cat.)를 상온에서 첨가하였고, 그 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 추가로, 트리에틸아민(18 μl, 0.13 mmol) 및 아세트산 무수물(12 μl, 0.13 mmol)을 첨가시켰고, 그 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 2N 염산을 첨가하였고, 이를 클로로포름으로 추출하였고, 유기 층을 물로 세척하였고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 디이소프로필 에테르를 첨가시켜 물질을 결정화시켰고, 이를 여과시켜 53(112 mg)을 얻은 오렌지 결정으로서 86%의 수율로 얻었다.

[0936]

2) 실시예 화합물 H-1(71 mg)을 실시예 B-1 17)의 방법에 따라 화합물 53(106 mg)으로부터 82%의 수율로 달성하였다.

[0937]

녹는점 290℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.08(3H, s), 3.44-4.21(5H, m), 4.51(2H, d, 5.7Hz), 4.93(1H, m), 5.46-5.62(1H, m), 7.15(2H, t, 9.0Hz), 7.34(2H, m), 8.49(1H, s), 10.40(1H, t, 5.7Hz), 11.48(1H, s).

[0938]

[0939]

실시예 화합물 H-2를 실시예 H-1과 동일한 방법에 따라 합성하였다.

[0940]

실시예 H-2) 1-아세틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

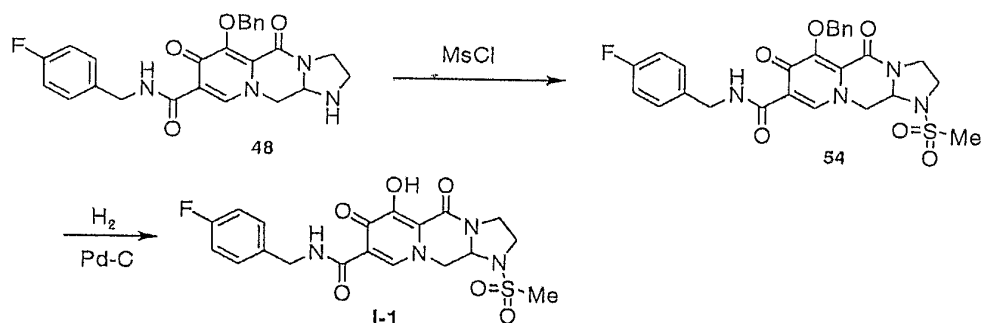
[0941] 녹는점: 290℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.95(2H, m), 2.14(3H, s), 2.85(2H, m), 4.45(4H, m), 4.51(2H, d, 5.7Hz), 5.99(1H, s), 7.15(2H, t, 9.0Hz), 7.34(2H, m), 8.37(1H, s), 10.46(1H, s), 12.28(1H, s).

[0942]

[0943] 실시예 I-1) 5-하이드록시-1-메탄설폰닐-4,6-디옥소-2,3,4,6,9,9a-헥사하이드로-1H-1,3a,8a-트리아자-사이클로펜타[b]나프탈렌-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0944] [화학식 62]



[0945]

[0946] 1) 피리딘(1.4 ml) 내 화합물 48(140 mg, 0.30 mmol)의 용액에 메탄설폰닐 클로라이드(28 μl, 0.36 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘(cat.)을 상온에서 첨가하였고, 그 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 2N 염산을 첨가한 후에, 이를 에틸 아세테이트로 추출하였고, 그 유기 층을 물로 세척, 소듐 셀레이트로 건조시켰고, 감압 하에서 농축시켰다. 디이소프로필에테르를 첨가시켜 물질을 결정시켰고, 이를 여과시켜 54(127 mg)을 얻은 오렌지 결정으로 78%의 수율에서 얻었다.

[0947] 2) 실시예 B-1 17)의 방법에 따라, 실시예 화합물 1-1(21 mg)을 화합물 54(123 mg)로부터 21%의 수율로 달성하였다.

[0948] 녹는점: 260℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3.16(3H, s), 3.30-4.15(5H, m), 4.45(2H, d, 5.7Hz), 4.27(2H, m), 5.36(1H, m), 7.14(2H, t, 8.7Hz), 7.33(2H, m), 8.22(1H, s), 10.53(1H, s).

[0949]

[0950] 실시예 J-1의 방법에 따라, 실시예 화합물 1-2를 합성하였다.

[0951] 실시예 I-2) 5-하이드록시-1-메탄설폰닐-6,10-디옥소-1,2,3,4,6,9,9a,10-옥타하이드로-1,4a,8a-트리아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

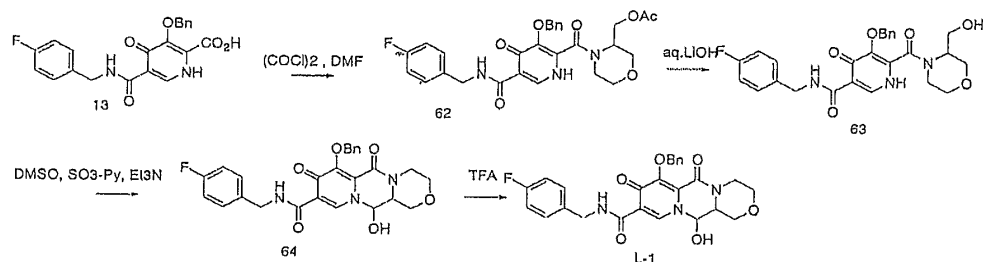
[0952] 녹는점: 257-259℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.80-1.96(2H, m), 3.02-3.58(2H, m), 3.16(3H, s), 4.76(2H, m), 5.56(1H, s), 7.16(2H, t, 9.0Hz), 7.35(2H, m), 8.36(1H, s), 10.39(1H, s).

[0953]

[0954] 실시예 L-1) 5,9-디하이드록시-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-1H-2-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0955] [화학식 65]



[0956]

[0957] 1) 화합물 66을 합성하는 방법에 따라, 화합물 62(278 mg, 57%)을 화합물 13(357 mg)으로부터 얻었다.

[0958] 2) 화합물 57을 합성하는 방법에 따라, 화합물 63(202 mg, 79 %)을 화합물 62(278 mg)로부터 얻었다.

[0959] 3) 클로로포름 (2 ml) 내 화합물 63 (200 mg, 0.403 mmol)의 용액에 디메틸 설폭사이드 (286  $\mu$ l, 4.03 mmol), 및 트리에틸아민 (337  $\mu$ l, 2.42 mmol)을 첨가하였고, 이 혼합물을 얼음 냉각 하에서 10 분 동안 교반하였다. 황 트리옥시도-피리딘 복합체(321 mg, 2.02 mmol)를 첨가시켰고, 그 혼합물을 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 용액에 물(3 ml)을 첨가시켰고, 클로로포름을 감압 하에서 증류시켰고, 후속적으로 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하였고, 무수 소듐 설페이트로 건조시켰고, 그 용매를 감압 하에서 증류시켰다. 결정성 잔기를 에틸 아세테이트로 세척시켜 화합물 64 (60 mg)을 30%의 수율로 얻었다.

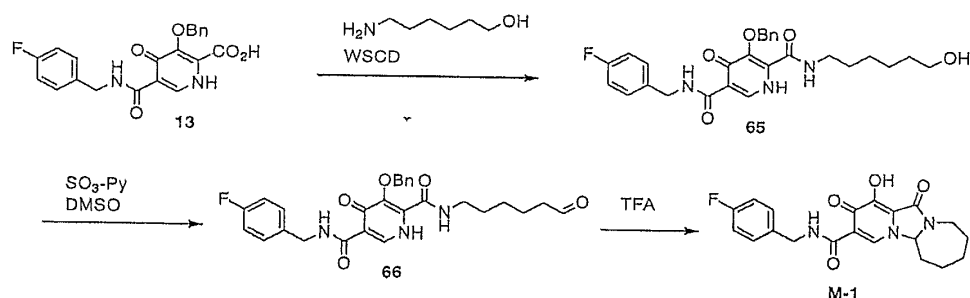
[0960] 4) 화합물 64를 사용하여, 실시예 A-1을 합성하는 방법에 따라, 실시예 화합물 L-I을 합성하였다.

NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2.98-3.10(1H, m), 3.38-3.60(2H, m), 3.80-4.20(5H, m), 4.40-4.55(2H, m), 5.48(1H, brs), 5.85(1H, s), 7.15(2H, t,  $J=8.4$ Hz), 7.33-7.37(2H, m), 8.45(1H, s), 8.60(1H, s), 10.27-10.42(1H, m), 12.61(1H, brs).

[0961]

[0962] 실시예 M-1) 1-하이드록시-2,10-디옥소-2,4b,5,6,7,8,9,10-옥타하이드로-4a,9a-디아자-벤조[a]아줄렌-3-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0963] [화학식 66]



[0964]

[0965] 1) 화합물 21을 합성하는 방법에 따라, 화합물 65(207 mg)를 화합물 13(250 mg)으로부터 24 %의 수율로 얻었다.

[0966] 2) 화합물 64를 합성하는 방법에 따라, 화합물 66(313 mg, 67 %)을 화합물 65(470 mg)로부터 얻었다.

[0967] 3) 트리플루오로아세트산 (10 ml)을 화합물 66 (100 mg, 0.020 mmol)에 첨가시킨 후, 혼합물을 4 시간 동안 75  $^{\circ}$ C에서 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 증류시켰고, 이를 클로로포름으로 희석시켰고, 얼음 물에 첨가시켰다. 이를 수성 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액, 10 % 수성 시트르산 용액, 및 물로 세척시켰고, 무수 소듐 설페이트로 건조시켰고, 용매를 감압 하에서 증류시켰다. 잔기를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래프를 받게하고, 클로로포름-메탄올로 용출된 분획을 감압 하에서 농축시켰고, 에틸 아세테이트-디이소프로필 에테르로 재결정시켜 실시예 화합물 M-1(23 mg, 16 %)을 얻었다.

[0968]

녹는점 281-283℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.43-1.52(2H, m), 1.62-1.83(3H, m), 2.04-2.18(1H, m), 2.23-2.35(1H, m), 4.08-4.16(1H, m), 4.48-4.53(2H, m), 5.58-5.61(1H, m), 7.11-7.20(2H, m), 7.30-7.38(2H, m), 8.29(1H, s), 10.30-10.36(1H, m), 12.78(1H, brs).

[0969]

[0970]

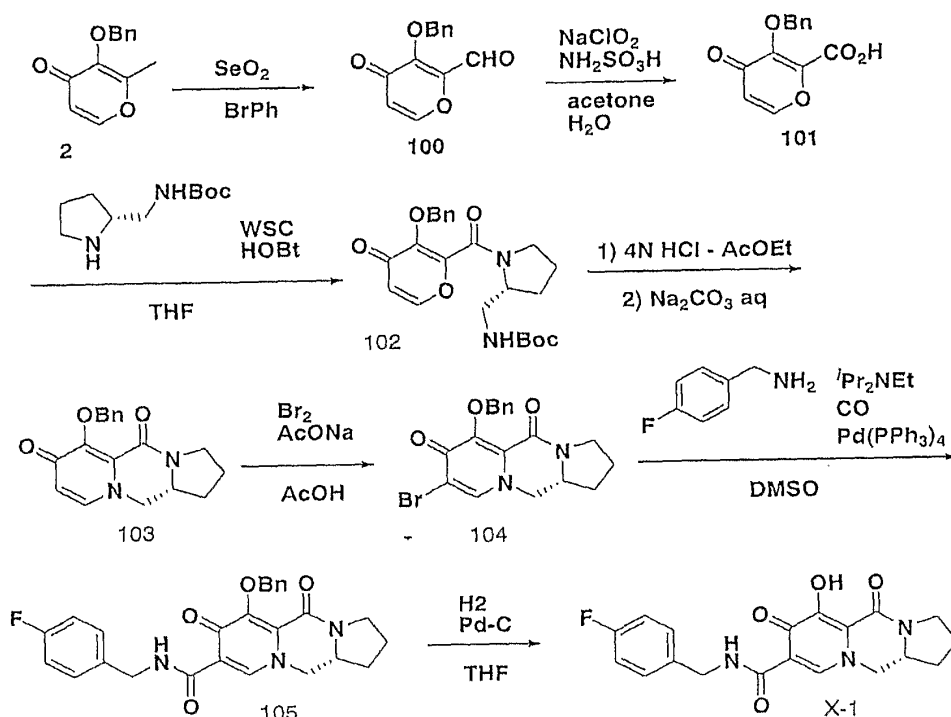
실시예 X-1)

[0971]

(R)-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1,2-d]피라진-8-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[0972]

[화학식 67]



[0973]

[0974]

1) 셀레늄 디옥사이드(666mg, 6.0mmol)를 브로모벤젠(2ml) 내 화합물 2 (216mg, 1.0mmol)의 용액에 첨가시켰다. 그 다음에 혼합물을 360℃까지 가열시켰고, 16 시간 동안 교반하였다. 셀라이트 여과 후에, 용매를 증발시켰다. 침전물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정화시켰고, n-헥산/EtOAc를 감압 하에서 농축시켜 화합물 100 (164mg, 71%)을 노란색 오일로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 5.52(1H, s), 6.50(1H, d, J=6.0Hz), 7.36(5H, m), 7.74(1H, d, J=6.3Hz), 9.88(1H, s).

[0975]

[0976]

2) 설파산(1.50g, 15.4mmol) 및 NaClO<sub>2</sub>(1.05g, 11.6mmol)를 아세톤(20ml) 및 물(30ml) 내 화합물 100(2.54g, 11.0mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 다음에 혼합물을 3 시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시켜 화합물 101(2.18mg, 80%)을 흰색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 5.11(2H, s), 6.55(1H, d, J=5.4Hz), 7.32-7.46(5H, m), 8.21(1H, d, J=5.7Hz).

[0977]

[0978]

3) (R)-2-N-BOC-아미노메틸 피롤리딘(391mg, 1.95mmol)을 THF (6ml) 내 화합물 101(400mg, 1.62mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(373mg, 1.95mmol), 및 1-하이드록시벤조트리아졸(219mg, 1.62mmol)의 용액에 첨가시켰다. 16 시간 동안 교반한 후에, NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액을 혼합물에 첨가시

켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출시켰고, 이를  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성 용액 및 염수로 세척시켰다. 유기 상을  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시켰다. 여과 후 용매를 감압 하에서 제거시켜 화합물 102(694mg, 100%)을 흰색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.46(9H, s), 1.56-2.14(4H, m), 3.29(4H, m), 4.18(1H, m), 5.24(1H, s), 5.27(1H, s), 6.46(1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.35(5H, m), 7.69(1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

4)  $\text{HCl}/\text{EtOAc}$ (4mol/l, 8ml) 내 화합물 102(694mg, 1.95mmol)의 용액을 30 분 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 제거시켰고, 그 다음에  $\text{EtOAc}$ (16ml)로 희석시켰다. 포화된  $\text{NaHCO}_3$  수성 용액을 용액에 첨가시켜 pH를 9 에서 조절시켰다. 혼합물을 2 시간 동안  $50^\circ\text{C}$ 에서 저장시켰고, 그 다음에 물로 희석시켰다. 혼합물을  $\text{CHCl}_3$ 로 추출하였고, 염수로 세척하였고,  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거시켜 화합물 103(413mg, 68%)을 노란색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.54-2.22(4H, m), 3.60(2H, m), 3.80(1H, t,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 4.18(1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 5.15(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 5.35(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.33(3H, m), 7.50(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.63(2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

5)  $\text{NaOAc}$ (118mg, 1.44mmol) 및 염수(0.234ml, 2.62mmol)를 아세트산(8ml) 내 화합물 103(408mg, 1.31mmol)의 용액에 첨가시켰고, 30 분 동안 저장시켰고, 그 다음에  $\text{NaOH}$ (2M)의 수성 용액을 혼합물에 첨가시켰고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출시켰고, 염수로 세척시켰고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 건조시켜 화합물 104(390mg, 77%)을 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.55-2.19(4H, m), 3.55-4.02(5H, m), 5.12(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 5.35(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 7.29-7.38(3H, m), 7.61(1H, s), 7.67(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

6) 테트라키스 트리페닐포스핀 파라듐(0)(77mg, 0.067mmol) 및  $N,N$ -디이소프로필에틸아민(0.29ml, 1.67mmol)을  $\text{DMSO}$ (2.6ml) 내 화합물 104(130mg, 0.334mmol)의 용액에 첨가시켰다. 혼합물을  $80^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안  $\text{CO}$  대기 하에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성 용액으로 희석시켰고,  $\text{EtOAc}$ 으로 추출시켰고, 그 다음에 유기 상을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰다. 침전물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정화시켰고,  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ 로 추출되는 분획을 감압하에서 응축시켜 화합물 105(115mg, 75%)를 흰색 오일로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.56-2.33(4H, m), 3.66(2H, m), 3.90(2H, m), 4.19(1H, s), 4.66(2H, m), 5.20(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 5.37(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 7.00(2H, t,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.33(5H, m), 7.61(2H, m), 8.39(1H, m), 10.50(1H, s).

7)  $\text{THF}$ (8ml) 및  $\text{MeOH}$ (2ml) 내 화합물 105(1.1 mg, 0.241 mmol) 및 파라듐-탄소(10%, 22mg)의 혼합물을 3 시간 동안 수소 대기 하에서 교반시켰다. 셀라이트 여과 후 용매를 감압 하에서 제거시켜 흰 색 고체로서 실시예 X-1(57mg, 64%)을 제공하였다.

녹는점:  $274^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1.56-2.25(4H, m), 3.48-3.65(2H, m), 4.01(2H, m), 4.51(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.71(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 7.14(2H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.33(2H, dd,  $J=5.7, 8.7\text{Hz}$ ), 8.41(1H, s), 10.44(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 12.18(1H, s).

하기 화합물을 유사 방법을 사용하여 합성시켰다.

실시예 X-2)

(R)-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1,2-d]피라진-8-카르복실

산 2,4-디플루오로-벤질아미드

[0992]

\*녹는점: 300℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.03-2.20(4H, m), 3.39-3.66(2H, m), 4.02(2H, m), 4.54(2H, d, J=6.0Hz), 4.71(1H, d, J=9.9Hz), 7.06(1H, m), 7.23(1H, m), 7.38(1H, m), 8.41(1H, s), 10.43(1H, t, J=6.0Hz), 12.19(1H, s).

[0993]

[0994]

실시예 X-3)

[0995]

(R)-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1,2-d]피라진-8-카르복실산 3-클로로-2-플루오로-벤질아미드

[0996]

녹는점: 304℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3.44-3.66(2H, m), 4.01(2H, m), 4.61(2H, d, J=5.4Hz), 4.70(1H, d, J=9.0Hz), 7.20(1H, m), 7.31(1H, m), 7.49(1H, m), 8.41(1H, s), 10.49(1H, t, J=5.7Hz), 12.20(1H, s).

[0997]

[0998]

실시예 X-4)

[0999]

1-하이드록시-2,9-디옥소-2,5,6,7,8,9,10,10a-옥타하이드로-4a,8a-디아자-안트라센-3-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드

[1000]

녹는점: 259℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.33-1.79(6H, m), 2.51(1H, m), 3.38(1H, m), 4.12(1H, dd, J=9.3, 14.1Hz), 4.38(1H, d, J=12.9Hz), 4.53(3H, m), 7.16(2H, t, J=9.0Hz), 7.34(2H, dd, J=5.7, 8.7Hz), 8.39(1H, s), 10.44(1H, t, J=6.3Hz), 12.84(1H, s).

[1001]

[1002]

실시예 C-21와 동일한 방법에 따라, 하기 실시예 Y-1 내지 Y-18을 합성하였다.

[1003]

실시예 Y-1)

[1004]

(3S,9aS)-5-하이드록시-3-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

[1005]

실시예 Y-9)

[1006]

(3R,9aR)-5-하이드록시-3-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.90(3H, d, J=6.9Hz), 2.00-2.10(1H, m), 2.70(1H, dd, J=11.6, 13.4Hz), 3.41(1H, dd, J=11.2, 12.9Hz), 4.05-4.45(2H, m), 4.30-4.38(1H, dd, J=4.0, 14.1Hz), 4.63(2H, d, J=5.9Hz), 4.65-4.75(1H, m), 4.98(1H, t, J=3.7Hz), 6.80-6.84(2H, m), 7.32-7.40(1H, m), 8.31(1H, s), 10.38(1H, brs), 12.37(1H, s).

[1007]

[1008]

실시예 Y-2)

[1009]

(4S,9aR)-5-하이드록시-4-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

[1010]

실시예 Y-3)

[1011]

(4R,9aS)-5-하이드록시-4-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-

7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.42(3H, d, J=7.0Hz), 1.56(1H, dd, J=2.0, 14.0Hz), 2.19·2.30(1H, m), 4.02(1H, d, J=2.2Hz), 4.05(1H, t, J=2.3Hz), 4.12(1H, dd, J=6.0, 13.6Hz), 4.27(1H, dd, J=4.2, 13.4Hz), 4.64(2H, d, J=5.9Hz), 4.95·5.05(1H, m), 5.26(2H, d, J=4.1, 5.8Hz), 6.75·6.85(2H, m), 7.30·7.40(1H, m), 8.30(1H, s), 10.38(1H, brs), 12.45(1H, s).

[1012]

실시예 Y-4)

[1013]

(2R,9aR)-5-하이드록시-2-메톡시메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

[1014]

실시예 Y-8)

[1015]

(2S,9aS)-5-하이드록시-2-메톡시메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

[1016]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.60·1.80(2H, m), 3.09·3.21(1H, m), 3.37(3H, s), 3.35·3.50(2H, m), 4.00·4.11(1H, m), 4.24(1H, d, J=13.1Hz), 4.36(1H, d, J=10.1Hz), 4.64(1H, d, J=5.9Hz), 4.70·4.80(1H, m), 5.12(1H, s), 6.75·6.85(2H, m), 7.30·7.40(1H, m), 8.30(1H, s), 10.38(1H, brs), 12.33(1H, brs).

[1017]

실시예 Y-5)

[1018]

(5aR,6aS,10aR)-1-하이드록시-2,12-디옥소-2,5,5a,7,8,9,10,10a,11,12-데카하이드로-6aH-6-옥사-4a,11a-디아자-안트라센-3-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드 [라세미체]

[1019]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.00·1.85(9H, m), 2.90(1H, t, J=4.2Hz), 4.36(1H, dd, J=4.2, 12.9Hz), 4.44·4.57(4H, m), 5.32(1H, t, J=3.9Hz), 7.03·7.09(1H, m), 7.20·7.27(1H, m), 7.35·7.43(1H, m), 8.49(1H, s), 10.34(1H, brs).

[1020]

실시예 Y-6)

[1021]

(2S,9aR)-2-에틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

[1022]

실시예 Y-7)

[1023]

(2R,9aS)-2-에틸-5-하이드록시-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

[1024]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.87(3H, d, J=5.4Hz), 1.40·1.51(3H, m), 1.75(1H, d, J=10.8Hz), 3.22(1H, t, J=10.2Hz), 3.73·3.78(1H, m), 4.41·4.57(4H, m), 5.29(1H, s), 7.03·7.07(1H, m), 7.21·7.26(1H, m), 7.37·7.42(1H, m), 8.50(1H, s), 10.34(1H, brs), 12.48(1H, s).

[1025]

실시예 Y-10)

[1026]

(2S,9aS)-5-하이드록시-6,10-디옥소-2-페닐-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드

[1027]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.70·1.82(1H, m), 1.98(1H, d, J=9.6Hz), 3.49(1H, t, J=9.6Hz), 4.54·4.68(5H, m), 4.98(1H, d, J=8.7Hz), 5.51(1H, s), 7.04·7.08(1H, m), 7.21·7.42(7H, m), 8.50(1H, s), 10.38(1H, s), 12.45(1H, s).

[1028]

- [1029] 실시예 Y-11)
- [1030] (2S,9aS)-5-하이드록시-2-이소프로필-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드
- [1031] 실시예 Y-12)
- [1032] (2R,9aR)-5-하이드록시-2-이소프로필-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드
- 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.86(6H, dd, J=4.8, 13.5Hz), 1.41-1.49(1H, m), 1.57-1.69(1H, m), 1.72-1.78(1H, m), 3.20(1H, t, J=8.4Hz), 3.52-3.59(1H, m), 4.41-4.46(5H, m), 5.29(1H, s), 7.01-7.08(1H, m), 7.21-7.26(1H, m), 7.37-7.43(1H, m), 8.50(1H, s), 10.35(1H, brs), 12.48(1H, s).
- [1033]
- [1034] 실시예 Y-13)
- [1035] (3S,9aS)-5-하이드록시-3-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [1036] 실시예 Y-14)
- [1037] (3R,9aR)-5-하이드록시-3-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0.81(3H, d, J=6.6Hz), 1.84-1.93(1H, m), 2.86(1H, t, J=12.5Hz), 3.48(1H, t, J=11.1Hz), 3.97-4.03(1H, m), 4.41-4.60(3H, m), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 5.20(1H, t, J=3.8Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 8.52(1H, s), 10.36(1H, t, J=5.9Hz), 12.45(1H, s).
- [1038]
- [1039] 실시예 Y-15)
- [1040] (2R,9aS)-5-하이드록시-2-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드
- [1041] 실시예 Y-16)
- [1042] (2S,9aR)-5-하이드록시-2-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4-디플루오로-벤질아미드
- 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.14(3H, d, J=6.0Hz), 1.38(1H, m), 1.75(1H, d, J=13.8Hz), 3.18-3.29(1H, m), 3.95-4.06(1H, m), 4.42-4.58(3H, m), 4.54(2H, d, J=5.7Hz), 5.30(1H, t, J=3.9Hz), 7.03-7.10(1H, m), 7.20-7.29(1H, m), 7.35-7.44(1H, m), 8.50(1H, s), 10.35(1H, t, J=5.7Hz), 12.48(1H, s).
- [1043]
- [1044] 실시예 Y-17)
- [1045] (2S,9aR)-5-하이드록시-2-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- [1046] 실시예 Y-18)
- [1047] (2R,9aS)-5-하이드록시-2-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드
- 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.15(3H, d, J=6.0Hz), 1.35-1.50(1H, m), 1.75(1H, d, J=12.9Hz),
- [1048]

3.23(1H, td, J=13.0, 2.8Hz), 3.95-4.03(1H, m), 4.41-4.59(3H, m), 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 5.30(1H, t, J=3.9Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 8.52(1H, s), 10.36(1H, t, J=6.0Hz), 12.48(1H, s).

[1049]

[1050]

Y-1 내지 Y-18의 합성에 사용되는 대응하는 아미노-알콜 유도체를 하기 보고서에 기재되어 있는 것들과 유사한 방법을 사용하는 광학적으로 순수한 버전으로서 제조되었다.

[1051]

3-아미노-2-메틸-프로판-1-올 및 4-아미노-부탄-2-올을 러셀 A 바로우(Russell A, Barrow)(J, Am. Chem. Soc., 1995, 317, 2479-2490)의 방법에 따라 제조하였다. 3-아미노-부탄-1-올을 P. 베세(Besse)(Tetrahedron Asymmetry 10(1999) 2213-2224)의 방법에 따라 제조하였다.

[1052]

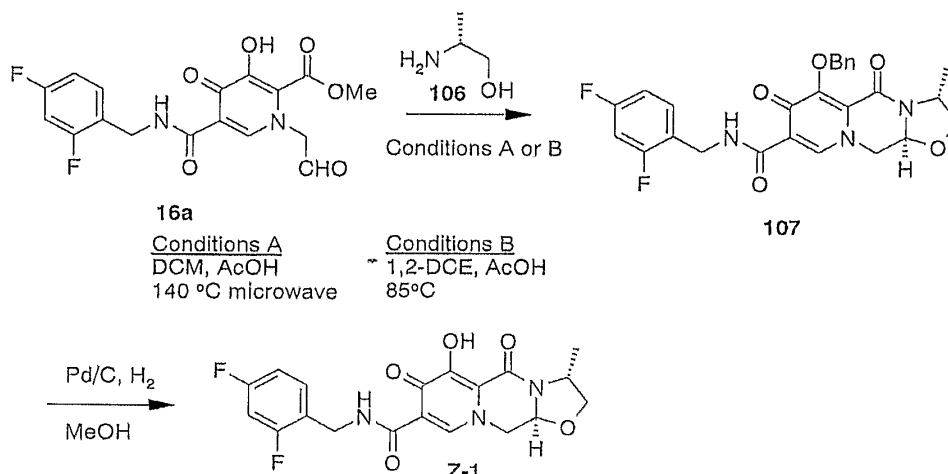
1-아미노-펜탄-3-올, 1-아미노-4-메틸-펜탄-3-올, 4-아미노-1-메톡시-부탄-2-올, 및 3-아미노-1-페닐-프로판-1-올을 하기 문헌에 기재되어 있는 방법에 따라 제조하였다. U.S. 특허 출원 공개, 2004133029, (2004. 7. 8), PCT 국제출원 2002012173(2002. 2. 14)

[1053]

아래의 모든 예는 달리 기재되어 있지 않으면 >95% ee 및 >6:1 부분입체이성질체 순도(diastereomeric purity)로 구성된다. 표 2에 도시되어 있는 화합물은 1:1 내지 >10:1의 비로 묘사된 키랄입체 중심에서 부분입체이성질체의 혼합으로 구성된다. 아래 공정 중 형성되는 키랄입체 중심은 기술(1D 및 2D 방법)으로 알려져 있는 NMR 기술을 사용하여 및/또는 진동 원형 이색성(vibrational circular dichroism)을 사용하여 배열된다. 입체 화학 배열 결정은 대표적인 실시예에서 수행되고 밀접하게 관련된 화합물은 몇몇의 경우에 유사방법에 의해 배열된다. 아래 구도는 실시예가 합성되는 방법에 대한 일반적 안내로서 의도된다. 이는 당업자가 단계의 순서를 재배열하거나 치환체를 바꿔 아래에 기재된 방법을 적용하고 실시예에서 화학식의 화합물을 구조할 수 있는 것이 가능할 것이다. 당업자에 알려진 도는 문헌에 일반적으로 기재되어 있는 추가적 방법은 또한 적용되어 유사한 변환을 수행할 수 있고 화학식 또는 아미노 알콜 및 디아민 전구체의 동일 화합물에 도달할 수 있다.

[1054]

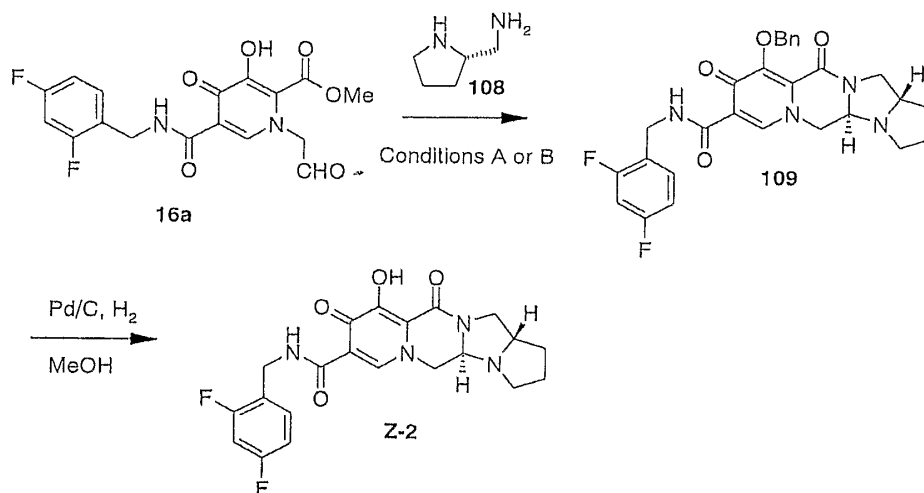
[화학식 68]



[1055]

[1056]

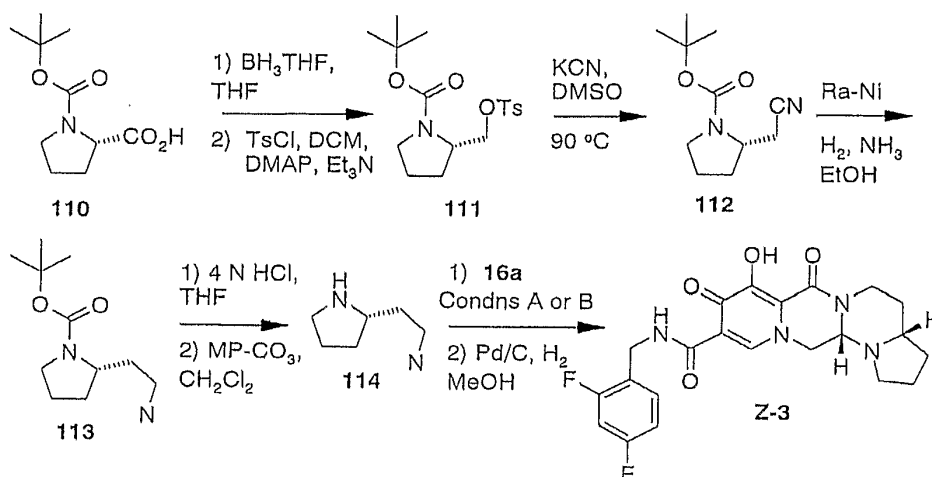
[화학식 69]



[1057]

[1058]

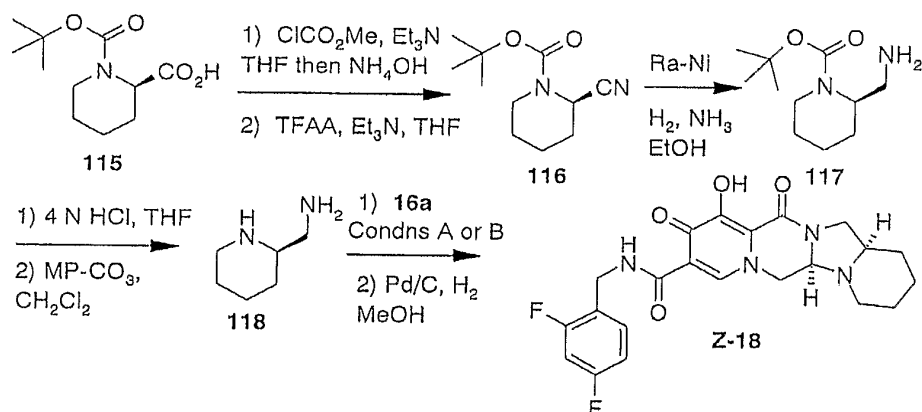
[화학식 70]



[1059]

[1060]

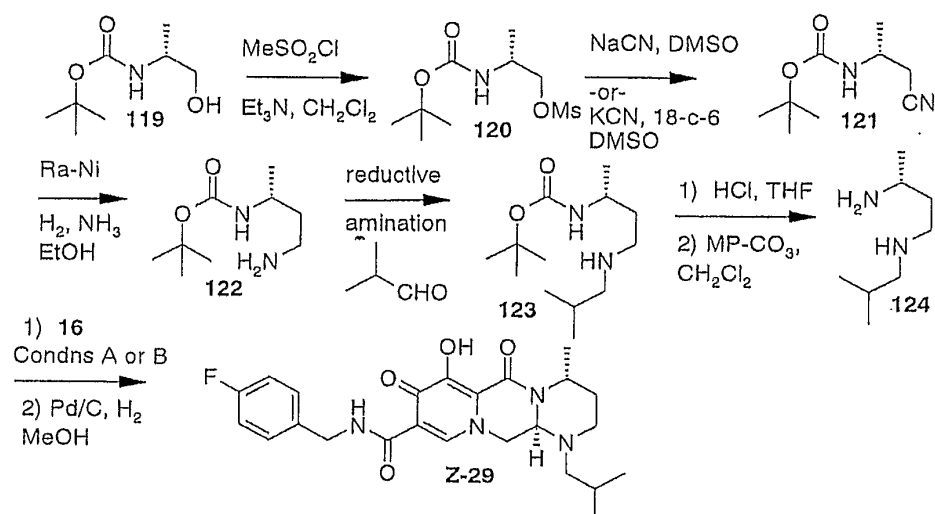
[화학식 71]



[1061]

[1062]

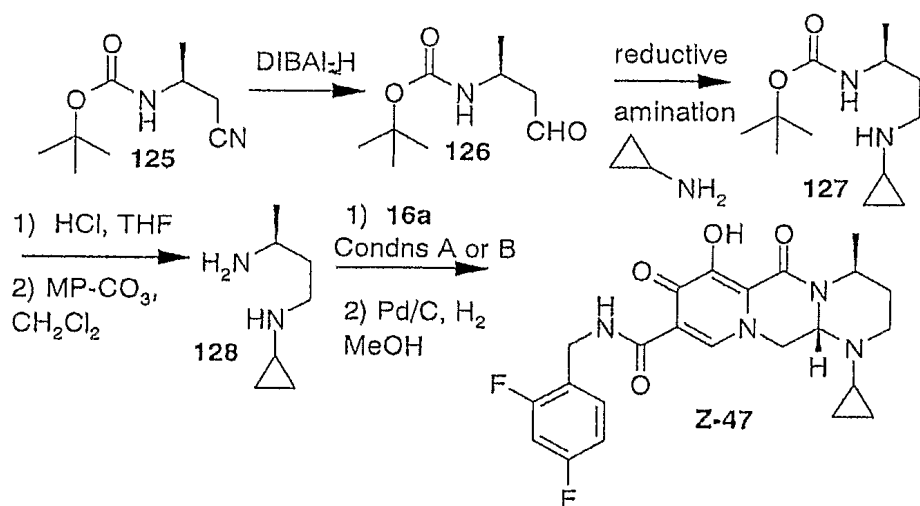
[화학식 72]



[1063]

[1064]

[화학식 73]



[1065]

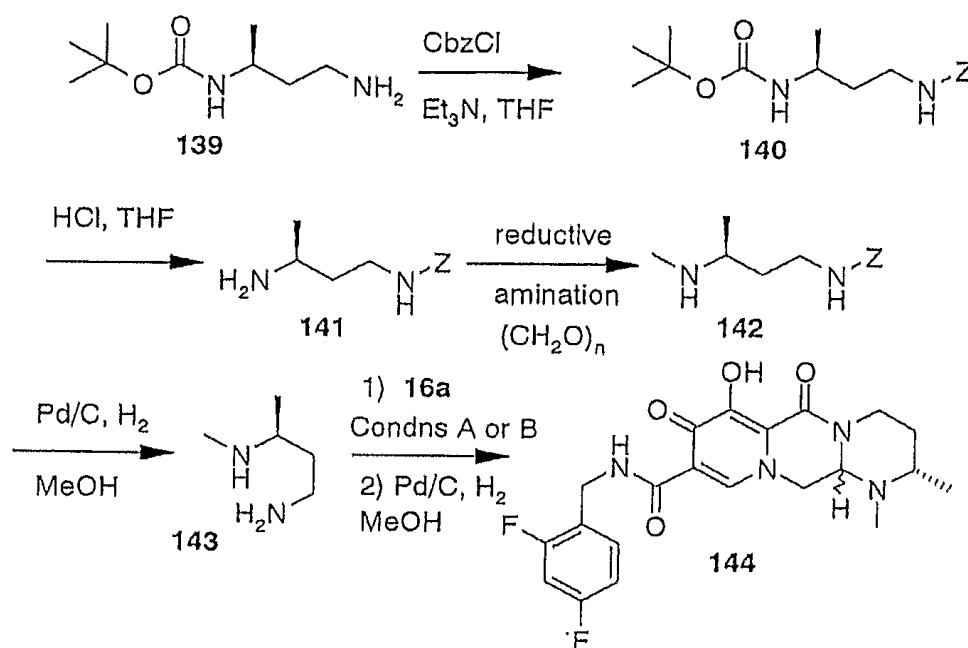
[1067]

[1068]

[1069]

[1070]

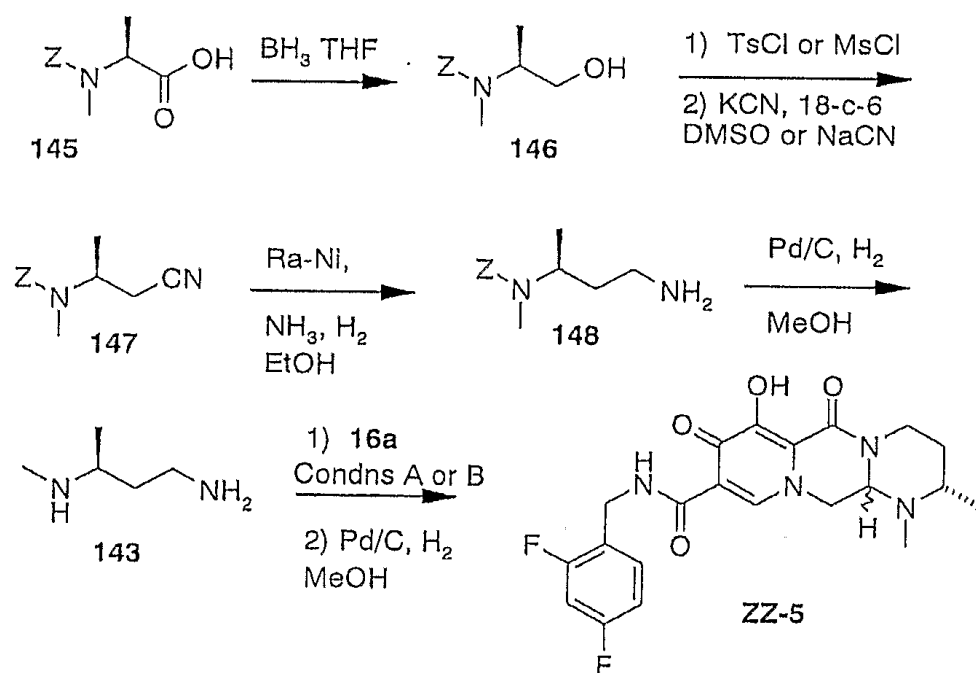
[화학식 75]



[1071]

[1072]

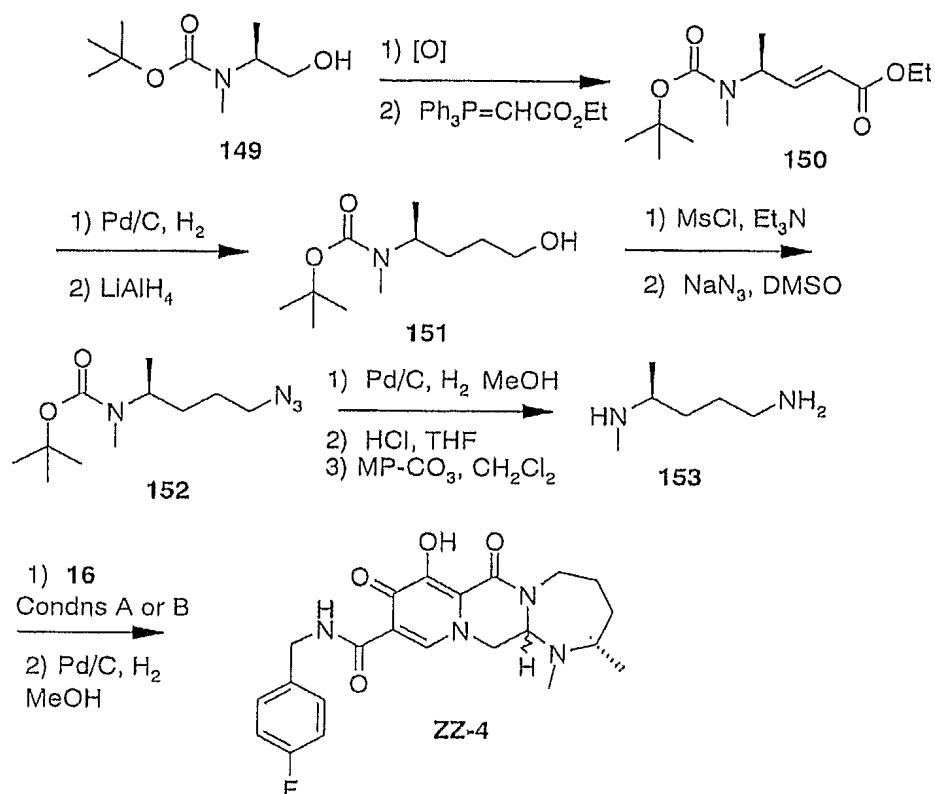
[화학식 76]



[1073]

[1074]

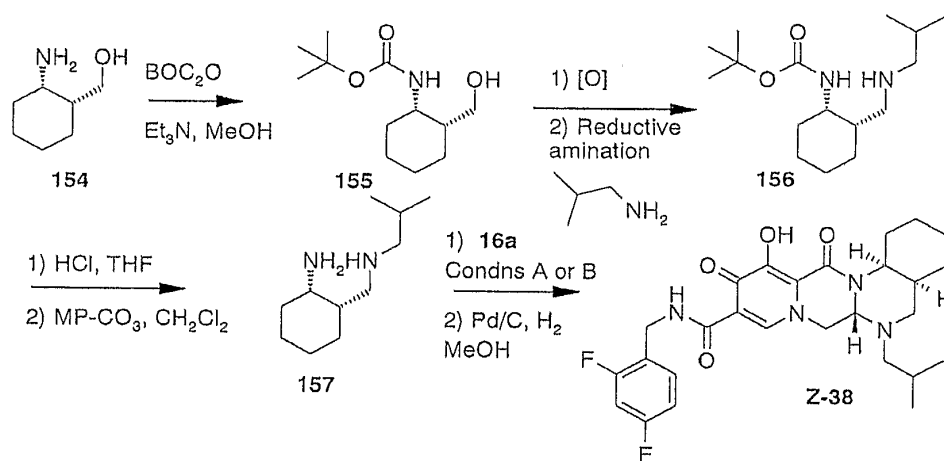
[화학식 77]



[1075]

[1076]

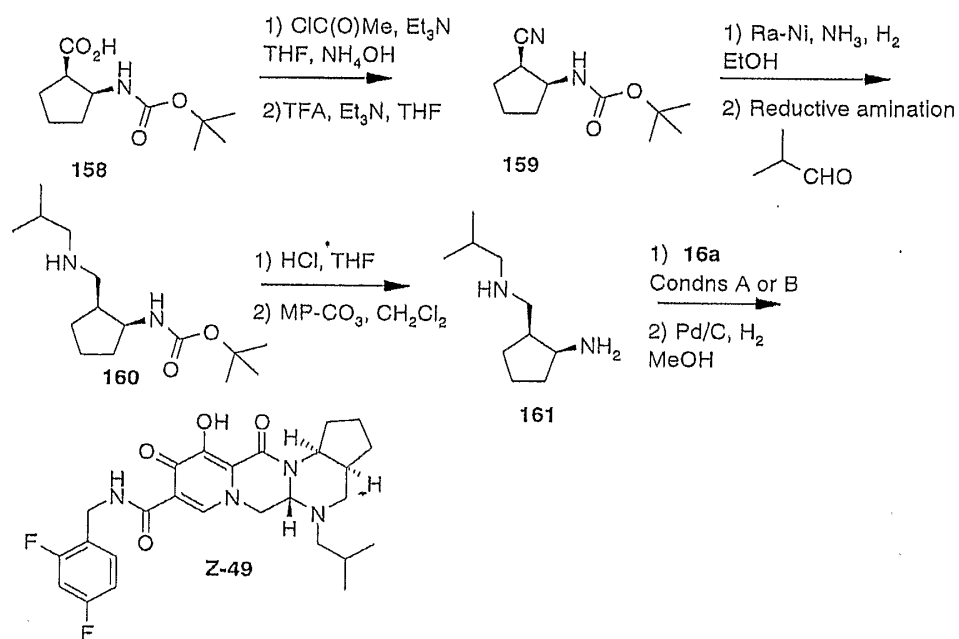
[화학식 78]



[1077]

[1078]

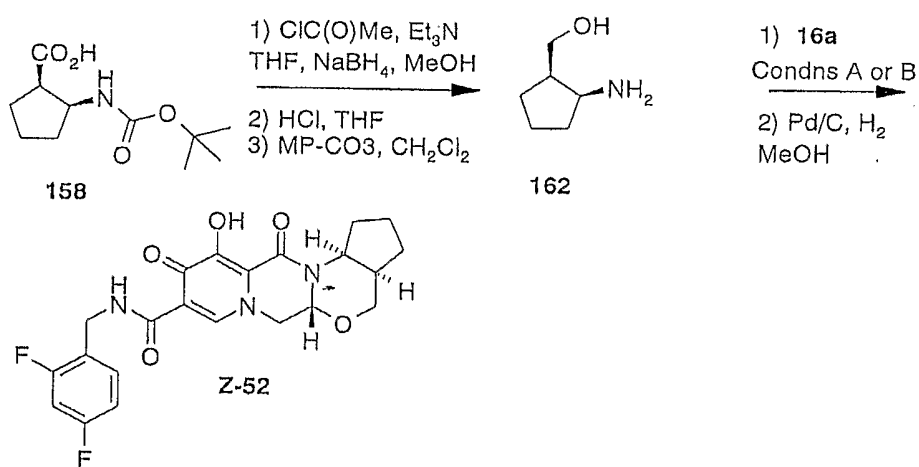
[화학식 79]



[1079]

[1080]

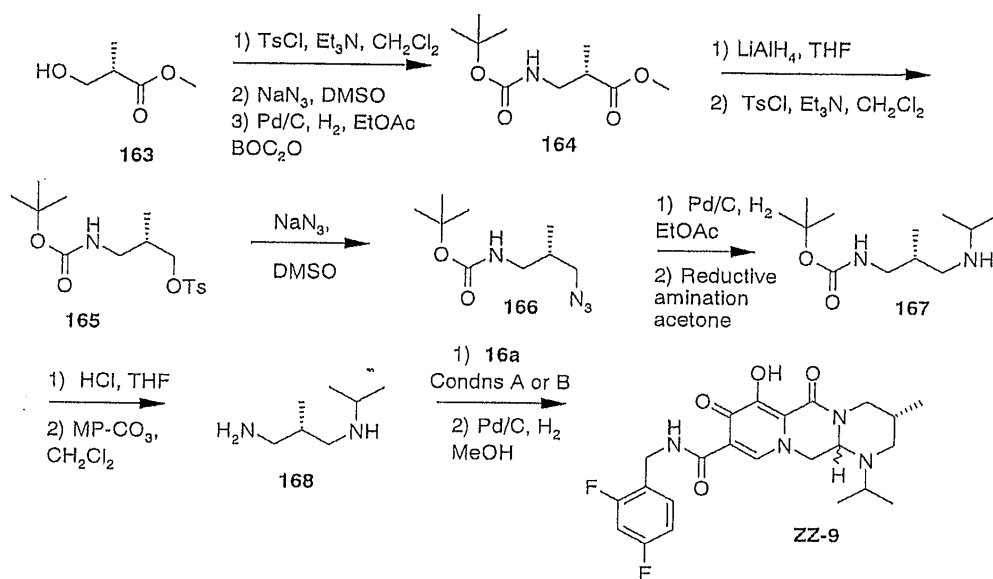
[화학식 80]



[1081]

[1082]

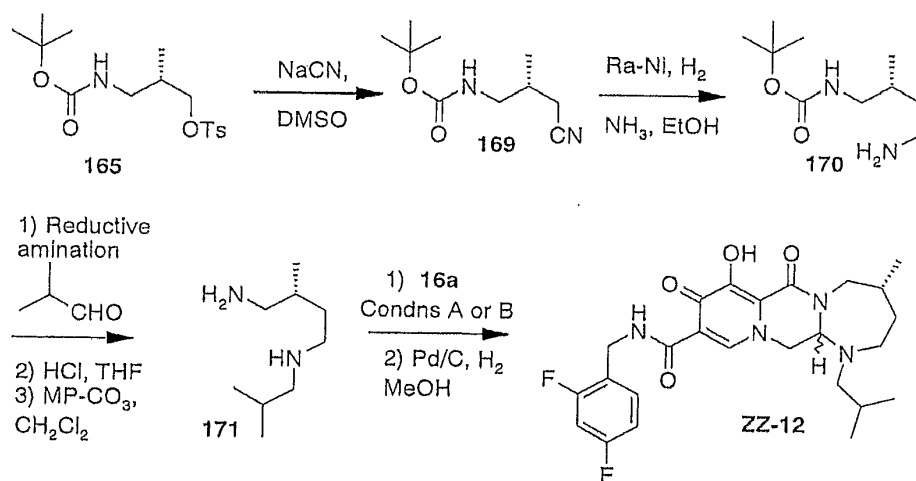
[화학식 81]



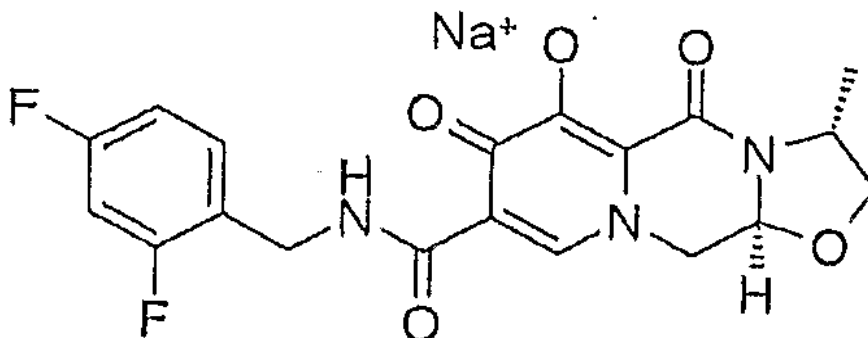
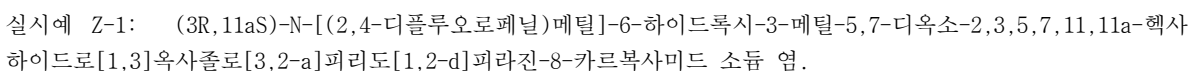
[1083]

[1084]

[화학식 82]



[1085]



(3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-메틸-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드. 디클로로에탄(20 mL) 내 16a(409 mg, 0.87 mmol)의 용액에 (2R)-2-아미노-1-프로판올(0.14 mL, 1.74 mmol) 및 10 드롭의 빙초산을 첨가하였다. 반응 용액을 2 시간 동안 환류에서 가열시켰다. 냉각하면서 셀라이트를 혼합물에 첨가하였고, 진공에서 제거된 용매를 및 물질을 실리카 젤 크로마토그래피(2% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 구배 용리)를 통해 정화시켜 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-메틸-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(396mg, 92%)를 유리로서 얻었다.

1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.41 (m, 1 H), 4.33-4.30 (m, 2 H), 3.84 (dd,  $J = 12.0, 10.0$  Hz, 1 H), 3.63 (dd,

[1092]

[1094] (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 소듐 염. 메탄올 (30 mL) 내 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-메틸-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(396mg, 0.80 mmol)의 용액에 10% Pd/C (25 mg)를 첨가시켰다. 수소를 2 시간 동안 밸런스에 의해 반응 혼합을 통해 버블시켰다. 반응 혼합물을 메탄올 및 디클로로메탄으로 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과물을 진공에서 농축시켜 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드를 핑크로 물 들어진 흰색 고체로 제공하였다(278 mg, 86%).

[1095]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.47 (m, 1 H), 10.29 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.36 (m,

[1096] 1 H), 6.82 (m, 2 H), 5.31 (dd,  $J = 9.6, 3.6$  Hz, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 4.47-4.38 (m, 3 H), 3.93 (dd,  $J$

[1097] = 12.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 1.49 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 406 (M+1).

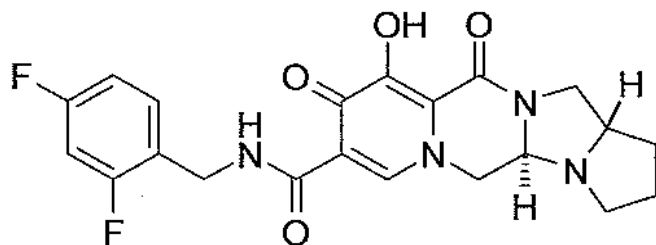
[1098] 상기 물질(278 mg, 0.66 mmol)을 메탄올(10 mL) 처리하고, 1 N 소듐 하이드록사이드 (aq)(0.66 mL, 0.66 mmol)으로 처리하였다. 결과로 얻은 현탁액을 30분 동안 상온에서 교반하였다. 에테르를 첨가하였고, 그 액체를 모아 표제 화합물의 소듐 염을 흰색 파우더(291 mg, 99%)로 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.68 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H),

5.20 (m, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.49 (m, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 3.74 (dd,  $J = 11.2, 10.4$  Hz, 1 H), 3.58

[1099] (m, 1 H), 1.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3 H).

[1100] 실시예 Z-2: (4aR,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1101]

[1102] a)

[1103] (4aR,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9,11-디옥소-10-[(페닐메틸)옥시]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드. 16a (24 mg, 0.05 mmol)의 용액, [(2S)-2-피롤리딘메틸]아민(0.1 mL) 및 2 드롭의 빙초산을 마이크로웨이브 조건 하에서 140°C에서 10 분 동안 가열하였다. 냉각하면서, 셀라이트를 혼합물에 첨가하였고, 진공에서 제거된 용매 및 물질을 실리카 젤 크로마토그래피 (2%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  구배 용리)를 통해 여과시켜 (4aR,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9,11-디옥소-10-[(페닐메틸)옥시]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(19 mg, 71%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.41 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.38-7.24 (m, 4 H), 6.80 (m, 2 H), 5.38 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 5.10 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 4.25 (dd,  $J = 12.0, 6.8$  Hz, 1 H), 4.10 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.14-3.04 (m, 2 H), 2.78 (m, 1 H), 2.11-1.58 (m, 4 H);  $\text{ES}^+$  MS: 521 ( $\text{M}+1$ ).

[1104]

[1105]

[1106]

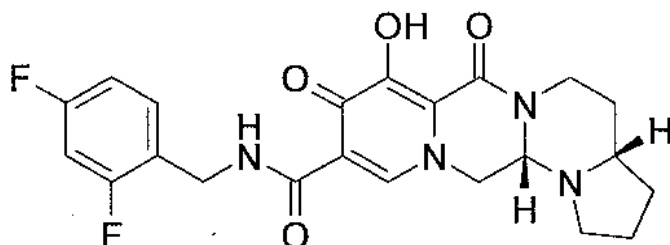
b) (4aR, 13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9, 11-디옥소-2, 3, 4a, 5, 9, 11, 13, 13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드. 메탄올 (8 mL) 내 (4aR, 13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9, 11-디옥소-10-[(페닐메틸)옥시]-2, 3, 4a, 5, 9, 11, 13, 13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (19 mg, 0.04 mmol)의 용액에 10% Pd/C (10 mg)을 첨가하였다. 수소를 2 시간 동안 밸런스에 의해 반응 혼합물을 통해 버블시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 메탄올 및 디클로로메탄으로 여과시켰다. 여과물을 진공에서 농축시켜 표제화합물 (6 mg, 38%)을 흰색 고체로서 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.73 (m, 1 H), 10.36 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 4.62 (m, 2 H), 4.50 (m, 1 H), 4.27-4.19 (m, 2 H), 3.87-3.77 (m, 2 H), 3.16-3.08 (m, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 2.11-1.65 (m, 4 H);  $\text{ES}^+$  MS: 431 ( $\text{M}+1$ ).

[1107]

[1108]

실시예 Z-3: (3aS, 13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-8-하이드록시-7,9-디옥소-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라진노[1,2-a]피롤로[1,2-c]피리미딘-10-카르복사미드.



[1109]

[1110]

a) N-BOC-(2S)-2-(하이드록시메틸)-1-피롤리딘. THF (40 mL) 내 N-BOC-L-프롤린 (4.17 g, 19.4 mmol)의 용액에  $0^\circ\text{C}$ 에서  $\text{BH}_3$ -THF (21.4 mL, 1 M THF, 21.4 mmol)을 점적 방식으로 첨가하였다. 바스를 제거하고 그 결과 용액을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 메탄올을 첨가하여 혼합물을 급냉(quick) 시켰고 용매를 진공에서 제거시켰다. 잔기를 에틸 아세테이트에서 처리하고, 소듐 바이카르보네이트 및 염수로 세척하였다. 수성 층을 두 번 에틸 아세테이트로 추출하였다. 통합 유기물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰고, 여과 및 농축시켜 N-BOC-(2S)-2-(하이드록시메틸)-1-피롤리딘 (3.82 g, 98%)을 투명 오일로서 제공하였다. 물질을 추가 정화없이 사용하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (m, 1 H), 3.62 (dd,  $J = 11.2, 3.2$  Hz, 1 H), 3.56 (dd,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 2.62 (br, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 1.85-1.72 (m, 2 H), 1.58 (m, 1 H).

[1111]

[1112]

b) N-BOC-(2S)-2-([(4-메틸페닐)설폰일]옥시)메틸)-1-피롤리딘. 디클로로메탄 (0 mL) 내 N-BOC-(2S)-2-(하이드록시메틸)-1-피롤리딘 (350 mg, 1.74 mmol)의 차가운 ( $0^\circ\text{C}$ ) 용액에 트리에틸아민 (0.29 mL, 2.08 mmol), 및 톨루엔설폰일 클로라이드 (398 mg, 2.08 mmol), N,N-디메틸아미노피리딘 (70 mg)을 첨가하였고, 그 결과로 생기는 용액을 가운뎃 바스로서 상온으로 가온시켰고, 4시간 동안 교반하였고, 물을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성 층을 소듐 바이카르보네이트로 세척하였고, 그 다음에 염수로 세척하였다. 통합된 유기물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰고, 여과시키고 농축시키고 후속적으로 플래쉬 크로마토그래피 정화를 받도록 하여 N-BOC-(2S)-2-

({[(4-메틸페닐)설폰닐]옥시}메틸)-1-피롤리딘(460 mg, 75%)을 투명 오일로서 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR exists as rotomers ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 4.08 (m, 1 H), 3.97-3.88 (m, 1

H), 3.35-3.25 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.95-1.79 (m, 4 H), 1.40 and 1.35 (s, 9 H rotomeric BOC *t*-

부틸).

c) N-BOC-(2S)-2-시아노-1-피롤리딘. N-BOC-(2S)-2-({[(4-메틸페닐)설폰닐]옥시}메틸)-1-피롤리딘(460 mg, 1.29 mmol) 및 KCN(256 mg, 3.88 mmol)의 혼합물을 6.5 시간 동안 DMSO(10 mL)에서 90°C에서 가열시켰다. 혼합물을 상온으로 냉각시켰고, EtOAc 및 물을 첨가시켰다. 유기물을 물로 두 번 세척시켰고, 그 다음에 염수로 세척시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출시켰고, 통합된 유기물을  $\text{NaSO}_4$  위에서 건조시켰고, 여과시키고, 농축시켰으며 후속적으로 플래쉬 크로마토그래피 정화를 시켜 N-BOC-(2S)-2-시아노-1-피롤리딘(179 mg, 66%)을 오일로서 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR exists as rotomers ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.99 (m, 1 H), 3.43-3.37 (m, 2 H), 2.83-2.51 (m, 2 H),

2.17-1.83 (m, 4 H), 1.46 and 1.44 (s, 9 H rotomeric BOC *t*-부틸).

d) N-BOC-(2S)-2-(2-아미노에틸)-1-피롤리딘. 무수 암모니아로 포화된 에탄올 내 NBOC-(2S)-2-시아노-1-피롤리딘(179 mg, 0.85 mmol)의 용액을 라니(Raney)-Ni(1 mL의 50% aq. 현탁물) 및 50 psi의  $\text{H}_2$ 로 밤새 처리하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰고, 그 여과물을 진공에서 농축시켰다. 잔기를 플래쉬 크로마토그래피(10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  with 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  구배 용리)에 의해 실리카 젤의 짧은 플러그를 통해 정화시켜 7V-BOC-(2S)-2-(2-아미노에틸)-1-pyrrohdmo (90 mg, 50%)을 투명 오일로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR exists as rotomers ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.88-3.77 (m, 1 H), 3.33-3.24 (m, 2 H), 2.66 (m, 2 H),

1.89-1.54 (m, 6 H), 1.40 (s, 9 H).

e) {2-[(2S)-2-피롤리딘일]에틸}아민. THF(6 mL) 내 N-BOC-(2S)-2-(2-아미노에틸)-1-피롤리딘(90 mg, 0.42 mmol)의 용액을 4 N HCl(aq)(2 mL)로 처리하였고, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 이의 HCl 염으로 제공하였다. 이 물질(40 mg)의 부분을 메탄올에서 용해시켰고, 고체 지지된 카르보네이트 수지(MP-카르보네이트, Argonaut Technologies)로 처리하여 아미노를 프리베이스(freebase) 하였다. 용액을 프리티드(fritted) 튜브를 통해 여과시켰고, 그 용매를 진공에서 조심스럽게 제거하여 {2-[(2S)-2-피롤리딘일]에틸}아민(30 mg)을 이의 프리베이스로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.06 (m, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 2.79-2.69 (m, 2 H), 1.90-1.56

(m, 6 H).

f) (3aS, 13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7,9-디옥소-8-[(페닐메틸)옥실]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피롤로[1,2-c]피리미딘-10-카르복사미드. 16a (30 mg, 0.06 mmol), {2-[(2S)-2-피롤리딘일]에틸}아민(30 mg, 0.26mmol) 및 2 드롭의 빙초산의 용액을 10 분 동안 140°C에서 마이크로웨이브 조건 하에서 가열시켰다. 냉각하자마자, 셀라이트를 혼합물에 첨가하였고, 용매를 진공에서 제거하고 그 물질을 실리카 젤 크로마토그래피 (2%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  구배 용리)를 통해 정화시켜 (3aS, 13a<5)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7,9-디옥소-8-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피롤로[1,2-c]피리미딘-10-카르복사미드(25 mg, 74%)를 필름으로 제공하였다

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.44 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.38-7.24 (m, 4 H), 6.80 (m, 2 H), 5.28-5.22 (m, 2 H), 4.67 (dd,  $J$  = 13.6, 2.8 Hz, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 4.11-4.03 (m, 2 H), 2.91 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.82-1.76 (m, 3 H), 1.52-1.38 (m, 2 H);  $\text{ES}^+$  MS: 535 ( $\text{M}+1$ ).

[1121]

[1122]

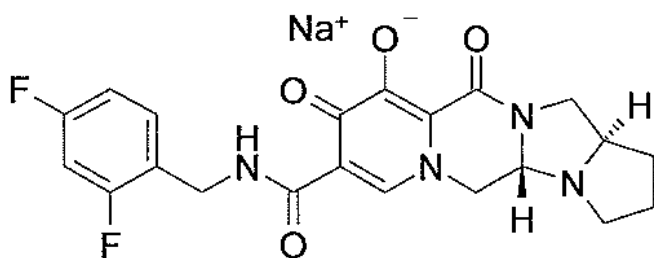
g) (3aS, 13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-8-하이드록시-7,9-디옥소-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-테카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피롤로[1,2-c]피리미딘-10-카르복사미드. 메탄올 (8 mL) 내 (3aS, 13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7,9-디옥소-8-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-테카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피롤로[1,2-c]피리미딘-10-카르복사미드 (25 mg, 0.05 mmol)의 용액에 10% Pd/C (10 mg)을 첨가하였다. 수소를 38 시간 동안 탱론에 의해 반응 혼합물을 통해 버블시켰다. 결과 혼합물을 메탄올 및 디클로로메탄로 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과물을 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (14 mg, 67%)을 흰색 고체로서 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.53 (br, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 4.71-4.58 (m, 3 H), 4.29-4.14 (m, 3 H), 2.99 (m, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 1.97-1.38 (m, 6 H);  $\text{ES}^+$  MS: 445 ( $\text{M}+1$ ).

[1123]

[1124]

실시예 Z-4: (4aS, 13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 소듐 염.



[1125]

[1126]

a) [(2R)-2-피롤리딘메틸]아민. THF (20 mL) 내 N-BOC-(2R)-2-(아미노메틸)-1-피롤리딘 (1.37 g, 6.85 mmol)의 용액에 4N HCl(aq) (8 mL)를 첨가시켰다. 결과 용액을 상온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 진공에서 제거하였고, 잔기를 메탄올 및 디클로로메탄에 MP-카르보네이트 수지로 처리하였다. 1 시간 후, 수지를 프리티드 (fritted) 튜브를 통해 여과를 통해 제거하였고, 휘발물질을 진공에서 조심스럽게 제거하여 오일로서 자유 기재 아민 (760 mg 크루드 > 100%)을 오일로서 생산하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.13 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.82-2.62 (m, 5 H), 1.88-1.30 (m, 4 H).

[1127]

[1128]

b)

[1129]

(4aS, 13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9,11-디옥소-10-[(페닐메틸)옥시]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드. 실시예 Z-2에 기재되어 있는 바와 유사한 방법으로 5 드롭 빙초산 및 1,2-디클로로에탄 (20 mL) 내 [(2R)-2-피롤리딘메틸]아민 (200 mg, 2.0 mmol) 및 16a (435 mg, 0.93 mmol)으로부터 (4aS, 13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9,11-디옥소-10-[(페닐메틸)옥시]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (321 mg, 67%)을 흰색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.41 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.55-7.24 (m, 4 H), 6.80 (m, 2 H), 5.35 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 5.13 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.38 (dd,  $J = 10.4, 3.2$  Hz, 1 H), 4.21 (dd,  $J = 12.0, 6.8$  Hz, 1 H), 4.04 (dd,  $J = 12.4, 2.8$  Hz, 1 H), 3.77 (apparent t,  $J = 11.6$  Hz, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 3.11-3.00 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.08-1.84 (m, 3 H), 1.65 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS:

521 (M+1).

c)

(4aS, 13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.

실시에 Z-2에 기재되어 있는 유사한 방법으로 메탄올 (40 mL) 내 10% Pd/C(35 mg) 및 (4aS, 13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9,11-디옥소-10-[(페닐메틸)옥시]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(518 mg, 0.99 mmol)으로부터 (4aS, 13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(430 mg, 99%)를 흰색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.73 (m, 1 H), 10.36 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H),

4.64 (m, 2 H), 4.54 (dd,  $J = 10.8, 4.0$  Hz, 1 H), 4.28-4.19 (m, 2 H), 3.90-3.79 (m, 2 H), 3.18-3.10

(m, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.14-1.92 (m, 3 H), 1.72 (m, 1 H).

d)

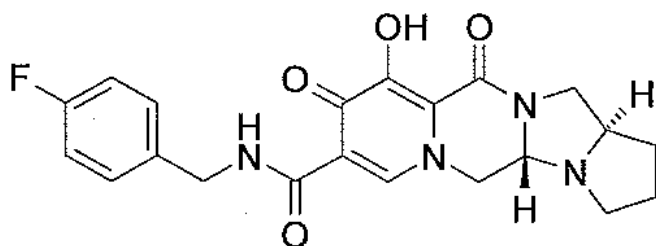
(4aS, 13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 소듐 염. 실시에 Z-1에 기재되어 있는 바와 유사한 방법으로, 20 mL of 메탄올 내 소듐 하이드록사이드(1.0 mL, 1.0 M aq, 1.0 mmol) 및 (4aS, 13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(430 mg, 1.0 mmol)로부터 흰색 고체로서 대응하는 소듐 염(425 mg, 94%)을 형성하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.85 (s, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 4.51-4.46 (m, 3 H), 4.28 (m, 1

H), 3.95 (m, 1 H), 3.84 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 2.84 (m, 1H), 1.90

(m, 2 H), 1.73 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H).  $\text{ES}^+$  MS: 431 (M+1).

실시에 Z-5: (4aS, 13aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1141]

[1142]

표제 화합물을 두 단계로 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 만들었다. 16(60 mg, 0.13 mmol) 및 [(2R)-2-피롤리딘메틸]아민(100 mg, 1.0 mmol)을 아세트산과 디클로로메탄 (2 ml)에서 반응시켜 (4S, 13a7i')-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11-디옥소-10-[(페닐메틸)옥시]-2,3,4,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-carboxamido (60 mg, 91%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 바와 같이 두 단계로 수화시켜 (4aS, 13aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(21 mg, 42%)를 흰 색 고체로 제공하였다.

[1143]

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 11.72 (m, 1 H), 1.37 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 6.97 (m, 2 H), 4.57 (m, 2 H),

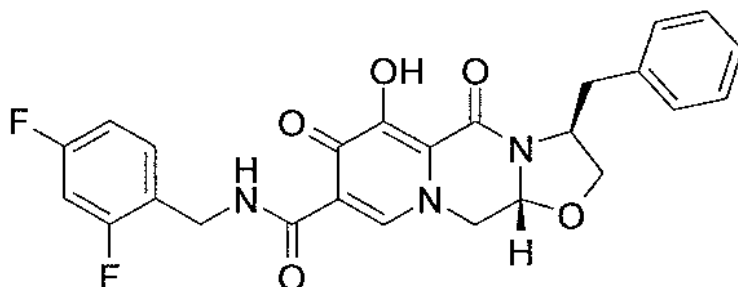
4.52 (m, 1 H), 4.24-4.19 (m, 2 H), 3.87-3.76 (m, 2 H), 3.14-3.07 (m, 2 H), 2.82 (m, 1 H),

2.11-1.89 (m, 3 H), 1.68 (m, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 413 (M+1).

[1144]

[1145]

실시예 Z-6: (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-3-(페닐메틸)-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



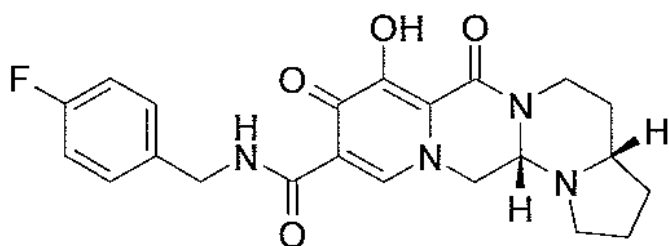
[1146]

[1147]

표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 만들었다. 16a(37 mg, 0.08 mmol) 및 (2S)-2-아미노-3-페닐-1-프로판올(35 mg, 0.24 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-5,7-디옥소-3-(페닐메틸)-6-[(페닐메틸)옥소]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(41 mg, 91%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 바와 같이 두 단계로 수화시켜 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-3-(페닐메틸)-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(25 mg, 75%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.47 (br, 1 H), 10.28 (m, 1 H), 8.35 (m, 1 H), 7.37-7.26 (m, 4 H), 7.18 (m, 2 H), 6.79 (m, 2 H), 5.03 (m, 1 H), 4.64-4.61 (m, 3 H), 4.40 (m, 1 H), 4.23 (apparent t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 3.96 (dd,  $J = 8.8, 6.4$  Hz, 1 H), 3.88 (apparent t,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 3.37 (dd,  $J = 13.6, 3.2$  Hz, 1 H), 2.99 (dd,  $J = 13.2, 8.8$  Hz, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 482 (M+1).

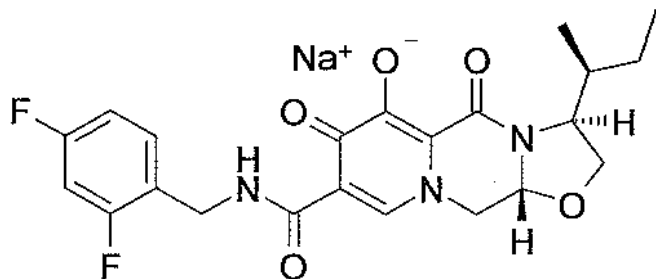
실시예 Z-7: (3aS, 13aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-8-하이드록시-7,9-디옥소-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-테카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피롤로[1,2-c]피리미딘-10-카르복사미드.



표제 화합물을 실시예 Z-2에서 기재하고 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 만들었다. 16(84 mg, 0.13 mmol) 및 {2-[(2S)-2-피롤리딘]에틸}아민 (150 mg, 1.3 mmol)을 아세트산과 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (3aS, 13aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7,9-디옥소-8-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-테카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피롤로[1,2-d]피리미딘-10-카르복사미드(86 mg, 90%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에서 기재한 바와 같이 두 단계로 수화시켜 (3aS, 13aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-8-하이드록시-7,9-디옥소-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-테카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피롤로[1,2-d]피리미딘-10-카르복사미드(63 mg, 88%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10.45 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 6.94 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 4.63 (m, 1 H), 4.58-4.48 (m, 2 H), 4.33 (dd,  $J = 13.6, 3.6$  Hz, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.85 (td,  $J = 13.2, 3.2$  Hz, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.83-1.75 (m, 3 H), 1.54-1.35 (m, 2 H);  $\text{ES}^+$  MS: 427 (M+1).

실시예 Z-8: (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[(1S)-1-메틸프로필]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 소듐 염.



표제 화합물을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 만들었다. 16a(437 mg, 0.89 mmol) 및 L-이소류시놀(259 mg, 2.21 mmol)를 아세트산과 1,2-디클로로에탄(40 mL)에서 반응시켜 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(1S)-1-메틸프로필]-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-

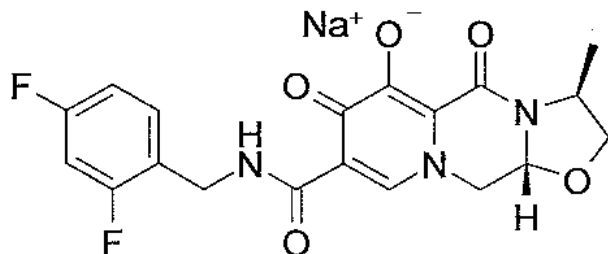
2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(426 mg, 90%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-1에서 기재된 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[(1S)-1-메틸프로필]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(376 mg, 99%)를 거친 흰 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.43 (br, 1 H), 10.27 (br, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.26 (dd,  $J = 9.6, 4.0$  Hz, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.42-4.35 (m, 2 H), 4.19 (dd,  $J = 8.8, 7.2$  Hz, 1 H), 4.01 (dd,  $J = 8.8, 5.6$  Hz, 1 H), 3.86 (dd,  $J = 12.0, 10.0$  Hz, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.40 (m, 1 H), 1.15 (m, 1 H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 448 (M+1).

이 물질(360 mg, 0.81 mmol)을 실시예 Z-1에서 기재된 바와 같이 에탄올(15 mL)에서 소듐 하이드록사이드 (0.81 mL, 1.0 M, 0.81 mmol)로 처리시켜 이의 대응한 소듐 염(384 mg, 99%)을 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.82 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 4.47 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 4.31 (m, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.84 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 1.36 (m, 1 H), 1.04 (m, 1 H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.80 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 448 (M+1).

실시예 Z-9: (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 소듐 염.



표제화합물을 실시예 Z-1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 만들었다. 16a(510 mg, 1.08 mmol) 및 (2S)-2-아미노-1-프로판올(0.17 mL, 2.17 mmol)을 아세트산으로 1,2-디클로로에탄 (20 mL)에서 반응시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-메틸-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(500 mg, 93%)을 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-1에 기재된 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (3S,11aR)-7N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(386 mg, 94%)를 얻은 빛깔 흰색 고체로서 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.46 (m, 1 H), 10.28 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 5.30 (dd,  $J = 10.0, 4.0$  Hz, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.48-4.37 (m, 3 H), 3.91 (dd,  $J = 12.0, 10.0$  Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 1.48 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 406 (M+1).

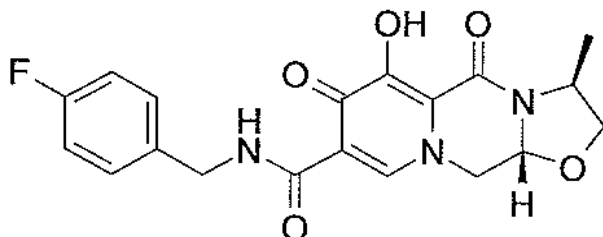
이 물질(385 mg, 0.95 mmol)을 실시예 Z-1에서 기재되어 있는 바와 같이 에탄올에서 소듐 하이드록사이드(0.95 mL, 1.0 M, 0.95 mmol)로 처리하여 흰색 고체로서 이의 상응하는 소듐 염(381 mg, 94%)을 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.66 (m, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H),

5.19 (m, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 4.48 (m, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 1.24 (d,

$J = 5.6$  Hz, 3 H).

실시에 Z-10: (3S, 11aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



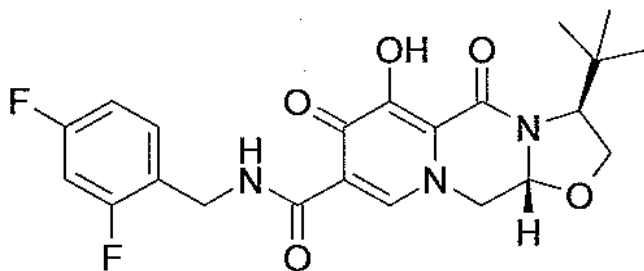
표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 만들었다. 16(100 mg, 0.22 mmol) 및 (2S)-2-아미노-1-프로판올(0.10 mL, 1.28 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄 (2 mL)에서 반응시켜 (3S, 11aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(100 mg, 95%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에서 기재되어 있는 바와 같이 두 단계로 수화시켜 (3S, 11aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(80 mg, 99%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.43 (br, 1 H), 10.28 (br, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 6.97 (m, 2 H),

5.29 (m, 1 H), 4.55-4.38 (m, 5 H), 3.89 (apparent t,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 1.45 (d,  $J =$

5.6 Hz, 3 H); ES<sup>+</sup> MS: 386 (M-1).

실시에 Z-11: (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1,1-디메틸에틸)-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드



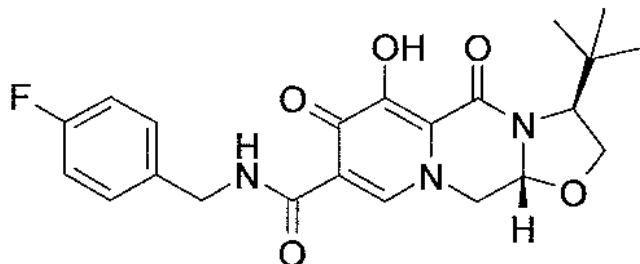
표제 화합물을 실시예 Z-2에서 기재되어 있는 바와 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 만들었다. 16a(41 mg, 0.09 mmol) 및 프리베이스드(freebased) L-3차-류시놀(59 mg, 0.50 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄 (2 mL)에서 반응시켜 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1,1-디메틸에틸)-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(40 mg, 86%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에서 기재한 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1,1-디메틸에틸)-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(33mg, 99%)를 얻은 흰색 고체로서 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.29 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.43 (m, 1 H),

4.62 (m, 2 H), 4.36 (m, 2 H), 4.21 (m, 1 H), 3.99 (, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 1.03 (s, 9 H);  $\text{ES}^+$  MS:

448 (M+1).

실시예 Z-12: (3S,11aR)-3-(1,1-디메틸에틸)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



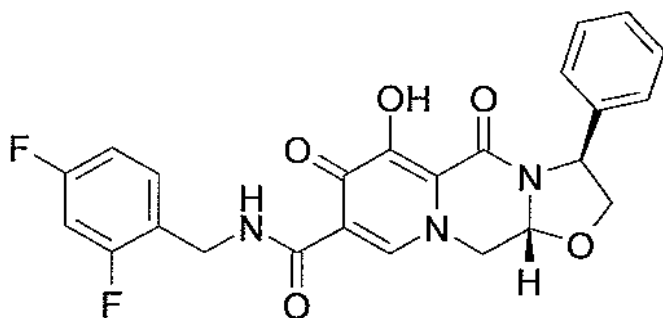
표제 화합물 실시예 Z-2에서 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 만들었다. 16(41 mg, 0.09 mmol) 및 프리베이스된 L-3차-류시놀(59 mg, 0.50 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄 (2 mL)에서 반응시켜 (3S,11aR)-3-(1,1-디메틸에틸)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥실]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(40 mg, 85%). 이 물질을 실시예 Z-2에서 기재되어 있는 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (3S,11aR)-3-(1,1-디메틸에틸)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(32 mg, 97%)를 얻은 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.15 (br, 1 H), 10.32 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 6.98 (m, 2 H),

5.43 (m, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 4.36 (m, 2 H), 4.21 (m, 1 H), 3.99 (, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 1.02 (s, 9

H);  $\text{ES}^+$  MS: 430 (M+1).

실시예 Z-13: (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-3-페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 만들었다. 16a(33 mg, 0.07 mmol) 및 L-페닐글리시놀(19 mg, 0.14 mmol)을 아세트산과 디클로로메탄 (2 mL)에서 반응시켜 (3S,11aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-5,7-디옥소-3-페닐-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(37 mg, 95%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에서 기재된 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-3-페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(33 mg, 99%)를

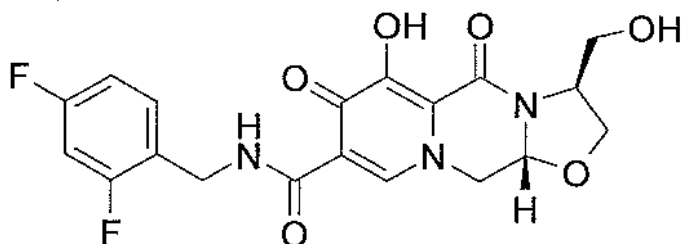
열은 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.23 (br, 1 H), 10.27 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.43-7.32 (m, 6 H), 6.80 (m, 2 H),

5.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 5.37 (apparent t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 4.67-4.62 (m, 3 H), 4.54 (d,  $J = 10.4$

Hz, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 468 (M+1).

실시에 Z-14: (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.

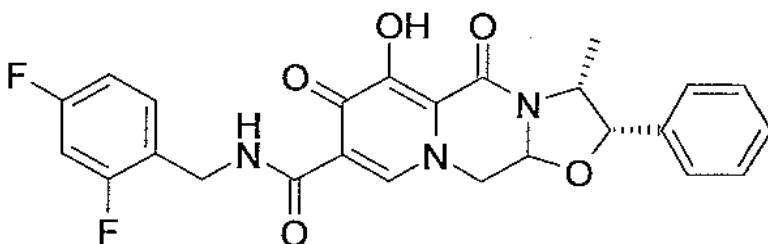


표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 만들었다. 16a(50 mg, 0.10 mmol) 및 (2R)-2-아미노-3-[(페닐메틸)옥시]-1-프로판올(0.3 mL)을 아세트산으로 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-3-[(페닐메틸)옥실메틸]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(61 mg, 99%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에서 기재되어 있는 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(37 mg, 87%)를 얻은 흰색 고체로 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H),

4.56 (s, 2 H), 4.42-4.36 (m, 3 H), 4.17-4.11 (m, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.62 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H).

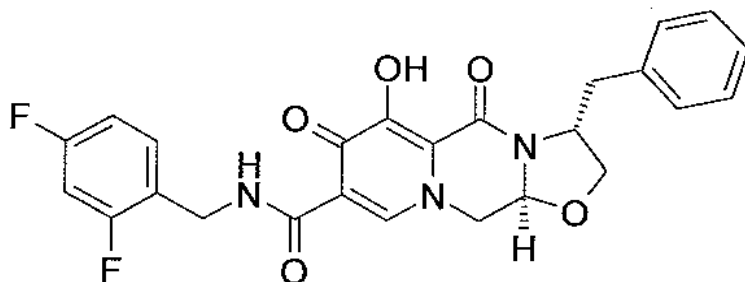
실시에 Z-15: (2S,3R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2-페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



표제 화합물을 실시예 Z-2에서 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(25 mg, 0.05 mmol) 및 (1S,2R)-(+)-노르에페드린(0.1 mL)을 아세트산으로 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (2S,3R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-메틸-5,7-디옥소-2-페닐-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(30 mg, 99%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에서 기재된 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (2S, 3R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2-페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(25 mg, 91%)를 흰색 고체로 제공하였다. 이 물질은 단일 부분입체이성질체(>6:1 부분입체이성질체 비, 그러나 아미날(aminal) 중심에서 비 확정적 상대적 입체화학).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10.28 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.10-7.30 (m, 6 H), 6.78 (m, 2 H), 5.70 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 5.36 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.61 (m, 2 H), 4.47 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1 H), 4.00 (apparent t,  $J$  = 10.4 Hz, 1 H), 0.94 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 482 ( $\text{M}+1$ ).

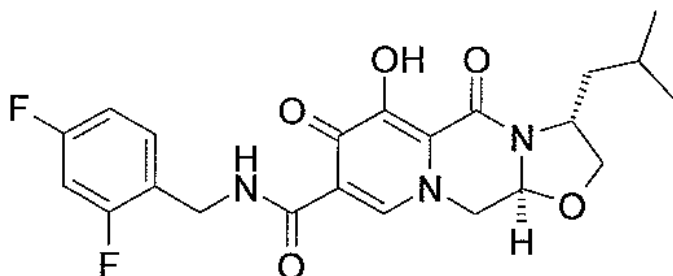
실시예 Z-16: (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-3-(페닐메틸)-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드



표제 화합물을 실시예 Z-2에서 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(34 mg, 0.07 mmol) 및 (2R)-2-아미노-3-페닐-1-프로판올(D-페닐알라닌)(50 mg, 0.33 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-5,7-디옥소-3-(페닐메틸)-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(29 mg, 70%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에서 기재된 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-3-(페닐메틸)-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(24 mg, 98%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.46 (br, 1 H), 10.27 (m, 1 H), 8.33 (m, 1 H), 7.32-7.16 (m, 6 H), 6.78 (m, 2 H), 5.02 (m, 1 H), 4.61 (m, 3 H), 4.39 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 2.97 (dd,  $J$  = 13.2 8.8 Hz, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 482 ( $\text{M}+1$ ).

실시예 Z-17: (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(2-메틸프로필)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.

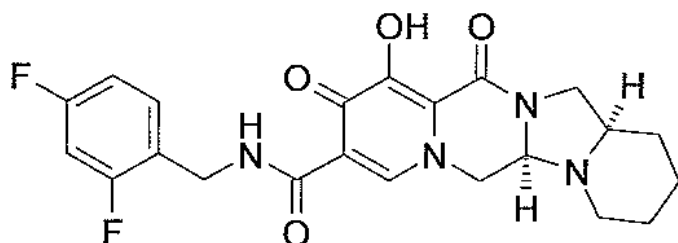


표제 화합물을 실시예 Z-2에서 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(32 mg, 0.07 mmol) 및 (2R)-2-아미노-4-메틸-1-펜탄올(0.1 mL)을 아세트산으로 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(2-메틸프로필)-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(43 mg, 99%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계에서 수화시켜 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하

이드록시-3-(2-메틸프로필)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-d]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(32 mg, 90%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.47 (br, 1 H), 10.29 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 5.31 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.44 (m, 2 H), 4.37 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.84 (dd,  $J = 8.0, 5.6$  Hz, 1 H), 2.04 (m, 1 H), 1.62 (m, 1 H), 1.41 (m, 1 H), 1.00 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3 H), 0.99 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 448 (M+1).

실시예 Z-18: (5aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-데카하이드로피리도[1,2-a]피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카르복사미드.



a) 1,1-디메틸에틸(2R)-2-(아미노카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트. THF (20 mL) 내 fe/iS-1-iU1, 1-디메틸에틸(2R)-2-(아미노카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트(1.0 g, 4.36 mmol)의 차가운(0°C) 용액에 트리에틸아민 (0.60 mL, 4.36 mmol)를 첨가하였고, 후속적으로 메틸 클로로포름 (0.34 mL, 4.36 mmol)의 느린 첨가를 하였다. 몇 분 후, 현탁액을 형성하였다. 이 혼합물에 농축된 NI-LiOH(1.5 mL)를 첨가하였고, 그 용액을 상온으로 바스가 세워지면서 가온시켰고 총 4 시간 동안 교반시켰다. 그 혼합물을 진공에서 농축시켰고, 잔기를 EtOAc로 처리하였다. 유기 층을 시트르산, 바이카드(bicard) 및 염수로 세척하였고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰다. 여과 및 농축은 1,1-디메틸에틸(2R)-2-(아미노카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트(3.0 g, 99%)를 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03 (br, 1 H), 5.45 (br, 1 H), 4.77 (br, 1 H), 4.06 (br, 1 H), 2.82 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 1.67-1.43 (m, 13 H).

b) 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-시아노-1-피페리딘카르복실레이트. THF (10 mL) 내 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-(아미노카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트(269 mg, 1.17 mmol)의 차가운(0°C) 용액에 트리에틸아민(0.33 mL, 2.34 mmol)을 첨가하였고, 그 다음에 트리플루오로아세트산 무수물(0.17 mL, 1.17 mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 1 시간 동안 0°C에서 교반시켰고, 진공에서 농축시켰다. 잔기를 EtOAc에서 처리하였고, 계속적으로 소듐 바이카르보네이트, 0.5 N HCl 및 염수로 세척하였다. 그 유기물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰고, 여과 및 농축시켜 1,1-디메틸에틸(2R)-2-시아노-1-피페리딘카르복실레이트(255 mg, 99%)를 결정성 고체로서 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.23 (br, 1 H), 4.05 (br, 1 H), 2.93 (br, 1 H), 1.93-1.39 (m, 6 H), 1.46 (s, 9 H).

c) 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-(아미노메틸)-1-피페리딘카르복실레이트. 1,1-디메틸에틸(2R)-2-시아노-1-피페리딘카르복실레이트(255 mg, 1.19 mmol)의 암모니아 포화된 에탄올 용액을 실시예 Z-3에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 라니(Raney-Ni)로 환원시켜 실리카의 짧은 플러그를 통한 여과 후 1,1-디메틸에틸(2R)-2-(아미노메틸)-1-피페리딘카르복실레이트(236 mg, 91%)를 오일로서 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.15 (br, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.75-2.69 (m, 2 H),

2.23-2.08 (m, 3 H), 1.59-1.55 (m, 3 H), 1.43 (s, 9 H).

[1204]

[1205]

d) [(2R)-2-피페리딘메틸]아민 비스 HCl 염. THF(10 mL) 내 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-(아미노메틸)-1-피페리딘카복실레이트(236 mg, 1.08 mmol)의 용액을 실시예 Z-3에 기재되어 있는 바와 같이 4 NHC1(3 mL)로 처리하여 [(2R)-2-피페리딘메틸]아민의 비스 HCl 염을 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.67 (br, 1 H), 9.48 (br, 1 H), 8.48 (br, 2 H), 3.70 (br, 2 H), 3.20 (m, 1 H),

3.04 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 1.89-1.41 (m, 6 H).

[1206]

[1207]

e) (5aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-테카하이드로피리도[1,2-a]피리도[r,2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카복사미드.

[1208]

표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(50 mg, 0.11 mmol) 및 [(2R)-2-피페리딘메틸]아미노 (150 mg, 1.31 mmol)(실시예 Z-3에 기재되어 있는 카르보네이트 수지를 사용하여 프리베이스)를 디클로로메탄(2 mL)에서 아세트산과 반응하여 (5aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10,12-디옥소-11-[(페닐메틸)옥실]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-테카하이드로피리도[1,2a]피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카복사미드(50 mg, 88%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 제 2 단계로 수화시켜 (5aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-테카하이드로피리도[1,2-a]피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카복사미드(11 mg, 44%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.46 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H),

4.64-4.52 (m, 3 H), 4.14 (dd,  $J=10.4, 2.8$  Hz, 1 H), 3.91-3.82 (m, 2 H), 3.19 (apparent t,  $J=10.8$

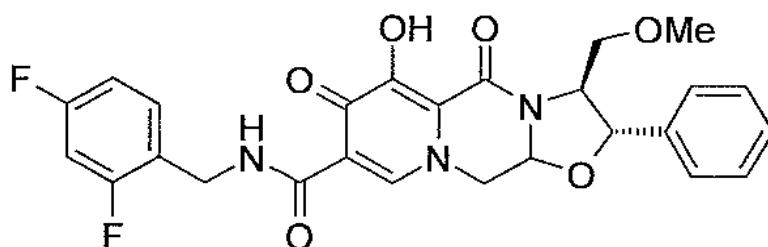
Hz, 1 H), 3.08 (d,  $J=10.4$  Hz, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.99-1.30 m, 6 H);  $\text{ES}^+$  MS:

445 (M+1).

[1209]

[1210]

실시예 Z-19: (2S,3S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[(메틸옥시)메틸]-5,7-디옥소-2-페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카복사미드.



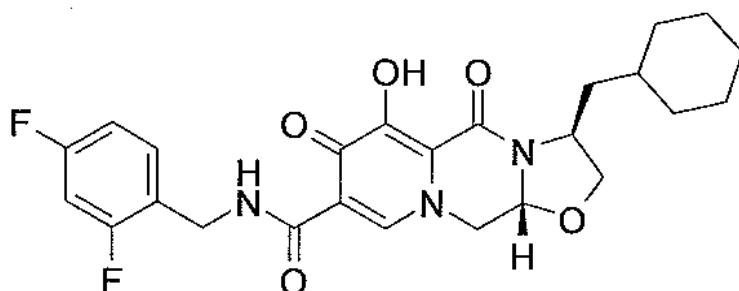
[1211]

[1212]

표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(36 mg, 0.07 mmol) 및 (2R)-2-아미노-4-메틸-3-펜탄올 (0.1 mL)을 디클로로메탄(2 mL)에서 아세트산으로 반응시켜 (2S,3S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(메틸옥시)메틸]-5,7-디옥소-2-페닐-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카복사미드를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것 같이 제 2 단계로 수화시켜 (2S,3S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[(메틸옥시)메틸]-5,7-디옥소-2-페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카복사미드(25 mg, 두 단계에서 64%)를 흰색 고체로 제공하였다. 이 물질은 단일 부분입체이성질체(>6:1 부분입체이성질체비 그러나 아미날 중심에서 비확정적인 상대적 입체화학)이다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.48 (br, 1 H), 10.30 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.39-7.24 (m, 6 H), 6.78 (m, 2 H), 5.46 (dd,  $J = 10.0, 3.6$  Hz, 1 H), 5.33 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.54 (dd,  $J = 12.4, 4.0$  Hz, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 4.12 (dd,  $J = 10.4, 3.2$  Hz, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 3.55 (dd,  $J = 10.4, 1.6$  Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 512 ( $\text{M}+1$ ).

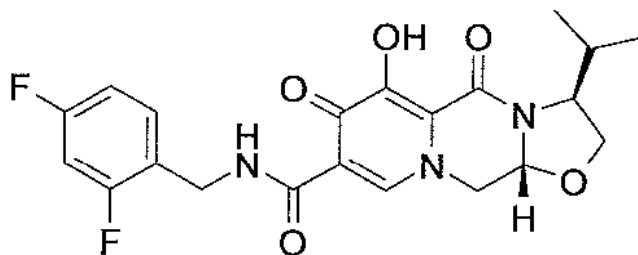
실시예 Z-20: (3S, 11aR)-3-(사이클로헥실메틸)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(36 mg, 0.08 mmol) 및 (2S)-2-아미노-3-사이클로헥실-1-프로판올(30 mg, 0.19 mmol)을 디클로로메탄(2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (3S, 11aR)-3-(사이클로헥실메틸)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(27 mg, 61%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (3S, 11aR)-3-(사이클로헥실메틸)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(25 mg, 99%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.48 (br, 1 H), 10.28 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 5.29 (m, 1 H), 4.61 (m, 2 H), 4.47-4.33 (m, 3 H), 3.87-3.81 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.75-1.64 (m, 6 H), 1.39 (m, 1 H), 1.25-1.14 (m, 3 H), 1.02-0.97 (m, 2 H);  $\text{ES}^+$  MS: 488 ( $\text{M}+1$ ).

실시예 Z-21: (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(1-메틸에틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



\*

[1220]

표제 화합물을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(42 mg, 0.09 mmol) 및 (2S)-2-아미노-3-메틸-1-부탄올(0.1 mL)을 1,2-디클로로에탄(8 mL)에서 아세트산으로 반응시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸에틸)-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(40 mg, 86%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-1에 기재된 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(1-메틸에틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(34 mg, 99%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.29 (br, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.29 (d,  $J = 6.4$

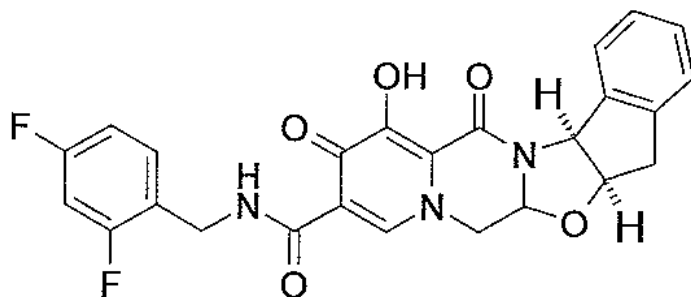
Hz, 1 H), 4.61 (m, 2 H), 4.44 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 4.02 (dd,  $J = 8.4$ ,

5.2 Hz, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 0.97 (m, 6 H);  $\text{ES}^+$  MS: 434 (M+1).

[1221]

[1222]

실시예 Z-22: (5aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-5a,6a,7,11,13,14a-헥사하이드로-5H-인데노[1',2':4,5][1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-10-카르복사미드.



[1223]

[1224]

표제 화합물을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (42 mg, 0.09 mmol) 및 (1S,2R)-1-아미노-2,3-디하이드로-1H-인덴-2-올(100 mg, 0.67 mmol)을 1,2-디클로로에탄(5 mL)에서 아세트산으로 반응시켜 (5aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐에틸)옥시]-5a,6a,7,11,13,14a-헥사하이드로-5H-인데노[1',2':4,5][1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-10-카르복사미드(55 mg, 99%)를 제공하였다. 이 물질을 Z-1에 기재되어 있는 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (5aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-5a,6a,7,11,13,14a-헥사하이드로-5H-인데노[1',2':4,5][1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-10-카르복사미드(45 mg, 97%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.28 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.69 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.34-7.19 (m, 4 H),

6.78 (m, 2 H), 5.96 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 5.32 (m, 1 H), 5.22 (m, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.45 (d,  $J =$

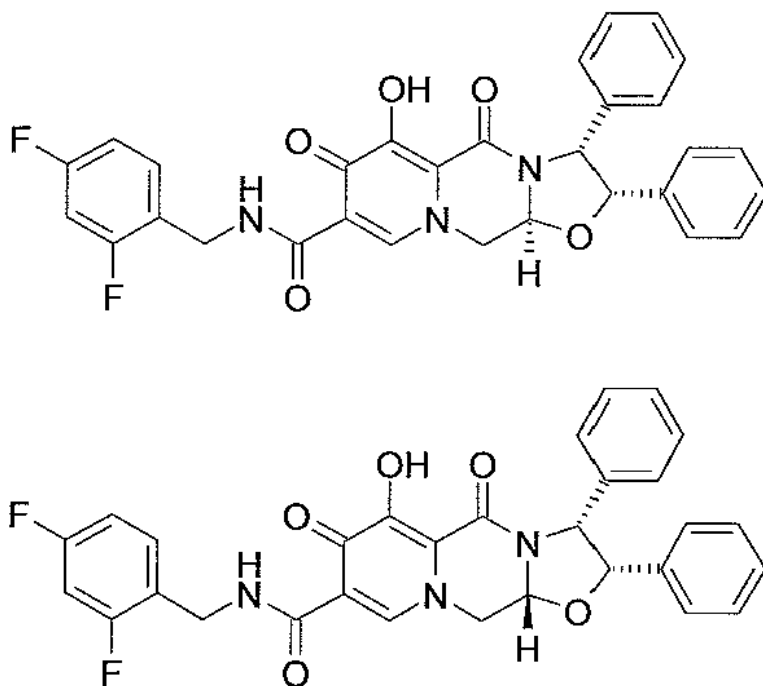
9.2 Hz, 1 H), 3.96 (apparent t,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 3.40 (dd,  $J = 18.0, 6.8$  Hz, 1 H), 3.24 (d,  $J = 17.6$

Hz, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 480 (M+1).

[1225]

[1226]

실시예 Z-23 & Z-24: (2S,3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3-디페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 & (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3-디페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1227]

[1228]

표제 화합물을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(40 mg, 0.09 mmol) 및 (1S,2R)-2-아미노-1,2-디페닐에탄올(50 mg, 0.23 mmol)을 아세트산으로 1,2-디클로로에탄(5 mL)에서 반응시켜 (2S,3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-5,7-디옥소-2,3-디페닐-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(34 mg, 63%) 및 (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-5,7-디옥소-2,3-디페닐-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(13 mg, 24%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 제 2 단계로 수화시켜 (2S,3R,11a,S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3-디페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(실시예 Z-23, 20 mg, 99%)를 흰색 고체로 그리고 (2S,3R,11a,O)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3-디페닐-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(실시예 Z-24, 10 mg, 89%)를 흰색 고체로 각각 제공하였다.

[1229]

예를 들어 Z-23:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.29 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H),

7.11-6.95 (m, 11 H), 6.16 (dd,  $J$  = 10.4, 3.6 Hz, 1 H), 5.71 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 4.54 (m, 2 H),

[1230]

4.38 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 544 (M+1).

[1231]

[1232]

실시예 Z-24:

[1233]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.64

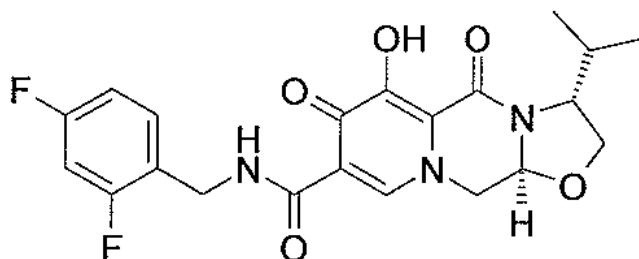
(br, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.01-6.90 (m, 10 H), 6.80 (m, 2 H), 5.56 (m,

2 H), 5.42 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.49 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 544 (M+1).

[1234]

[1235]

실시예 Z-25: (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(1-메틸에틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1236]

[1237]

표제 화합물을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(40 mg, 0.09 mmol) 및 (2R)-2-아미노-3-메틸-1-부탄올 (0.1 mL)을 1,2-디클로로에탄 (8 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1-메틸에틸)-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(41 mg, 92%). 이 물질을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 제 2 단계로 수화시켜 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(1-메틸에틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(32 mg, 94%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.42 (br, 1 H), 10.27 (br, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H),

5.28 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.42 (m, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 4.01 (dd,  $J =$

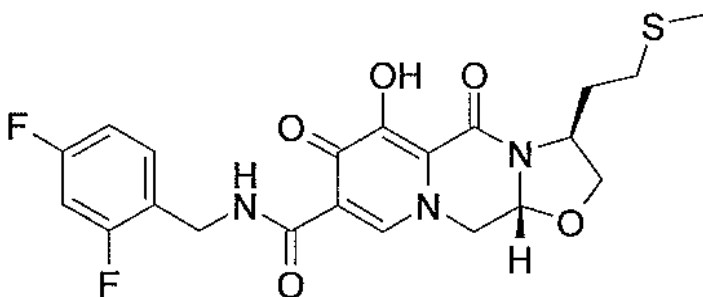
8.8, 5.2 Hz, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H);

$\text{ES}^+$  MS: 434 ( $\text{M}+1$ ).

[1238]

[1239]

실시예 Z-26 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[2-(메틸티오)에틸]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1240]

[1241]

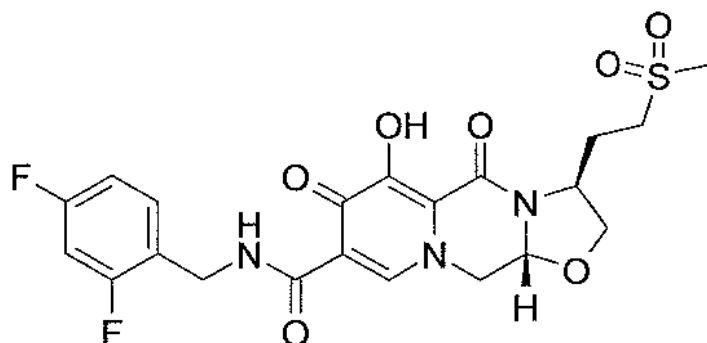
표제 화합물을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(43 mg, 0.09 mmol) 및 (2S)-2-아미노-4-(메틸티오)-1-부탄올(0.1 mL)을 1,2-디클로로에탄(5 mL) 내 아세트산과 반응시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[2-(메틸티오)에틸]-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(41 mg, 81%)를 제공하였다. 이 물질을 디클로로메탄 (3 mL)에서 6 시간 이상 상온으로 0℃에서 트리플루오로아세트산(1 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 역상 프리퍼티브 HPLC(preparative HPLC) 정제를 받게 하여 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[2-(메틸티오)에틸]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(12 mg, 72%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.35 (br, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.32 (m, 1 H), 4.62-4.53 (m, 3 H), 4.43-4.39 (m, 2 H), 3.91-3.87 (m, 2 H), 2.63-2.53 (m, 2 H), 2.39 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.89 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 466 (M+1).

[1242]

[1243]

실시예 Z-27 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[2-(메틸설포닐)에틸]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1244]

[1245]

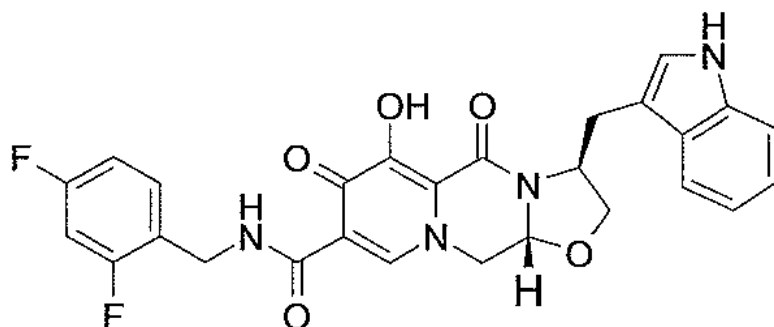
디클로로메탄(5 mL) 내 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[2-(메틸티오)에틸]-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(20 mg, 0.04 mmol)의 용액에  $0^\circ\text{C}$ 에서 m-CPBA(20 mg, 70%, 0.082 mmol)을 첨가하였다. 그 결과로 얻은 용액을 데워지 바스로서 가온되도록하고 총 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq})$  및 소듐 바이카르보네이트에 의해 급냉(quench)시켰다. 층을 분리하고 유기층을 염수로 세척하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였고, 통합된 유기물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰다. 여과 및 농축을 하여 [(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11, 11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(26 mg, 99%)를 흰색 고체로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 제 2 단계로 수화시켜 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[2-(메틸설포닐)에틸]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(22 mg, 99%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.00 (br, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 6.81 (m, 2 H), 5.42 (m, 1 H), 4.62 (m, 3 H), 4.41 (m, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 3.31 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 498 (M+1).

[1246]

[1247]

실시예 Z-28: (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(1H-인돌-3-일메틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1248]

[1249]

표제 화합물을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(43 mg, 0.09 mmol) 및 (2S)-2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)-1-프로판올(100 mg, 0.52 mmol)을 아세트산으로 1,2-디클로로에탄 (5 mL)에서 반응시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-(1H-인돌-3-일메틸)-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(36 mg, 64%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-1에 기재되어 있는 제 2 단계로 수화시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-(1H-인돌-3-일메틸)-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드(29 mg, 95%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10.34 (m, 1 H), 8.98 (br, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H),

7.32 (m, 2 H), 7.15-7.01 (m, 3 H), 6.78 (m, 2 H), 4.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 4.71 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1

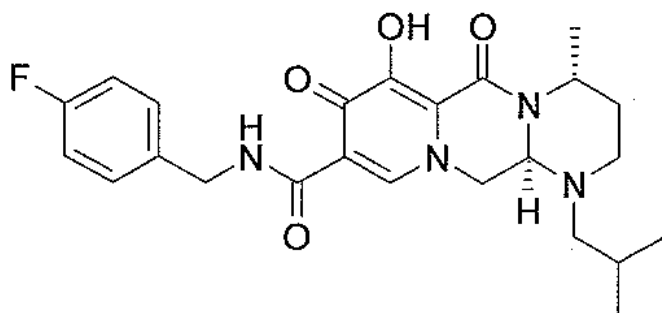
H), 4.59 (m, 2 H), 4.35 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.40 (dd,

$J = 13.6, 11.6$  Hz, 1 H), 3.18 (dd,  $J = 14.0, 8.4$  Hz, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 521 ( $\text{M}+1$ ).

[1250]

[1251]

실시예 Z-29: (4R,12aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라진노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1252]

[1253]

a) (2R)-2-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)프로필 메탄설포네이트. 질소 대기 하 및  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각된  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 내 1,1-디메틸에틸[(1R)-2-하이드록시-1-메틸에틸]카르바메이트(5.00 g, 28.5 mmol) 및 트리ethyl아민(5.92 mL, 42.9 mmol)의 교반된 용액에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL)에서 점적 방식으로 메탄설포닐 클로라이드(2.43 mL, 31.5 mmol)의 용액을 첨가시켰다. 교반을 20분 동안  $0^\circ\text{C}$ 에서 계속하였고, 그 후 반응을 TLC 분석(1:1 헥산/EtOAc)에 의해 완성을 확인하였다. 용액을 물에 부었고 그 층을 분리하였다. 유기 상을 0.1 N HCl로 세척하였고, 그 다음에 5%  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하였고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰고, 여과시키고 농축시켜 (2R)-2-({[(1,1-d)메틸에틸]옥시]카르보닐}아미노)프로필 메탄설포네이트(7.08 g, 98%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 3.03 (s, 3H), 3.97 (m, 1H),

4.15 (dd,  $J = 4.2, 9.8$  Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.61 (br s, 1H).

[1254]

[1255]

b) 1,1-디메틸에틸 [(1R)-2-시아노-1-메틸에틸]카르바메이트. DMSO (50 mL) 내 (2R)-2-({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)프로필 메탄설포네이트 (7.08 g, 27.9 mmol)의 교반된 용액에 NaCN (3.78 g, 84.0 mmol)을 첨가하였다. 용액을  $70^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였고, 이 시간 넘어 침전물의 형성을 관찰하였다. 상온에서 냉각 후, 물을 첨가하였고, 혼합물을  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 추출하였다. 에테르성 층을 염수 용액으로 세척하였고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰고, 여과 및 농축시켜 1,1-디메틸에틸[(1R)-2-시아노-1-메틸에틸]카르바메이트 (3.81 g, 73%)를 옅은 노란색 고체로 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.51 (dd, *J* = 3.8, 16.6 Hz,

1H), 2.73 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.63 (br s, 1H).

c) 1,1-디메틸에틸 [(1R)-3-아미노-1-메틸프로필]카르바메이트. 무수 암모니아로 포화된 에탄올 내 1,1-디메틸에틸 [(1R)-2-시아노-1-메틸에틸]카르바메이트 (1.30 g, 7.1 mmol)의 용액을 라니-Ni(Raney-Ni)(1.5 mL의 50% aq. 현탁액) 및 55 psi의 H<sub>2</sub>으로 밤새 처리하였다. 그 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔기를 짧은 플러그의 실리카 젤을 통해 플래쉬 크로마토그래피(80:19:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (37%) 구배 용리)에 의해 정화시켰고, 고체화된 1,1-디메틸에틸 [(1R)-3-아미노-1-메틸프로필]카르바메이트(1.37 g, 100%)를 투명색 오일로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.43-1.62 (m, 13H), 2.76 (m, 2H), 3.77 (m,

1H), 4.57 (m, 1H).

d) 1,1-디메틸에틸 {(3R)-3-메틸-3-[(2-메틸프로필)아미노]프로필}카르바메이트. 1,1-디메틸에틸 [(1R)-3-아미노-1-메틸프로필]카르바메이트(0.320 g, 1.70 mmol), 이소부티랄데히드(150 μL, 1.62 mmol), 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(0.512 g, 2.42 mmol)를 주변 온도에서 밤새 무수 디클로로메탄(10 mL)에서 교반하였다. 반응물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>의 첨가에 의해 급냉시켰고, 그 다음에 디클로로메탄으로 추출시켰다. 그 통합된 추출물을 물로 세척하였고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰고, 여과시키고 농축시켰다. 잔기를 짧은 플러그의 실리카 젤을 통해 플래쉬 크로마토그래피(80:19:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH(37%) 구배 용리)로 정화시켜 1,1-디메틸에틸{(1R)-1-메틸-3-[(2-메틸프로필)아미노]프로필}카르바메이트(0.158 g, 40%)를 투명 오일로 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.42-1.51 (m,

11H), 1.67-1.75 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.58-2.72 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 5.20 (m, 1H).

e) [(3R)-3-아미노부틸](2-메틸프로필)아미노. THF(8 mL) 내 1, 1-디메틸에틸 {(1*i*)-1-메틸-3-[(2-메틸프로필)아미노]프로필}카르바메이트 (0.158 g, 0.65 mmol)의 얼음 냉각 용액을 4 NHC1 (aq) (2 mL)으로 처리하였고, 2 시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 [(3R)-3-아미노부틸](2-메틸프로필)아민 디하이드로클로라이드를 제공하였다. HCl 염을 그 다음에 디클로로메탄 및 메탄올의 최소 양으로 용해시켰고, 고체 지지된 카르보네이트 resin (MP-카르보네이트, Argonaut Technologies)로 처리하였다. 30 분 후, 용액을 프릿된 튜브를 통해 여과시켰고, 용매를 주의깊게 진공에서 제거시켜 [(3R)-3-아미노부틸](2-메틸프로필)아미노 (65 mg)을 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.23-1.53 (m,

5H), 1.71-1.74 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.97 (m, 1H).

f) (4R,12aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록실-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-*ej*]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16 (40 mg, 0.09 mmol) 및 [(32f)-3-아미노부틸](2-메틸프로필)아민 (65 mg, 0.45 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (4R,12aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥실]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-*a*]피리미딘-9-카르복사미드(29 mg, 60%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (4R,12R)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록실-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-*a*]피리미딘-9-카르바미드(18 mg, 75%)를 그을려진 고체로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.2

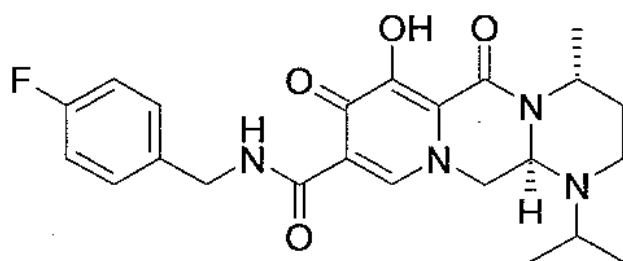
Hz), 1.45-1.49 (m, 1H), 1.57-1.67 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.73-2.79 (m,

1H), 2.87-2.92 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.54-4.64 (m, 2H), 4.96-4.99 (m, 1H),

6.96-7.00 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.55 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 456

(M+1).

실시예 Z-30: (4R,12aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드



a) [(3R-3-아미노부틸)(1-메틸에틸)아민. 자유 디아민을 실시예 Z-29에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.41-1.58 (m,

5H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H).

b)

(4R,12aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16 (40 mg, 0.088 mmol) 및 [(3R)-3-아미노부틸](1-메틸에틸)아민(78 mg, 0.60 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (4R,12aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(26 mg, 56%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜, (4R,12aR)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(21 mg, 90%)를 회색 고체로 제공하였다.

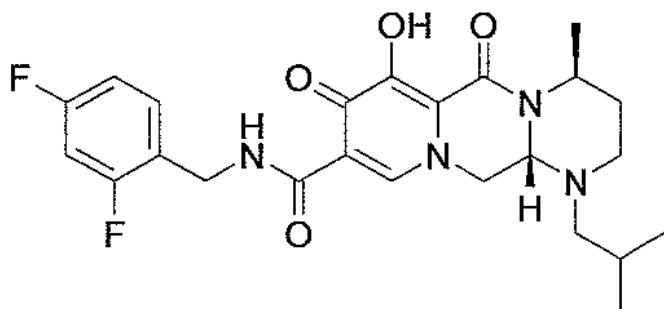
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8

Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 4.30 (m,

1H), 4.48 (s, 1H), 4.54-4.59 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 8.27 (s, 1H),

10.49 (s, 1H), 12.52 (s, 1H).

실시예 Z-31: (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1275]

[1276]

a) 1,1-디메틸에틸[(1S)-2-시아노-1-메틸에틸]카르바메이트. 니트릴을 실시예 Z-29에 기재되어 있는 변경된 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 0℃로 냉각된 KCN(6.51 g, 100.0 mmol) 및 DMSO(50 ml) 내 (2S)-2-((1,3-디메틸에틸)옥시)카르보닐)아미노)프로필메탄설포네이트(8.40 g, 33.2 mmol)의 교반된 용액에 18-크라운-6(9.05 g, 34.3 mmol)을 첨가하였다. 용액을 상온으로 가온시켰고, 그 다음에 1 시간 동안 70℃로 가열하였다. 상온에서 냉각 후, 물을 가하였고, 혼합물을 Et<sub>2</sub>O로 추출하였다. 에테르성 층을 염수 용액으로 세척하였고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰고, 여과시켰으며 농축시켜 1,1-디메틸에틸[(1S)-2-시아노-1-메틸에틸]카르바메이트(5.37 g, 88%)를 얻은 노란색 고체로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.52 (dd, J = 4.0, 16.4 Hz,

1H), 2.74 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H).

[1277]

[1278]

b) [(3S)-3-아미노부틸](2-메틸프로필)아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-29에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 0.99 (m, 6H), 1.34 (m, 3H), 2.13-2.27 (m, 3H), 2.76 (m,

2H), 3.07 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 8.22 (m, 1 H), 8.83 (m, <1 H).

[1279]

[1280]

c)

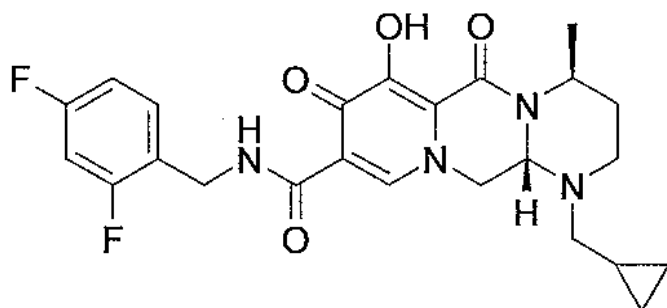
[1281]

(4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(80 mg, 0.17 mmol) 및 프리 베이스드(free based)[(3S)-3-아미노부틸](2-메틸프로필)아민(107 mg, 0.74 mmol)를 아세트산으로 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(76 mg, 76%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에서 기재한 바와 같이 제 2 단계로 수화시켜 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(39 mg, 80%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.76 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.45-1.50 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.87-2.93 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.57-4.68 (m, 2H), 4.96-5.01 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.56 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 475

(M+1).

실시예 Z-32: (4S, 12aS)-1-(사이클로프로필메틸)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



a) 1,1-디메틸에틸[(1S)-3-[(사이클로프로필메틸)아미노]-1-메틸프로필]카르바메이트. 보호된 디아민을 실시예 Z-29에 기재되어 있는 것과 같이 변경된 방법을 사용하여 제조하였다. 1,1-디메틸에틸[(1S)-3-아미노-1-메틸프로필]카르바메이트(0.293 g, 1.56 mmol), 사이클로프로판 카르복살데히드(96  $\mu\text{L}$ , 1.30 mmol), 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(0.439 g, 2.07 mmol)를 밤새 주변 온도에서 무수 디클로로에탄 및 테트라하이드로푸란(10 mL)의 1:1 혼합물에서 교반하였다. 반응물을 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 의 첨가에 의해 급냉시켰고, EtOAc로 추출하였다. 통합된 추출물을 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하였고, 염수의 용액으로 세척하였고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰고, 여과시키고 농축시켰다. 잔기를 짧은 플러그의 실리카 젤을 통해 플래쉬 크로마토그래피 (80:19:1,  $\text{ClbCk}/\text{MeOH}/\text{NtLiOH}$  (37%) gradient 용리)에 의해 정화시켜 1,1-디메틸에틸[(1S)-3-[(사이클로프로필메틸)아미노]-1-메틸프로필]카르바메이트(76 mg, 26%)를 투명색 오일로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.09-0.13 (m, 2H), 0.44-0.49 (m, 2H), 0.92-0.95 (m, 1H), 1.14 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.43-1.70 (m, 12H), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.62-2.73 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.88 (m, 1H).

b) [(3S)-3-아미노부틸](사이클로프로필메틸)아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-29에서 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.40 (m, 2H), 0.64 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 1.34 (m, 3H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 8.25 (br, < 1H), 9.04 (br, < 1H).

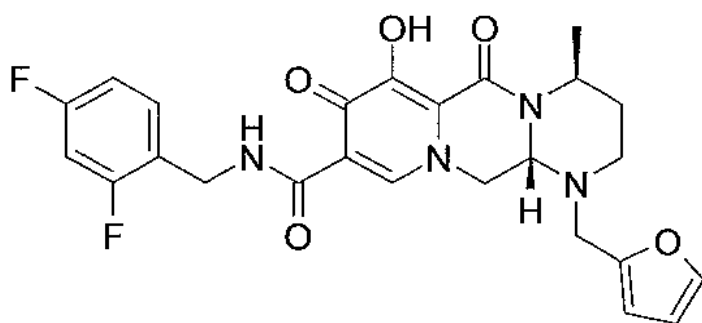
c)

(4S, 12aS)-1-(사이클로프로필메틸)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을

실시에 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(50 mg, 0.106 mmol) 및 프리베이스된(free based)[(3S)-3-아미노부틸](사이클로프로필메틸)아민(44 mg, 0.31 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (4S, 12aS)-1-(사이클로프로필메틸)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥실-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(50 mg, 83%)을 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시에 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (4S, 12aS)-1-(사이클로프로필메틸)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(23 mg, 56%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.11 (m, 2H), 0.56-0.59 (m, 2H), 0.77 (m, 1H), 1.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.46-1.50 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.30-2.34 (m, 1H), 2.46-2.51 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 3.16-3.19 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.58-4.67 (m, 2H), 5.00-5.05 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.55 (br, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 473 (M+1).

실시에 Z-33: (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(2-푸라닐메틸)-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



a) [(3S)-3-아미노부틸](2-푸라닐메틸)아민 디하이드로클로라이드를 실시에 Z-32에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

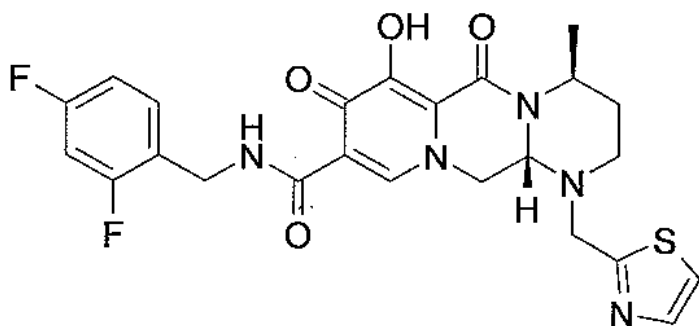
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 2H), 3.38-3.39 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 8.18 (br, <1 H), 9.41 (br, <1 H).

b) (4S, 12S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(2-푸라닐메틸)-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시에 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a(36 mg, 0.076 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노부틸](2-푸라닐메틸)아민(70 mg, 0.42 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄 (2 mL)으로 처리하여 (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(2-푸라닐메틸)-4-메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(32 mg, 70%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시에 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-(2-푸라닐메틸)-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하

이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(20 mg, 76%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.45-1.49 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.65 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.47 (m, 1H), 12.50 (br, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 499 (M+1).

실시에 Z-34: (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(1,3-티아졸-2-일메틸)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



a) [(3S)-3-아미노부틸](1,3-티아졸-2-일메틸)아민 디하이드로클로라이드를 실시에 Z-32에서 기재된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 4.51-4.58 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.82 (d, 1H).

b)

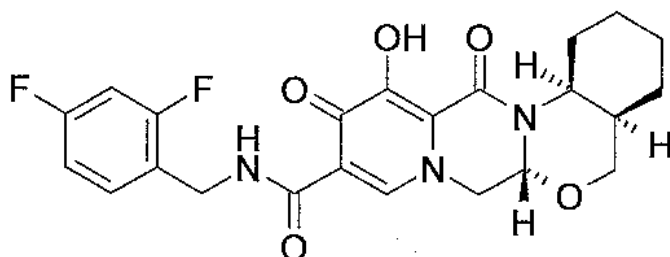
(4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(1,3-티아졸-2-일메틸)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시에 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (35 mg, 0.074 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노부틸](1,3-티아졸-2-일메틸)아민을 아세트산으로 디클로로메탄(2 mL)에서 반응시켜 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1-(1,3-티아졸-2-일메틸)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(36 mg, 80%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 Z-26d 유사한 방법으로 제 2 단계로 탈벤질화하여 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(1,3-티아졸-2-일메틸)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(18 mg, 60%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.49-1.53 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.93-2.96 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.24-4.27 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 3H), 5.03-5.06 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 10.40 (m, 1H), 12.48 (m, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 516 ( $\text{M}+1$ ).

[1307]

[1308]

실시예 Z-35: 라세미-(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드



[1309]

[1310]

a)

[1311]

라세미-(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드. 라세미-시스-2-하이드록시메틸-1-사이클로헥실아민 하이드로클로라이드(24 mg, 0.186 mmol)를 작은 양의 메탄올(용해되는)을 함유하는 디클로로메탄 용액에 용해시켰고, 남은 MP-카르보네이트(Argonaut Technologies)를 첨가시켰고, 그 혼합물을 30분 동안 교반시켰고, MP-카르보네이트를 여과로 제거하였다. 프리 아민 용액을 16a(29 mg, 0.0617 mmol)를 함유하는 마이크로웨이브 용기로 이동시켰다. 한 드롭의 초산을 첨가시켰고, 그 용액을 140°C에서 10분 동안 가열시켰다. 그 결과로 생기는 용액을 셀라이트 위에서 흡수시켰고, 그 물질을 실리카 젤 크로마토그래피(0-12% 메탄올/디클로로메탄 구배 용리)에 의해 정화시켜, 요구되는 생성물을 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.40 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.34-7.26 (m, 4 H), 6.80 (m, 2 H), 5.35-5.23 (m, 2 H), 5.13 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 4.22 (dd,  $J$  = 13.2, 3.2 Hz, 1 H), 4.07 (dd,  $J$  = 13.2, 6.4, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.76 (dd,  $J$  = 11.2, 4.4, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.74-1.40 (m, 6 H), 1.17 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 550 ( $\text{M}+1$ ).

[1312]

[1313]

b) 라세미-(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드.

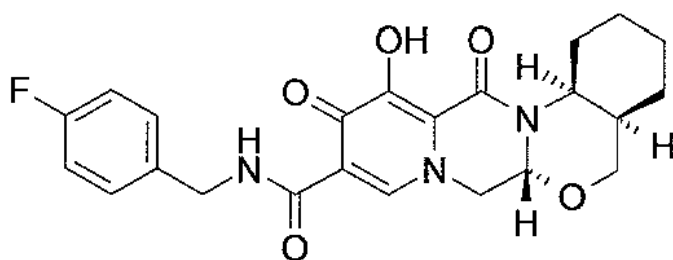
[1314]

라세미-(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드 (13 mg, 0.0236 mmol)을 테트라하이드로푸란에서 용해시켰고, 10 w.t.% Pd/C (13 mg)을 첨가시켰다. 수소를 용액을 통해 여러번 지나가게 하였고, 그 혼합물을 반응이 TLC(5% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 완성이 결정될 때까지 1 atm 수송에서 18 시간동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰고, 메탄올/클로로포름로 용리시켰고, 그 여과물을 감압 하에서 농축시켰고, HPLC에 의해 정화시켜 표제 화합물(7.3 mg, 73%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.45 (m, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.83-6.76 (m, 2 H), 5.23 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 4.12-4.01 (m, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 1.91 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.67-1.40 (m, 5 H), 1.20 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 460 ( $\text{M}+1$ ).

[1315]

[1316] 실시예 Z-36: 라세미-(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드.



[1317]

[1318] a) 라세미-(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-시스-2-하이드록시메틸-1-사이클로헥실아미노하이드로클로라이드(50 mg, 0.303 mmol) 및 16(45 mg, 0.0995 mmol)로부터 라세미-(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드(48 mg, 91%)를 흰색 고체로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.42 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.38-7.24 (m, 5 H), 6.98 (m, 2 H), 5.26-5.18 (m, 2 H), 5.07 (m, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 4.62-4.51 (m, 2 H), 4.20 (dd,  $J = 13.6, 4$  Hz, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.71 (dd,  $J = 11.3, 4.8$  Hz, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.73-1.63 (m, 2 H), 1.62-1.56 (m, 2 H), 1.48 (s, 1 H), 1.38 (m, 1 H), 1.14 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 532 ( $\text{M}+1$ ).

[1319]

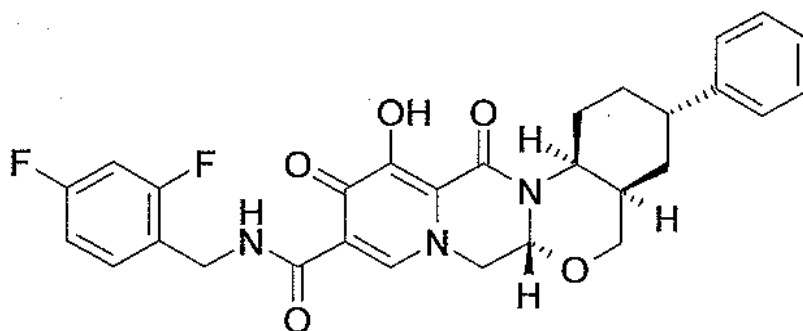
[1320] b) 라세미-(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드. 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드 (37 mg, 0.0696 mmol) 및 10 w.t. % Pd/C (3 mg)로부터 HPLC 에 의한 정화 후 표제 화합물 (18 mg, 58%)을 흰색 고체로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.47 (s, 1 H), 10.39 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 6.98 (m, 2 H), 5.22 (m, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 4.28 (dd,  $J = 13.2, 4$  Hz, 1 H), 4.12-3.98 (m, 2 H), 3.81 (dd,  $J = 11.6, 4.8$  Hz, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 1.91-1.19 (m, 8 H);  $\text{ES}^+$  MS: 442 ( $\text{M}+1$ ).

[1321]

[1322] 실시예 Z-37: 라세미-(3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-3-페닐-

1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드.



a) 라세미-(3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-3-페닐-12-[(페닐메틸)옥시]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-[(1R,2S,5S)-2-아미노-5-페닐사이클로헥실]메탄올 하이드로클로라이드 (32 mg, 0.160 mmol) 및 16a (30 mg, 0.064 mmol)로부터 라세미-(3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-3-페닐-12-[(페닐메틸)옥시]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드 (35 mg, 88%)를 흰색 고체로 제조하였다.

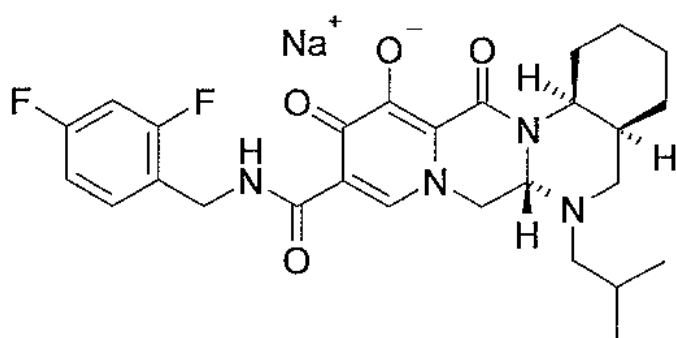
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.41 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.40-7.26 (m, 6 H), 6.81 (m, 3 H), 5.32-5.25 (m, 2 H), 5.17 (m, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 4.66-4.62 (m, 2 H), 4.26 (dd,  $J = 13.6$ , 4 Hz, 1 H), 4.13-4.04 (m, 2 H), 3.85 (dd,  $J = 11.2$ , 4.4 Hz, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.03-1.64 (m, 6 H);  $\text{ES}^+$  MS: 626 ( $M + 1$ ).

b) 라세미-(3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-3-페닐-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드. 라세미-(3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-3-페닐-12-[(페닐메틸)옥시]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-데카하이드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a][3,1]벤족사진-10-카르복사미드 (27 mg, 0.0432 mmol)를 메탄올에서 현탁시켰고, 10 w.t. % Pd/C (3 mg)을 첨가하였고, 수소를 여러 번 시스템을 통해 반응이 TLC (5% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 완성이 결정될 때까지 버블시켰다. 그 현탁액을 메탄올/클로로포름으로 용리하는 셀라이트를 통해 여과시켰고, 그 여과물을 감압 하에서 농축시켰고 HPLC에 의해 정화시켜 표제 화합물 (13 mg, 57%)을 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.40 (br s, 1 H), 10.37 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.37-7.28 (m, 3 H), 7.24-7.15 (m, 4 H), 6.79 (m, 2 H), 5.78 (br s, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.29 (m, 1 H), 4.16-4.09 (m, 2 H), 3.92 (dd,  $J = 11.6$ , 4.8 Hz, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.07-1.64 (m, 7 H);  $\text{ES}^+$  MS: 536 ( $M + 1$ ).

실시예 Z-38:

소듐 라세미-(4aS,6aS,14aS)-10-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-6-(2-메틸프로필)-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-12-올레이트.



[1330]

[1331]

a) 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로헥실]카르바메이트. 라세미-[(1R,2S,5S)-2-아미노-5-페닐사이클로헥실]메탄올 하이드로클로라이드 (800 mg, 4.82 mmol)를 MeOH (40 mL)에서 용해시켰고, 비스(1,1-디메틸에틸) 디카르보네이트 (1.16 g, 5.30 mmol) 및 트리ethyl아민 (4 mL, 28.92 mmol)을 첨가하였고, 그 혼합물을 18시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 그 용매를 감압 하에서 제거하였고, 에틸 아세테이트 및 수성 포화된 소듐 바이카르보네이트를 첨가하였고, 그 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 통합된 유기물을 소듐 설페이트 위에서 건조시켰고, 그 용매를 감압 하에서 제거하였다. 실리카 젤 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/구배 용리 에 대해 9:1 hexan: 에틸 아세테이트)에 의해 정화로 1,1-디메틸에틸 라세미-[(1S,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로헥실]카르바메이트 (934 mg, 85%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.87 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 2 H), 3.26 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 1.73-1.48

(m, 5 H), 1.38 (s, 9 H), 1.27-1.15 (m, 3 H), 0.887 (m, 1 H).

[1332]

[1333]

b) 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트.  $-78^\circ\text{C}$  에서 디클로로메탄 (3 mL) 내 디메틸설폭사이드 (0.2 mL, 2.88 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.72 mL, 1.44 mmol)를 점적 방식을 첨가하였다. 그 혼합물을 10 분동안 교반하였고, 디클로로메탄 내 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로헥실]카르바메이트 (220 mg, 0.961 mmol)를 점적방식으로 첨가하였고 10분간 교반하였다. 트리ethyl아민 (0.53 mL, 3.84 mmol)을 천천히 첨가하였고, 그 반응물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 동안 교반하였고, 주변온도로 가온하였다. 물을 첨가하였고, 생성물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 통합된 유기물을 염수로 세척하였고, 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 감압 하에서의 용매의 제거는 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트 (223 mg, 양적으로)를 노란색 오일로서 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.61 (s, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 2.61 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H),

1.63-1.49 (m, 4 H), 1.37-1.16 (m, 12 H).

[1334]

[1335]

c) 라세미-1,1-디메틸에틸 ((1S,2S)-2-[(2-메틸프로필)아미노]메틸} 사이클로헥실)카르바메이트. 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트 (223 mg, 0.982 mmol)를 디클로로메탄에서 용해시켰고, 2-메틸프로필아민 (0.15 mL, 1.47 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (290 mg, 1.37 mmol)를 첨가하였고, 그리고 반응물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 수성 소듐 바이카르보네이트를 첨가하였고, 생성물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 통합된 추출물을 소듐 설페이트 위에서 건조시켰고, 용매를 감압 하에서 제거시켰다. 실리카 젤 크로마토그래피 (디클로로메탄 to 1% 암모늄 하이드록사이드 19% 메탄올 80% 디클로로메탄 구배 용리) 에 의해 정화는 라세미-1,1-디메틸에틸 ((1S,2S)-2-[(2-메틸프로필)아미노]메틸}사이클로헥실)카르바메이트 (112 mg, 40%)를 투명색 색 없는 오일로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.06 (br s, 1 H), 3.76 (br s, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.43-2.37 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.71-1.59 (m, 3 H), 1.44-1.32 (m, 14 H), 1.27-1.19 (m, 2 H), 0.866 (m, 6

H).

d) 라세미-(1S,2S)-2-[[ (2-메틸프로필)아미노]메틸]사이클로헥산아민 하이드로클로라이드.

실시에 Z-3에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-1,1-디메틸에틸 ((1S,2S)-2-[[ (2-메틸프로필)아미노]메틸] 사이클로헥실)카르바메이트 (112 mg, 0.394 mmol)로부터 (1S,2S)-2-[[ (2-메틸프로필)아미노]메틸]사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (130 mg, > 100%)를 흰색 고체로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68-8.28 (m, 1 H), 3.62 (br s, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 2.83-2.78 (m, 3 H), 2.54 (br s, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.82-1.66 (m, 3 H), 1.53-1.39 (m, 5 H), 0.96 (m, 6 H). 0.766

(m, 1 H).

e) 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-(2-메틸프로필)-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5] 피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드. 실시에 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-(1S,2S)-2-[[ (2-메틸프로필)아미노]메틸]사이클로헥산아민 하이드로클로라이드(130 mg, 0.508 mmol) 및 16a (55 mg, 0.117 mmol)으로부터 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-(2-메틸프로필)-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5] 피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드(44 mg, 62%)를 12: 1 d.r.로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.46 (m, 1H), 8.33 (s, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.37-7.24 (m, 4 H), 6.79 (m, 2 H), 5.30-5.23 (m, 2 H), 4.75-4.56 (m, 3 H), 4.23-4.09 (m, 3 H), 2.69-2.66 (m, 2 H), 2.21-1.98 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 1.71-1.33 (m, 6 H), 1.26-1.19 (m, 2 H), 0.810 (m, 3 H), 0.720 (m, 3 H);  $\text{ES}^+$

MS: 605 (M+1).

f) 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-(2-메틸프로필)-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드. 실시에 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-(2-메틸프로필)-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5] 피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (39 mg, 0.064 mmol) 및 10 w.t. % Pd/C (7 mg) 으로부터 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-(2-메틸프로필)-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (36 mg, > 100%)를 그을려진 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.60 (br s, 1 H), 10.43 (br s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.49 (br s, 1 H), 4.30-4.13 (m, 2 H), 3.63-3.40 (m, 2 H), 2.88-2.71 (m, 2 H), 2.32-2.21 (m, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.88-1.11 (m, 7 H), 0.830 (m, 3 H), 0.760

(m, 3 H);  $\text{AP}^+$  MS: 515 (M+1).

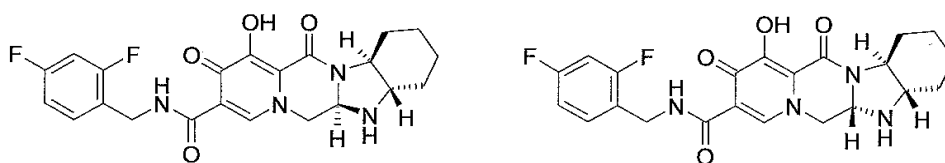
[1344] g) 소듐 라세미-(4aS,6aS,14aS)-10-({(2,4-디플루오로페닐)메틸}아미노)카르보닐)-6-(2-메틸프로필)-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-12-올레이트. 실시예 Z-1에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-(2-메틸프로필)-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (37 mg, 0.071 mmol) 및 1 N 소듐 하이드록사이드 (0.07 mL)로부터 표제 화합물을 노란색 고체 (26 mg, 68 %)로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.73 (m, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 4.59-4.41 (m, 3 H), 4.28 (m, 2 H), 4.14 (br s, 1 H), 2.63-2.60 (m, 2 H), 1.98-1.61 (m, 5 H), 1.48-1.36 (m, 4 H), 0.997 (m, 3 H), 0.760 (m, 3 H), 0.660 (m, 2 H);  $\text{AP}^+$  MS: 515 (M + 1 of free acid).

[1345]

[1346] 실시예 Z-39:

[1347] (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-하이드록시-2,13-디옥소-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-테카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다조le-3-카르복사미드 & 실시예 Z-40: (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-하이드록시-2,13-디옥소-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-테카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다조le-3-카르복사미드



[1348]

[1349] a) (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,13-디옥소-1-[(페닐메틸)옥시]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-테카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다조le-3-카르복사미드 및 (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,13-디옥소-1-[(페닐메틸)옥시]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-테카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다조le-3-카르복사미드. 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 [(1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]아민 (122 mg, 1.07 mmol) 및 16a (200 mg, 0.426 mmol)으로부터 (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,13-디옥소-1-[(페닐메틸)옥시]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-테카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다조le-3-카르복사미드 (58 mg) 및 (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,13-디옥소-1-[(페닐메틸)옥시]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-테카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다조le-3-카르복사미드 (10.6 mg)를 실리카 젤 크로마토그래피 (0-12% 메탄올/디클로로메탄)을 사용하여 부분입체이성질체의 분리 후 제조하였다. (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,13-디옥소-1-[(페닐메틸)옥시]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-테카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다조le-3-카르복사미드 (major):

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.40 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.40-7.25 (m, 4 H), 6.81 (m, 2 H), 5.32 (d,  $J = 10$  Hz, 1 H), 5.13 (d,  $J = 10$  Hz, 1 H), 4.64-4.58 (m, 3 H), 4.21 (dd,  $J = 12.4, 3.2$  Hz, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 2.01-1.79 (m, 4 H), 1.36-1.24 (m, 4 H);  $\text{ES}^+$  MS: 535 (M + 1).

[1350]

[1351] (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,13-디옥소-1-[(페닐메틸)옥시]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-테카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다조le-3-카르복사미드

(마이너 부분입체이성질체(minor diastereomer)):

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.33 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.39-7.28 (m, 3 H), 6.79 (m, 2 H), 5.29 (d,  $J=9.6$  Hz, 1 H), 5.05 (d,  $J=9.6$  Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 3.90-3.84 (m, 2 H), 3.07 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 1.90-1.51 (m, 4 H), 1.33-1.19 (m, 4 H); MS data matches that of its diastereomer.

[1352]

[1353]

[1354]

MS 데이터는 이의 부분입체이성질체의 것에 매치된다.

b) (예를 들어 Z-39). (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-하이드록시-2,13-디옥소-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-데카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다졸-3-카르복사미드. 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것에 유사한 방법으로, 단계 a (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,13-디옥소-1-[(페닐메틸)옥시]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-데카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다졸-3-카르복사미드 (7 mg, 0.0131 mmol)에서 제조된 마이너 부분입체이성질체 및 10 w.t. % Pd/C (촉매 양)로부터 (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-하이드록시-2,13-디옥소-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-데카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다졸-3-카르복사미드 (2.8 mg, 48%)를 HPLC 정제후 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.15 (br s, 1 H), 10.42 (br s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 5.01 (m, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.16 (m, 1 H), 3.96 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H),

2.18 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.60-1.13 (m, 4 H), 0.893-0.840 (m, 2 H);  $\text{ES}^+$  MS: 445 (M+1).

[1355]

[1356]

c) (예를 들어 Z-40). (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-하이드록시-2,13-디옥소-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-데카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다졸-3-카르복사미드. 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 단계 a에서 제조된 메이저 부분입체이성질체 (30 mg, 0.0561 mmol) 및 10 w.t. % Pd/C (촉매 양)로부터, (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1-하이드록시-2,13-디옥소-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-데카하이드로-6H-피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]벤즈이미다졸-3-카르복사미드를 흰색 고체 (15 mg, 60%)로 HPLC에 의한 정화 후 제조하였다.

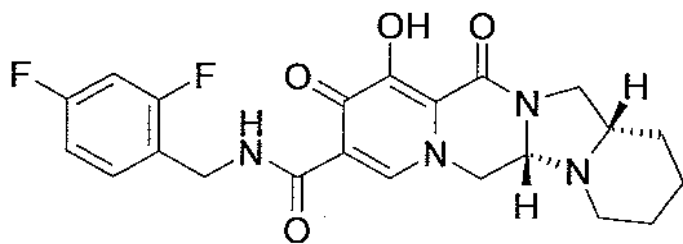
$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ / $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.41 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 6.77 (m, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 4.57 (m, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H),

1.87-1.84 (m, 2 H), 1.47-1.33 (m, 4 H);  $\text{ES}^+$  MS: 445 (M+1).

[1357]

[1358]

실시예 Z-41: (5aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-데카하이드로피리도[1,2-a]피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카르복사미드.



[1359]

[1360]

a) (5aS, 14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10,12-디옥소-11-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-데카하이드로피리도[1,2-a]피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카르복사미드. 실시예 Z-18에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 16a (50 mg, 0.108 mmol) 및 [(2S)-2-피페리디닐메틸]아민 하이드로클로라이드 (50 mg, 0.269 mmol, 실시예 Z-18에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조됨) 으로부터 (5aS, 14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10,12-디옥소-11-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-데카하이드로피리도[1,2-a]피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카르복사미드 (40 mg, 78 %)을 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.43 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.59-7.25 (m, 4 H), 6.81 (m, 2 H), 5.38 (d,  $J = 10$  Hz, 1 H), 5.19 (d,  $J = 10$  Hz, 1 H), 4.65-4.62 (m, 2 H), 4.20 (dd,  $J = 12, 2.8$  Hz, 1 H), 4.00 (dd,  $J = 12.4, 2.8$  Hz, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.94-1.87 (m, 2 H), 1.77-1.58 (m, 2 H), 1.39-1.24 (m, 2 H);  $\text{ES}^+$

MS: 535 ( $\text{M} + 1$ ).

[1361]

[1362]

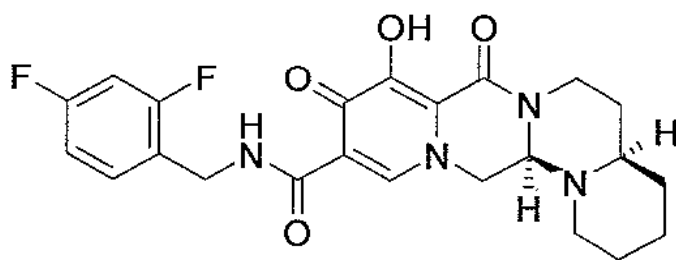
b) (5aS, 14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-데카하이드로피리도[1,2-a]피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카르복사미드. 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, (5aS, 14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10,12-디옥소-11-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-데카하이드로피리도[1,2-a]피리도[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-9-카르복사미드 (18 mg, 0.0337 mmol) 및 10 w.t.% Pd/C (촉매 양) 으로부터 표제 화합물을 흰색 고체로 (13 mg, 87%) HPLC에 의한 정화 후 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.71 (br s, 1 H), 10.36 (br s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 4.64-4.57 (m, 2 H), 4.28 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.92-3.89 (m, 2 H), 3.22 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 1.97-1.89 (m, 2 H), 1.78 (m, 1 H), 1.66-1.60 (m, 2 H), 1.43-1.36 (m, 2 H);  $\text{ES}^+$  MS: 445 ( $\text{M} + 1$ ).

[1363]

[1364]

실시예 Z-42: (4aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9-하이드록시-8,10-디옥소-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-데카하이드로-1H-피리도[1,2-c]피리도[1',2':4,5]피라진노[1,2-a]피리미딘-11-카르복사미드.



[1365]

[1366]

a) 페닐메틸 (2R)-2-(하이드록시메틸)-1-피페리딘카르복실레이트. 실시예 Z-3a에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, (2R)-1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}-2-피페리딘카르복실산 (4.93 g, 18.75 mmol)으로부터 페닐메틸 (2R)-2-(하이드록시메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (2.24 g, 48%)을 흰색 고체로 나타내면서 고체화된 오일로서 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.26 (m, 5 H), 5.18-5.10 (m, 2 H), 4.37 (m, 1 H), 4.03 (m, 1 H), 3.84 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 2.96 (br s, 1 H), 1.71-1.42 (m, 6 H).

[1367]

[1368]

b) 페닐메틸 (2R)-2-(시아노메틸)-1-피페리딘카르복실레이트. 실시예 Z-3b에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 페닐메틸 (2R)-2-(하이드록시메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (1.09g, 4.38 mmol)으로부터 페닐메틸 (2R)-2-({[(4-메틸페닐)설포닐]옥시}메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (1.05g, 59% impure with uncharacterized byproduct)을 투명 무색 오일로서 실리카 젤 크로마토그래피 (10-100% 에틸 아세테이트-헥산)을 사용하여 정화 후 제조하였다. 가능하다면 이 물질을 다음 단계에서 사용하는 것이 필요하고 그렇지 않다면 수율이 급격히 악화된다. 실시예 Z-3c에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 페닐메틸 (2R)-2-({[(4-메틸페닐)설포닐]옥시}메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (1.05 g, 2.61 mmol) 및 소듐 시아나이드 (383 mg, 7.82 mmol)로부터 페닐메틸 (2R)-2-(시아노메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (171 mg, 25 %)를 노란색 오일로서 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.29 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.65 (m, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.60 (m, 2 H), 1.82-1.67 (m, 4 H), 1.54-1.39 (m, 2 H).

[1369]

[1370]

d) 페닐메틸 (2R)-2-(2-아미노에틸)-1-피페리딘카르복실레이트. 실시예 Z-3d에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 Z-3d, 페닐메틸 (2R)-2-(시아노메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (171 mg, 0.663 mmol)로부터 페닐메틸 (2R)-2-(2-아미노에틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (119 mg, 68%)를 투명한 무색 잔기로 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.25 (m, 5 H), 5.08 (m, 2 H), 4.39 (br s, 1 H), 4.01 (br s, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 2.60-2.56 (m, 2 H), 1.95-1.86 (m, 3 H), 1.63-1.35 (m, 6 H).

[1371]

[1372]

e) {2-[(2R)-2-피페리디닐]에틸}아민. 페닐메틸 (2R)-2-(2-아미노에틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (119 mg, 0.454 mmol)를 메탄올에서 용해시켰고 10 w.t.% Pd/C (120 mg)를 첨가하였다. 수소를 15 분 동안 용액을 통해 버블시켰고, 그 반응물을 1 atm 수소 하에서 TLC (1% 암모늄 하이드록사이드 19% 메탄올 80% 디클로로메탄)에 의해 완성이 결정될 때까지 교반시켰다. 현탁액을 메탄올로 용리하는 셀라이트를 통해 여과시켰고, 그 여과물을 주의깊게 감압 하에서 농축시켜 투명 무색 액체 (58 mg, quantitative)를 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.99 (m, 1 H), 2.71-2.66 (m, 2 H), 2.57-2.48 (m, 2 H), 1.72 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 2 H), 1.48-1.42 (m, 2 H), 1.35-1.25 (m, 2 H), 1.05 (m, 1 H).

[1373]

[1374]

f) (4aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-8,10-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-데카하이드로-1H-피리도[1,2-c]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-11-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 16a (50 mg, 0.106 mmol) 및 {2-[(2R)-2-피페리디닐]에틸}아민 (58 mg, 0.454 mmol)으로부터 (4aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-8,10-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-데카하이드로-1H-피리도[1,2-c]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-11-카르복사미드 (47 mg, 81%)을 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.50 (br s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.60 (s, 2 H), 7.38-7.24 (m, 4 H), 6.80 (m, 2 H), 5.29-5.22 (m, 2 H), 4.66-4.56 (m, 3 H), 4.30 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 3.78 (br s, 1 H), 2.86-2.80 (m, 2 H), 2.18 (br s, 1 H), 1.94 (m, 1 H), 1.68-1.36 (m, 6 H), 1.23 (br s, 2 H);  $\text{ES}^+$

MS: 549 (M+1).

[1375]

[1376]

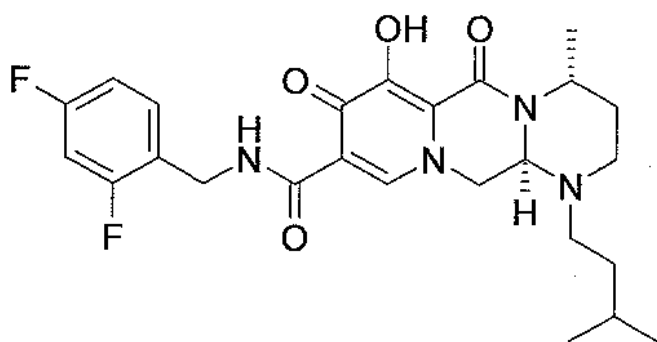
g) (4aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9-하이드록시-8,10-디옥소-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-데카하이드로-1H-피리도[1,2-c]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-11-카르복사미드. 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, (4aR, 14aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-8,10-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-데카하이드로-1H-피리도[1,2-c]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-11-카르복사미드 (47 mg, 0.0857 mmol) 및 촉매 양의 10 w.t.% Pd/C로부터 표제 화합물을 흰색 고체로 (19 mg, 54%) HPLC에 의한 정화 후 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.49 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 4.67-4.56 (m, 3 H), 4.41 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 2.94-2.87 (m, 2 H), 2.28 (br s, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 1.68-1.54 (m, 4 H), 1.44 (m, 1 H), 1.29-1.23 (m, 3 H), 0.850 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 459 (M+1).

[1377]

[1378]

실시예 Z-43: (4R, 12aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(3-메틸부틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1379]

\*

[1380]

a) [(3R)-3-아미노부틸](3-메틸부틸)아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-32에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.87 (d,  $J = 5.2$  Hz, 6H), 1.32 (m, 3H), 1.61 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.04 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 8.23 (br, < 1 H), 8.96 (br, < 1 H).—

[1381]

[1382]

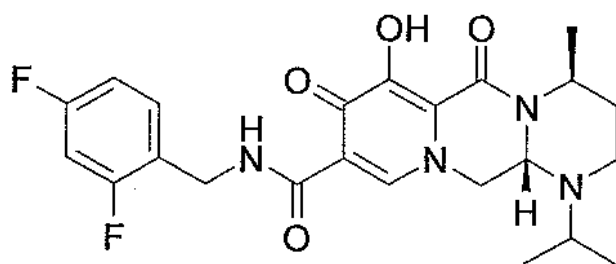
b) (4R,12aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(3-메틸부틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (40 mg, 0.085 mmol) 및 프리 [(3R)-3-아미노부틸](3-메틸부틸)아민 (46 mg, 0.35 mmol)를 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (4R,12aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-1-(3-메틸부틸)-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (44 mg, 90%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (4R,12aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(3-메틸부틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (11 mg, 30%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.24-1.36 (m, 5H), 1.47-1.53 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 2H), 4.95-5.02 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 10.43 (m, 1H), 12.54 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 489 (M+1).

[1383]

[1384]

실시예 Z-44: (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1385]

[1386]

a) [(3S)-3-아미노부틸](1-메틸에틸)아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-29에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.20-1.25 (m, 9H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 8.04 (br, < 1 H), 8.64 (br, < 1 H).

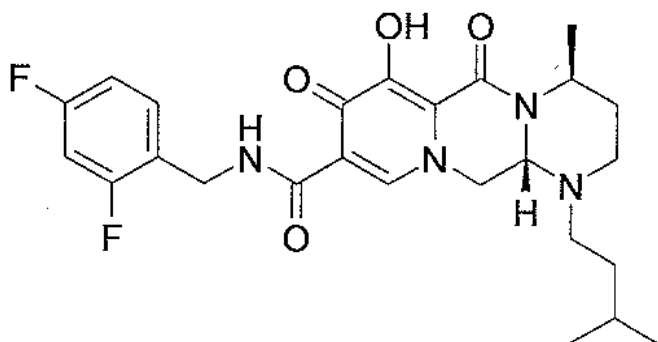
[1387]

[1388]

b) (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (60 mg, 0.13 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노부틸](1-메틸에틸)아민 (55 mg, 0.42 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산으로 반응시켜 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (40 mg, 57%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것 제 2 단계로 제조하여 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (17 mg, 50%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.33 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.55-1.58 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 4.17 (dd,  $J = 3.0, 13.8$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 3.2, 14.0$  Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.59-4.69 (m, 2H), 4.97-5.00 (m, 1H), 6.77-6.83 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.50 (m, 1H), 12.55 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 461 (M+1).

실시예 Z-45: (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(3-메틸부틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



a) [(3S)-3-아미노부틸](3-메틸부틸)아민 디하이드로클로라이드를 Z-32에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

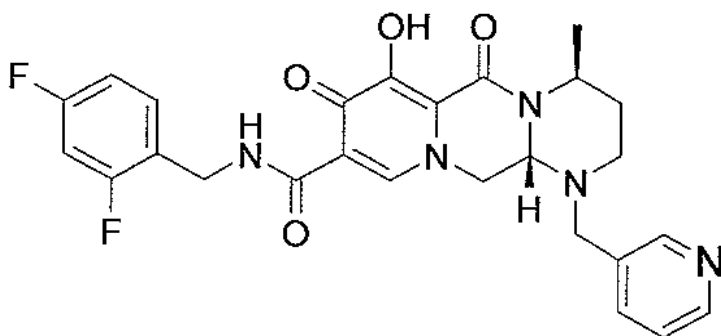
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.86 (d,  $J = 5.6$  Hz, 6H), 1.27 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.58 (m, 3H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 8.15 (br, < 1 H), 8.87 (br, < 1 H).

b) (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(3-메틸부틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (0.100 g, 0.21 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노부틸](3-메틸부틸)아민 (0.104 g, 0.66 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-1-(3-메틸부틸)-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (88 mg, 72%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(3-메틸부틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (55 mg, 74%)를 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.24-1.37 (m, 5H), 1.45-1.53 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.62-4.63 (m, 2H), 4.97-5.00 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.48 (m, 1H), 12.53 (br, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 489 (M+1).

[1397]

실시에 Z-46: (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(3-피리디닐메틸)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1398]

[1399]

a) 1,1-디메틸에틸 {(1S)-1-메틸-3-[(3-피리디닐메틸)아미노]프로필}카르바메이트. 보호된 디아민을 실시예 Z-32에 기재되어 있는 변경된 방법을 사용하여 제조하였다. 1:1 혼합물의 무수 디클로로에탄 및 테트라하이드로푸란 (10 mL) 내 1,1-디메틸에틸 [(1S)-3-아미노-1-메틸프로필]카르바메이트 (0.296 g, 1.6 mmol) 및 3-피리딘 카르복살데히드 (120  $\mu$ L, 1.3 mmol)의 용액을 아세트산 (374  $\mu$ L, 6.6 mmol)으로 처리하였고, 30분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.444 g, 2.1 mmol)를 첨가하였고, 그 용액을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실시예 Z-32에 기재되어 있는 작업 및 정화 과정을 받도록 하여 1,1-디메틸에틸 {(1S)-1-메틸-3-[(3-피리디닐메틸)아미노]프로필}카르바메이트 (0.245 g, 66%)를 투명색 오일로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 2H), 3.73- 3.80 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.53 (m, 1H).

[1400]

[1401]

b) [(3S)-3-아미노부틸](3-피리디닐메틸)아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-29에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[1402]

c) (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(3-피리디닐메틸)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (60 mg, 0.13 mmol) 및 자유 염기된 [(3S)-3-아미노부틸](3-피리디닐메틸)아민 (83 mg, 0.47 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄 (2 mL)에서 반응시켜 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1-(3-피리디닐메틸)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드(72 mg, 95%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 제 2 단계로 수화시켜 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(3-피리디닐메틸)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (34 mg, 56%)를 회색 고체로 제공하였다.

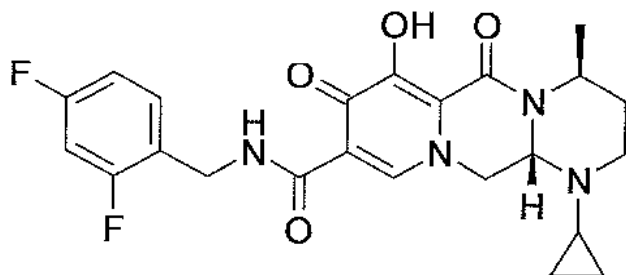
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.43-1.47 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.60-2.92 (m, 2H), 3.53 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H). 3.82 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 4.23-4.31 (m, 2H), 4.55-4.64 (m, 3H), 5.06-5.11 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.39 (m, 1H), 12.5 (br, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 510 (M+1).

[1403]

[1404]

실시에 Z-47: (4S,12aS)-1-사이클로프로필-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-

1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1405]

[1406]

a) 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-메틸-3-옥소프로필]카르바메이트. -40 ° C로 냉각된 무수 에테르에 내 1,1-디메틸에틸 [(1S)-2-시아노-1-메틸에틸]카르바메이트 (0.656 g, 3.56 mmol)의 교반된 용액에 점적 방식으로 20 분 이상 헥산 (14.2 mL, 14.2 mmol) 내 1.0 M 용액의 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 첨가시켰다. 교반을 추가 20 분 동안 이 온도에서 계속하였다. 노란색 용액을 Rochelle의 염으로 급냉시켰고, 그 결과물을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 셀라이트를 통해 여과시켰고, EtOAc으로 세정하였다. 유기물을 염수로 세척하였고, 농축시켰고, 플래쉬 크로마토그래프(10-100% EtOAc/헥산)시켜 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-메틸-3-옥소프로필]카르바메이트 (0.193 g, 30 %)를 투명색 오일로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.53-2.65 (m, 2H),

4.08-4.13 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 9.74-9.75 (m, 1H).

[1407]

[1408]

b) 1,1-디메틸에틸 [(1S)-3-(사이클로프로필아미노)-1-메틸프로필]카르바메이트. 보호된 디아민을 실시예 Z-32에 기재되어 있는 바와 같이 변경된 방법을 사용하여 제조하였다. 무수 디클로로에탄 (10 mL) 내 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-메틸-3-옥소프로필]카르바메이트 (0.178 g, 0.95 mmol) 및 사이클로프로필아민 (197  $\mu\text{L}$ , 2.85 mmol)의 용액을 아세트산 (272  $\mu\text{L}$ , 4.8 mmol)으로 처리하였고, 30분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로 하이드라이드 (0.444 g, 2.1 mmol)를 첨가하였고, 그 용액을 20 시간 동안 교반하였다. 그 결과물을 실시예 Z-32에 기재되어 있는 작업 및 정화 과정을 반도록 하여 1,1-디메틸에틸 [(1S)-3-(사이클로프로필아미노)-1-메틸프로필]카르바메이트 (0.136 g, 63%)을 투명색 오일로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.32-0.42 (m, 4H), 1.12 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.39-1.51 (m, 10H),

1.58-1.92 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.78 (m, 1H).

[1409]

[1410]

c) [(3S)-3-아미노부틸]사이클로프로필아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-29에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.70-0.75 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 2H), 1.18 (d,  $J$  = 6.8 Hz,

3H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 2H), 3.23-3.28 (m,

1H).

[1411]

[1412]

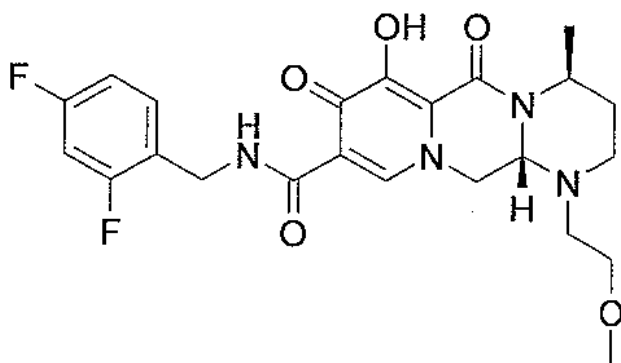
d) (4S,12aS)-1-사이클로프로필-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 16a (80 mg, 0.17 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노부틸]사이클로프로필아민 (75 mg, 0.59 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (4S,12aS)-1-사이클로프로필-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (74 mg, 80%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 제 2 단계로 수화시켜 (4S,12aS)-1-사이클로프로

필-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (32 mg, 52%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.37-0.54 (m, 3H), 0.64-0.70 (m, 1H), 1.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.45-1.49 (m, 1H), 1.76-1.80 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 1H), 4.30 (dd,  $J = 4.0, 13.6$  Hz, 1H), 4.49-4.67 (m, 4H), 5.00-5.07 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.49 (m, 1H), 12.53 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 459 (M+1).

실시예 Z-48:

실시예 Z-48: (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-[2-(메틸옥시)에틸]-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



a) [(3S)-3-아미노부틸][2-(메틸옥시)에틸]아민 디하이드로클로라이드. 보호된 디아민, 1,1-디메틸에틸 ((1S)-1-메틸-3-([2-(메틸옥시)에틸]아미노)프로필)카르바메이트를 실시예 Z-47에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다. 후속적으로, [(3S)-3-아미노부틸][2-(메틸옥시)에틸]아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-29에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

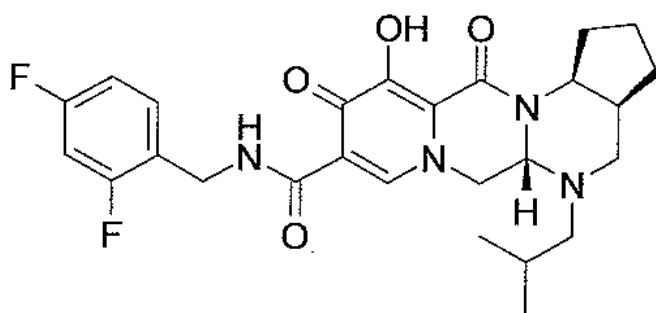
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.21 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 4H), 8.06 (br, < 1 H), 8.81 (br, < 1 H).

b) (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-[2-(메틸옥시)에틸]-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (60 mg, 0.13 mmol) 및 프리 베이스된 [(3S)-3-아미노부틸][2-(메틸옥시)에틸]아민 (53 mg, 0.37 mmol)을 아세트산으로 디클로로메탄 (2 mL)에서 반응시켜 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-1-[2-(메틸옥시)에틸]-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (47 mg, 63%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계에서 수화시켜 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-[2-(메틸옥시)에틸]-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (38 mg, 97%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 4H), 3.58-3.63 (m, 1H), 4.20 (dd,  $J = 3.4, 14.2$  Hz, 1H), 4.50-4.59 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 3H), 5.00-5.03 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.54 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 477 (M+1).

[1420]

[1421] 실시예 Z-49: 라세미-(3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-5-(2-메틸프로필)-10,12-디옥소-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-데카하이드로-1H-사이클로펜타[e]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1422]

[1423] a) 라세미-(1S,2S)-2-([(2-메틸프로필)아미노]메틸)사이클로펜타민 하이드로클로라이드.

[1424] 실시예 Z-18a-c와 유사한 방법으로, 라세미-(1R,2S)-2-([(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)아미노)사이클로펜탄 카르복실산 (255 mg, 1.11 mmol)으로부터 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2S)-2-(아미노메틸)사이클로펜탄]카르바메이트 (153 mg, 64 % over 3 steps)를 흰 녹색 잔기로서 제조하였다. 이소부티랄데히드로 환원성 아미노화 후 Z-38 단계 c 및 d에 기재되어 있는 탈보호로 라세미-(1S,2S)-2-([(2-메틸프로필)아미노]메틸)사이클로펜타민 하이드로클로라이드 (아미노산으로부터 5 단계를 걸쳐 105 mg, 39%)를 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4/\text{CDCl}_3$ ) 8.90 (br s, <1 H), 8.64 (br s, <1 H), 8.28 (m, 1 H), 3.97 (br s, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 2.83-2.69 (m, 3 H), 2.18-1.69 (m, 7 H), 0.996 (m, 6 H).

[1425]

[1426] b) 라세미-(3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-5-(2-메틸프로필)-10,12-디옥소-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-데카하이드로-1H-사이클로펜타[e]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-(1S,2S)-2-([(2-메틸프로필)아미노]메틸)사이클로펜타민 하이드로클로라이드 105 mg, 0.434 mmol) 및 16a (56 mg, 0.119 mmol)으로부터 라세미-(3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-5-(2-메틸프로필)-10,12-디옥소-11-[(페닐메틸)옥시]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-데카하이드로-1H-사이클로펜타[e]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (52 mg, 74%)를 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 방법과 유사한 제 2 단계로 탈보호하였다. 따라서, 라세미-(3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-5-(2-메틸프로필)-10,12-디옥소-11-[(페닐메틸)옥시]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-데카하이드로-1H-사이클로펜타[e]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (48 mg, 0.081 mmol) 및 10% Pd/C (촉매 양)으로부터, 표제 화합물을 HPLC에 의한 정화 후 (30 mg, 75%) 흰색 고체로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 12.59 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 4.83

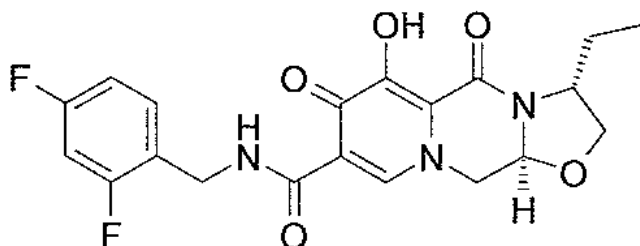
(s, 1 H), 4.63-4.58 (m, 3 H), 4.29 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 2.46-2.32 (m, 3 H),

2.15-2.09 (m, 2 H), 1.85-1.61 (m, 5 H), 1.39 (m, 1 H), 0.88 (m, 6 H);  $\text{ES}^+$  MS: 501 (M+1).

[1427]

[1428]

실시예 Z-50: (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-에틸-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1429]

[1430]

표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (40 mg, 0.09 mmol) 및 (2R)-2-아미노-1-부탄올 (0.02 mL, 0.21 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-에틸-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (40 mg, 93%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수소화시켜 (3R,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-에틸-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (30 mg, 91%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.49 (br, 1 H), 10.28 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 ),

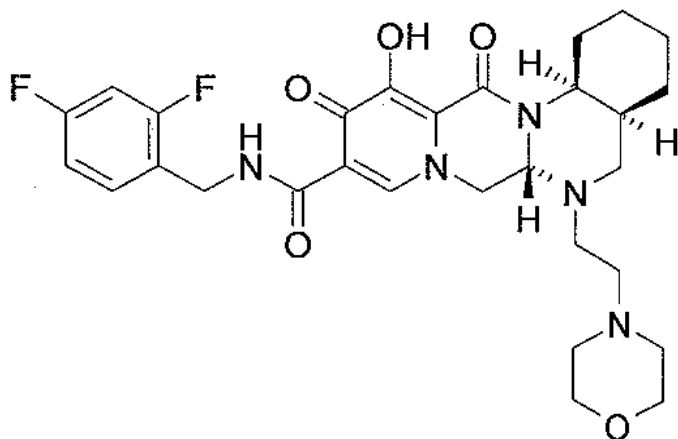
5.30 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.45-4.32 (m, 3 H), 3.93-3.86 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H),

0.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 420 (M+1).

[1431]

[1432]

실시예 Z-51: 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드.



[1433]

[1434]

a) 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트. 실시예 Z-38b에서 제공된 것으로

부터 대안적 방법은 아래와 같다: 디클로로메탄 내 Dess-Martin Periodane (564 mg, 1.33 mmol)의 용액에 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로헥실]카르바메이트(305 mg, 1.33 mmol, see example Z-38a)를 점적 방식으로 디클로로메탄 내 용액으로서 첨가하였다. 반응물을 주변 온도에서 1 시간 동안 TLC(1:1 헥산: 에틸 아세테이트 KMnO<sub>4</sub> stain)에 의해 완성이 판단될 때까지 교반하였다. 반응물을 수성 소듐 바이카르보네이트 및 소듐 티오설파이트 용액으로 급냉시켰고, 디클로로메탄으로 추출시켰고, 상기 통합된 유기물을 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 실리카 젤 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/ 헥산 구배 용리)는 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트 (280, 93%)를 제공하였다. NMR 데이터를 위해 실시예 Z-38b 참조.

[1435]

b) 라세미-[(1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸}[2-(4-모르폴리닐)에틸]아민 하이드로클로라이드. 실시예 Z-38c-d에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트 (78 mg, 0.344 mmol, 실시예 Z-38b로부터의 방법을 사용하여 제조) 및 [2-(4-모르폴리닐)에틸]아민 (67 mg, 0.515 mmol)으로부터 라세미-[(1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸}[2-(4-모르폴리닐)에틸]아민 하이드로클로라이드 (95 mg, 78% over 2 steps)를 흰색 고체로 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>) 8.18 (br s, 1 H), 3.84-3.493 (m, 11 H), 3.19-3.119 (m, 5 H), 2.42

(m, 1 H), 2.11 (br s, 2 H), 1.87-1.17 (m, 10 H).

[1436]

[1437]

c) 라세미-4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-[(1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸}[2-(4-모르폴리닐)에틸]아민 하이드로클로라이드(95 mg, 0.272 mmol) 및 16a (45 mg, 0.0957 mmol)으로부터 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (27 mg, 43%)를 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 방법에 유사한 제 2 단계로 탈보호하였다. 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드(27 mg, 0.0408 mmol) 및 10% Pd/C (1 mg)로부터 표제 화합물을 HPLC에 의한 정화 후 흰색 고체로 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 12.30 (br s, <1 H), 10.41 (br s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 6.78 (m, 2 H),

4.76 (m, 1 H), 4.62-4.54 (m, 3 H), 4.29 (m, 2 H), 3.65 (m, 4 H), 3.01 (m, 1 H), 2.76 (m, 2 H),

2.58-2.42 (m, 7 H), 2.21 (m, 1 H), 1.89-1.23 (m, 8 H); ES<sup>+</sup> MS: 572 (M+1).

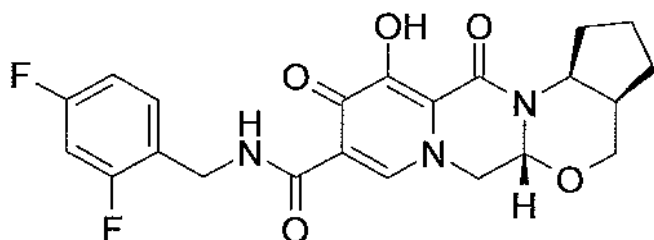
[1438]

[1439]

실시예 Z-52:

[1440]

실시예 Z-52: 라세미-(3aR,5aR,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-데카하이드로사이클로펜타[d]피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-9-카르복사미드.



[1441]

[1442]

a) 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]카르바메이트. 라세미-(1R,2S)-2-

({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)사이클로펜탄카르복실산 (22 mg, 0.096 mmol)을 테트라하이드로푸란에서 용해시켰고, 얼음 물 바스에 두었다. 트리에틸아민을 첨가하였고, 후속적으로 메틸클로로포름에이트의 느린 적정을 하였다. 반응물을 얼음 바스에서 10분 동안 교반하였고, 소듐 보로하이드라이드를 첨가하였다. 메탄올을 그 다음에 느리게 첨가하였고, 교반을 얼음 바스가 소멸되면서 2 시간 동안 계속하였다. 1 M 칼륨 수소설페이트를 첨가하였고, 그 반응물을 부분적으로 농축시켰고, 생성물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 통합된 유기물을 소듐 바이카르보네이트, 염수로 세척하였고, 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 감압 하에서 용매를 제거하여 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]카르바메이트 (25 mg, >100%)를 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 4.50 (br s, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H),

1.96 (m, 1 H), 1.64 (m, 3 H), 1.52 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.11 (m, 2 H).

[1443]

[1444]

b) 라세미-[(1R,2S)-2-아미노사이클로펜틸]메탄올 하이드로클로라이드. 실시예에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]카르바메이트 및 4 N HCl로부터 라세미-[(1R,2S)-2-아미노사이클로펜틸]메탄올 하이드로클로라이드 (20 mg, quantitative)를 제조하였다.

[1445]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ - $\text{CDCl}_3$ )

7.76 (br s, <1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.61- 3.28 (m, 3 H), 2.27 (br s, 1 H), 2.01 (m, 2.01 (m, 1 H),

[1446]

1.74-1.70 (m, 2 H), 1.56-1.42 (m, 2 H), 1.16 (br s, 1 H), 1.05 (br s, 1 H).

[1447]

c) 라세미-(3aR,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-데카하이드로사이클로펜타[d]피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-9-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-[(1R,2S)-2-아미노사이클로펜틸]메탄올 하이드로클로라이드 (20 mg, 0.132 mmol) 및 16a (24 mg, 0.051 mmol)으로부터 라세미-(3aR,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10,12-디옥소-11-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-데카하이드로사이클로펜타[d]피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-9-카르복사미드 (7 mg, 26 %)를 흰색 고체로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 제 2 단계로 탈보호하였다. 따라서, 라세미-(3aR,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10,12-디옥소-11-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-데카하이드로사이클로펜타[d]피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-9-카르복사미드 (7 mg, 0.012 mmol) 및 10% Pd/C (1 mg)으로부터, 라세미-(3aR,13aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11-하이드록시-10,12-디옥소-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-데카하이드로사이클로펜타[d]피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-9-카르복사미드 (4 mg, 72%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 12.20 (br s, 1 H), 10.37 (br s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H),

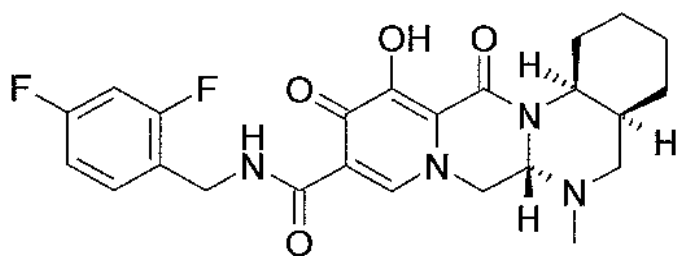
5.16 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 4.64 (m, 2 H), 4.28 (m, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.45 (m,

1 H), 2.49-2.20 (m, 2 H), 1.89-1.58 (m, 4 H), 0.936-0.840 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 446 (M+1).

[1448]

[1449]

실시예 Z-53: 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-메틸-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드.



[1450]

[1451]

a) 라세미-([ (1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸)메틸아민 하이드로클로라이드. 실시예 Z-38c-d에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트 (0.410 mmol) 및 메틸 아민 (0.5 mL의 2 M 테트라하이드로푸란 용액)으로부터 라세미-([ (1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸)메틸아민 하이드로클로라이드를 흰색 고체로서 두 단계로 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ /CDCl $_3$ ) 9.05 (br s, <1 H), 8.72 (br s, <1 H), 8.24 (br s, 1 H), 3.34 (m, 1 H),

3.29 (m, 1 H), 2.85 (br s, 1H), 2.66 (br s, 4 H), 2.38 (br s, 1 H), 2.07-1.83 (m, 2 H), 1.67-1.14 (m,

6 H).

[1452]

[1453]

b) 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-메틸-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-([ (1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸)메틸아민 하이드로클로라이드 (46 mg, 0.215 mmol) 및 16a (35 mg, 0.0744 mmol)으로부터 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-메틸-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (17 mg, 41%)를 흰색 고체로 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 방법과 유사한 제 2 단계로 탈보호하였다. 따라서, 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-메틸-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (17 mg, 0.0302 mmol) 및 10% Pd/C (1 mg)으로부터 표제 화합물을 흰색 고체로 (9 mg, 64%) 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ ) 10.44 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.62

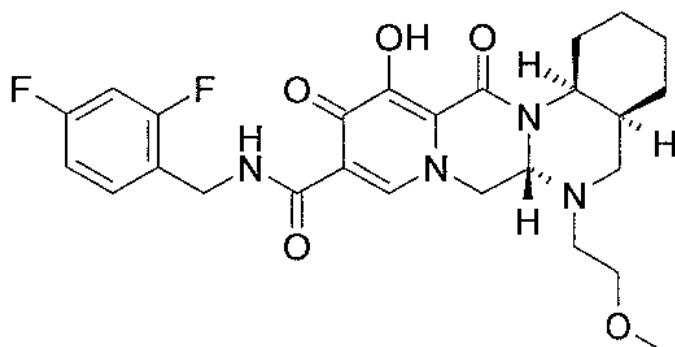
(br s, 2 H), 4.29 (br s, 2 H), 3.41 (s, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.35-2.25 (m, 4 H),

1.90-1.74 (m, 2 H), 1.67-1.24 (m, 6 H); ES $^+$  MS: 473(M+1).

[1454]

[1455]

실시예 Z-54: 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-[2-(메틸옥시)에틸]-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드.



[1456]

[1457]

a) 라세미-[[ (1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸][2-(메틸옥시)에틸]아민 하이드로클로라이드. 실시예 Z-38c-d에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트 (93 mg, 0.410 mmol) 및 [2-(메틸옥시)에틸]아민 (0.05 mL, 0.615 mmol)로부터 두 단계로 라세미-[[ (1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸][2-(메틸옥시)에틸]아민 하이드로클로라이드 (63 mg, 60% 2 steps)를 흰 고체로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ /CDCl $_3$ ) 9.02 (br s, <1 H), 8.78 (br s, <1, H), 8.29 (br s, 1 H), 3.69 (br s, 2

H), 3.46 (s, 3 H), 3.36-3.18 (m, 4 H), 2.97 (br s, 1 H), 2.46 (br s, 1 H), 1.86-1.40 (m, 8 H).

[1458]

[1459]

b) 라세미-4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-[2-(메틸옥시)에틸]-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-[[ (1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸][2-(메틸옥시)에틸]아민 하이드로클로라이드 (63mg, 0.244 mmol) 및 16a (40 mg, 0.0851 mmol)으로부터 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-[2-(메틸옥시)에틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (44 mg, 81%)를 흰색 고체로 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 방법에 유사한 제 2 단계로 탈보호시켰다. 따라서, 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-[2-(메틸옥시)에틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (44 mg, 0.0726mmol) 및 10% Pd/C (1 mg)로부터 표제 화합물을 흰 색고체로 (37 mg, quantitative) 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ) 12.60 (br s, 1 H), 10.47 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H),

4.81 (m, 1 H), 4.64 (m 3 H), 4.51 (m, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.19 (m, 1

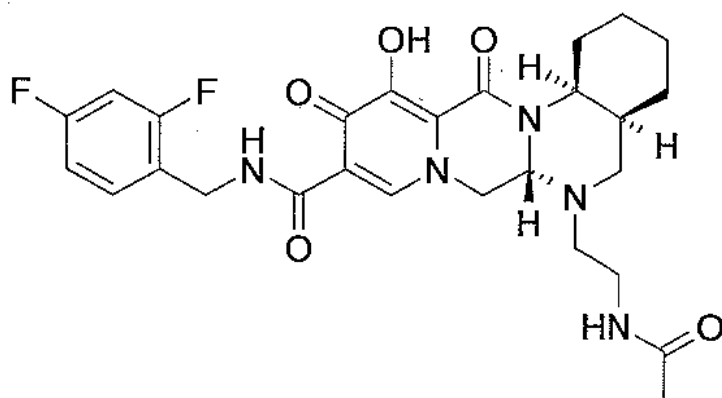
H), 2.86 (m, 1 H), 2.67 (2m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 1.91-1.78 (m, 2 H), 1.671.52 (m, 4 H), 1.46-1.24

(m, 3 H); ES $^+$  MS: 517 (M+1).

[1460]

[1461]

실시예 Z-55: 라세미-(4aS,6aS,14aS)-6-[2-(Acetyl아미노)에틸]-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드.



[1462]

[1463]

a) 라세미-N-[2-({[(1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸}아미노)에틸]아세타미드 하이드로클로라이드. 실시예 Z-38c-d에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트 (93 mg, 0.41 mmol) 및 N-(2-아미노에틸)아세타미드 (63 mg, 0.615 mmol), 라세미-N-[2-({[(1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸}아미노)에틸]아세타미드 하이드로클로라이드를 흰색 고체로 두 단계로 제조하였다 (82 mg, 71% 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ /CDCl $_3$ ) 8.86 (br s, 1 H), 8.29 (br s, 1 H), 3.62-3.51 (m, 3 H), 3.40-3.28 (m, 4 H), 3.22-2.93 (m, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 2.08-2.06 (m, 4 H), 1.83-1.75 (m, 2 H), 1.56-1.44 (m, 3 H), 1.23 (m, 1 H).

[1464]

[1465]

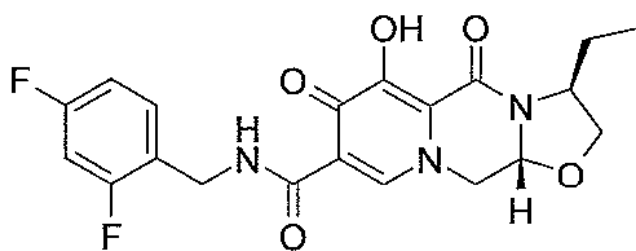
b) 라세미-4aS,6aS,14aS)-6-[2-(Acetyl아미노)에틸]-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-N-[2-({[(1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸}아미노)에틸]아세타미드 하이드로클로라이드 (82 mg, 0.349 mmol) 및 16a (50 mg, 0.106 mmol)로부터 표제 화합물 (24 mg, 36%)을 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 제 2 단계로 탈보호하였다. 따라서, 라세미- (4aS,6aS,14aS)-6-[2-(acetyl아미노)에틸]-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (24 mg, 0.0379 mmol) 및 10% Pd/C (1 mg)로부터 표제 화합물을 HPLC에 의한 정화 후 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ) 12.59 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.61-4.50 (m, 3 H), 4.30 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.76 (m, 2 H), 2.48 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 1.89-1.23 (m, 12 H); ES $^+$  MS: 544 (M+1).

[1466]

[1467]

실시예 Z-56: (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-에틸-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1468]

[1469]

표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조되었다. 16a (40 mg, 0.09 mmol) 및 (2S)-2-아미노-1-부탄올 (0.1 mL)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-에틸-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (39 mg, 90%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 두 단계로 수화시켜 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-에틸-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (37 mg, 99%)를 얻은 흰색 고체로서 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.47 (br, 1 H), 10.26 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.77 (m, 2 ),

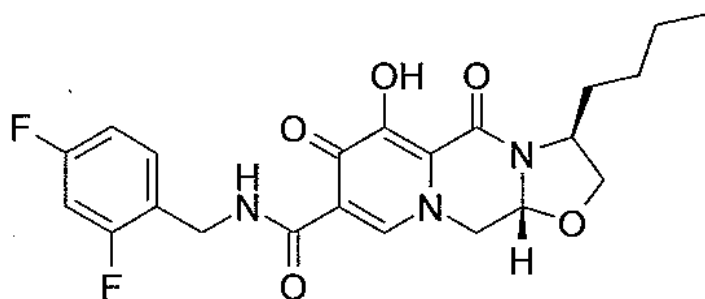
5.29 (m, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.47-4.32 (m, 3 H), 3.93-3.85 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H),

0.95 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 420 (M+1).

[1470]

[1471]

실시예 Z-57: (3S,11aR)-3-부틸-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1472]

[1473]

표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (40 mg, 0.09 mmol) 및 (2S)-2-아미노-1-헥산올 (100 mg)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (3S,11aR)-3-부틸-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (43 mg, 94%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (3S,11aR)-3-부틸-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (33 mg, 92%)를 얻은 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.48 (br, 1 H), 10.27 (br, 1 H), 8.36 (br, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 6.77 (m, 2 ),

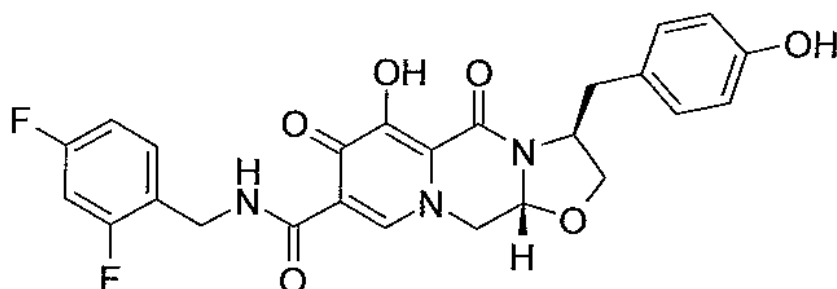
5.28 (m, 1 H), 4.59-4.36 (m, 5 H), 3.83 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 1.58 (m, 1 H), 1.39-1.23 (m, 4 H),

0.90 (t,  $J=6.8$  Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 448 (M+1).

[1474]

[1475]

실시예 Z-58: (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[(4-하이드록시페닐)메틸]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드.



[1476]

[1477]

표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (40 mg, 0.09 mmol) 및 4-[(2S)-2-아미노-3-하이드록시프로필]페놀 (43 mg, 0.21 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-[(4-하이드록시페닐)메틸]-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (10 mg, 20%)를 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켰고, 프리퍼러티브 HPLC(preparative HPLC)를 통해 정화시켜 (3S, 11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-[(4-하이드록시페닐)메틸]-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (7 mg, 63%)를 흰색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10.43 (m, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.82

(m, 2 H), 6.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 5.05 (m, 1 H), 4.67-4.57 (m, 4 H), 4.21 (dd,  $J = 8.8, 7.2$  Hz, 1

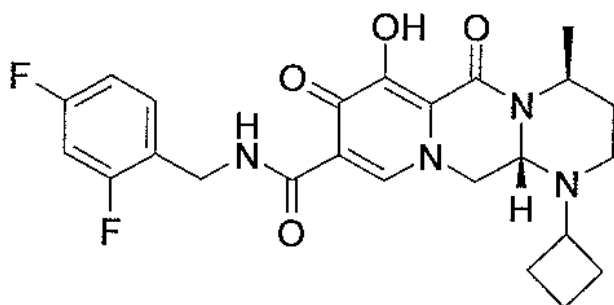
H), 3.94 (dd,  $J = 8.8, 6.4$  Hz, 1 H), 3.21 (dd,  $J = 13.2, 3.2$  Hz, 1 H), 2.90 (dd,  $J = 13.6, 8.8$  Hz, 1

H);  $\text{ES}^+$  MS: 498 (M+1).

[1478]

[1479]

실시예 Z-59: (4S, 12aS)-1-사이클로부틸-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1480]

[1481]

a) [(3S)-3-아미노부틸]사이클로부틸아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-47에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.23 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.69-2.26 (m, 8H), 2.83 (m, 2H),

3.31-3.33 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 8.08 (br, <1H), 9.07 (br, <1H).

[1482]

[1483]

b) (4S, 12aS)-1-사이클로부틸-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (80 mg, 0.17 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노부틸]사이클로부틸아민 (96 mg, 0.68 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (4S, 12aS)-1-사이클로부틸-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (68 mg, 70%)를 필름으로 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (4S, 12aS)-1-사이클로부틸-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (57 mg, 100%)를 회색 고체로 제공하였다.

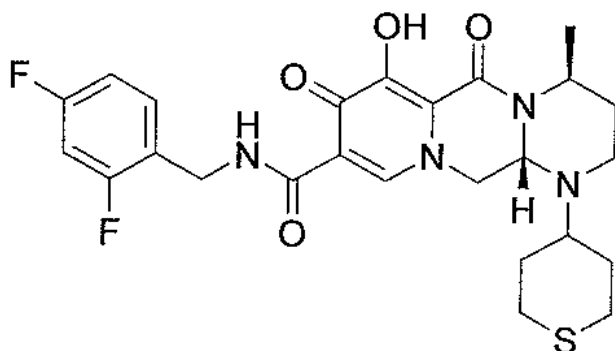
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.46-1.70 (m, 4H), 1.91-2.12 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 3H), 4.57-4.66 (m, 2H), 4.99-5.05 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 12.51 (s, 1H);  $\text{ES}^+$

MS: 473 (M+1).

[1484]

[1485]

실시예 Z-60: (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1486]

[1487]

a) [(3S)-3-아미노부틸]테트라하이드로-2H-티오피란-4-일아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-47에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.21 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.56-2.61 (m, 4H), 2.92-2.98 (m, 3H), 3.27-3.31 (m, 1H), 8.05 (br, <1H), 8.90 (br, <1H).

[1488]

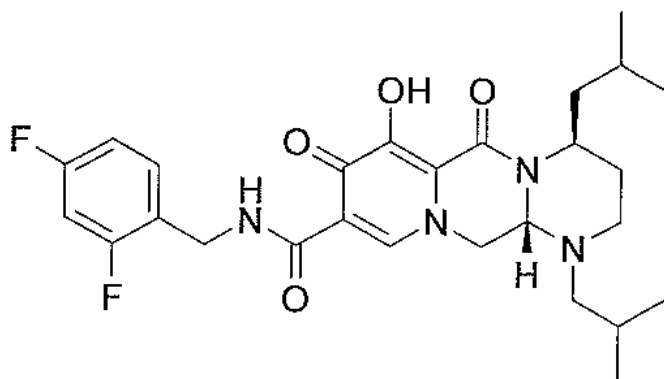
[1489]

b) (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (80 mg, 0.17 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노부틸]테트라하이드로-2H-티오피란-4-일아민 (108 mg, 0.58 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-4-메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (56 mg, 54%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-26과 유사한 방법으로 제 2 단계로 탈벤질화하여 (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-

a] 피리미딘-9-카르복사미드 (56 mg, >100%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 3H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.60-2.76 (5H), 2.86 (m, 2H), 4.17-4.30 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 3H), 4.92-4.96 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.48 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 519 (M+1).

실시예 Z-61: (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-비스(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



a) [(3S)-3-아미노-5-메틸헥실](2-메틸프로필)아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-32에 유사한 방법으로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.87 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.34-1.41 (m, 1H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 2H), 2.72-2.73 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 8.07 (br, <1H), 8.71 (br, <1H).

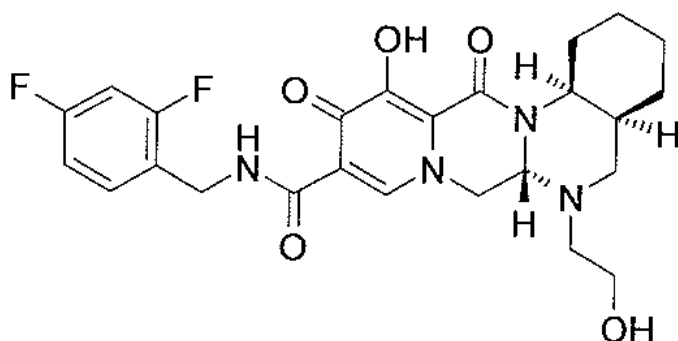
b) (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-비스(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (80 mg, 0.17 mmol) 및 프리 베이스된 [(3S)-3-아미노-5-메틸헥실](2-메틸프로필)아민 (117 mg, 0.63 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,4-비스(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (68 mg, 66%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (4S, 12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-비스(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (56 mg, 97%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.74 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.97-1.00 (m, 6H), 1.37-1.83 (m, 5H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 4.19-4.40 (m, 3H), 4.59-4.70 (m, 2H), 4.96-4.97 (m, 1H), 6.77-6.83 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.59 (br, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 517 ( $\text{M}+1$ ).

[1496]

[1497]

실시예 Z-62: 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-(2-하이드록시에틸)-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드.



[1498]

[1499]

a) 라세미-2-([[(1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸]아미노)에탄올 하이드로클로라이드. 실시예 Z-55a에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트 (112 mg, 0.497 mmol) 및 2-아미노에탄올 (0.04 mL, 0.746 mmol)로부터 라세미-2-([[(1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸]아미노)에탄올 비스-하이드로클로라이드를 두 단계로 (102 mg, 2 단계에 걸쳐 84%) 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4/\text{CDCl}_3$ ) 8.81-8.40 (m, < 2 H), 8.16 (br s, 1 H), 4.02-3.93 (m, 2 H), 3.80

(br s, 2 H), 3.53 (m, 1 H), 3.36-2.93 (m, 6 H), 2.41 (br s, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 1.75-1.41 (m, 4 H).

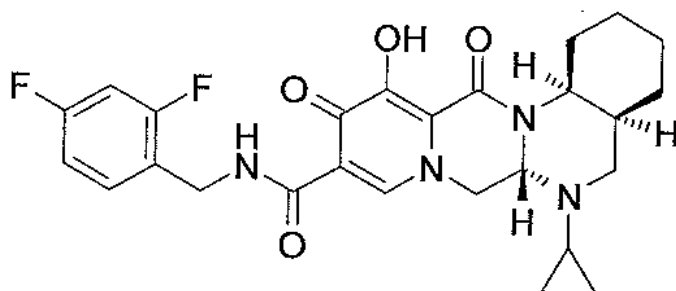
[1500]

[1501]

b) 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-6-(2-하이드록시에틸)-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 16a (45 mg, 0.0957 mmol) 및 라세미-2-([[(1S,2S)-2-아미노사이클로헥실]메틸]아미노)에탄올 하이드로클로라이드 (102 mg, 0.418 mmol)로부터 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-(2-하이드록시에틸)-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (7 mg, 12 %)를 실리카 젤 크로마토그래피 (1-12% 메탄올/디클로로메탄 구배 용리) 후 흰색 고체로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 방법과 유사한 제 2 단계로 탈보호하였다. 따라서, 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-(2-하이드록시에틸)-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (7 mg, 0.0118 mmol)로부터 표제 화합물을 HPLC에 의한 정화 후 (3 mg, 50 %) 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 12.57 (br s, 1 H), 10.45 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 4.80 (m, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.44 (m, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.62-3.20 (m, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 2.74-2.71 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 1.90-1.37 (m, 12 H), 1.27-1.23 (m, 3 H) 1.12 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 503 ( $\text{M}+1$ ).

실시예 Z-63: 라세미-(4aS,6aS,14aS)-6-사이클로프로필-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드.



a) 라세미-(1S,2S)-2-[(사이클로프로필아미노)메틸]사이클로헥산아민 하이드로클로라이드. 실시예 Z-55a에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트 (112 mg, 0.497 mmol) 및 사이클로프로필아민 (0.05 mL, 0.746 mmol)으로부터 라세미-(1S,2S)-2-[(사이클로프로필아미노)메틸]사이클로헥산아민 비스 하이드로클로라이드 염을 두 단계로 (102 mg, 2 단계에 걸쳐 86%) 제조하였다. 이 물질을 추가 정화 없이 사용하였다.

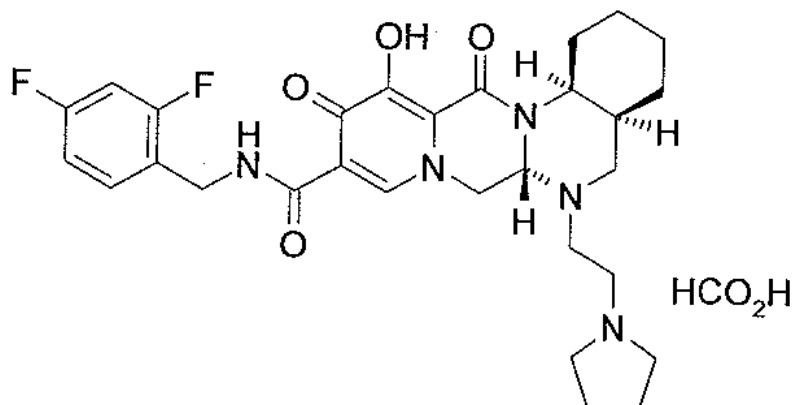
$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4/\text{CDCl}_3$ ) 8.31 (br s, 1 H), 3.75 (br s, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.94 (m, 1 H), 1.76-1.15 (m, 8 H), 0.88-0.78 (m, 3 H).

b) 라세미-(4aS,6aS,14aS)-6-사이클로프로필-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 16a (45 mg, 0.0957 mmol) 및 라세미-(1S,2S)-2-[(사이클로프로필아미노)메틸]사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (102 mg, 0.425 mmol)로부터 라세미-(4aS,6aS,14aS)-6-사이클로프로필-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드를 흰색 고체로 실리카 젤 크로마토그래피 (1-12% 메탄올/디클로로메탄 구배 용리) 후 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 제 2 단계로 탈보호 하였다. 따라서, 라세미-(4aS,6aS,14aS)-6-사이클로프로필-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (56 mg, 0.0949 mmol)로부터 표제 화합물을 흰색 고체로 (41 mg, 81%) 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 12.10 (br s, < 1 H), 10.45 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.88 (m, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 4.61-4.49 (m, 4 H), 4.33 (m, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 1.86-0.86 (m, 10 H), 0.658 (m, 1 H), 0.499-0.32 (m, 2 H);  $\text{ES}^+$  MS: 499 ( $\text{M}+1$ ).

[1509]

실시예 Z-64: 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-6-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 포름산 염



[1510]

[1511]

a) 라세미-(1S,2S)-2-([2-(1-피롤리디닐)에틸]아미노)메틸사이클로헥산아민 하이드로클로라이드. 실시예 Z-55a 에 기재된 것과 유사한 방법으로, 라세미-1,1-디메틸에틸 [(1S,2R)-2-포르밀사이클로헥실]카르바메이트 (112 mg, 0.497 mmol) 및 2-(1-피롤리디닐)에탄아민 (0.09 mL, 0.746 mmol) 으로부터 라세미-(1S,2S)-2-([2-(1-피롤리디닐)에틸]아미노)메틸사이클로헥산아민 (88 mg, 60% 2 steps) 을 두 단계로 비스 하이드로클로라이드 염과 같이 흰색 고체로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>) 9.68 (br s, < 1 H), 9.24 (br s, < 1 H), 8.25 (br s, 1 H), 3.75- 3.04

(m, 11 H), 2.37 (br s, 1 H), 2.06-1.20 (m, 12 H).

[1512]

[1513]

b) 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-12-하이드록시-11,13-디옥소-6-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 포름산 염. 실시예 Z-35 에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 16a (30 mg, 0.0638 mmol) 및 라세미-(1S,2S)-2-([2-(1-피롤리디닐)에틸]아미노)메틸사이클로헥산아민 하이드로클로라이드 (88 mg, 0.296 mmol) 로부터 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-6-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드를 흰색 고체로 (31 mg, 76%) 실리카 젤 크로마토그래피 (1-12% 메탄올/디클로로메탄 구배 용리) 후 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37 에 기재되어 있는 방법과 유사한 제 2 단계로 탈보호하였다. 따라서, 라세미-(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-11,13-디옥소-12-[(페닐메틸)옥시]-6-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-도데카하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]퀴나졸린-10-카르복사미드 (31 mg, 0.048 mmol) 로부터 표제 화합물을 노란색 고체로 HPLC 에 의한 정화 후 제조하였다 (18 mg, 66%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 10.39 (br s, 1 H), 8.56 (br s, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.78 (m, 2

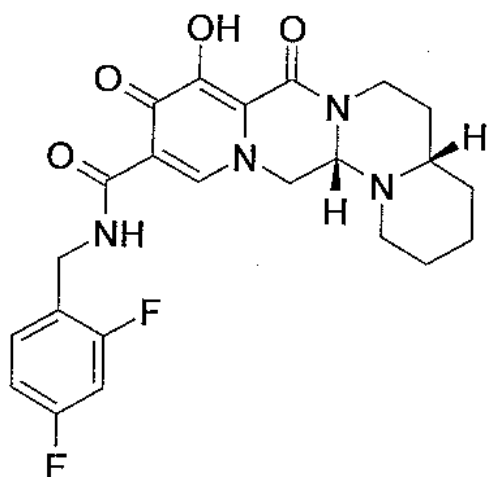
H), 4.76-4.40 (m, 6 H), 3.26-2.89 (m, 7 H), 2.73 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 2.02-1.18 (m, 14 H);

ES<sup>+</sup> MS: 556 (M + 1).

[1514]

[1515]

실시예 Z-65: (4aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9-하이드록시-8,10-디옥소-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-테카하이드로-1H-피리도[1,2-c]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-11-카르복사미드.



a) {2-[(2S)-2-피페리디닐]에틸}아민. 화합물을 실시예 Z-42a에 기재되어 있는 이의 에난티오머와 유사한 방법으로 제조하였다.

b) (4aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-9-하이드록시-8,10-디옥소-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-테카하이드로-1H-피리도[1,2-c]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-11-카르복사미드. 실시예 z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, {2-[(2S)-2-피페리디닐]에틸}아민 (28 mg, 0.218 mmol) 및 16a (30 mg, 0.0638 mmol)으로부터 (4aS,14aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-8,10-디옥소-9-[(페닐메틸)옥시]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-테카하이드로-1H-피리도[1,2-c]피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-11-카르복사미드 (29 mg, 82%)를 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 제 2 단계로 탈보호시켜 표제 화합물을 흰색 고체로 제공하였다(26 mg, quantitative).

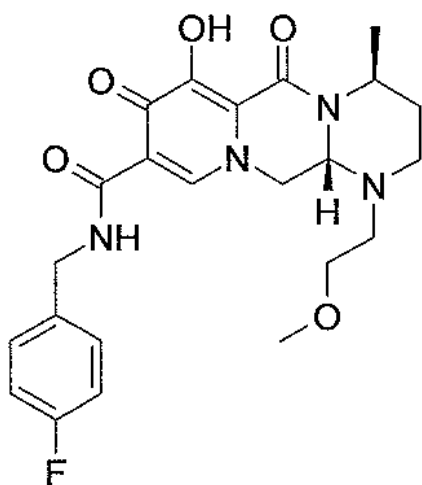
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.44 (br s, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H),

4.68-4.57 (m, 2 H), 4.38 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 3.93 (s, 1H), 3.63-3.39 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H),

2.29 (br s, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 1.69-1.45 (m, 4 H), 1.30-1.24 (m, 2 H), 1.12 (br s, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS:

459 (M+1).

실시예 Z-66: (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-[2-(메틸옥시)에틸]-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1522]

a) [(3S)-3-아미노부틸][2-(메틸옥시)에틸]아민 bis 하이드로클로라이드. 실시예 Z-47에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-메틸-3-옥소프로필]카르바메이트(76 mg, 0.406 mmol) 및 2-(메틸옥시)에틸]아민 (0.05 mL, 0.609 mmol)으로부터 [(3S)-3-아미노부틸][2-(메틸옥시)에틸]아민 as the bis 하이드로클로라이드 염을 두 단계로 제조하였다 (19 mg, quantitative).

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ /CDCl $_3$ )  $\delta$  9.02 (< 1 H), 8.24 (< 1 H), 3.68 (br s, 2 H), 3.49 (br s, 1 H), 3.34

(br s, 4 H), 3.15 (br s, 4 H), 2.26-2.11 (m, 2 H), 1.35 (br s, 3 H).

[1523]

[1524]

b) (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-[2-(메틸옥시)에틸]-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 16 (15 mg, 0.034 mmol) 및 [(3S)-3-아미노부틸][2-(메틸옥시)에틸]아민 비스 하이드로클로라이드(19 mg, 0.087 mmol)로부터, (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-1-[2-(메틸옥시)에틸]-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드를 흰색 고체로 실리카 젤 크로마토그래피 (1-12% 메탄올/디클로로메탄) 후 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 제 2 단계로 탈보호하여 표제 화합물을 노란색 고체로 제공하였다 (9 mg, 60 %, 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  12.56 (s, 1 H), 10.51 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 6.98 (m, 2 H),

5.03 (m, 1 H), 4.65-4.59 (m, 2 H), 4.53 (m, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.61-3.40 (m, 2 H), 3.34-3.13 (m,

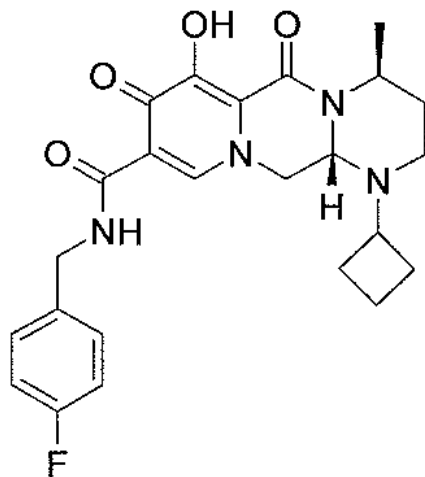
3 H), 3.08 (m, 1 H), 2.94-2.84 (m, 2 H), 2.68 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 1.50 (m, 1 H), 1.35 (d,  $J$ =

7.2 Hz, 3 H), 1.14 (m, 1 H); ES $^+$  MS: 459 (M+1).

[1525]

[1526]

실시예 Z-67: (4S,12aS)-1-사이클로부틸-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1527]

[1528]

a) [(3S)-3-아미노부틸]사이클로부틸아민 비스-하이드로클로라이드. 실시예 Z-47에 기재된 것과 유사한 방법으로, 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-메틸-3-옥소프로필]카르바메이트 (76 mg, 0.406 mmol) 및 사이클로부틸아민 (0.05 mL, 0.609 mmol)으로부터 [(3S)-3-아미노부틸]사이클로부틸아민 비스-하이드로클로라이드를 두 단계로 제조하였다(23 mg, 27%).

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ /CDCl $_3$ )  $\delta$  8.86 (s, < 1 H), 7.97 (s, < 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 2.74

(m, 2 H), 2.14-2.08 (m, 4 H), 1.94-1.62 (m, 5 H), 1.13 (d,  $J$ = 6 Hz, 1 H).

[1529]

[1530]

b) (4S,12aS)-1-사이클로부틸-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 실시예 Z-35a에 기재된 것과 유사한 방법으로, 16 (18 mg, 0.39 mmol) 및 [(3S)-3-아미노부틸]사이클로부틸아민 비스-하이드로클로라이드(23 mg, 0.107 mmol)로부터, (4S,12aS)-1-사이클로부틸-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드를 흰색 고체로 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재된 것과 유사한 제 2 단계로 탈보호하여 표제 화합물을 흰색 고체로 HPLC에 의한 정화 후 제공하였다(4.5 mg, 25 % 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.54 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 6.98 (m, 2 H),

5.02 (m, 1 H), 4.61-4.57 (m, 2 H), 4.26-4.14 (m, 3 H), 3.05 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H),

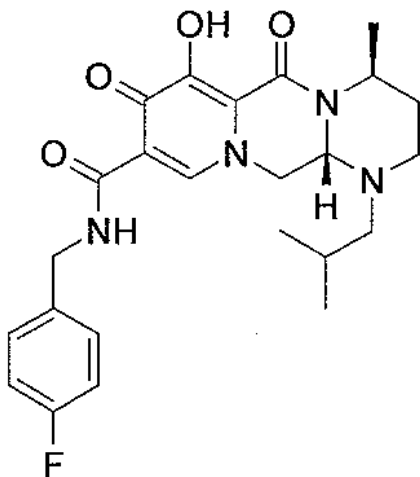
2.12 (m, 1 H), 2.05-1.87 (m, 3 H), 1.84-1.61 (m, 3 H), 1.46 (m, 1 H), 1.32 (m, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS:

455 (M+1).

[1531]

[1532]

실시예 Z-68: (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드



[1533]

[1534]

a) [(3S)-3-아미노부틸](2-메틸프로필)아민 비스-하이드로클로라이드. 실시예 Z-47에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 이 화합물을 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-메틸-3-옥소프로필]카르바메이트 (76 mg, 0.406 mmol) 및 (2-메틸프로필)아민 (0.06 mL, 0.609 mmol)으로부터 비스-하이드로클로라이드 염 (22 mg, 25 %)과 같이 2 단계로 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ / $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.25 (br s, 1 H), 2.91 (br s, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.02-1.93

(m, 3 H), 1.17 (m, 3 H), 0.88 (m, 6 H).

[1535]

[1536]

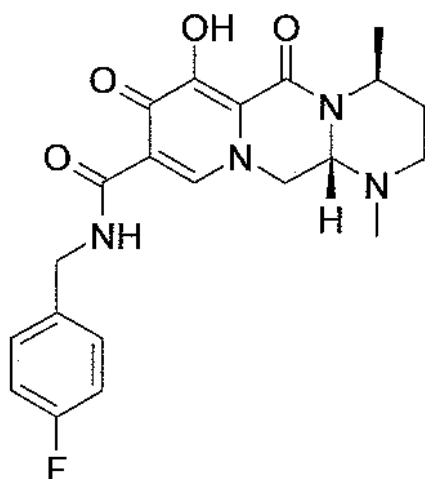
b) (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 16 (16 mg, 0.035 mmol) 및 [(3S)-3-아미노부틸](2-메틸프로필)아민 비스-하이드로클로라이드 (20 mg, 0.0925 mmol)로부터, (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드를 흰색고체로 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재된 것과 유사한 제 2 단계로 탈보호하여 표제 화합물을 그을린 색 고체로 제공하였다 (13 mg, 68% 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.57 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 6.99 (m, 2 H), 4.98 (m, 1 H), 4.63-4.54 (m, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 4.26-4.16 (m, 2 H), 2.91 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 2.14-2.03 (m, 2 H), 1.63 (m, 1 H), 1.48 (m, 1 H), 1.33 (m, 3 H), 1.09 (m, 1 H), 0.850 (m, 3 H), 0.789 (m, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 457 (M+1).

[1537]

[1538]

실시예 Z-69: (4S, 12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-디메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1539]

[1540]

a) [(3S)-3-아미노부틸]메틸아민 비스-하이드로클로라이드. 실시예 Z-47에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 이 화합물을 디메틸에틸 [(1S)-1-메틸-3-옥소프로필]카르바메이트 (76 mg, 0.409 mmol) 및 여분의 메틸아민 (2 M in 테트라하이드로푸란)으로부터 두 단계로 비스 하이드로클로라이드 염 (17% 2 steps)과 같이 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ / $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.16 (m, 1 H), 3.08 (s, 2 H), 2.83 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.09 (m, 3 H).

[1541]

[1542]

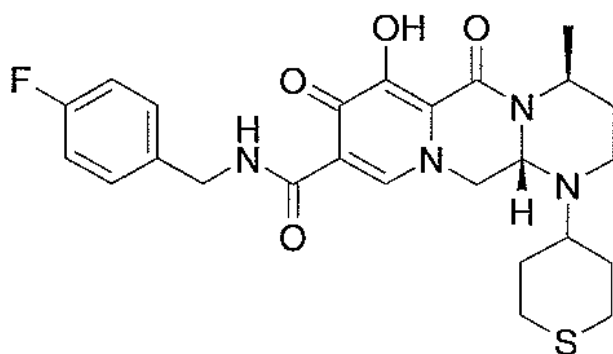
b) (4S, 12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-디메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 실시예 Z-35에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로, 16 (18 mg, 0.0398 mmol) 및 [(3S)-3-아미노부틸]메틸아민 비스-하이드로클로라이드 (19 mg, 0.109 mmol)로부터, (4S, 12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1,4-디메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드를 흰색 고체로 제조하였다. 이 물질을 실시예 Z-37에 기재되어 있는 것과 유사한 제 2 단계로 탈보호하여 표제 화합물을 그을린 색 고체로 제공하였다 (7 mg, 44% 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.53 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 6.99 (m, 2 H), 5.04 (1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.23 (s, 3 H), 2.83-2.80 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 1.48 (m, 1 H), 1.34 (m, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 415 (M+1).

[1543]

[1544]

실시예 Z-70: (4S, 12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1545]

[1546]

표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16 (25 mg, 0.055 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노부틸]테트라하이드로-2H-티오피란-4-일아민 (48 mg, 0.26 mmol) 을 디클로로메탄 (2 mL) 에서 아세트산과 반응시켜 (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (16 mg, 49%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-26에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제 2 단계로 탈벤질화하여 (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-6,8-디옥소-1-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (8 mg, 59%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.72-2.10 (m, 5H),

2.56-2.76 (m, 5H), 2.84-2.87 (m, 2H), 4.18 (dd,  $J = 2.8, 14.0$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 3.4, 14.2$  Hz,

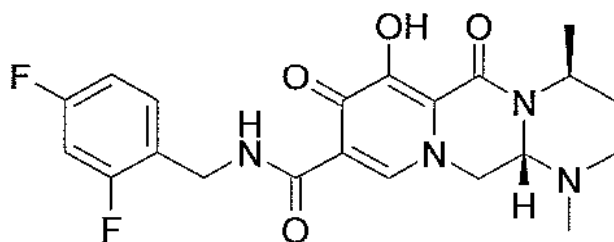
1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.48 (m, 1H), 12.48

(br, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 501 (M+1).

[1547]

[1548]

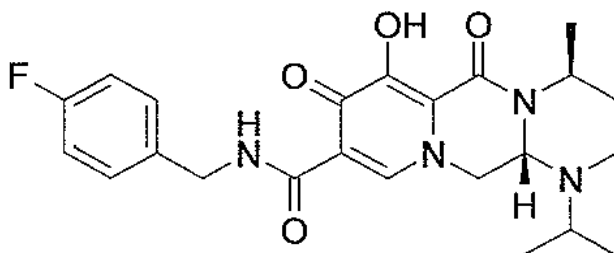
실시예 Z-71: (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-디메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1549]

[1550]

a) [(3S)-3-아미노부틸]메틸아민 디하이드로클로라이드를 실시예 Z-47에 기재되어 있는 것과 유사한 방법으로 제조하였다.



[1551]

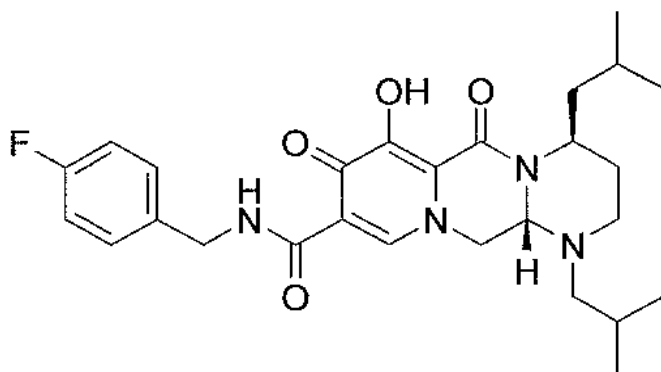
[1552]

b) (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-디메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥

타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드. 표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16a (40 mg, 0.085 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노부틸]메틸아민 (24 mg, 0.23 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-1,4-디메틸-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (39 mg, 89%)를 필름으로서 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (4S,12aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-디메틸-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (32 mg, 97%)를 회색 고체로 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 2H), 4.97-5.00 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 10.51 (m, 1H), 12.55 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 443 (M+1).

실시예 Z-72: (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



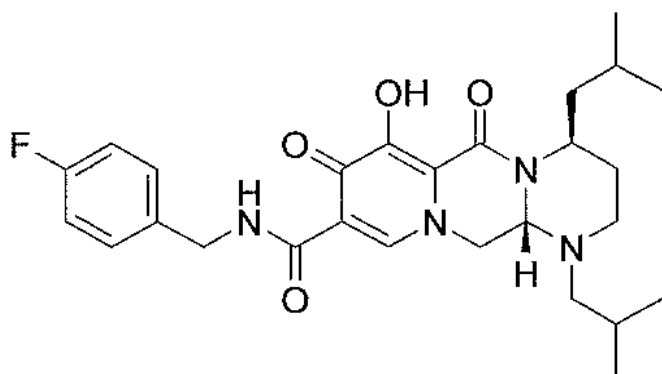
표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16 (27 mg, 0.060 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노부틸](1-메틸에틸)아민 (67 mg, 0.51 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (18 mg, 56%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같은 제 2 단계로 수화시켜 (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-4-메틸-1-(1-메틸에틸)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (15 mg, >100%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 2H), 4.97-5.00 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 10.51 (m, 1H), 12.55 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 443 ( $\text{M}+1$ ).

[1557]

[1558]

실시예 Z-73: (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-비스(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드.



[1559]

[1560]

표제 화합물을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 유사한 방법을 사용하여 두 단계로 제조하였다. 16 (25 mg, 0.055 mmol) 및 프리베이스된 [(3S)-3-아미노-5-메틸헥실](2-메틸프로필)아민 (21 mg, 0.11 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL)에서 아세트산과 반응시켜 (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-1,4-비스(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-7-[(페닐메틸)옥시]-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (8 mg, 25%)를 필름으로 제공하였다. 이 물질을 실시예 Z-2에 기재되어 있는 것과 같이 제 2 단계로 수화시켜 (4S,12aS)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-7-하이드록시-1,4-비스(2-메틸프로필)-6,8-디옥소-1,2,3,4,6,8,12,12a-옥타하이드로피리도[1',2':4,5]피라지노[1,2-a]피리미딘-9-카르복사미드 (5 mg, 78%)를 회색 고체로 제공하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.74 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.97-1.00 (m, 6H), 1.37-1.66 (m, 5H), 1.75-1.82 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.87-2.93 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.55-4.66 (m, 2H), 4.93-4.99 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 10.49 (m, 1H), 12.61 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 499 ( $\text{M}+1$ ).

[1561]

[1562]

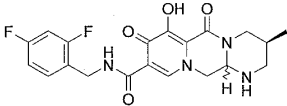
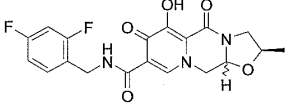
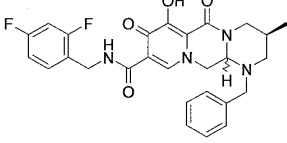
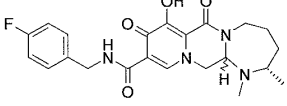
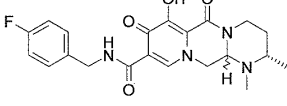
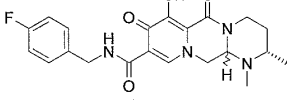
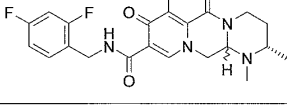
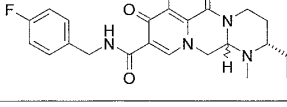
실시예 ZZ-1 내지 ZZ-24

[1563]

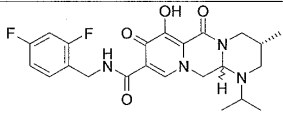
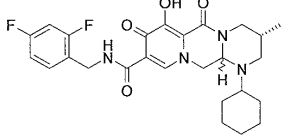
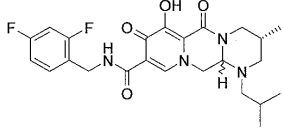
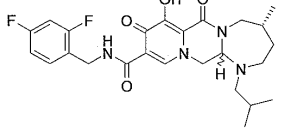
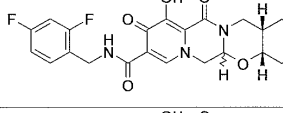
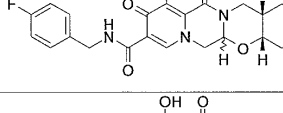
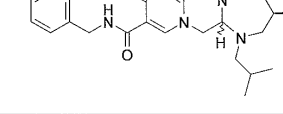
아래 표에 있는 실시예를 정의되지 않은 것 같이 지시된 중심에서 입체이성질체의 1:1 내지 >10:1 비 범위의 부분입체이성질체의 혼합물로서 분리하였다. 본원에서 보고된 특징 데이터는 당업에 잘 알려진 LC/MS 기술을 사용하여 양성 모드에서 전기분무 이온화(electrospray ionization)를 사용하여 화합물의 분자 이온( $\text{M}+1$ )을 위한 관찰된 질량 스펙트럼 신호로 구성된다. 보고된 체류 시간은 phenomenex C18 역상 HPLC 칼럼(150 mmX4.6 mm 5 micron)에서 하기 구배를 사용하는 아래 예를 위한 NMR 방법에 의해 정해진 관찰된 UV 피크를 지칭한다. 용매 A=물 w/ 0.1% 포름산, 용매 B=아세트ونی트릴 w/ 0.1% 포름산. 구배 = 10%B 1분 동안, 구배 10% 내지 90% B 1

내지 9 분, 9.01 분에서 100% B로 램핑(ramping) 및 2 분 동안 100% B에서 지지. 여러 경우에, 부분입체이성 질체를 상기 보고된 및 단일 체류 시간으로서 보고된 표준 HPLC 조건에 의해 분리될 수 있지 않다.

[표 A]

| 실시예<br>No. | 구조                                                                                  | 관찰된 LC/MS 또는<br>HPLC 데이터      |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| ZZ-1       |    | ES <sup>+</sup> MS: 419 (M+1) |
| ZZ-2       |    | ES <sup>+</sup> MS: 406 (M+1) |
| ZZ-3       |    | ES <sup>+</sup> MS: 509 (M+1) |
| ZZ-4       |    | ES <sup>+</sup> MS: 429 (M+1) |
| ZZ-5       |   | ES <sup>+</sup> MS: 415 (M+1) |
| ZZ-6       |  | ES <sup>+</sup> MS: 491 (M+1) |
| ZZ-7       |  | ES <sup>+</sup> MS: 509 (M+1) |
| ZZ-8       |  | ES <sup>+</sup> MS: 443 (M+1) |

[1564]

|       |                                                                                     |                               |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| ZZ-9  |    | ES <sup>+</sup> MS: 461 (M+1) |
| ZZ-10 |    | ES <sup>+</sup> MS: 501 (M+1) |
| ZZ-11 |    | ES <sup>+</sup> MS: 475 (M+1) |
| ZZ-12 |    | ES <sup>+</sup> MS: 489 (M+1) |
| ZZ-13 |    | ES <sup>+</sup> MS: 460 (M+1) |
| ZZ-14 |   | ES <sup>+</sup> MS: 442 (M+1) |
| ZZ-15 |  | ES <sup>+</sup> MS: 489 (M+1) |

[1565]

|       |  |                               |
|-------|--|-------------------------------|
| ZZ-16 |  | 8.174 & 8.295 min.            |
| ZZ-17 |  | ES <sup>+</sup> MS: 461 (M+1) |
| ZZ-18 |  | ES <sup>+</sup> MS: 447 (M+1) |
| ZZ-19 |  | ES <sup>+</sup> MS: 446 (M+1) |
| ZZ-20 |  | ES <sup>+</sup> MS: 432 (M+1) |
| ZZ-21 |  | 7.368 min                     |
| ZZ-22 |  | 7.150 min                     |
| ZZ-23 |  | ES <sup>+</sup> MS: 447 (M+1) |

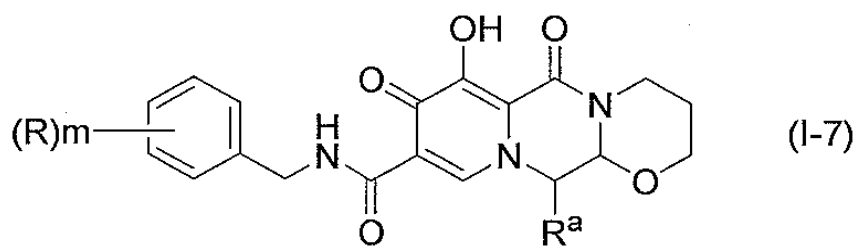
[1566]

|       |  |                               |
|-------|--|-------------------------------|
| ZZ-24 |  | ES <sup>+</sup> MS: 447 (M+1) |
|-------|--|-------------------------------|

[1567]

[1568]

본 발명은 하기 화합물을 추가로 포함한다.



[1569]

[표 B]

| No | (R) m         | R <sup>a</sup>                                    |
|----|---------------|---------------------------------------------------|
| 1  | 4 - F         | -CH <sub>3</sub>                                  |
| 2  | 4 - F         | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                |
| 3  | 4 - F         | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |
| 4  | 2, 4 - F      | -CH <sub>3</sub>                                  |
| 5  | 2, 4 - F      | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                |
| 6  | 2, 4 - F      | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |
| 7  | 2 - F, 3 - Cl | -CH <sub>3</sub>                                  |
| 8  | 2 - F, 3 - Cl | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                |
| 9  | 2 - F, 3 - Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |

실험 예 1

HIV 통합효소 억제 활성을 하기 분석 방법에 기초하여 조사하였다.

(1) DNA 용액의 제조

WO 2004/024693의 실험 예에 기재되어 있는 것과 같은 방법에 의해, 기질 DNA 용액 (2 pmol/μl) 및 표적 DNA 용액 (5 pmol/μl)을 제조하였다. 각 표적 DNA 용액을 한번 끓인후, 온도를 천천히 사용되는 단련 보조 사슬 (anneal complementary chains)로 낮췄다. 기질 DNA 및 표적 DNA의 각 서열은 동일한 실험예에 기재되어 있는 것과 같다.

(2) 억제율의 측정 (IC<sub>50</sub> 값)

스트렙타비딘(Streptavidin)(Vector Laboratories에 의해 제조)을 0.1M 카르보네이트 완충 용액 (조성: 90 mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>)에서 농도 40 μg/ml로 용해시켰다. 각 50 μl의 이 용액을 이뮤노플레이트 (immunoplate)의 웰 (NUNC에 의해 제조됨)에 첨가하였고, 이는 4° C에서 밤새 흡착되도록 지지된다. 그 다음에, 각 웰을 인산염 완충액 (조성: 13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.14 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)으로 두 번, 그리고, 1%의 스킴유(skim milk)를 함유하는 300 μl의 인산염 완충액으로 30분 동안 차단하기 위해 세척하였다. 추가로, 각 웰을 인산염 완충액으로 두 번 세척하였고, 50 μl의 기질 DNA 용액(2 pmol/μl)을 흔들면서 30분 동안 상온에서 흡착되도록 추가하였고, 이를 인산염 완충액으로 두 번 세척하였고, 그 다음에 증류된 물로 한번 세척하였다.

그 다음에 상기와 같이 제조된 각 웰에 12 μl의 완충액(조성: 150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM MnCl<sub>2</sub>, 50 mM 2-메르캅토에탄올, 25% 글리세롤, 500 μg/ml 소의 혈청 알부민-분획 V), 및 39 μl의 증류 물로부터 제조된 51 μl의 반응 용액을 첨가하였다. 그 다음에 9 μl의 통합효소 용액 (30 pmol)을 첨가하였고, 그 혼합물을 잘 혼합하였다. 음성 대조군(negative control (NC))으로서 웰에 9 μl의 희석 용액(조성: 20 mM MOPS (pH7.2), 400 mM potassium glutamate, 1 mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% 글리세롤, 1 mM DTT, 4 M 우레아)을 첨가하였고, 이를 플레이트 믹서를 사용하여 잘 혼합하였다.

플레이트가 60분 동안 30° C에서 배양된 후에, 반응 용액을 버렸고, 후속적으로 250 μl의 세척 완충액 (composition: 150 mM MOPS (pH 7.2), 50 mM 2-메르캅토에탄올, 25% 글리세롤, 500 μg/ml 소의 혈청 알부민-분획 V)으로 세 번 세척하였다.

그 다음에, 각 웰에 12 μl의 완충액(조성: 150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM 2-메르캅토에탄올, 25% 글리세롤, 500 μg/ml 소의 혈청 알부민-분획 V), 및 41 μl의 증류수로부터 제조된 53 μl의 반응용액을 첨가하였다. 추가로, 6 μl의 DMSO 내 시험 화합물의 용액을 각 웰에 첨가하였고, 6 μl의 DMSO를 웰에 양성 대조군(positive control (PC))으로서 첨가하였고, 후속적으로 플레이트 믹서를 사용하여 잘 혼합하였다. 플레이트를 30분 동안 30° C에서 배양한 후, 1 ml의 표적 DNA (5 pmol/ml)를 첨가하였고, 이를 플레이트 믹서를 사용하여 잘 혼합하였다.

[1580] 각 플레이트를 10분 동안 30° C에서 배양한 후, 반응 용액을 버렸고, 후속적으로 인산염 완충물로 두 번 세척하였다. 그 다음에, 알카리 포스파타제(sheep Fab fragment: manufactured by Boehringer)로 라벨된 항-디곡시제닌(anti-digoxigenin) 항체를 2000-폴드 항체 희석 용액으로 희석시켰고, 100  $\mu$ l의 희석액을 1 시간 동안 30° C에서 결합을 위해 첨가하였고, 이를 두 번 0.05 % Tween20을 함유하는 인산염 완충액으로 연속적으로 세척하였고, 인산염 완충액으로 한번 세척하였다. 그 다음에, 150  $\mu$ l의 알카리 포스파타제 칼러링 완충액(alkaline phosphatase coloring buffer) (조성: 10 mM paranitro페닐 phosphate (manufactured by Vector Laboratories), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl, 100 mM Tris-HCl (pH 9.5))을 첨가하여 30° C에서 2 시간 동안 반응시켰고, 50  $\mu$ l의 1N NaOH 용액을 첨가하여 반응을 정지시켰고, 각 웰의 흡수(absorbance) (OD405 nm)를 측정하였고, 억제율 (IC<sub>50</sub>)을 하기 계산 공식에 따라 얻었다.

[1581] 
$$\text{흡수율 (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

[1582] C abs.: 화합물의 웰의 흡수

[1583] NC abs.: NC의 흡수

[1584] PC abs.: PC의 흡수

[1585] 표 1

| 실시예 No. | 통합효소 억제 활성<br>(IC <sub>50</sub> , ng/ml) |
|---------|------------------------------------------|
| C-2     | 3.3                                      |
| F-2     | 3.8                                      |
| H-2     | 3.2                                      |

[1586] 본 화합물은 HIV에 대한 강한 통합효소 억제 활성을 보여주었다.

[1588] 실험예 2

[1589] 플라스틱에 부착성을 개선하기 위한 부착 요소를 발현하는 293T 셀의 유도체를 검사를 위해 사용하였다. (본원에서 PHIV로 지칭되는) 루시페라제(luciferase)를 발현하는 VSV-g 슈도타입(pseudotyped) HIV 벡터를 pGJ3-Luci 벡터 플라스미드 (Jarmy, G. et al., J. Medical Virology, 64:223-231, 2001) 및 pVSV-g (Clontech)를 가진 세포의 트랜스펙션에 의해 생성하였다. 셀을 PHIV 벡터로 혼합시켰고, 그 다음에 연속 희석된 화합물과 혼합시켰다. 2일 동안 37° C 및 5% CO<sub>2</sub> 배양 후, 플레이트를 제조자에 의해 추천되는 바와 같이 스테디 글로 루시페라제 분석 시약(Steady Glo luciferase assay reagent (Promega))를 사용하여 읽었다. 비-HIV 특이 억제를 평가하기 위해, 셀/PHIV 벡터 혼합물을 이전에 현질도입되고 항시적으로 루시페라제를 발현하는 셀에 의해 대체하는 것을 제외하고 유사한 검사를 수행하였다.

[표 2]

| 실시예 수 | PHIV IC <sub>50</sub><br>*=<10 nM,<br>**=10-100 nM,<br>***>100 nM |
|-------|-------------------------------------------------------------------|
| Z-1   | *                                                                 |
| Z-2   | *                                                                 |
| Z-3   | *                                                                 |
| Z-4   | *                                                                 |
| Z-5   | *                                                                 |
| Z-6   | *                                                                 |
| Z-7   | *                                                                 |
| Z-8   | **                                                                |
| Z-9   | *                                                                 |
| Z-10  | *                                                                 |
| Z-11  | *                                                                 |
| Z-12  | *                                                                 |
| Z-13  | **                                                                |
| Z-14  | **                                                                |
| Z-15  | *                                                                 |
| Z-16  | *                                                                 |
| Z-17  | *                                                                 |
| Z-18  | *                                                                 |
| Z-19  | *                                                                 |
| Z-20  | **                                                                |
| Z-21  | *                                                                 |
| Z-22  | *                                                                 |
| Z-23  | *                                                                 |
| Z-24  | *                                                                 |
| Z-25  | *                                                                 |
| Z-26  | *                                                                 |
| Z-27  | ***                                                               |
| Z-28  | *                                                                 |
| Z-29  | *                                                                 |
| Z-30  | *                                                                 |
| Z-31  | *                                                                 |
| Z-32  | *                                                                 |
| Z-33  | *                                                                 |
| Z-34  | *                                                                 |
| Z-35  | *                                                                 |
| Z-36  | *                                                                 |
| Z-37  | *                                                                 |
| Z-38  | **                                                                |
| Z-39  | *                                                                 |
| Z-40  | *                                                                 |
| Z-41  | *                                                                 |
| Z-42  | *                                                                 |
| Z-43  | *                                                                 |
| Z-44  | *                                                                 |
| Z-45  | *                                                                 |
| Z-46  | *                                                                 |
| Z-47  | *                                                                 |
| Z-48  | *                                                                 |
| Z-49  | *                                                                 |

[1590]

|      |    |
|------|----|
| Z-50 | *  |
| Z-51 | *  |
| Z-52 | *  |
| Z-53 | *  |
| Z-54 | *  |
| Z-55 | ** |
| Z-59 | *  |
| Z-60 | *  |

[1591]

[1592]

제형 실시예

[1593]

용어 “활성 성분”은 현재의 화합물, 이의 타우토머, 약제학적으로 허용되는 또는 용매화물을 의미한다.

[1594]

(제형 실시예 1)

[1595] 단단한 젤라틴 캡슐을 하기 성분을 사용하여 제조하였다.

|             | 용량<br>(mg/캡슐) |
|-------------|---------------|
| 활성성분        | 250           |
| 전분 (건조됨)    | 200           |
| 마그네슘 스테아레이트 | 10            |
| 총           | 460mg         |

[1596]

[1597] (제형 실시예 2)

[1598] 정제를 하기 성분들을 사용하여 제조하였다.

|                   | 용량<br>(mg/캡슐) |
|-------------------|---------------|
| 활성 성분             | 250           |
| 셀룰로즈(마이크로결정성)     | 400           |
| 실리콘 디옥사이드 (fumed) | 10            |
| 스테아린산             | 5             |
| 총                 | 665mg         |

[1599]

[1600] 성분들은 혼합하였고, 압축하여 정제를 얻었고, 각각은 665 mg 이다.