



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년09월28일  
(11) 등록번호 10-1891834  
(24) 등록일자 2018년08월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 491/04 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-7018328  
(22) 출원일자(국제) 2010년12월17일  
심사청구일자 2015년12월04일  
(85) 번역문제출일자 2012년07월13일  
(65) 공개번호 10-2012-0101711  
(43) 공개일자 2012년09월14일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/070043  
(87) 국제공개번호 WO 2011/073378  
국제공개일자 2011년06월23일  
(30) 우선권주장  
09179956.9 2009년12월18일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2009128019 A1  
WO2008128953 A1  
WO2006014580 A1

(73) 특허권자  
바실리어 파마슈티카 아게  
스위스 체하-4005 바젤 그렌즈아허슈트라쎄 487  
(72) 발명자  
고세 베랑제르  
프랑스 에프-68100 뮈루즈 뒤 뒤 오넥 11  
당네 프랑꼬 위베르  
프랑스 에프-68440 브뤼바슈 뒤 드 브뤼스타뜨 9  
(뒤틀면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인코리아나

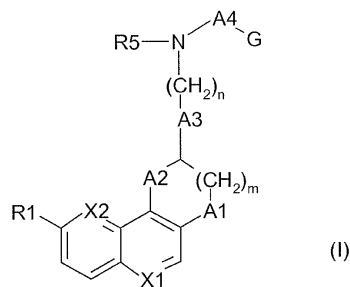
전체 청구항 수 : 총 31 항

심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 트리시클릭 항생제

(57) 요약

화학식 (I) 의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 박테리아 감염 치료를 위한 의약으로서의 사용을 위해 가치가 있다:



식 중,

A1 는 -O-, -S- 또는 -N-R3 을 나타내고;

A2 는 -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N-R4, -C(=O)- 또는 -CH(O-R4)- 를 나타내고;

A3 은 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬렌; 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자가 있는 포화 및 불포화 4 내지 8-멤버의 헤테로시클로디일을 나타내고, 기 A3 는 비치환이거나 또는 치환되어 있고;

A4 는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알케닐렌, >C=O 을 나타내거나, 또는 탄소 원자를 통해 인접한 NR5-기에 연결되어 있는 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH-, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O- 및 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S- 로부터 선택되는 기를 나타내고;

G 는 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고, 이는 비치환이거나 또는 치환되어 있고,

R1 및 R2 는 서로 독립적으로 수소를 나타내거나 또는, 히드록시, 할로젠, 메르캅토, 시아노, 니트로,

(뒤틀면에 계속)

$C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_6$ 알킬티오,  $C_1-C_6$ 알킬카르보닐옥시,  $C_1-C_6$ 알킬술포닐옥시,  $C_1-C_6$ 헤테로알킬카르보닐옥시,  $C_5-C_6$ 헤테로시클릴카르보닐옥시,  $C_1-C_6$ 헤테로알콕시로부터 선택되는 치환기를 나타내고, 여기서 헤테로알킬, 헤테로알콕시기 또는 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 상기 치환기들에서 알킬 부분은 비치환이거나 또는 추가로 치환되어 있고;

R3, R4 및 R5 는 서로 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬을 나타내고;

X1 및 X2 는 서로 독립적으로 질소 원자 또는 CR2 를 나타내고,

단, 하나 이상의 X1 및 X2 는 질소 원자를 나타내고;

m 은 1 이고;

$(CH_2)_m$  부분은  $C_1-C_4$ 알킬; 할로젠, 카르복시, 히드록시,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $C_1-C_4$ 알킬카르보닐옥시, 아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_4$ 알킬)아미노 또는 아실아미노로 임의치환되어 있고,

n 은 0, 1 또는 2 임.

(72) 발명자

**탕 샤오휘**

중국 베이징 하이웬 디스트릭트 양좡 이양산취주  
빌딩 넘버3 룸 넘버 561

**시에 통**

중국 226100 장수 하이먼 이스트 시트 가디언 빌딩  
넘버 306 룸 넘버 502

**쉬 린**

중국 200065 상하이 이완 로드 넘버 451 빌딩 21  
룸 207

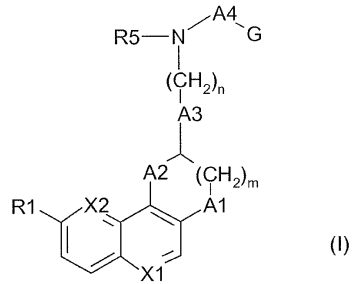
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I) 의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



식 중,

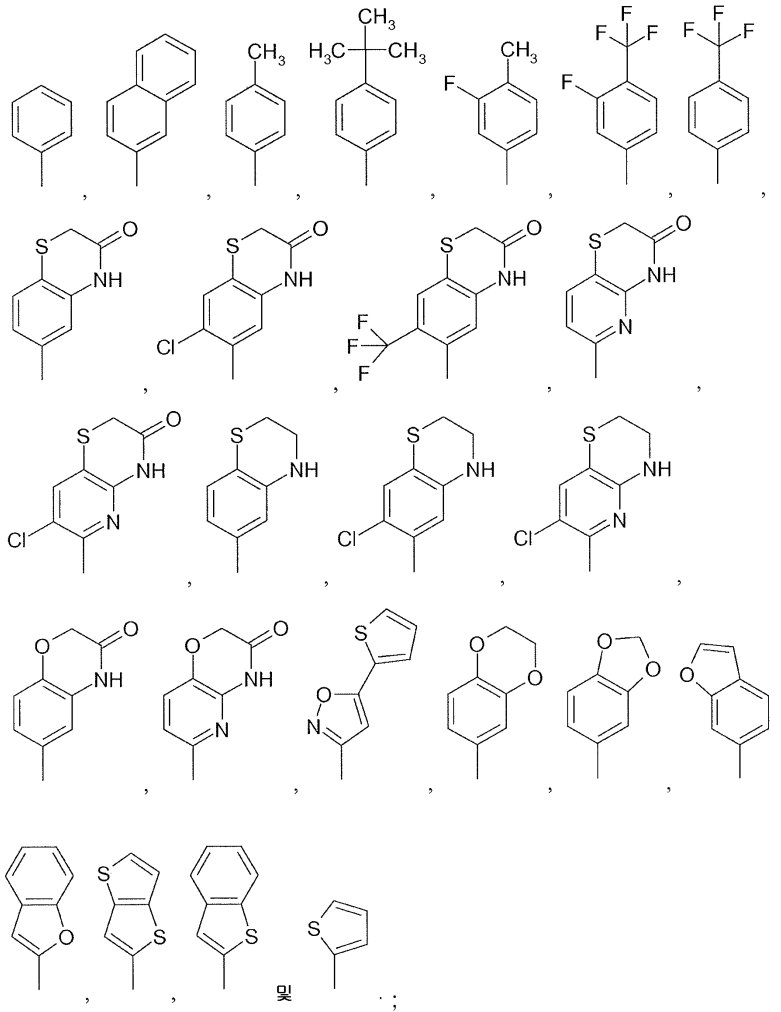
A1 는 -O-, -S- 또는 -N-R3 을 나타내고;

A2 는 -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N-R4, -C(=O)- 또는 -CH(O-R4)- 를 나타내고;

A3 은 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬렌; 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자가 있는 포화 또는 불포화 4 내지 8-멤버의 헤테로시클로디얼을 나타내고, 기 A3 는 비치환이거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 시아노, 아미노카르보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시카르보닐, 카르복실산으로부터 선택되는 기로 치환되어 있고;

A4 는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알케닐렌, >C=O, 또는 탄소 원자를 통해 인접한 NR<sub>5</sub>-기에 연결되어 있는 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH-, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O- 및 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S- 로부터 선택되는 기를 나타내고;

G 는 하기 화학식의 군으로부터 선택되고:



R1 및 R2 는 서로 독립적으로 수소를 나타내거나 또는, 히드록시, 할로젠, 메르캅토, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬티오, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬카르보닐옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬술폰닐옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헤테로알킬카르보닐옥시, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>헤테로시클릴카르보닐옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헤테로알콕시로 부터 선택되는 치환기를 나타내고, 여기서 헤테로알킬, 헤테로알콕시기 또는 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 상기 치환기들에서 알킬 부분은 비치환이거나 또는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 카르복시, OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH, 시아노 또는 NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시카르보닐, 모노- 또는 디(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노, 페녹시 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>헤테로시클릴에 의해 추가로 치환되어 있고;

R3, R4 및 R5 는 서로 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬을 나타내고;

X1 및 X2 는 서로 독립적으로 질소 원자 또는 CR<sub>2</sub> 를 나타내고,

단, X1 및 X2 중 하나 이상은 질소 원자를 나타내고;

m 은 1 이고; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 부분은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬; 할로젠, 카르복시, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬카르보닐옥시, 아미노, 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노 또는 아실아미노로 임의치환되어 있고,

n 은 0, 1 또는 2 임.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

X1 가 질소 원자를 나타내고,

X2 가 기 CR2 를 나타내는 화합물.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

A1 가 -O- 또는 -S- 를 나타내는 화합물.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서,

A2 가 -CH<sub>2</sub>- 를 나타내는 화합물.

**청구항 5**

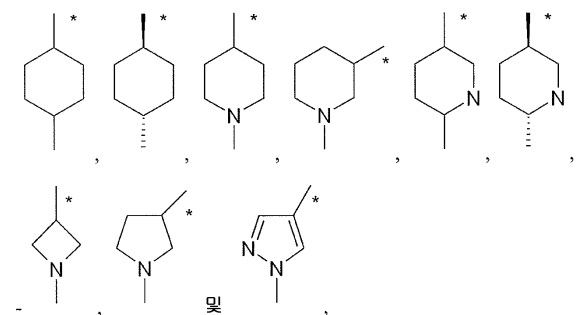
제 1 항에 있어서,

A3 가 시클로헥실렌기 또는 1 또는 2 개의 질소 원자를 헤테로원자로 갖고 있는 포화 또는 불포화 4 내지 6-원자의 헤테로시클로디일인 화합물.

**청구항 6**

제 5 항에 있어서,

A3 가 하기로부터 선택되는 화합물:



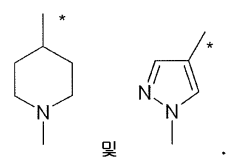
식 중,

\* 가 화학식 (I) 에서의 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 기에 대한 결합을 나타냄.

**청구항 7**

제 6 항에 있어서,

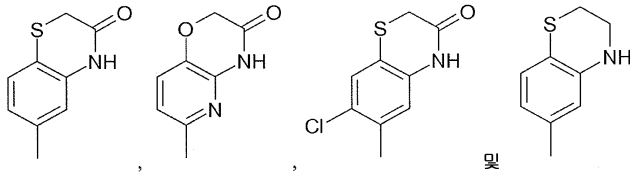
A3 가 하기로부터 선택되는 화합물:



**청구항 8**

제 1 항에 있어서,

G 가 하기 화학식의 군으로부터 선택되는 화합물:



**청구항 9**

제 1 항에 있어서,  
n 이 0 인 화합물.

**청구항 10**

제 1 항에 있어서,  
A4 가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌 또는 >C=O 를 나타내는 화합물.

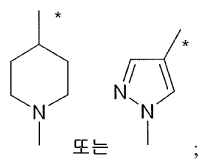
**청구항 11**

제 1 항에 있어서,  
R1 이 할로젠 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시로부터 선택되는 화합물.

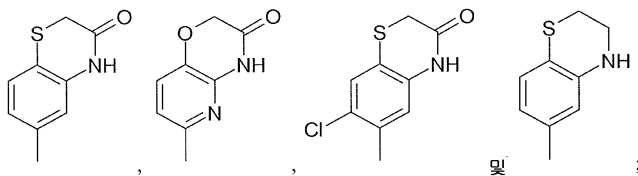
**청구항 12**

제 1 항에 있어서, 하기 중 2 가지 이상을 조합한 특징을 갖는 화합물:

- (a) X1 은 질소 원자이고,  
X2 는 CH 임;
- (b) A1 은 -S- 임;
- (c) A2 는 -CH<sub>2</sub>- 임;
- (d) A3 는 하기임:



(e) G 는 하기 화학식의 군으로부터 선택됨:



- (f) n 은 0 임;
- (g) A4 는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌 또는 >C=O 임;
- (h) R1 은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시임.

**청구항 13**

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

A4 가 탄소 원자를 통해 인접 NR5-기에 연결되어 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌, -C(=O)- 또는 기 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S- 를 나타내고;

R1 및 R2 가 서로 독립적으로 수소를 나타내거나 또는, 히드록시, 할로젠, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시로부터 선택되는 치환기를 나타내고, 상기 치환기에서 알킬 부분은 비치환이거나 또는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 카르복시, OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH, 시아노 또는 NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시카르보닐, 모노- 또는 디(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노, 페녹시 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>헤테로시클릴에 의해 추가로 치환되어 있고;

n 은 0 또는 1 인 화합물.

**청구항 14**

제 1 항 또는 제 3 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

X1 이 질소 원자를 나타내고,

X2 가 질소 원자를 나타내는 화합물.

**청구항 15**

제 1 항 내지 제 3 항 또는 제 5 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

A2 가 -NH- 를 나타내는 화합물.

**청구항 16**

제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

A3 가 비치환이거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 시아노, 아미노카르보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시카르보닐, 카르복실산으로부터 선택되는 기로 치환되어 있는 화합물.

**청구항 17**

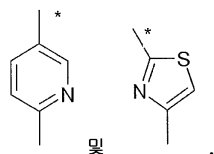
제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R1 가 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬인 화합물.

**청구항 18**

제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

A3 가 하기로부터 선택되는 화합물:



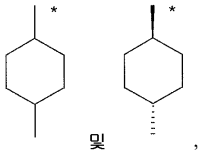
식 중,

\* 는 화학식 (I) 에서의 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 기에 대한 결합을 나타냄.

**청구항 19**

제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

A3 가 하기로부터 선택되는 화합물:



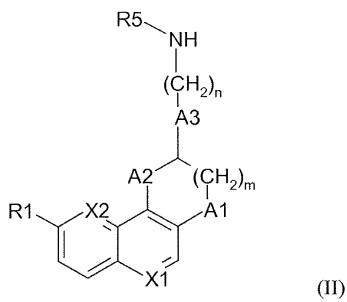
식 중,

\* 가 화학식 (I) 에서의  $(CH_2)_n$  기에 대한 결합을 나타냄.

**청구항 20**

화학식 II 의 화합물을 화학식 III 의 화합물과 반응시키는, 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항의 화학식 I 의 화합물의 제조 방법:

[화학식 II]



[화학식 III]

G-A4b-L0 (III),

식 중,

A1, A2, A3, R1, R5, X1, X2, G, m 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

L0 은  $-CH_2Y$ ,  $-CHO$ ,  $-COOH$  및  $-COCl$  로부터 선택되고,

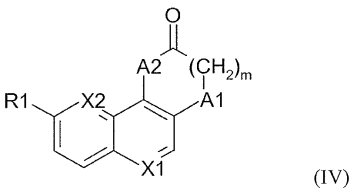
Y 는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로젠이고;

A4b 는 부재하거나 또는  $C_1-C_3$ 알킬렌,  $C_2-C_3$ 알케닐렌을 나타내거나; 또는 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 G 에 연결되어 있는  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2O-$  및  $-CH_2S-$  로부터 선택되는 기를 나타냄.

**청구항 21**

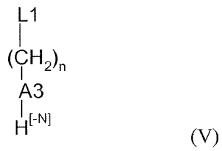
화학식 IV 의 화합물을 화학식 V 의 화합물과 반응시켜 화학식 VI 의 화합물을 생성시키는, 제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의 화학식 I 의 화합물의 제조 방법:

[화학식 IV]

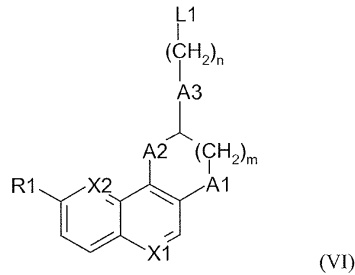




[화학식 V]



[화학식 VI]



식 중,

A1, A2, R1, X1, X2, m 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

A3 은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자가 있고 헤테로원자들 중 하나 이상이 질소 원자인, 비치환 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 시아노, 아미노카르보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시카르보닐, 카르복실산으로부터 선택되는 기로 치환된, 포화 또는 불포화 4 내지 8-멤버의 헤테로시클로디일기이고,

H<sup>[-N]</sup> 은 A3 의 질소 고리 원자에 결합되어 있는 수소 원자를 나타내고,

L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,

R5 는 화학식 I 에서 정의된 바와 같고,

E 는 아미노 보호기 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서

A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고,

식 중, L1 이 니트로인 경우, 상기 니트로기는 아미노기로 환원되고, 수득된 아미노 유도체는 화학식 III 의 화합물과 반응시키거나:

[화학식 III]



식 중,

L0 은 -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH 및 -COC1 로부터 선택되고,

Y 는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로젠이고,

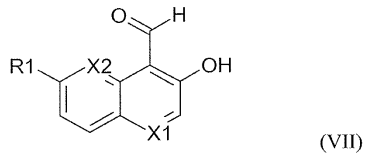
A4b 는 부재하거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>알케닐렌을 나타내거나; 또는 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 G 에 연결되어 있는 -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O- 및 -CH<sub>2</sub>S- 로부터 선택되는 기를 나타냄; 또는

L1 가 N(R5)E 이고, E 가 아미노 보호기인 경우, 상기 보호기는 제거되고, 탈보호된 중간체는 상기 정의된 바와 같은 화학식 III 의 화합물과 반응함.

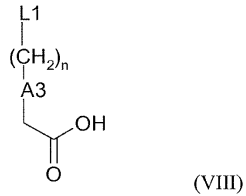
## 청구항 22

화학식 VII 의 화합물을 화학식 VIII 의 화합물과 반응시켜 화학식 IX 의 화합물을 생성시키고, 화학식 IX 의 화합물을 환원시켜 화학식 XI 의 화합물로 변환시키는, 제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의, A1 가 -O- 이고 A2 가 -CH<sub>2</sub>- 인 화학식 I 의 화합물의 제조 방법;

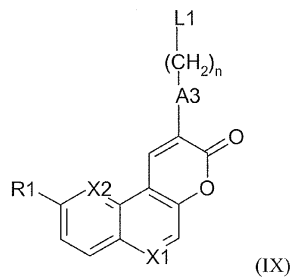
[화학식 VII]



[화학식 VIII]



[화학식 IX]



식 중,

X1, X2, R1 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

A3 은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자가 있고, 하나 이상의 헤테로원자가 질소 원자인, 비치환 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 시아노, 아미노카르보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노-카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시카르보닐, 카르복실산으로부터 선택되는 기로 치환된, 포화 또는 불포화 4 내지 8-멤버의 헤테로시클로디일기이고, A3 의 1 개의 질소 헤테로원자가 화학식 VIII 의 화합물에서의 말단 -CH<sub>2</sub>-COOH 에 연결되어 있고,

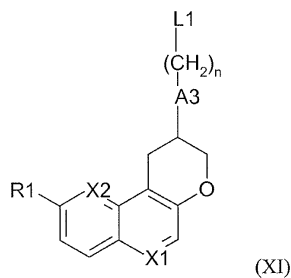
L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,

R5 는 화학식 I 에서와 같이 정의되고,

E 는 아미노 보호기 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서

A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 가짐;

[화학식 XI]



식 중, A3, L1, R1, X1, X2 및 n 은 상기 정의된 바와 같고;

L1 이 니트로인 경우, 상기 니트로기는 아미노기로 환원되고, 수득된 아미노 유도체는 화학식 III 의 화합물과 반응하거나:

[화학식 III]

G-A4b-L0 (III),

식 중,

L0 은  $-\text{CH}_2\text{Y}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COOH}$  및  $-\text{COCl}$  로부터 선택되고,

Y 는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로젠이고,

A4b 는 부재하거나 또는  $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬렌,  $\text{C}_2\text{-C}_3$ 알케닐렌을 나타내거나; 또는 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 G 에 연결되어 있는  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  및  $-\text{CH}_2\text{S}-$  로부터 선택되는 기를 나타냄; 또는

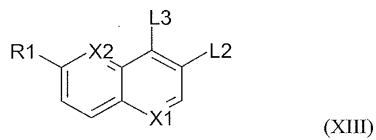
L1 가  $\text{N(R5)E}$  이고, E 가 아미노 보호기인 경우, 상기 보호기는 제거되고,

탈보호된 중간체는 상기 정의된 바와 같은 화학식 III 의 화합물과 반응함.

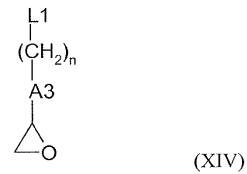
### 청구항 23

화학식 XIII 의 화합물을 화학식 XIV 의 화합물과 반응시켜 화학식 XV 의 화합물을 생성시키고, 상기 화학식 XV 의 화합물을 이어서 화학식 XVI 의 화합물로 변환시키는, 제 1 항 내지 제 3 항 또는 제 5 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의, A2 가  $-\text{O}-$  또는  $-\text{N-R4}$  인 화학식 I 의 화합물의 제조 방법:

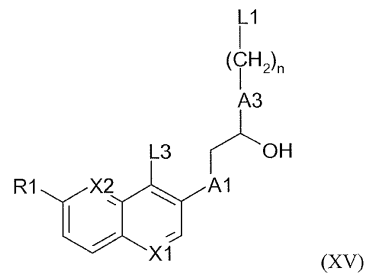
[화학식 XIII]



[화학식 XIV]



[화학식 XV]



식 중,

A1, A3, R1, R4, X1, X2 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

L1 는 니트로 또는  $\text{N(R5)E}$  이고,

R5 는 화학식 I 에서 정의된 바와 같고,

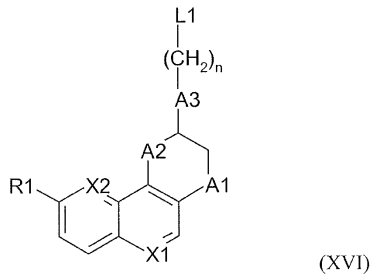
E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서

A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고;

L2 는  $-\text{A1-H}$  이고,

L3 는 할로젠 원자 또는 -N(R4)PG2 이고, 여기서 PG2 는 아미노 보호기임,

[화학식 XVI]



식 중, A1, A2, A3, X1, X2, L1, R1 및 n 은 상기 정의된 바와 같고,

L1 이 니트로인 경우, 상기 니트로기는 아미노기로 환원되고, 수득된 아미노 유도체는 화학식 III 의 화합물과 반응하거나:

[화학식 III]



식 중,

L0 은 -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH 및 -COCl 로부터 선택되고,

Y 는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로젠이고,

A4b 는 부재하거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알케닐렌을 나타내거나 또는 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 G 에 연결되어 있는 -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O- 및 -CH<sub>2</sub>S- 로부터 선택되는 기를 나타냄; 또는

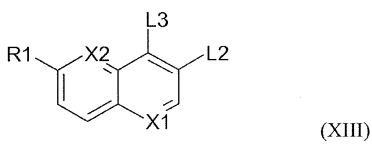
L1 이 N(R5)E 이고, E 가 아미노 보호기인 경우, 상기 보호기는 제거되고,

탈보호된 중간체는 상기 정의된 바와 같은 화학식 III 의 화합물과 반응됨.

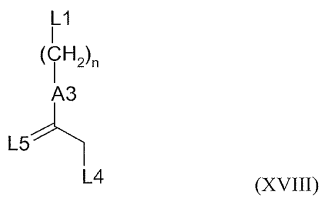
**청구항 24**

화학식 XIII 의 화합물을 화학식 XVIII 의 화합물과 반응시켜 화학식 XIX 의 화합물을 생성하고, 상기 화학식 XIX 의 화합물을 이어서 화학식 XX 의 화합물로 변환시키는, 제 1 항 내지 제 3 항 또는 제 5 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의, A2 가 -CH<sub>2</sub>- 또는 -N-R4 인 화학식 I 의 화합물의 제조 방법:

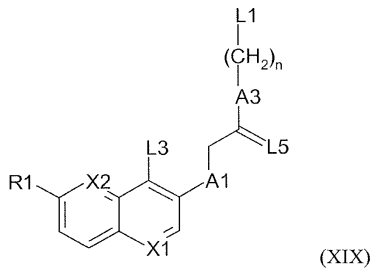
[화학식 XIII]



[화학식 XVIII]



[화학식 XIX]



식 중,

A1, A3, R1, X1, X2, R4 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,

R5 는 화학식 I 에서와 같이 정의되고,

E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서

A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고;

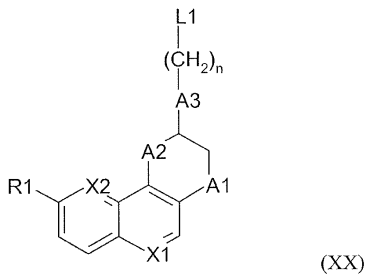
L2 는 -A1-H 이고,

L3 은 할로젠 원자 또는 -N(R4)PG2 이고, 여기서 PG2 는 아미노 보호기이고,

L4 는 할로젠 원자이고,

L5 는 CH<sub>2</sub> 또는 O 임,

[화학식 XX]



식 중, A1, A2, A3, X1, X2, L1, R1 및 n 은 상기 정의된 바와 같고,

L1 이 니트로인 경우, 상기 니트로기는 아미노기로 환원되고, 이어서 수득된 아미노 유도체는 화학식 III 의 화합물과 반응하거나:

[화학식 III]



식 중,

L0 은 -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH 및 -COCl 로부터 선택되고,

Y 는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로젠이고,

A4b 는 부재하거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알케닐렌을 나타내거나, 또는 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 G 에 연결되어 있는 -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O- 및 -CH<sub>2</sub>S- 로부터 선택되는 기를 나타냄; 또는

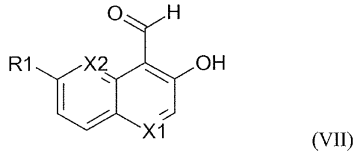
L1 이 N(R5)E 이고, E 가 아미노 보호기인 경우, 상기 보호기가 제거되고,

탈보호된 중간체는 상기 정의된 바와 같은 화학식 III 의 화합물과 반응함.

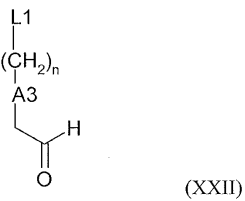
청구항 25

화학식 VII 의 화합물을 화학식 XXII 의 화합물과 반응시켜 화학식 XXIII 의 화합물을 생성하고, 상기 화학식 XXIII 의 화합물을 이어서 화학식 X 의 화합물로 변환시키고, 상기 화학식 X 의 화합물을 추가로 화학식 XI 의 화합물로 변환시키는, 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의, A1 이 -O- 이고, A2 가 -CH<sub>2</sub>- 인 화학식 I 의 화합물의 제조 방법:

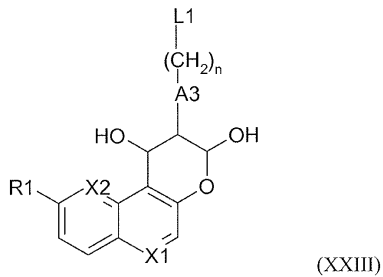
[화학식 VII]



[화학식 XXII]



[화학식 XXIII]



식 중,

X1, X2, R1, A3 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

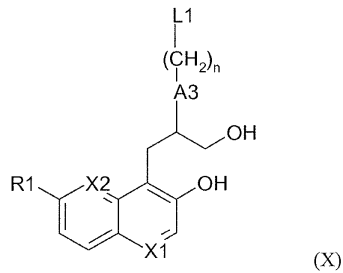
L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,

R5 는 화학식 I 에서와 같고,

E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서

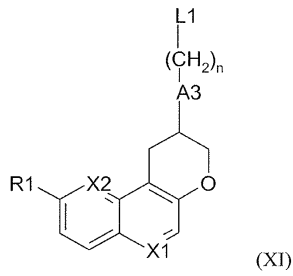
A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 가짐.

[화학식 X]



식 중, X1, X2, R1, A3, L1 및 n 은 상기 정의된 바와 같음,

[화학식 XI]



식 중, X1, X2, R1, A3, L1 및 n 은 상기 정의된 바와 같고,

L1 이 니트로인 경우, 상기 니트로기는 아미노기로 환원되고, 수득된 아미노유도체는 이어서 화학식 III 의 화합물과 반응하거나:

[화학식 III]



식 중,

L0 은 -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH 및 -COCl 로부터 선택되고,

Y 는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로젠이고,

A4b 는 부재하거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알케닐렌을 나타내거나, 또는 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 G 에 연결되어 있는 -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O- 및 -CH<sub>2</sub>S- 로부터 선택되는 기를 나타냄; 또는

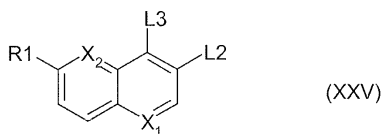
L1 가 N(R5)E 이고, E 가 아미노 보호기인 경우, 상기 보호기는 제거되고,

탈보호된 중간체는 상기 정의된 바와 같은 화학식 III 의 화합물과 반응함.

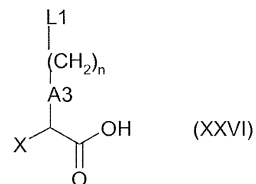
### 청구항 26

화학식 XXV 의 화합물을 화학식 XXVI 의 화합물과 반응시켜 화학식 XXVII 의 화합물을 생성하고, 상기 화학식 XXVII 의 화합물을 추가로 변환 및 폐환시켜 화학식 XXVIII 의 화합물을 생성하고, 상기 화학식 XXVIII 의 화합물을 이어서 화학식 XXIX 의 화합물로 환원시키는, 제 1 항 또는 제 2 항 또는 제 5 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의, A1 이 -N-R3 이고, A2 가 -O- 인 화학식 I 의 화합물의 제조 방법:

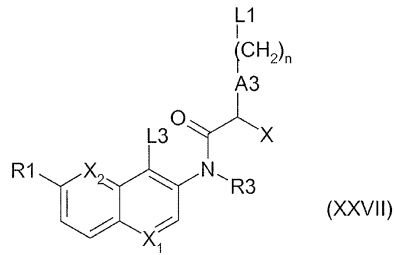
[화학식 XXV]



[화학식 XXVI]



[화학식 XXVII]



식 중,

X1, X2, A3, R1, R3 및 n 은 화학식 I 에 정의된 바와 같고,

L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,

R5 는 화학식 I 에서와 같고,

E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서

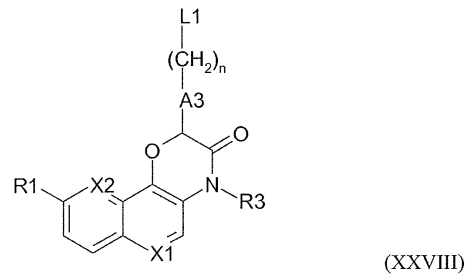
A4 및 G 는 화학식 I 과 동일한 의미를 갖고,

L2 는 -NHR3 또는 -N(R3)PG2 이고, 여기서 PG2 는 아미노 보호기이고,

L3 은 -OH 또는 -OPG3 이고, 여기서 PG3 은 페놀 보호기이고,

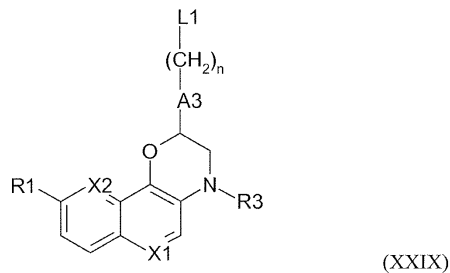
X 는 할로겐 원자임,

[화학식 XXVIII]



식 중, A3, X1, X2, L1, R1, R3 및 n 은 상기 정의된 바와 같음,

[화학식 XXIX]



식 중, A3, X1, X2, L1, R1, R3 및 n 은 상기 정의된 바와 같고,

L1 이 니트로인 경우, 상기 니트로기는 아미노기로 환원되고, 수득된 아미노 유도체는 이어서 화학식 III 의 화합물과 반응하거나:

[화학식 III]

G-A4b-L0 (III),

식 중,



L0 는  $-CH_2Y$ ,  $-CHO$ ,  $-COOH$  및  $-COCl$  로부터 선택되고,

Y 는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로젠이고,

A4b 는 부재하거나 또는  $C_1-C_3$ 알킬렌,  $C_1-C_3$ 알케닐렌을 나타내거나, 또는 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 G 에 연결되어 있는  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2O-$  및  $-CH_2S-$  로부터 선택되는 기를 나타냄; 또는

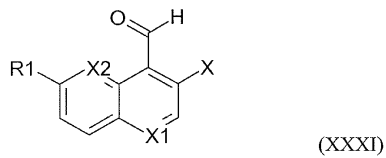
L1 이 N(R5)E 이고, E 가 아미노 보호기인 경우, 상기 보호기는 제거되고,

탈보호된 중간체는 상기 정의된 바와 같은 화학식 III 의 화합물과 반응함.

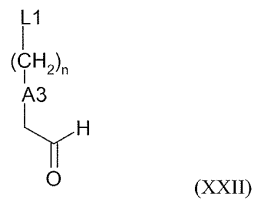
**청구항 27**

화학식 XXXI 의 화합물을 화학식 XXII 의 화합물과 반응시켜 화학식 XXXII 의 화합물을 생성하고, 상기 화학식 XXXII 의 화합물을 추가로 화학식 XXXV 의 화합물로 변환시키고, 상기 화학식 XXXV 의 화합물을 추가로 폐환 및 환원시켜 화학식 XXXVII 의 화합물을 생성하는, A1 이  $-N-R3$  이고, A2 가  $-CH_2-$  인, 제 1 항 또는 제 2 항 또는 제 4 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의 화학식 I 의 화합물의 제조 방법:

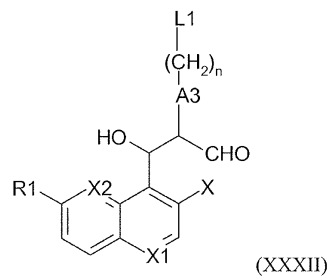
[화학식 XXXI]



[화학식 XXII]



[화학식 XXXII]



식 중,

X1, X2, R1, A3 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,

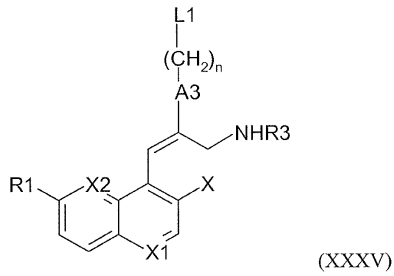
R5 는 화학식 I 에서와 같고,

E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식  $-A4-G$  의 기이고, 여기서

A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고,

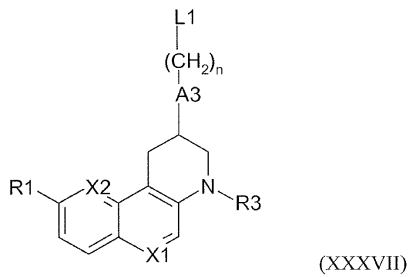
X 는 할로젠 원자임,

[화학식 XXXV]



식 중, X1, X2, R1, R3, A3, L1 및 n 은 상기 정의된 바와 같음,

[화학식 XXXVII]



식 중, X1, X2, R1, R3, A3, L1 및 n 은 상기 정의된 바와 같고,

L1 이 니트로인 경우, 상기 니트로기는 아미노기로 환원되고, 이어서 수득된 아미노 유도체는 화학식 III 의 화합물과 반응하거나:

[화학식 III]

G-A4b-L0 (III),

식 중,

L0 은 -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH 및 -COCl 로부터 선택되고,

Y 는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로젠이고,

A4b 는 부제하거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알케닐렌을 나타내거나, 또는 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 G 에 연결되어 있는 -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O- 및 -CH<sub>2</sub>S- 로부터 선택되는 기를 나타냄; 또는

L1 이 N(R5)E 이고 E 가 아미노 보호기인 경우, 상기 보호기가 제거되고,

탈보호된 중간체는 상기 정의된 바와 같은 화학식 III 의 화합물과 반응됨.

### 청구항 28

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

### 청구항 29

제 28 항에 있어서, 박테리아 감염 치료용 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

### 청구항 30

제 29 항에 있어서, 그람-양성 (Gram-positive) 및 그람-음성 (Gram-negative) 병원성 박테리아에 의해 유발되는 박테리아 감염의 치료를 위한 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 31**

제 29 항에 있어서, 하기 박테리아 균주에 의해 유발되는 박테리아 감염의 치료를 위한 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염: 아시네토박터 바우만나이 (*Acinetobacter baumannii*), 엔테로코코스 파에칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 엔테로코코스 파에시움 (*Enterococcus faecium*), 에세리키아 콜라이 (*Escherichia coli*), 헤모필러스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*), 클레브시엘라 뉴모니에 (*Klebsiella pneumoniae*), 슈도모나스 아에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 스타필로코코스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 스타필로코코스 에피데르미디스 (*Staphylococcus epidermidis*), 스트렙토코코스 피오게네스 (*Streptococcus pyogenes*); 엔테로박터 아에로게네스 (*Enterobacter aerogenes*); 엔테로박터 클로아카에 (*Enterobacter cloacae*); 스트렙토코코스 뉴모니에 (*Streptococcus pneumoniae*).

**청구항 32**

삭제

**발명의 설명**

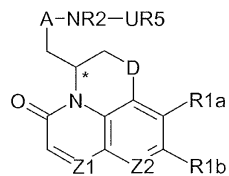
**기술 분야**

[0001] 본 발명은 신규한 트리시클릭 화학 구조의 항박테리아 화합물, 그의 제조 방법 및 박테리아 감염 치료를 위한 의약으로서의 그의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 여러 카테고리의 트리시클릭 유도체가 항미생물 활성을 나타내는 것으로 기재된 바 있다. 그러한 화합물들은 미생물 감염 치료를 위한 항생제로서 유용할 수 있다.

[0003] 예를 들어, WO2008/128953 은 하기 화학식의 화합물을 기재한다:



[0004] 식 중, Z1 및 Z2 는 질소 또는 (비)치환 CH 를 나타내고;  
 [0005] R1a 및 R1b 는 수소, 할로젠, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 등이고;

[0006] D 는 -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>- 이고;

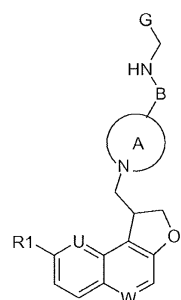
[0007] A 는 -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>- 이고;

[0008] B 는 -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -CO-NH- 등이고;

[0009] R2 는 수소, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, (비)치환 피페리디닐 등이고;

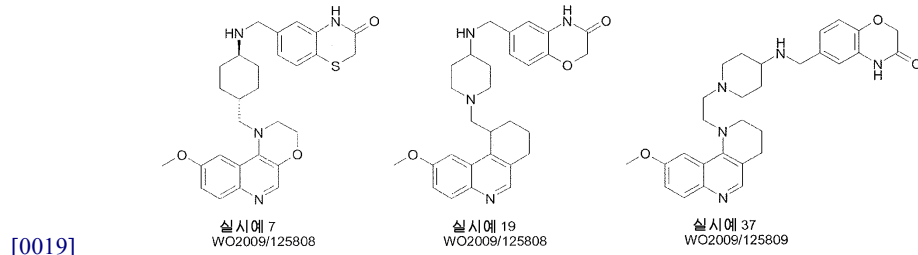
[0010] R5 는 임의 치환된 비시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 시스템임.

[0011] WO2009/128019 는 하기 화학식의 화합물인, 트리시클릭 화학 구조를 가진 항생제 화합물의 타 예시를 개시한다:



[0012]

- [0013] 식 중, U 및 W 는 질소 또는 (비)치환 CH 를 나타내고;
- [0014] R1 은 알콕시, 할로젠 또는 CN 이고;
- [0015] 고리 A 는 피롤리딘-1,3-디일, 피페리딘-1,3-디일 또는 모르폴린-2,4-디일을 나타내고;
- [0016] B 는 -CH<sub>2</sub>- 이고;
- [0017] G 는 비시클릭 헤테로시클릭 고리 시스템임.
- [0018] 여타 예시가 예를 들어 WO2009/152808 및 WO2009/125809 에 기재되어 있다:



[0019]

**발명의 내용**

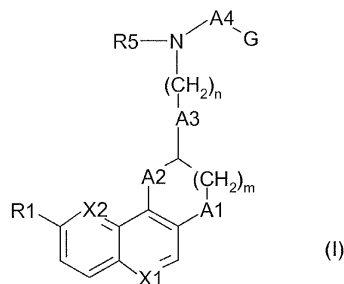
**해결하려는 과제**

[0020] 일반적으로 공지된 바와 같이, 현재 이용가능한 항박테리아제에 대한 항미생물 내성이 극적으로 증가하고 있다. 심지어 그람-음성 박테리아 (슈도모나스 (Pseudomonas), 클레브시엘라 (Klebsiella), 엔테로박터 (Enterobacter), 아시네토박터 (Acinetobacter), 살모넬라 (Salmonella) 종들) 및 그람-양성 유기체 (스타필로코코스 (Staphylococcus), 엔테로코코스 (Enterococcus), 스트렙토코코스 (Streptococcus) 종들) 의 다중약물 내성 균주가 발생하여, 심각한 공중 보건 문제가 되고 있다. 유효한 항박테리아 요법이 존재하지 않는 감염이 있는 환자수는 꾸준히 증가하고 있다. 다중 내성을 포함해, 공지된 항박테리아제에 대한 병원성 박테리아의 증가하는 내성은 신규한 항박테리아 물질, 특히 신규한 구조 특징을 가진 화합물에 대한 지속적인 탐색을 필요로 한다.

**과제의 해결 수단**

[0021] 본 발명은 미생물 감염 치료에 유용한 그러한 신규 화합물, 특히 하기 화학식 (I) 을 가진 신규한 트리시클릭 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0022] [화학식 I]



[0023]

[0024] 식 중,

[0025] A1 은 -O-, -S- 또는 -N-R3 을 나타내고;

[0026] A2 는 -CH<sub>2</sub>-, -O-, -N-R4, -C(=O)- 또는 -CH(O-R4)- 를 나타내고;

[0027] A3 는 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬렌; 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 가진 포화 및 불포화 4 내지 8-멤버의 헤테로시클로디일을 나타내고, 기 A3 는 비치환이거나 또는 치환되어 있고;

[0028] A4 는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알케닐렌, >C=O 을 나타내거나, 또는 탄소 원자를 통해 근접한 NR5-기에 연결되어

있는  $-C_2H_4NH-$ ,  $-C_2H_4O-$ , 및  $-C_2H_4S-$  로부터 선택되는 기를 나타내고;

- [0029] G 는 아릴 또는 헤테로아릴로서, 비치환이거나 또는 치환되어 있는 것을 나타내고,
- [0030] R1 및 R2 는 서로 독립적으로 수소를 나타내거나, 또는 히드록시, 할로젠, 메르캅토, 시아노, 니트로,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_6$ 알킬티오,  $C_1-C_6$ 알킬카르보닐옥시,  $C_1-C_6$ 알킬술폰닐옥시,  $C_1-C_6$ 헤테로알킬카르보닐옥시,  $C_5-C_6$ 헤테로시클릴카르보닐옥시,  $C_1-C_6$ 헤테로알콕시로부터 선택되는 치환기를 나타내고, 여기서 헤테로알킬, 헤테로알콕시기 또는 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 치환기에서 알킬 부분은 비치환이거나 또는 추가로 치환되어 있고;
- [0031] R3, R4 및 R5 는 서로 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬을 나타내고;
- [0032] X1 및 X2 는 서로 독립적으로 질소 또는 CR2 를 나타내고,
- [0033] 단, X1 및 X2 중 하나 이상은 질소 원자를 나타내고;
- [0034] m 은 1 이고;  $(CH_2)_m$  부분은  $C_1-C_4$ 알킬; 할로젠, 카르복시, 히드록시,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $C_1-C_4$ -알킬카르보닐옥시, 아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_4$ 알킬)아미노 또는 아실아미노로 임의치환되어 있고;
- [0035] n 은 0, 1 또는 2 임.
- [0036] 상기 신규 화합물에서는, 기존 선행기술 특허에서 이미 보고된 트리시클릭 시스템과 비교해, 측쇄가 신규한 결합 지점을 통해 트리시클릭 시스템에 연결되어 있다.
- [0037] 상기 화합물들은, 다른 것들 중에서도 특히 그람-양성 및 그람-음성 호기성 및 혐기성 박테리아 및 마이크로박테리아를 포함하는 다양한 인간 및 동물 병원균에 대해 유효한 유용한 향미생물제이다.
- [0038] 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 상기 화합물 또는 염의 거울상이성질체 및 부분 입체이성질체를 포함한다. 더욱이, 본 발명의 화합물의 맥락에서, 용어 "화합물(들) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염(들)" 은 또한 화학식 (I) 의 화합물 및 그의 염의 수화물 및 용매화물을 포함하는 것을 의미한다.
- [0039] 본 발명의 화합물은 병원성 박테리아, 특히 스태필로코키 (*staphylococci*), 스트렙토코키 (*streptococci*), 엔테로코키 (*enterococci*), 에세리키아 콜리 (*Escherichia coli*), 헤모필루스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*) 및 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) 와 같은 그람-양성 및 그람-음성 병원성 박테리아의 하나 이상에 대해 강력한 항박테리아 활성을 나타낸다.
- [0040] 본 출원에서 예시된 화합물들은 하기의 미생물들 중 하나 이상에 대해 8 mg/L 이하의 최소 억제 농도 (MIC) (mg/L) 를 나타낸다: 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*); 엔테로박터 클로아카에 (*Enterobacter cloacae*); 에세리키아 콜라이 (*Escherichia coli*); 클레브시엘라 뉴모니에 (*Klebsiella pneumoniae*); 프로테우스 미라빌리스 (*Proteus mirabilis*); 슈도모나스 아에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*); 스테노트로포모나스 말토펠리아 (*Stenotrophomonas maltophilia*); 스태필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*); 엔테로코쿠스 파에칼리스 (*Enterococcus faecalis*); 스태필로코쿠스 에피데르미디스 (*Staphylococcus epidermidis*); 스트렙토코쿠스 뉴모니에 (*Streptococcus pneumoniae*); 스트렙토코쿠스 피로게네스 (*Streptococcus pyogenes*); 엔테로박터 아에로게네스 (*Enterobacter aerogenes*); 엔테로박터 클로아카에 (*Enterobacter cloacae*) 및 엔테로코쿠스 파에시움 (*Enterococcus faecium*).
- [0041] 표현 " $C_1-C_6$ 알킬" 또는 " $C_1-C_4$ 알킬" 은 각각 바람직하게는, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, 이소-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, *n*-헥실 또는 2,2-디메틸부틸과 같이 각각 1 내지 6 개의 탄소 원자 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 가진 포화, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 지칭한다.  $C_1-C_4$  알킬이 일반적으로 바람직하다. 예를 들어,  $C_1-C_6$ 알킬(일)옥시,  $C_1-C_6$ 알킬술폰닐옥시,  $C_1-C_6$ 알킬-카르보닐옥시,  $C_1-C_6$ 헤테로알킬-카르보닐옥시,  $C_1-C_6$ 헤테로알콕시, 디( $C_1-C_4$ 알킬)아미노,  $C_1-C_6$ 알킬아민, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬과 같은 조합된 표현에서, 용어 " $C_1-C_6$ 알킬" 은 동일한 방식으로 이해된다. 본 발명의 목적을 위해, 알킬기는 또한 예를 들어 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 카르복시, OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH, 시아노 또는 NO<sub>2</sub>,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $C_1-C_4$ 알콕시카르보닐 또는 모노- 또는 디( $C_1-C_4$ 알킬)아미노, 페녹시,  $C_5-C_6$ 헤테로시클릴 등으로 치환되어 있

을 수 있다.

[0042] 용어 " $C_1-C_4$ 알킬렌"은 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 1,3-프로필렌, 1,2-프로필렌, 1,4-부틸렌 등과 같이 1 내지 4 개의 탄소 원자를 가진 2 가 포화 직쇄 또는 분지형 탄화수소기를 지칭한다. 마찬가지로, 용어 " $C_2-C_4$ 알케닐렌"은 예를 들어, 에텐디일, 예를 들어, 프로프-1-엔디일 또는 프로프-2-엔디일과 같은 프로펜디일, 또는 1,4-부트-1-에닐렌 또는 1,4-부타-1,3-디에닐렌과 같은 부텐디일 잔기와 같이, 2 내지 4 개의 탄소 원자를 가진 2 가 포화 직쇄 또는 분지형 탄화수소기를 지칭한다.

[0043] 표현 " $C_3-C_8$ 시클로알킬렌"은 바람직하게는 2 가 포화 또는 부분 불포화 (예를 들어, 1, 2 또는 그 이상의 이중 결합을 가진 고리형 기, 예컨대 시클로알케닐렌기), 3 내지 8 개의 탄소 원자, 특히 3, 4, 5, 6 또는 7 개, 바람직하게는 5 또는 6 개의 고리 탄소 원자를 포함하는 고리형 기를 지칭한다. 본원에서 "시클로알킬렌"은 방향족 기를 포함하는 것을 의미한다. 표현  $C_3-C_8$ 시클로알킬렌은 나아가 하나 이상의 수소 원자가 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 카르복시, 알킬, 알콕시 또는 모노- 또는 디( $C_1-C_4$ 알킬)아미노에 의해 또는 OH, =O, SH, =S,  $NH_2$ , =NH, 시아노 또는  $NO_2$  기에 의해 각각 독립적으로 다른 것으로 대체된 기, 따라서 예를 들어, 시클로헥사논, 2-시클로헥세논 또는 시클로펜타논과 같은 고리형 케톤의 2 가 잔기를 지칭한다. 시클로알킬렌기의 더욱 구체적인 예시는 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌, 시클로헥테닐렌, 시클로헥사디에닐렌이다.

[0044] 본원에 사용된 표현 "헤테로시클로디일"은 바람직하게는 시클로알킬렌 (예를 들어, 피라졸-디일과 같은 2 가 헤테로방향족기 포함)의 정의와 연관해 상기 정의된 바와 같은 포화 또는 불포화 2 가 4 내지 8-멤버의 고리형 기를 지칭하는데, 여기서 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3 개)의 고리 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황 원자에 의해, 바람직하게는 질소 원자에 의해 각각 독립적으로 다른 것으로 대체되어 있다. 표현 헤테로시클로디일은 바람직하게는 하나 이상의 수소 원자가 불소, 염소, 브롬 또는 요오드에 의해, 또는 카르복시, 알킬, 알콕시 또는 모노- 또는 디( $C_1-C_4$ 알킬)아미노에 의해 또는 OH, =O, SH, =S,  $NH_2$ , =NH, 시아노 또는  $NO_2$  기에 의해 각각 독립적으로 다른 것으로 치환되어 있는 기를 지칭한다. 예시는 피페리딘-디일, 피페라진-디일, 모르폴린-디일, 피롤리딘-디일, 테트라히드로-티오펜-디일, 테트라히드로피란-디일, 테트라히드로푸란-디일 또는 2-피라졸린-디일이다. 1 또는 2 개의 고리 탄소 원자가 산소 또는 바람직하게는 질소 원자에 의해 치환되어 있는 포화 4 내지 6-멤버의 헤테로시클로디일기가 바람직하다.

[0045] 본원에 사용된 표현 "아릴"은 바람직하게는 1 개 이상의 고리 및 6 내지 14 개의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 6 내지 10 개 (특히 6 개) 고리 탄소 원자를 포함하는 방향족 기를 지칭한다. 표현 아릴은 나아가 하나 이상의 수소 원자가 알킬, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드에 의해 또는 카르복시, 알콕시, 모노- 또는 디( $C_1-C_4$ 알킬)아미노, OH,  $NH_2$ , 시아노 또는  $NO_2$  기에 의해 각각 독립적으로 다른 것으로 치환되어 있는 그러한 기를 지칭한다. 예시는 페닐, 4-메틸-페닐, 4-tert-부틸-페닐; 3-플루오로-4-메틸-페닐, 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)-페닐; 나프틸, 비페닐, 2-플루오로페닐, 아닐리닐, 3-니트로-페닐 또는 4-히드록시페닐이다.

[0046] 본원에 사용된 표현 "헤테로아릴"은 바람직하게는 하나 이상의 고리 및 5 내지 14 개의 고리 원자, 바람직하게는 5 내지 10 개 (특히 5, 6, 8, 9 또는 10 개)의 고리 원자를 포함하고, 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3 또는 4 개)의 산소, 질소 또는 황 고리 원자를 포함하는 방향족 기를 지칭한다. 표현 헤테로아릴은 나아가 하나 이상의 수소 원자가 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자에 의해, 또는 카르복시, 알킬, 알콕시, 모노- 또는 디( $C_1-C_4$ 알킬)아미노, OH, SH,  $NH_2$ , 시아노,  $NO_2$  또는 비치환 헤테로아릴기에 의해 각각 독립적으로 다른 것으로 치환되어 있는 기를 지칭한다. 예시는 피리딜, 이미다졸릴, 티오펜, 티에노[3,2-b]티오펜, 벤조[b]티오펜, 푸라닐, 벤조푸라닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 피리다지닐, 퀴놀리닐, 푸리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 피리미딜, 피라졸릴 및 이소퀴놀리닐기이다.

[0047] 추가로 고리는 상기 정의된 바와 같은 아릴 및 헤테로아릴기에 융합될 수 있고, 특히 추가로 시클로알칸 및/또는 특히 헤테로시클로알칼기에 융합될 수 있다.

[0048] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "시클로알칸"은 바람직하게는 하나 이상, 예를 들어 1 또는 2 개의 고리 및 3 내지 14 개의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10 개, 가장 바람직하게는 5 또는 6 개의 고리 탄소 원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 고리형 기를 지칭한다. 용어 시클로알칸은 나아가 하나 이상의 수소 원자

가 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자에 의해 또는 카르복시, 알킬, 알콕시, 모노- 또는 디(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노에 의해 또는 OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH, 시아노 또는 NO<sub>2</sub> 기에 의해 각각 독립적으로 다른 것으로 대체되어 있는 그러한 기, 따라서 예를 들어, 시클로헥사논 또는 시클로펜타논과 같은 고리형 케톤을 지칭한다. 추가로, 시클로알칸기의 구체적 예시는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로펜텐, 시클로헥사디엔이다.

[0049] 본원에 사용된 표현 "헤테로시클로알칸" 은 바람직하게는 하나 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 고리 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 각각 독립적으로 다른 것으로 치환되어 있는 상기 정의된 바와 같은 시클로알칸기를 지칭한다. 헤테로시클로알칸기는 바람직하게는 3 내지 10 개, 가장 바람직하게는 5 또는 6 개의 고리 원자를 포함하는 1 또는 2 개의 고리(들)을 갖는다. 표현 헤테로시클로알칸은 추가로 하나 이상의 수소 원자가 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자에 의해, 또는 카르복시, 알킬 알콕시, 모노- 또는 디(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노에 의해 또는 OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH, 시아노 또는 NO<sub>2</sub> 기에 의해 서로 독립적으로 다른 것으로 대체된 기를 지칭한다. 예시는 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피롤리딘, 티오모르폴린, 테트라히드로티오펜, [1,4]디옥산, 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란 또는 피라졸린 및 또한 예를 들어, 모르폴린-3-온 또는 티오모르폴린-3-온과 같은 락탐, 락톤, 고리형 이미드 및 고리형 무수물이다.

[0050] 표현 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다.

[0051] 화학식 (I) 의 특정 화합물은 1, 또는 2 개 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 모든 순수한 거울상이성질체 및 모든 순수한 부분입체이성질체 및 이들의 임의의 혼합 비율의 혼합물을 포함한다. 나아가, 본 발명은 또한 화학식 (I) 의 화합물의 모든 시스/트랜스-이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다. 나아가, 본 발명은 화학식 (I) 의 화합물의 모든 호변이성질체를 포함한다.

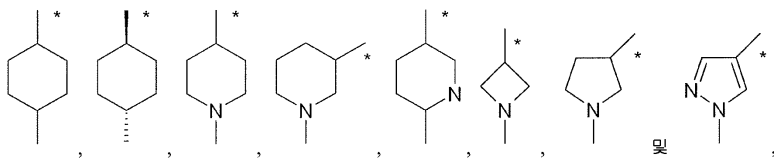
[0052] X1 가 질소 원자를 나타내고, X2 가 기 CR<sub>2</sub>, 특히 CH 를 나타내는 화학식 (I) 의 화합물이 바람직하다.

[0053] 더욱이, R1 이 할로젠 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 특히 불소 및 메톡시로부터 선택되는 본 발명의 화합물이 특히 바람직하다.

[0054] 추가적으로, R1 이 수소, 히드록시, 메르캅토, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬술폰닐옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬카르보닐옥시, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>헤테로알킬카르보닐옥시, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>헤테로시클릴카르보닐옥시로부터 선택되는 본 발명의 화합물이 바람직하다.

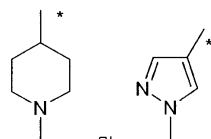
[0055] 본 발명에 따른 화합물의 기 R2 는 바람직하게는 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시로부터 선택된다.

[0056] 본 발명에 다른 화합물의 또다른 바람직한 군은, A3 가 비치환 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬렌 및 헤테로원자로서 1 또는 2 개의 질소 원자를 포함하는 비치환 포화 4 내지 6-멤버의 헤테로시클로디일로부터 선택되는 기를 나타내는 것, 특히 A3 가 하기로부터 선택되는 화학식 (I) 의 화합물이다:



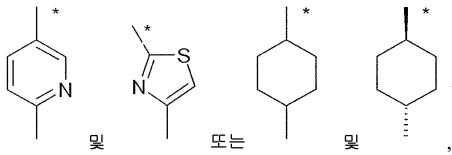
[0057]  
[0058] 식 중,

[0059] \* 는 화학식 (I) 에서 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 기에 대한 결합을 나타냄.



[0060] 더욱 바람직하게는 A3 는 이다.

[0061] A3 의 여타 바람직한 구현에는 예를 들어 하기를 포함한다:



[0062]

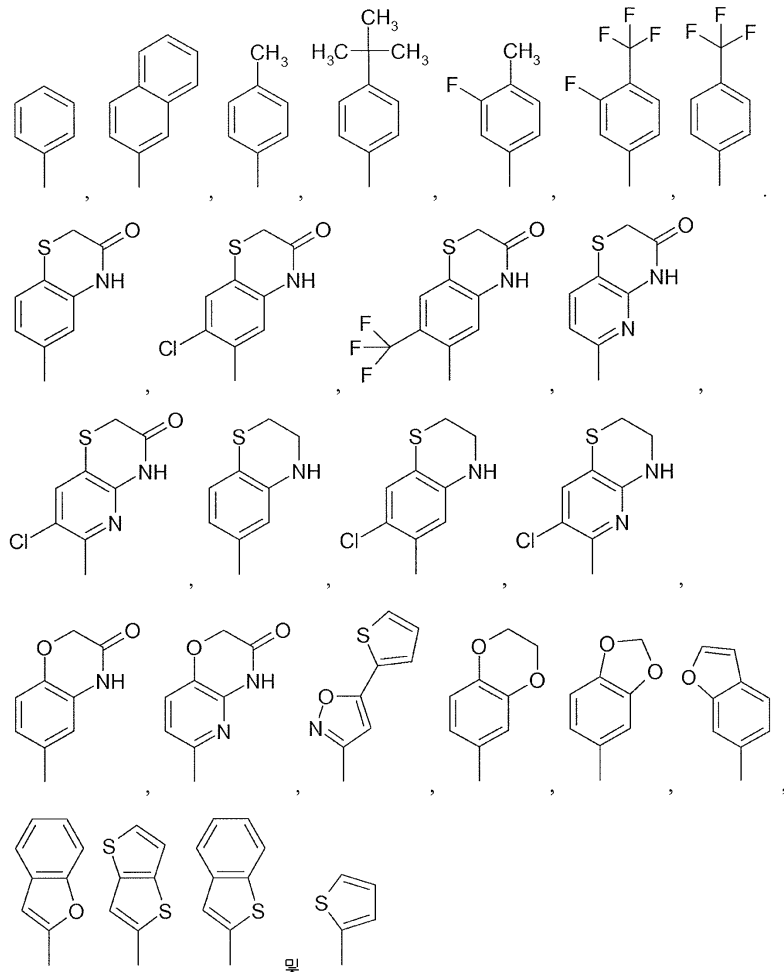
[0063] A3 가 비치환이거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬 및 카르복시로부터 선택되는 기로 치환되어 있는 화학식 (I) 의 화합물이 특히 바람직하다.

[0064]

화학식 (I) 에서 기 G 는 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로겐 원자, 특히 클로로 또는 플루오로, 및/또는 예를 들어 트리플루오로메틸과 같이 플루오로로 추가로 임의치환될 수 있는 직쇄 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬기로 추가로 치환되어 있는 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>아릴기; 또는 페닐기 또는 산소, 황 또는 질소부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-멤버의 헤테로아릴기를 나타내고, 여기서 페닐기 또는 5- 또는 6-멤버의 헤테로아릴기는 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로겐 원자, 특히 클로로 또는 플루오로 및/또는 예를 들어 트리플루오로메틸과 같이 플루오로에 의해 임의로 추가로 치환될 수 있는 직쇄 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬에 의해, 또는 비치환 5- 또는 6-멤버의 헤테로아릴기에 의해 치환되고, 여기서 페닐기 또는 5- 또는 6-멤버의 헤테로아릴기에는 추가로 임의로 벤젠 고리 또는 5- 또는 6-멤버의 헤테로아렌 고리로서, 비치환이거나 또는 하나 이상의 할로겐 원자, 특히 클로로 또는 플루오로, 및/또는 예를 들어 트리플루오로메틸과 같이 플루오로로 추가로 임의치환될 수 있는 직쇄 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬기로 치환되어 있는 것, 또는 6 개의 고리 원자 및 산소, 황 또는 질소부터 선택되는 헤테로원자 및 선택적으로는 치환기로서 =O 기를 포함하는 헤테로시클로알칸 고리가 융합되어 있을 수 있다.

[0065]

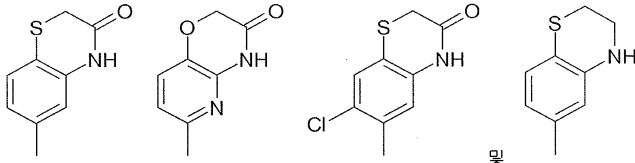
기 G 로서 특히 바람직한 것은 하기의 기이다:



[0066]



[0067] 더욱 바람직하게는, G 는 하기 화학식의 군으로부터 선택된다:



[0068]

[0069] 항박테리아 활성의 관점에서, A1 이 -O- 또는 -S- 를 나타내고, A2 가 -O- 또는 CH<sub>2</sub>- 를 나타내는 화학식 (I) 의 화합물이 특히 바람직하다.

[0070] R3 및 R4 가 수소 원자인 화학식 (I) 의 화합물이 또한 특히 바람직하다.

[0071] R5 가 수소 원자 또는 메틸기인 화학식 (I) 의 화합물이 또한 바람직하다.

[0072] n 이 0 인 화학식 (I) 의 화합물이 본 발명의 화합물의 추가로 바람직한 군이다.

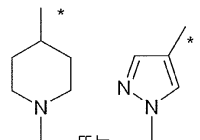
[0073] 상기 언급된 바람직한 것들은 물론 또한 임의의 가능한 방식으로 조합될 수 있고, 모든 그러한 조합들이 본 발명의 구현예로 간주된다. 본 발명의 특정 구현예는 하기를 조합한 특정한 특징들의 2 가지 이상, 바람직하게는 전부를 가진 화합물들의 군이다:

[0074] (a) X1 이 질소 원자이고

[0075] X2 가 CH 임;

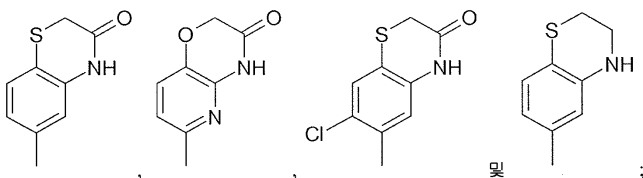
[0076] (b) A1 이 -S- 또는 바람직하게는 -O- 임;

[0077] (c) A2 가 -CH<sub>2</sub>- 임;



[0078] (d) A3 가 하기임: 또는 ;

[0079] (e) G 가 하기 화학식의 군으로부터 선택됨:



[0080]

[0081] (f) n 이 0 임;

[0082] (g) A4 가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌, 특히 메틸렌; 또는 >C=O 임;

[0083] (h) R1 이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 특히 메톡시임.

[0084] X1 이 질소 원자를 나타내고, X2 가 질소 원자를 나타내는 화학식 (I) 의 화합물이 또한 바람직하다.

[0085] 추가적으로, R1 이 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬인 본 발명에 따른 화합물이 바람직하다.

[0086] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 바람직한 군은, A3 가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환, 포화 또는 불포화 4 내지 6-멤버의 헤테로시클로디일로부터 선택되는 기를 나타내는 것이다.

[0087] 추가적으로, A3 가 비치환이거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시, 시아노, 아미노카르보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아미노카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시카르보닐, 카르복실산으로부터 선택되는 기로 치환되어 있는 화학식 (I) 의 화합물이 바람직하다.

[0088] 항박테리아 활성의 관점에서, A1 이 -O- 또는 -S- 를 나타내고, A2 가 -CH<sub>2</sub>- 또는 -NH- 를 나타내는 화학식 (I)

의 화합물이 특히 바람직하다.

[0089] 화학식 (I) 의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 예시는 생리학적으로 허용되는 무기산, 예컨대 염산, 황산 및 인산의 염, 또는 유기산, 예컨대 메탄-술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 락트산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산 및 살리실산의 염이다. 화학식 (I) 의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 추가 예시는 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘 또는 마그네슘 염과 같은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 암모늄 염 또는, 예를 들어, 메틸아민, 디메틸아민, 트리에틸아민, 피페리딘, 에틸렌디아민, 라이신, 콜린 히드록시드, 메글루민, 모르폴린 또는 아르기닌 염과 같은 유기 염기의 염이다.

[0090] 화학식 (I) 의 화합물은 또한 용매화, 특히 수화될 수 있다. 용매화 및 수화는 예를 들어, 제조 프로세스 동안 일어날 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 수화물 및 용매화물을 포함하는 것으로 간주된다.

[0091] 본 발명에 따른 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물이 예를 들어 하기 기재되는 프로세스 (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) 또는 (h) 의 하나에 이어, 필요하다면 하기에 의해 제조될 수 있다:

[0092] 임의의 보호기를 제거함;

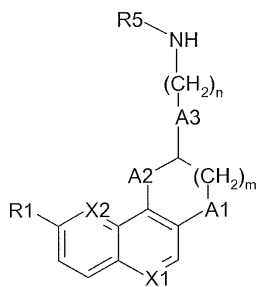
[0093] 약제학적으로 허용되는 염을 형성함; 또는

[0094] 약제학적으로 허용되는 용매화물 또는 수화물을 형성함.

[0095] 프로세스 (a):

[0096] 본 프로세스 변형예에서, 화학식 I 의 화합물은 화학식 II 의 화합물을 화학식 III 의 화합물과 반응시켜 제조된다:

[0097] [화학식 II]



(II)

[0098]

[0099] [화학식 III]

[0100] G-A4b-L0 (III)

[0101] 식 중,

[0102] X1, X2, R1, R5, A1, A2, A3, G, m 및 n 은 화학식 I 에 대해 상기 정의된 바와 같고,

[0103] L0 는 -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH 및 -COCl 로부터 선택되고,

[0104] Y 는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로겐과 같은 이탈기이고,

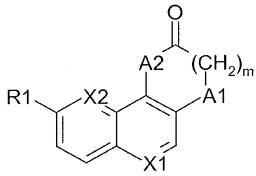
[0105] A4b 는 부재하거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>알케닐렌; 또는 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 G 에 연결되어 있는 -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O- 및 -CH<sub>2</sub>S- 로부터 선택되는 기를 나타냄.

[0106] 특정 경우에, L0 는 화학식 II 및 III 의 화합물의 반응이 하기에 더욱 상세하게 기재된 바와 같이 되도록 하는 적당한 활성화를 필요로 할 수도 있다.

[0107] 프로세스 (b):

[0108] 본 프로세스 변형예에서, 화학식 I 의 화합물은 화학식 IV 의 화합물을 화학식 V 의 화합물과 반응시켜 화학식 VI 의 화합물을 생성하여 제조된다:

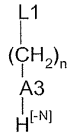
[0109] [화학식 IV]



(IV)

[0110]

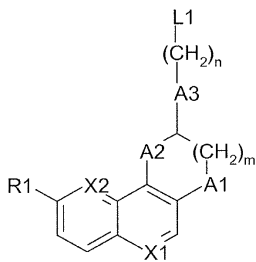
[0111] [화학식 V]



(V)

[0112]

[0113] [화학식 VI]



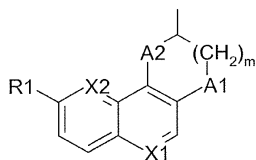
(VI)

[0114]

[0115] 식 중,

[0116] X1, X2, R1, A1, A2, m 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

[0117] A3 는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자가 있는 비치환 또는 치환, 포화 또는 불포화 4 내지 8-멤버의 헤테로시클로디일기이고, 여기서 헤테로원자들 중 하나 이상이 질소인데, A3 의 질소 고리 원자를 통해 기 A3 가 하기 부분에 연결되어 있고:



[0118]

[0119] 화학식 V 에서의 H<sup>[-N]</sup> 은 A3 의 상기 질소 고리 원자에 결합되어 있는 수소를 나타내고,

[0120] L1 은 니트로 또는 N(R5)E 임.

[0121] L1 이 니트로인 경우, 상기 니트로기는 아미노기로 환원되고, 수득된 아미노 유도체는 화학식 III 의 화합물과 반응된다:

[0122] [화학식 III]

[0123] G-A4b-L0 (III):

[0124] 식 중, G, A4b 및 L0 는 프로세스 (a) 에 대해 상기 정의된 바와 같음.

[0125] L1 이 N(R5)E 인 경우,

[0126] R5 는 화학식 I 에서와 같고,

[0127] E 는 -A4-G (A4 및 G 는 화학식 I 에서 정의된 바와 같음) 또는 아미노 보호기 PG1, 예컨대 알릴옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸카르보닐, tert-부톡시카르보닐 또는 벤질이다.

[0128] E 가 아미노 보호기인 경우, 상기 보호기는 제거되고, 탈보호된 중간체는 화학식 III 의 화합물과 반응된다:

[0129] [화학식 III]

[0130] G-A4b-L0 (III):

[0131] 식 중, G, A4b 및 L0 는 상기 정의된 바와 같음.

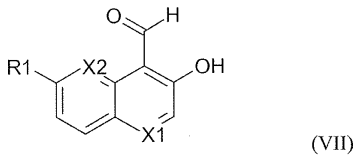
[0132] 또다시 L0 은, 특정 경우에, 탈보호된 중간체 및 화학식 III 의 화합물의 연결을 가능케 하기 위한 적당한 활성화 화를 필요로 할 수 있다.

[0133] 프로세스 (c):

[0134] 본 프로세스 변형에는 A1 이 -O- 이고, A2 가 -CH<sub>2</sub>- 인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물의 제조에 이용될 수 있다.

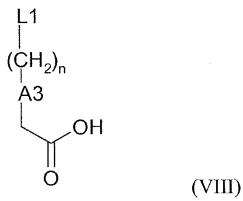
[0135] 본 프로세스에서, 화학식 VII 의 화합물은 화학식 VIII 의 화합물과 반응시켜 화학식 IX 의 화합물을 생성한다:

[0136] [화학식 VII]



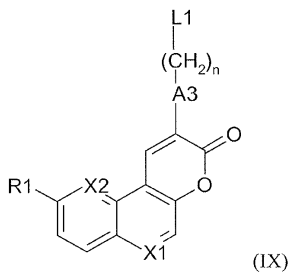
[0137]

[0138] [화학식 VIII]



[0139]

[0140] [화학식 IX]

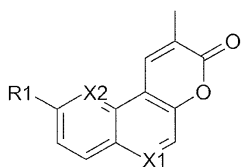


[0141]

[0142] 식 중,

[0143] X1, X2, R1 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

[0144] A3 는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자가 있는 비치환 또는 치환, 포화 또는 불포화 4 내지 8-멤버의 헤테로시클로디일기이고, 여기서 헤테로원자들 중 하나 이상이 질소 원자이고, 기 A3 는 A3 의 질소 고리 원자를 통해 화학식 IX 에서의 하기 부분에 연결되어 있고:

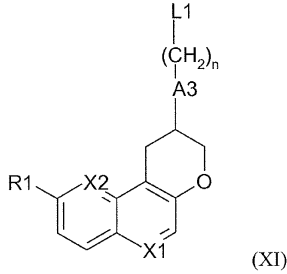


[0145]

[0146] A3 의 상기 질소 헤테로원자는 화학식 VIII 의 화합물에서 말단 -CH<sub>2</sub>-COOH 에 연결되어 있고,

[0147] L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,

- [0148] R5 는 화학식 I 에서와 같고,
- [0149] E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서
- [0150] A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 가짐.
- [0151] 화학식 IX 의 화합물은 추가로 환원되고 폐환되어 화학식 XI 의 화합물을 생성한다:
- [0152] [화학식 XI]



- [0153]
- [0154] 식 중, X1, X2, R1, A3, L1 및 n 은 상기 정의된 바와 같음.
- [0155] 화학식 XI 의 화합물은 최종적으로 변형되고 프로세스 (b) 에 기재된 과정에 따라 화학식 III 의 화합물과 반응하여 화학식 I 의 화합물을 생성한다:
- [0156] [화학식 III]



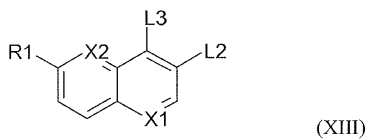
[0158] 식 중, G, A4b 및 L0 는 상기 정의된 바와 같음.

[0159] 프로세스 (d):

[0160] 본 프로세스 변형예는 A2 가 -O- 또는 -N-R4 인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물의 제조에 이용될 수 있다.

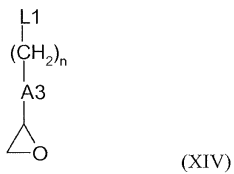
[0161] 본 변형예에서, 화학식 XIII 의 화합물은 화학식 XIV 의 화합물과 반응시켜 화학식 XV 의 화합물을 생성함:

[0162] [화학식 XIII]



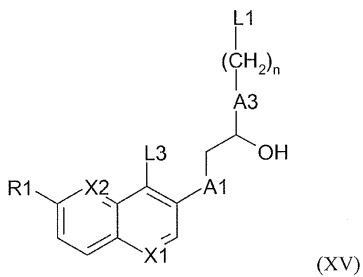
[0163]

[0164] [화학식 XIV]



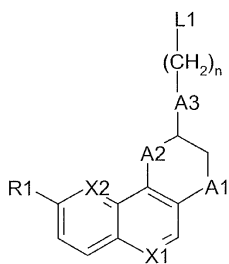
[0165]

[0166] [화학식 XV]



[0167]

- [0168] 식 중,
- [0169] A1, A3, R1, R4, X1, X2 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,
- [0170] L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,
- [0171] R5 는 화학식 I 에서와 같고,
- [0172] E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서
- [0173] A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고;
- [0174] L2 는 -A1-H 이고,
- [0175] L3 은 할로겐 원자 또는 -N(R4)PG2 이고, 여기서 PG2 는 아미노 보호기이고,
- [0176] 상기 화학식 XV 의 화합물은 이어서 화학식 XVI 의 화합물로 변환된다.
- [0177] [화학식 XVI]



- [0178] (XVI)
- [0179] 식 중, A1, A2, A3, X1, X2, L1, R1 및 n 은 상기 정의된 바와 같고,

- [0180] L1 이 니트로인 경우, 상기 니트로기는 아미노기로 환원되고, 수득된 아미노 유도체는 화학식 III 의 화합물과 반응된다:
- [0181] [화학식 III]

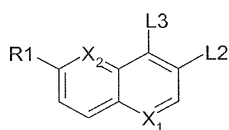


- [0183] 식 중,
- [0184] L0 은 -CH<sub>2</sub>Y, -CHO, -COOH 및 -COC1 로부터 선택되고,
- [0185] Y 는 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로젠이고,
- [0186] A4b 는 부재하거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>알케닐렌을 나타내거나, 또는 질소, 산소 또는 황 원자를 통해 G 에 연결되어 있는 -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>O- 및 -CH<sub>2</sub>S- 로부터 선택되는 기를 나타냄; 또는
- [0187] L1 이 N(R5)E 이고, E 가 아미노 보호기인 경우, 상기 보호기는 제거되고,
- [0188] 탈보호된 중간체는 상기 정의된 바와 같이 화학식 III 의 화합물과 반응됨.

[0189] 프로세스 (e):

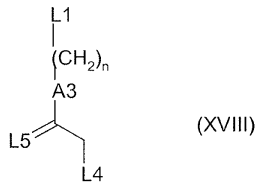
[0190] 본 프로세스 변형예는 A2 가 -CH<sub>2</sub>- 또는 -N-R4 인 화학식 I 의 화합물의 제조에 이용될 수 있다. 본 변형예에서, 화학식 XIII 의 화합물은 화학식 XVIII 의 화합물과 반응시켜 화학식 XIX 의 화합물을 생성한다:

[0191] [화학식 XIII]



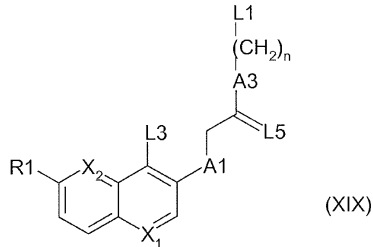
- [0192] (XIII)

[0193] [화학식 XVIII]



[0194]

[0195] [화학식 XIX]



[0196]

[0197] 식 중,

[0198] X1, X2, R1, A1, A3 및 n 은 화학식 I 에 대해 상기 정의된 바와 같고,

[0199] L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,

[0200] R5 는 화학식 I 에서와 같고,

[0201] E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서

[0202] A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고;

[0203] L2 은 -A1-H 이고,

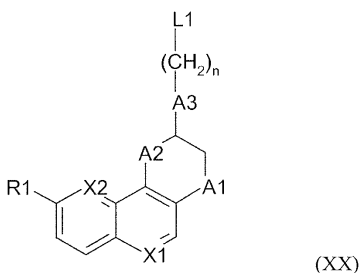
[0204] L3 는 할로겐 원자 또는 -(R4)PG2 이고, 여기서 PG2 는 아미노 보호기 (예컨대, 알릴옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸카르보닐, *tert*-부톡시카르보닐 또는 벤질) 이고,

[0205] L4 는 할로겐 원자이고,

[0206] L5 는 CH<sub>2</sub> 또는 0 임.

[0207] 화학식 XIX 의 화합물이 추가로 변형되고 폐환되어 화학식 XX 의 화합물을 생성한다:

[0208] [화학식 XX]



[0209]

[0210] 식 중, A1, A2, A3, X1, X2, L1, R1 및 n 은 상기 정의된 바와 같음.

[0211] 화학식 XX 의 화합물은 최종적으로 변형되고, 프로세스 (b) 에서 기재된 과정에 따라 화학식 III 의 화합물과 반응시켜 화학식 I 의 화합물을 생성한다:

[0212] [화학식 III]

[0213] G-A4b-L0 (III):

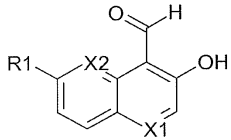
[0214] 식 중, G, A4b 및 L0 은 상기 정의된 바와 같음.

[0215] 프로세스 (f):

[0216] 본 프로세스 변형에는 A1 가 -O- 이고, A2 가 -CH<sub>2</sub>- 인, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물의 제조에 이용될 수 있다.

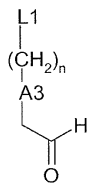
[0217] 본 프로세스에서 화학식 VII 의 화합물을 화학식 XXII 의 화합물과 반응시켜 화학식 XXIII 의 화합물을 생성한다:

[0218] [화학식 VII]



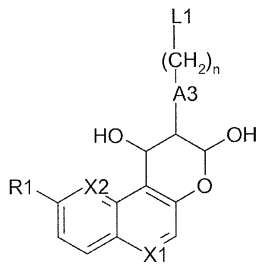
[0219] (VII)

[0220] [화학식 XXII]



[0221] (XXII)

[0222] [화학식 XXIII]



[0223] (XXIII)

[0224] 식 중,

[0225] X1, X2, R1, A3 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

[0226] L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,

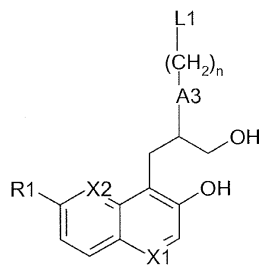
[0227] R5 는 화학식 I 에서와 같고,

[0228] E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서

[0229] A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 가짐.

[0230] 이어서, 화학식 XXIII 의 화합물은 화학식 X 의 화합물로 변환된다:

[0231] [화학식 X]



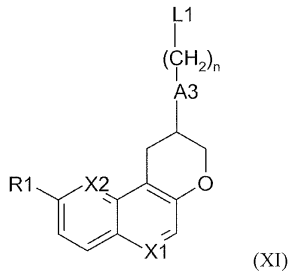
[0232] (X)

[0233] 식 중, X1, X2, R1, A3, L1 및 n 은 상기 정의된 바와 같음.



[0234] 화학식 X 의 화합물은 추가로 화학식 XI 의 화합물로 변환된다:

[0235] [화학식 XI]



[0236] 식 중, X1, X2, R1, A3, L1 및 n 은 상기 정의된 바와 같음.  
 [0237]

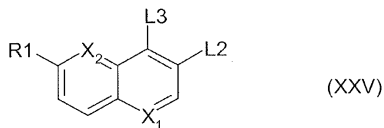
[0238] 화학식 XI 의 상기 화합물은 최종적으로 프로세스 (b) 및 (c) 에 기재된 과정에 따라 화학식 I 의 화합물로 변환된다.

[0239] 프로세스 (g):

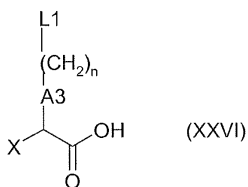
[0240] 본 프로세스 변형에는 A1 가 -N-R3 이고, A2 가 -O- 인 화학식 I 의 화합물의 제조에 이용될 수 있다.

[0241] 본 변형예에서, 화학식 XXV 의 화합물은 화학식 XXVI 의 화합물과 반응시켜 화학식 XXVII 의 화합물을 생성한다:

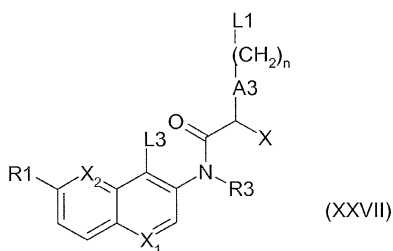
[0242] [화학식 XXV]



[0243] [화학식 XXVI]



[0245] [화학식 XXVII]



[0247] 식 중,  
 [0248] X1, X2, A3, R1, R3 및 n 은 화학식 I 에 대해 상기 정의된 바와 같고,  
 [0249] L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,  
 [0250] R5 는 화학식 I 의 것과 같고,  
 [0251] E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서  
 [0252] A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고,  
 [0253]

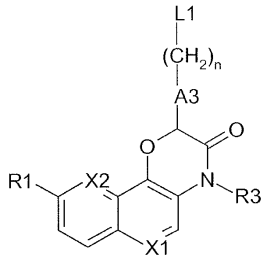
[0254] L2 는 -NHR3 또는 -N(R3)PG2 이고, 여기서 PG2 는 아미노 보호기이고,

[0255] L3 는 -OH 또는 -OPG3 이고, 여기서 PG3 는 페놀 보호기 (예컨대, 벤질, 알릴, 테트라히드로피라닐, *tert*-부틸 디메틸실릴) 이고,

[0256] X 는 할로겐 원자임.

[0257] 화학식 XXVII 의 화합물은 추가로 변형되고 폐환되어 화학식 XXVIII 의 화합물을 생성한다:

[0258] [화학식 XXVIII]

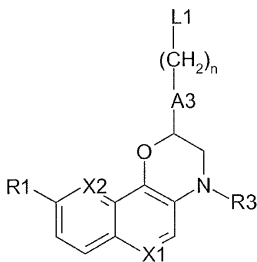


(XXVIII)

[0259] 식 중, A3, X1, X2, L1, R1, R3 및 n 은 상기 정의된 바와 같음.

[0261] 화학식 XXVIII 의 상기 화합물은 이어서 화학식 XXIX 의 화합물로 환원된다:

[0262] [화학식 XXIX]



(XXIX)

[0263] 식 중, A3, X1, X2, L1, R1, R3 및 n 은 상기 정의된 바와 같음.

[0265] 화학식 XXIX 의 화합물은 최종적으로 변형되고 프로세스 (b) 에 기재된 과정에 따라 화학식 III 의 화합물과 반응시켜 화학식 I 의 화합물을 생성한다:

[0266] [화학식 III]

[0267] G-A4b-L0 (III):

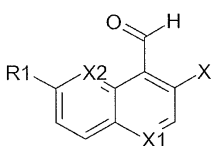
[0268] 식 중, G, A4b 및 L0 은 상기 정의된 바와 같음.

[0269] 프로세스 (h):

[0270] 본 프로세스 변형에는 A1 가 -N-R3 이고, A2 가 -CH2- 인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물의 제조에 이용될 수 있다.

[0271] 본 프로세스에서, 화학식 XXXI 의 화합물은 화학식 XXII 의 화합물과 반응하여 화학식 XXXII 의 화합물을 생성한다:

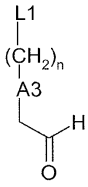
[0272] [화학식 XXXI]



(XXXI)

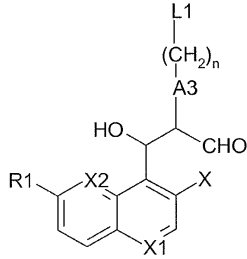
[0273]

[0274] [화학식 XXII]



[0275] (XXII)

[0276] [화학식 XXXII]



[0277] (XXXII)

[0278] 식 중,

[0279] X1, X2, R1, A3 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

[0280] L1 은 니트로 또는 N(R5)E 이고,

[0281] R5 는 화학식 I 에서와 같고,

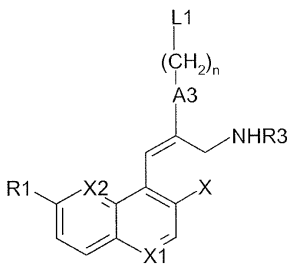
[0282] E 는 아미노 보호기 PG1 또는 화학식 -A4-G 의 기이고, 여기서

[0283] A4 및 G 는 화학식 I 에서와 동일한 의미를 갖고,

[0284] X 는 할로겐 원자임.

[0285] 화학식 XXXII 의 화합물은 추가로 화학식 XXXV 의 화합물로 변환된다:

[0286] [화학식 XXXV]

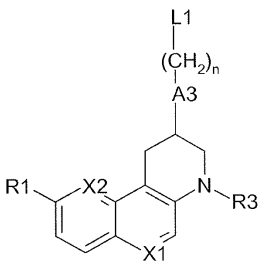


[0287] (XXXV)

[0288] 식 중, X1, X2, R1, R3, A3, L1 및 n 은 상기와 같이 정의됨.

[0289] 화학식 XXXV 의 화합물은 추가로 폐환되고 환원되어 화학식 XXXVII 의 화합물을 생성한다:

[0290] [화학식 XXXVII]



[0291] (XXXVII)

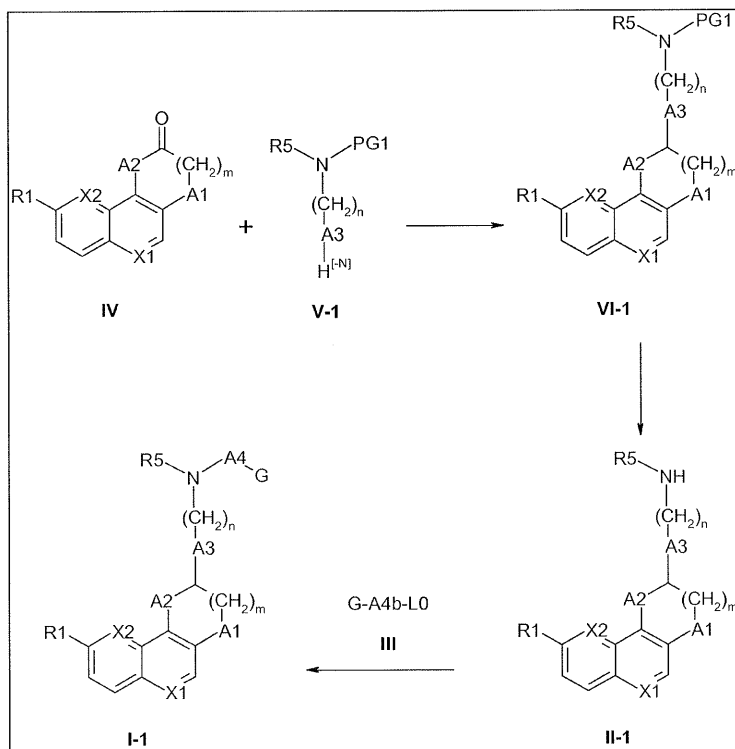
[0292] 식 중, X1, X2, R1, R3, A3, L1 및 n 은 상기 정의된 바와 같음.

[0293] 화학식 XXXVII 의 상기 화합물은 프로세스 (b) 에 기재된 과정에 따라 최종적으로 화학식 I 의 화합물로 변환된다.

[0294] 본원에 기재된 합성 방법을 위한 필수 출발 물질은, 시판하여 입수할 수 있는 것이 아니라면, 과학 문헌에 기재된 과정으로 제조될 수 있거나, 또는 과학 문헌에 보고된 프로세스의 각색을 이용하여 입수가능한 화합물로부터 제조될 수 있다. 독자들은 반응 조건 및 시약에 대한 일반적인 안내사항에 대해 하기 문헌을 추가로 참고하게 될 것이다: *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> Edition, by J. March and M. Smith, published by John Wiley & Sons, 2001.

[0295] 나아가, 본원에 언급된 방법들 중 일부에서는, 화합물 내의 임의의 민감한 기들을 보호하는 것이 필요하거나 또는 바람직할 수 있다. 통상적인 보호기는 표준 실시에 따라 이용될 수 있다 (설명에 대해서는, 문헌 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons 출판, 1999 참조).

[0296] 보호기는 당업계에 널리 공지된 통상적 기법을 이용해 합성시 임의의 통상적 단계에서 제거될 수 있거나, 또는 이후의 반응 단계 또는 워크-업 동안 제거될 수 있다.



[0297]

[0298] 반응식 1

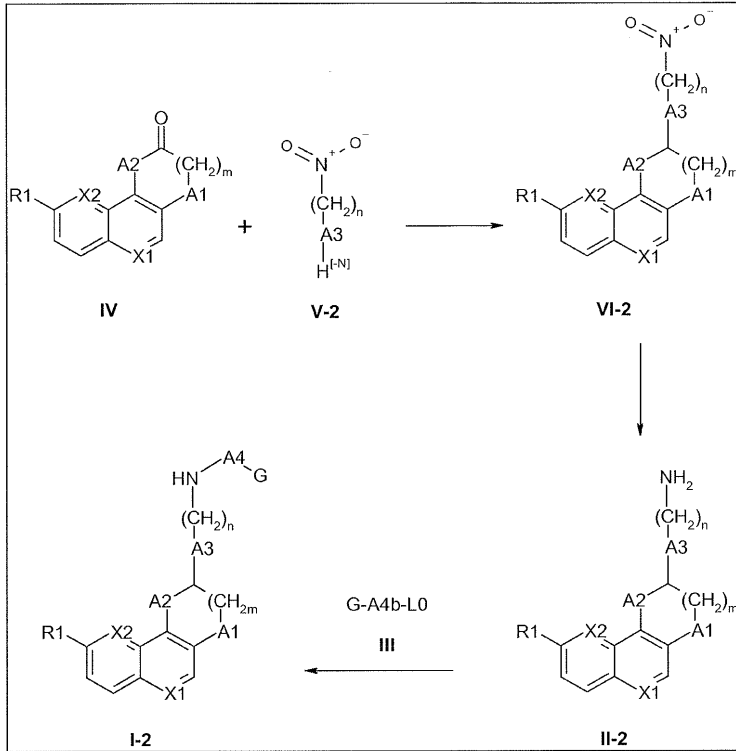
[0299] 반응식 1 에서, PG1 는 아미노 보호기 (예컨대, 알릴옥시카르보닐 (Alloc), 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸카르보닐 (Fmoc), tert-부톡시카르보닐 (Boc) 또는 벤질) 이고, 여타 기호들은 상기 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0300] 화학식 V-1 의 화합물은 일반적으로 상응하는 자유 아민과 알릴, 플루오레닐메틸 또는 벤질 클로로포르메이트 또는 디-tert-부틸 디카르보네이트와의, 염기, 예컨대 나트륨 히드록시드, 탄산수소나트륨, 트리에틸아민, 4-디메틸아미노피리딘 또는 이미다졸의 존재 하에 반응시켜 수득된다. 이들은 또한 벤질 브로마이드 또는 클로라이드와의, 염기, 예컨대 나트륨 카르보네이트 또는 트리에틸아민의 존재 하의 반응에 의해 N-벤질 유도체로서 보호될 수 있다. 대안적으로, N-벤질 유도체는 벤즈알데히드의 존재 하의 환원성 아민화를 통해 수득될 수 있다. 여타 아미노 보호기를 도입하기 위한 추가 전략은 문헌 [*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons 출판, 1999] 에 기재되어 있다.

- [0301] 화학식 VI-1 의 화합물을 생성하기 위한 화학식 IV 의 케톤 및 화학식 V-1 의 아민 사이의 환원성 아민화 반응은 물리적 또는 화학적 수단 (예를 들어, 용매-물 공비혼합물의 증류 또는 분자 체, 마그네슘 설페이트 또는 나트륨 설페이트와 같은 건조제의 존재 하) 을 통해 형성된 물의 제거를 가능케 하는 용매 시스템에서 실시된다. 그러한 용매는 일반적으로 톨루엔, *n*-헥산, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, 아세토니트릴, 1,2-디클로로에탄 또는 메탄올-1,2-디클로로에탄과 같은 용매의 혼합물이다. 반응은 미량의 산 (일반적으로 아세트산) 에 의해 촉매될 수 있다. 중간체 이민은 후속하여 또는 동시에 적합한 환원제 (예를 들어, 나트륨 보로히드라이드, 나트륨 시아노보로히드라이드, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드; R.O. and M.K. Hutchins, *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: New York (1991), vol. 8, p. 25-78) 를 사용하여 또는 활성탄 상의 팔라듐과 같은 귀금속 촉매 상에서의 수소첨가를 통해 환원된다. 반응은 일반적으로 -10°C 내지 110°C, 바람직하게는 0°C 내지 60°C 에서 실시된다. 반응은 또한 1 개의 용기에서 실시될 수 있다. 이는 또한 피콜린-보란 착물의 존재 하에 메탄올 또는 물과 같은 양자성 용매에서 수행될 수 있다 (Tetrahedron, 2004, 60, 7899).
- [0302] 화학식 VI-1 의 화합물에서의 보호기 PG1 의 제거는 화학식 II-1 의 화합물을 생성하기 위한 표준 조건 하에 실시된다. 예를 들어, 벤질 카르바메이트는 귀금속 촉매 (예를 들어, 활성탄 상의 팔라듐 또는 팔라듐 히드록시드) 상의 수소첨가분해에 의해 탈보호된다. Boc 기는 메탄올, 디옥산 또는 에틸 아세테이트, 또는 순정이거나 또는 디클로로메탄과 같은 용매에 희석되어 있는 트리플루오로아세트산과 같은 유기 용매 중의 염산과 같은 산성 조건 하에 제거된다. Alloc 기는 팔라듐 아세테이트 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 과 같은 팔라듐 염 및 모르폴린, 피롤리딘, 디메돈 또는 트리부틸스텐과 같은 알릴 양이온 스캐빈저의 존재 하에 0°C 내지 70°C 에서 테트라히드로푸란과 같은 용매 존재 하에 제거된다. *N*-벤질 보호된 아민은 귀금속 촉매 (예를 들어, 활성탄 상의 팔라듐 히드록시드) 상의 수소첨가분해에 의해 탈보호된다. Fmoc 보호기는 *N,N*-디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴 중에 희석된 모르폴린 또는 피페리딘과 같은 약염기 조건 하에 제거된다. 아민 보호기를 제거하는 추가의 일반적 방법들은 다음 문헌에 기재된 바 있다: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> T.W. Greene and P.G.M. Wuts 편저, John Wiley & Sons 출판, 1999.
- [0303] A4 가 CH<sub>2</sub> 인 화학식 I-1 의 화합물은 L0 가 -CHO 인 화학식 III 의 화합물 및 중간체 II-1 사이의 환원성 아민화에 이은 화학식 VI-1 의 화합물의 제조를 위해 상기에 기재된 과정을 통해 수득될 수 있다.
- [0304] 대안적으로, A4 가 -CH<sub>2</sub>- 인 화학식 I-1 의 화합물은, L0 가 -CH<sub>2</sub>Y 이고, Y 가 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트 또는 할로젠과 같은 이탈기인 화학식 III 의 화합물과의 -20°C 내지 100°C 의 온도에서의 디클로로메탄, 아세토니트릴, *N,N*-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰시드 또는 테트라히드로푸란과 같은 무수 비양자성 용매에서의, 칼륨 카르보네이트 또는 세슘 카르보네이트와 같은 무기 염기, 또는 트리에틸아민 또는 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 같은 유기 염기의 부재 또는 존재 하의 반응에 의해 중간체 아민 II-1 로부터 수득될 수 있다. 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트 화합물의 형성은 상응하는 알콜과 각각의 메탄술폰닐 클로라이드 또는 메탄술폰산 무수물, *p*-톨루엔술폰닐 클로라이드, 트리플루오로메탄술폰닐 클로라이드 또는 트리플루오로메탄술폰산 무수물과의, 트리에틸아민 등과 같은 염기 존재 하의, 피리딘, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 또는 디클로로메탄과 같은 무수 비양자성 용매에서의 -30°C 내지 80°C 에서의 반응에 의해 달성될 수 있다.
- [0305] A4 가 >C(=O) 인 화학식 I-1 의 화합물은, *N,N'*-디시클로헥실카르보디이미드 또는 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록클로라이드와 같은 활성화제의 존재 하에, 1-히드록시벤조트리아졸을 선택적으로 첨가하는 카르복실산 유도체 III (L0 = COOH) 와의 반응을 통해 중간체 아민 II-1 로부터 수득될 수 있다. *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린, 카르보닐디이미다졸 또는 디에틸포스포릴시아나이드와 같은 여타 적합한 커플링제가 이용될 수 있다. 선택적으로, 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기가 첨가되어 커플링을 수행할 수 있다. 펩티드 커플링은 -20°C 내지 100°C 의 온도에서, 불활성 용매, 바람직하게는 디클로로메탄, 아세토니트릴, *N,N*-디메틸포름아미드 및 클로로포름과 같은 무수 비양자성 용매에서 실시된다. 대안적으로, 카르복실산은 그의 상응하는 산 클로라이드 (옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드와의 반응에 의해) 또는 그의 상응하는 활성화된 에스테르, 예컨대 *N*-히드록시숙신이미딜 에스테르로의 변환 (Org. Process Res. & Dev., 2002, 863) 에 의해 또는 벤조티아졸릴 티오에스테르 (J. Antibiotics, 2000, 1071) 에 의해 활성화될 수 있다. 생성된 활성화된 본체는 -20°C 내지 100°C 의 온도에서 디클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴, *N,N*-디메틸포름아미드 및 테트라히드로푸란과 같은 비양자성 용매에서 화학식 II-1 의 화합물과 반응하여 화학식 I-1 의 화합물을 생성할 수 있다. 선택적으로, 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민,

피리딘, 나트륨 히드록시드, 나트륨 카르보네이트 또는 칼륨 카르보네이트와 같은 염기가 첨가되어 커플링을 수행할 수 있다.

[0306] 반응식 1 에서, 화학식 IV 및 V-1 의 화합물의 커플링에 이은 탈보호 단계 및 최종적 A4-G 치환기의 도입은 화학식 I-1 의 화합물의 생성을 가능케 한다. 대안적으로, 화학식 V-1 의 화합물의 보호기 PG1 은 상기 기재된 방법에 따라 제거될 수 있고, 상기 반응의 생성물은 이어서 상기 정의된 바와 같은 화학식 III 의 화합물들 중 하나와 반응될 수 있다. 후속하여, 상기 중간체들은 화학식 VI-1 의 화합물의 합성을 위해 상기 기재된 방법에 따라 화학식 I-1 의 화합물로 변환된다.



[0307]

[0308] 반응식 2

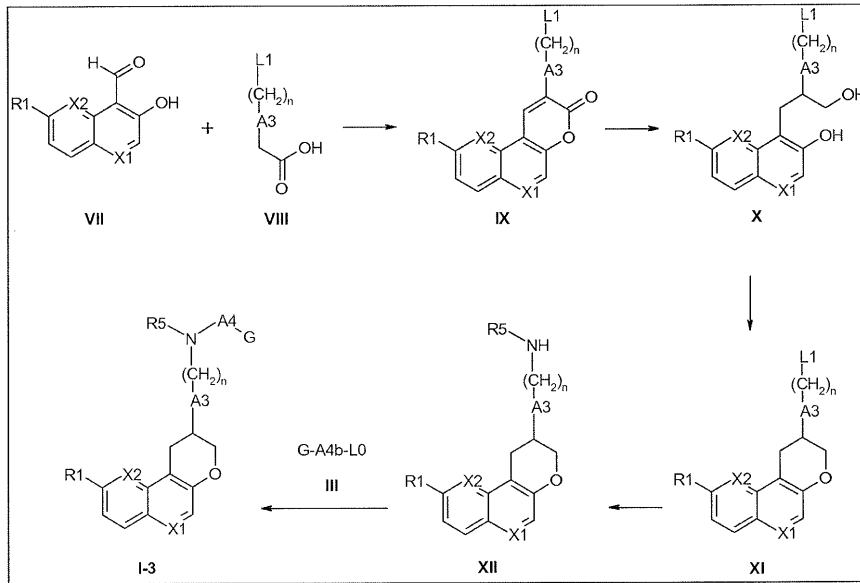
[0309] 반응식 2 에서, 모든 기호들은 화학식 I 또는 반응식 1 에서와 동일한 의미를 갖는다.

[0310] 화학식 II-2 의 아미노 화합물을 생성하기 위한 화학식 VI-2 의 니트로 화합물의 환원은 표준 방법을 이용해 수행된다. 상기 반응에 사용될 수 있는 전형적 환원제는, 염산 또는 아세트산과 같은 산성 매질에서의 코발트(II) 클로라이드 또는 니켈(II) 클로라이드, 또는 철 또는 아연과 같은 금속 존재 하의 알칼리 금속 히드라이드, 예컨대 리튬 알루미늄 히드라이드 또는 나트륨 보로히드라이드이다. 대안적으로, 니트로기는 활성탄 상의 팔라듐, 라니 니켈 또는 백금 산화물과 같은 귀금속 촉매 상의 수소첨가에 의해 아민으로 환원될 수 있다. 촉매 수소첨가 반응은 상온에서의 에탄올, 메탄올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매에서 실시될 수 있다. 추가로, 알루미늄 아말감 또는 황산제1철과 같은 추가 시약이 또한 니트로기 환원에 사용될 수 있다.

[0311] 반응식 2 에서, 모든 여타 단계에 대해, 반응식 1 에 상기 기재된 방법이 화학식 I-2 의 화합물 제조를 위해 후속될 수 있다.

[0312] 대안적으로, 그리고 반응식 1 의 경우에서와 같이, 화학식 V-2 의 화합물의 니트로기는 상기 기재된 방법에 따라 환원될 수 있고, 이어서 상기 반응의 생성물은 상기 정의된 바와 같은 화학식 III 의 화합물들 중 하나와 반응될 수 있다. 후속하여, 상기 중간체들은 화학식 VI-2 의 화합물의 합성을 위해 상기 기재된 방법에 따라 화학식 I-2 의 화합물로 변환된다.

[0313] A1 가 0 을 나타내고, A2 가 -CH<sub>2</sub>- 인 화학식 I 의 화합물은 이후의 반응식 3 에 요약된 바와 같이 수득될 수 있다.



[0314]

[0315] 반응식 3

[0316] 반응식 3 에서, 모든 기호들은 상기 정의된 바와 같다.

[0317] 화학식 VII 및 VIII 의 화합물의 커플링은 화학식 IX 의 화합물의 생성을 가능케 한다. 반응은 커플링제, 예컨대 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 및 염기, 예컨대 트리 에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민 또는 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데스-7-엔의 존재 하에 일어난다. 커플링은 -20℃ 내지 100℃ 의 온도에서, 불활성 용매, 바람직하게는 디클로로메탄, 아세토니트릴 또는 *N,N*-디 메틸포름아미드와 같은 무수 비양자성 용매에서 실시된다.

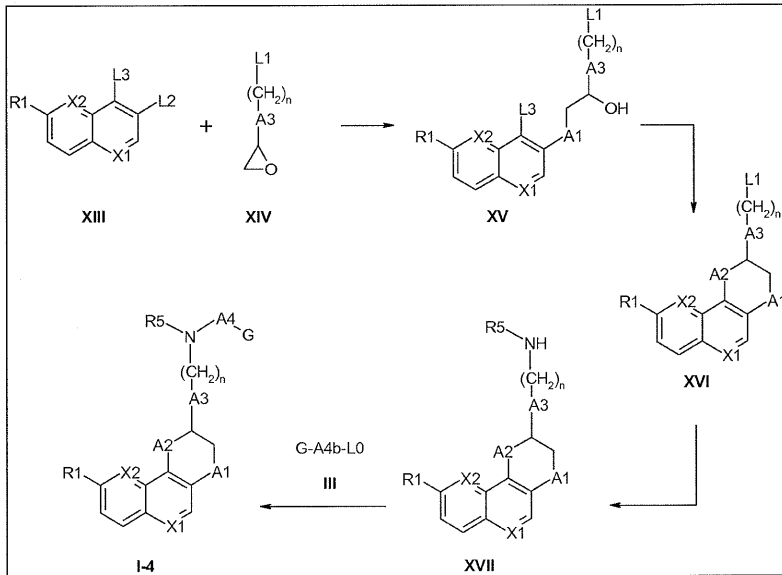
[0318] 화학식 IX 의 에스테르는 추가로 환원되어 화학식 X 의 화합물을 생성한다. 환원은 붕소 또는 알루미늄 히 드라이드 환원제, 예컨대 리튬 알루미늄 히드라이드, 리튬 보로히드라이드, 나트륨 보로히드라이드와 같은 환원 제를 이용해 테트라히드로푸란과 같은 용매에서 -20℃ 내지 80℃ 에서 수행된다. 대안적으로, 에스테르 관 능기는 알칼리 히드록시드, 예컨대 수중 나트륨 히드록시드, 칼륨 히드록시드 또는 리튬 히드록시드 또는 물과 극성 양자성 또는 비양자성 유기 용매, 예컨대 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올과의 혼합물을 이용해 -10 ℃ 내지 80℃ 에서 그의 상응하는 산으로 가수분해된다. 결과로 수득한 카르복실산은 보란 유도체, 예컨대 보란-테트라히드로푸란 착물을 이용하여 용매, 예컨대 테트라히드로푸란에서 -10℃ 내지 80℃ 에서 상응하는 알 콜로 환원된다.

[0319] 화학식 XI 의 화합물은 미쓰노부 커플링 (Mitsunobu coupling) (문헌 O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1 에 개 관되어 있음) 을 통해 화학식 X 의 화합물로부터 수득될 수 있다. 반응은 예를 들어 디에틸 또는 디이소프 로필 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀의 존재 하에, 광범위한 용매, 예컨대 *N,N*-디메틸포름아미드, 테 트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 또는 디클로로메탄의 존재 하에 그리고 광범위한 온도 (-20℃ 내지 60℃) 에 서 수행된다. 반응은 또한 중합체-담지 트리페닐포스핀을 이용해 수행될 수 있다.

[0320] 반응식 3 에서, 모든 여타 단계에 대해, 반응식 1 및 2 에 대해 상기 기재된 방법은 화학식 I-3 의 화합물의 제 조를 위해 후속될 수 있다.

[0321] 대안적으로 그리고 반응식 1 및 2 의 경우에서와 같이, 화학식 VIII 의 화합물의 보호기 PG1 또는 니트로기는 각각 상기 기재된 방법에 따라 제거 또는 환원될 수 있고, 상기 반응의 생성물은 이어서 상기 정의된 바와 같이 화학식 III 의 화합물들 중 하나와 반응될 수 있다. 후속하여, 상기 중간체들은 화학식 IX, X 및 XI 의 화 합물들의 합성을 위해 상기 기재된 방법에 따라 화학식 I-3 의 화합물들로 변환된다.

[0322] A1 이 -O-, -S- 또는 -N-R3 을 나타내고, A2 가 -O- 또는 -N-R4 인 화학식 I 의 화합물은 이후의 반응식 4 에 요약된 바와 같이 수득될 수 있다.



[0323]

[0324]

반응식 4

[0325]

화학식 4 에서, X1, X2, R1, R5, A1, A3, A4, G 및 n 는 화학식 I 에서와 같고,

[0326]

L1 은 상기 정의된 바와 같고,

[0327]

A2 는 -O- 또는 -N-R4 이고,

[0328]

L2 는 H, -SH 또는 -NHR3 이고,

[0329]

L3 은 할로젠 원자 또는 -N(R4)PG2 이고, 여기서 PG2 는 아미노 보호기 (예컨대, 알릴옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸카르보닐, *tert*-부톡시카르보닐 또는 벤질) 임.

[0330]

화학식 XV 의 화합물을 생성하기 위한 화학식 XIII 의 화합물 및 화학식 XIV 의 에폭시드 사이의 반응은, 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트, 암모늄클로라이드, 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민의 부재 또는 존재 하에, 또는 대안적으로 루이스 산, 예컨대 염화주석 또는 보론 트리플루오라이드의 부재 또는 존재 하에, 광범위한 용매, 예컨대 *N,N*-디메틸포름아미드, 카본 테트라클로라이드, 디클로로메탄, 에탄올에서 광범위한 온도 (0 °C 내지 120°C) 에서 실시된다.

[0331]

A2 가 -O- 인 화학식 XVI 의 화합물은 L3 가 할로젠 원자인 화학식 XV 의 화합물로부터 취득될 수 있다. 분자간 반응은 염기, 예컨대 나트륨 히드라이드의 존재 하에 용매, 예컨대 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 또는 *N,N*-디메틸포름아미드에서 -20°C 내지 80°C 범위의 온도에서 수행된다.

[0332]

A2 가 -N-R4 인 화학식 XVI 의 화합물은 L3 가 -N(R4)PG2 인 화학식 XV 의 화합물로부터 취득될 수 있다. 알콜은 먼저 Swern (참고문헌은, D. Swern et al., J. Org. Chem., 1978, 43, 2480-2482), Dess Martin (참고문헌은, D. B. Dess and J. C. Martin, J. Org. Chem., 1983, 48, 4155) 또는 Jones (참고문헌은, E. R. H. Jones et al., J. Chem. Soc., 1953, 457 and 2548 and 3019) 조건 하의 산화를 통해 그의 상응하는 케톤으로 변환된다. 추가 방법들이 하기 문헌에 기재되어 있다: Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional Group Preparations; 2<sup>nd</sup> Edition, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section aldehydes and ketones, p.1235-1236 and 1238-1246. 상기 산화 단계에는 화학식 II-1 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 표준 조건에 따른 보호기 PG2 의 제거가 후속된다. 상기 단계에서, 분자간 환원성 아민화는 화학식 VI-1 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 과정에 따라 수행된다.

[0333]

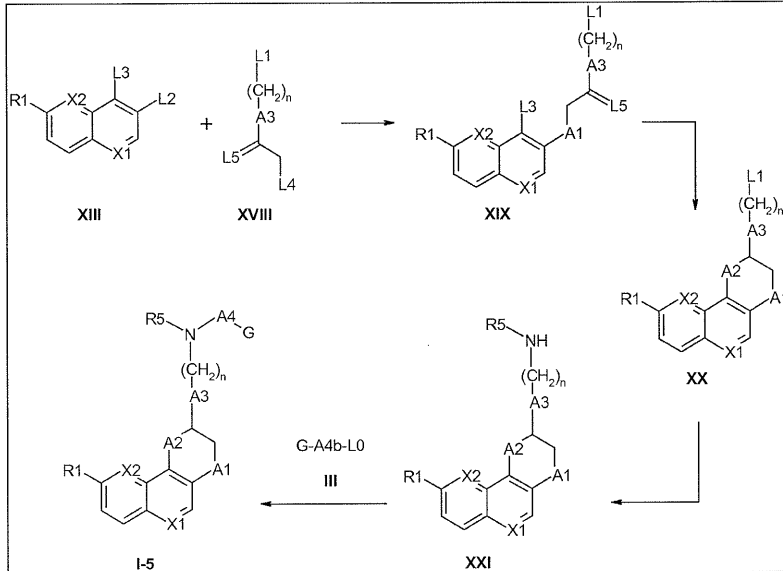
대안적으로, A2 가 -N-R4 인 화학식 XVI 의 화합물은 화학식 I-1 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 표준 조건에 따라 먼저 알콜을 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트와 같은 이탈기로 변환시켜 L3 가 -N(R4)PG2 인 화학식 XV 의 화합물로부터 취득될 수 있다. 상기 단계에서, 보호기 PG2 는 먼저 화학식 II-1 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 표준 조건에 따라 제거되고, 추가로 폐환은 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트 또는 나트륨 히드라이드의 존재 하에 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 *N,N*-디메틸포름아미드에서 -20°C 내지 80°C 범



위 온도에서 수행된다.

[0334] 반응식 4 에서, 모든 여타 단계에 대해, 반응식 1 및 2 에 상기 기재된 방법들은 화학식 I-4 의 화합물의 제조를 위해 후속된다.

[0335] A1 이 -O-, -S- 또는 -N-R3 를 나타내고, A2 가 -CH<sub>2</sub>- 또는 -N-R4 인 화학식 I 의 화합물은 이후의 반응식 5 에 요약된 바와 같이 수득될 수 있다.



[0336]

반응식 5

[0337]

[0338] 반응식 5 에서, X1, X2, R1, R3, R4, R5, A1, A3, A4, G 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

[0339]

L1 은 상기 정의된 바와 같고,

[0340]

A2 는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -N-R4 이고,

[0341]

L2 는 -OH-, -SH 또는 -NHR3 이고,

[0342]

L3 은 할로젠 원자, -NHR4 또는 -N(R4)PG2 이고, 여기서 PG2 는 아미노 보호기 (예컨대 알릴옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸카르보닐, *tert*-부톡시카르보닐 또는 벤질) 이고,

[0343]

L4 는 할로젠 원자이고,

[0344]

L5 는 CH<sub>2</sub> 또는 O 임.

[0345]

화학식 XIX 의 화합물을 생성하기 위한 화학식 XIII 의 화합물과 화학식 XVIII 의 할로겐화물 사이의 반응은 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트, 세슘 카르보네이트, 트리에틸아민 또는 나트륨 히드라이드의 존재 하에 무수 비양자성 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 *N,N*-디메틸포름아미드에서 -20℃ 내지 80℃ 범위의 온도에서 실시된다.

[0346]

A2 가 -CH<sub>2</sub>- 인 화학식 XX 의 화합물은 L3 가 할로젠 원자이고, L5 가 CH<sub>2</sub> 인 화학식 XIX 의 화합물로부터 수득될 수 있다. 분자내 커플링 반응은 팔라듐 촉매, 예컨대 팔라듐(II) 아세테이트 및 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 용매, 예컨대 *N,N*-디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란에서 20℃ 내지 120℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가로, 귀금속 촉매 (예를 들어, 활성탄 상의 팔라듐) 상의 수소첨가분해에 의한 환원은 화학식 XX 의 화합물의 생성을 가능케 한다.

[0347]

A2 가 -N-R4 인 화학식 XX 의 화합물은 L3 가 -NHR4 또는 -N(R4)PG2 이고, L5 가 O 인 화학식 XIX 의 화합물로부터 수득될 수 있다. L3 가 -N(R4)PG2 인 경우, 보호기 PG2 가 먼저 화학식 II-1 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 표준 조건에 따라 제거된다. 상기 단계에서, 분자내 환원성 아민화는 화학식 VI-1 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 과정에 따라 수행되었다.

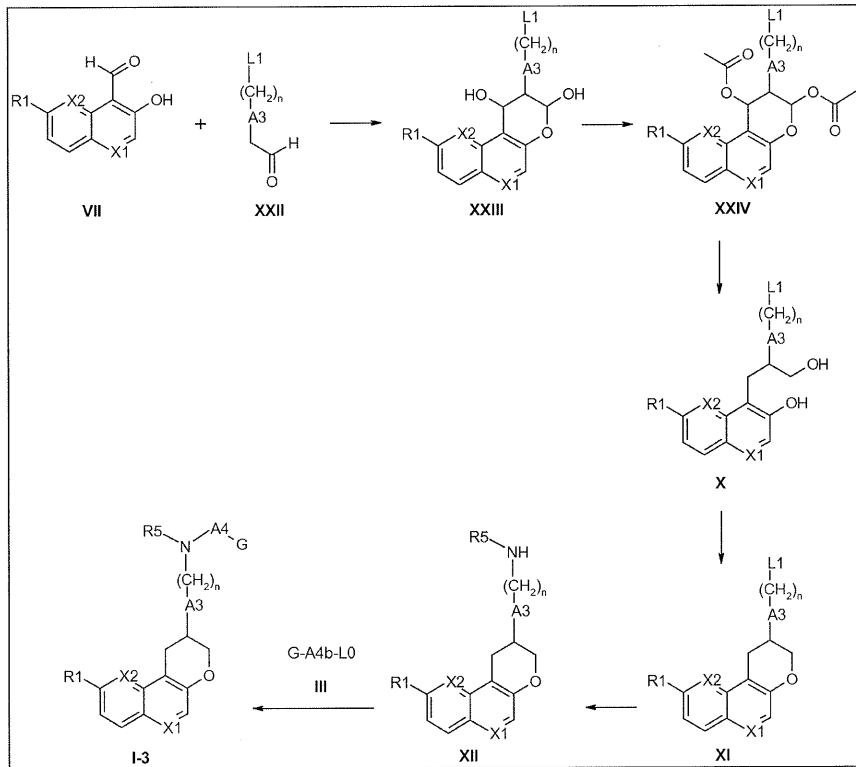
[0348]

대안적으로, A2 가 -N-R4 인 화학식 XX 의 화합물은 L3 가 -NHR4 또는 -N(R4)PG2 이고, L5 가 O 인 화학식 XIX

의 화합물로부터, 먼저 붕소 또는 알루미늄 히드라이드 환원제, 예컨대 나트륨 보로히드라이드, 리튬 보로히드라이드 또는 리튬 알루미늄 히드라이드를 이용하여, 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르에서 -20℃ 내지 40℃ 에서 케톤을 상응하는 알콜로 환원시켜 취득될 수 있다. 생성된 히드록실기의 활성화에 이은 각각 보호기 PG2 의 제거 및 폐환 (반응식 4 에서 화학식 XVI 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 바와 같음) 은 예상되었던 화학식 XX 의 화합물의 생성을 가능케 한다.

[0349] 반응식 5 에서, 모든 여타 단계에 대해 화학식 I-5 의 화합물의 제조를 위해 반응식 1 및 2 에 상기 기재된 방법을 따를 수 있다.

[0350] A1 가 -O- 이고, A2 가 -CH<sub>2</sub>- 인 화학식 I 의 화합물은 하기의 반응식 6 에 요약된 바와 같이 취득될 수 있다.



[0351]

[0352] 반응식 6

[0353] 반응식 6 에서, 모든 기호들은 상기 정의된 바와 같다.

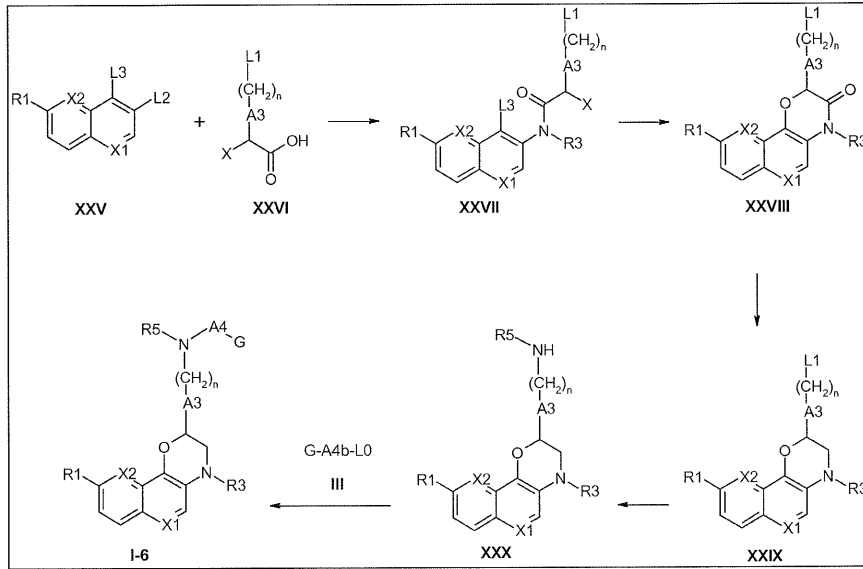
[0354] 화학식 VII 의 친전자성 화합물 및 화학식 XXII 의 화합물 사이의 알돌 반응은 화학식 XXIII 의 화합물의 생성을 가능케 한다. 상기 반응은 촉매량의 키랄 2 차 아민, 예컨대 L-프롤린의 존재 하에 -20℃ 내지 40℃ 의 온도에서 비양자성 용매, 예컨대 아세톤, N,N-디메틸포름아미드 또는 디메틸 술폭시드에서 일어난다 (참고문헌은 Z. G. Hajos and D. P. Parrish, J. Org. Chem., 1974, 39, 1615; B. List, R. A. Lerner and C. F. Barbas, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 2395).

[0355] 화학식 XXIV 의 화합물의 생성을 위한 화학식 XXIII 의 화합물의 아세틸화는 아세트산 무수물 및 유기 염기, 예컨대 피리딘 또는 트리에틸아민의 존재 하에 용매의 존재 또는 부재 하에 20℃ 내지 120℃ 에서 수행된다.

[0356] 화학식 XXIV 의 화합물은 추가로 귀금속 촉매 (예를 들어, 활성탄 상의 팔라듐 또는 팔라듐 히드록시드) 상의 수소첨가분해에 이어, 환원 단계 (반응식 3 에서 화학식 X 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 표준 조건에 따름) 에 적용되어 화학식 X 의 화합물을 생성한다.

[0357] 반응식 6 에서, 모든 여타 단계에 대해, 화학식 I-3 의 화합물의 제조를 위해 반응식 1 내지 3 에서 상기 기재된 방법들을 따른다.

[0358] A1 가 -N-R3 이고, A2 가 -O- 인 화학식 I 의 화합물은 하기의 반응식 7 에 요약된 바와 같이 취득될 수 있다.



[0359]

[0360] 반응식 7

[0361] 반응식 7 에서, X1, X2, A3, R1, R3, R5, A4, G 및 n 은 화학식 I 에서와 같고,

[0362] L1 은 상기 정의된 바와 같고,

[0363] L2 는 -NHR3 또는 -N(R3)PG2 이고, 여기서 PG2 는 아미노 보호기 (예컨대, 알릴옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸카르보닐, tert-부톡시카르보닐 또는 벤질) 이고,

[0364] L3 는 -OH 또는 -OPG3 이고, 여기서 PG3 는 페놀 보호기 (예컨대, 벤질, 알릴, 테트라히드로피라닐, tert-부틸 디메틸실릴) 이고,

[0365] X 는 할로젠 원자임.

[0366] 화학식 XXVII 의 화합물은 화학식 XXV 및 XXVI 의 화합물로부터 취득될 수 있다. L2 가 -N(R3)PG2 인 경우, 보호기 PG2 는 먼저 화학식 II-1 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 바와 같은 표준 조건에 따라 제거 된다. 상기 단계에서, 웨이드 커플링은 화학식 I-1 의 화합물의 합성을 위해 상기 기재된 방법에 따라 수행 된다.

[0367] 화학식 XXVIII 의 화합물은 화학식 XXVII 의 화합물로부터 취득될 수 있다. L3 이 -OPG3 인 경우, 보호기 PG3 는 먼저 표준 조건에 따라 제거된다. 예를 들어, 벤질기는 귀금속 촉매 (예를 들어, 활성탄 상의 팔라듐 또는 팔라듐 히드록시드) 상의 수소첨가분해에 의해 제거되고; 알릴기는 팔라듐 염, 예컨대 팔라듐 아세테이트 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 알릴 양이온 스캐빈저, 예컨대 모르폴린, 피롤리딘, 디메돈 또는 트리부틸스태난의 존재 하에 0°C 내지 70°C 에서 용매, 예컨대 테트라히드로푸란에서 제거되고; 테트라히드로피라닐기는 수성 옥살산의 존재 하에 50°C 내지 90°C 에서 용매, 예컨대 메탄올에서 제거되고; tert-부틸 디메틸실릴기는 플루오라이드 음이온 공급원, 예컨대 테트라-*n*-부틸암모늄플루오라이드를 이용하여 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 *N,N*-디메틸포름아미드에서 또는 히드로플루오르산을 이용하여 아세트ونی트릴에서 0°C 내지 40°C 에서 제거된다. 페놀 보호기를 제거하는 추가적인 일반적인 방법은, 문헌 [*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, published by John Wiley & Sons, 1999] 에 기재되어 있다.

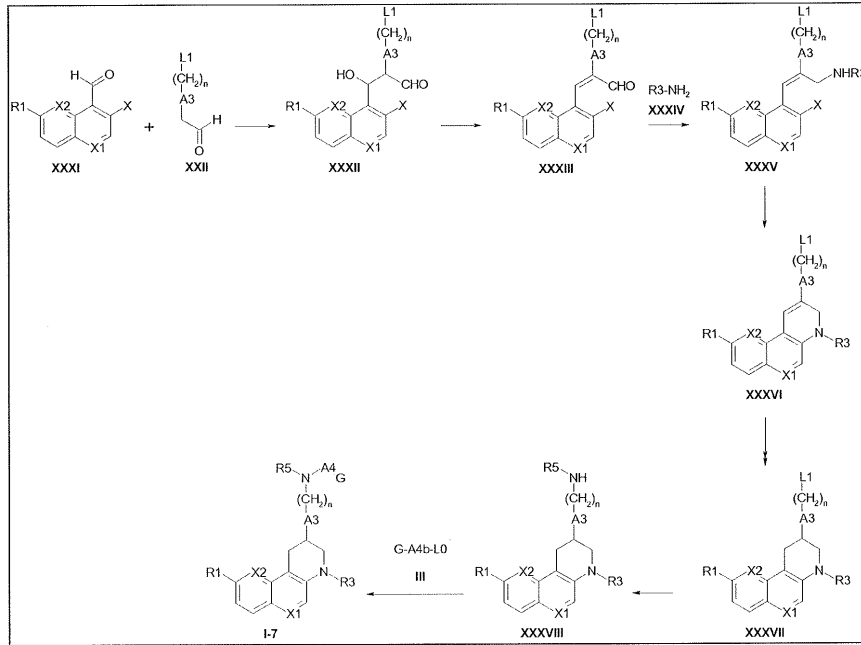
[0368] 추가로 분자내 치환은 -20°C 내지 100°C 의 온도에서 무수 비양자성 용매, 예컨대 디클로로메탄, 아세트ونی트릴, *N,N*-디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드 또는 테트라히드로푸란에서 무기 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트, 세슘 카르보네이트 또는 나트륨 히드라이드, 또는 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 *N,N*-디이소프로필에틸아민의 존재 하에 수행된다.

[0369] 화학식 XXVIII 의 생성된 아마이드는 디보란, 보란-테트라히드로푸란 또는 보란 디메틸 실과이드 착물을 이용해 용매, 예컨대 테트라히드로푸란에서 -10°C 내지 60°C 에서 환원된다. 상기 반응은 추가로 묽은 염산을 이용

해 0°C 내지 50°C 에서 처리되어 화학식 XXIX 의 화합물을 생성한다.

[0370] 반응식 7 에서, 모든 여타 단계에 대해서는 화학식 I-6 의 화합물의 제조를 위해 반응식 1 및 2 에서 상기 기재된 방법에 따를 수 있다.

[0371] A1 가 -N-R3 를 나타내고, A2 가 -CH<sub>2</sub>- 인 화학식 I 의 화합물은 또한 하기의 반응식 8 에 요약된 바와 같이 수득될 수 있다.



[0372]

반응식 8

[0373]

반응식 8 에서, X 는 할로젠 원자이고, 모든 여타 기호들은 상기 정의된 바와 같다.

[0374]

[0375] 화학식 XXXII 의 화합물은 화학식 XXIII 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 알돌 반응 조건에 따라 화학식 XXXI 및 XXII 의 화합물로부터 수득될 수 있다. 추가로, 화학식 XXIV 의 화합물의 제조를 위해 상기 기재된 반응 조건에 따른 아세틸화는 화학식 XXXIII 의 제거 생성물의 생성을 유도한다.

[0376]

상기 단계에서, 화학식 XXXIII 의 알데히드와 화학식 XXXIV 의 아민 사이의 환원성 아민화는 화학식 VI-1 의 화합물의 합성을 위해 상기 기재된 방법에 따라 수행된다.

[0377]

이어서, 화학식 XXXVI 의 화합물은 무기 염기, 예컨대 칼륨 또는 세슘 카르보네이트, 나트륨 히드라이드 또는 나트륨 히드록시드의 존재 하에 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, *N,N*-디메틸포름아미드 또는 아세톤에서 -20°C 내지 100°C 범위의 온도에서의 분자내 폐환에 의해 생성된다.

[0378]

용매, 예컨대 메탄올, 에틸 아세테이트 또는 테트라히드로푸란에 용해된 화학식 XXXVI 의 불포화 유도체는 귀금속 촉매, 예컨대 활성탄 상의 팔라듐 또는 팔라듐 히드록시드, 백금 옥시드 또는 라니 니켈 상에서 수소첨가되어 화학식 XXXVII 의 화합물을 생성한다. 대안적으로, 환원은 활성탄 상의 팔라듐 및 수소 공급원으로서 암모늄포르메이트를 이용한 촉매 이동 수소첨가에 의해 수행될 수 있다.

[0379]

반응식 8 에서, 모든 여타 단계에 대해 화학식 I-7 의 화합물의 제조를 위해 반응식 1 및 2 에서 상기 기재된 방법을 따를 수 있다.

[0380]

달리 언급되지 않는 한, 화학식 IV, VII, XIII, XXV 및 XXXI 의 필요한 출발 화합물은 과학 문헌, 예컨대 J. Org. Chem., 1953, 18(5), p. 552; J. Med. Chem., 1988, 31(3), p.688; Synthesis, 2004, 1, p.121; Organic Synthesis Coll., 1960, vol. 40, p. 54; PCT Pub. No. W093/20055, W02005/004808 에 기재된 과정에 따라 또는 그것을 채택하여 제조될 수 있다.

[0381]

달리 언급되지 않는 한, 화학식 V, VIII 및 XXII 의 필요한 출발 유도체는 시판되어 입수가가능하거나, 또는 과학 문헌, 예컨대 J. Med. Chem., 2007, 50(15), p.3561; PCT 공보 번호 W02009/012647, W02008/003690,

[0382]

W02005/077932, US2005/0101644 에 기재된 과정에 따르거나 또는 그것을 채택하여 제조될 수 있다.

- [0382] 달리 언급되지 않는 한, 화학식 III-1, III-2 및 III-3 의 화합물은 시판되어 입수가가능하거나 또는 특허 문헌, 예컨대 PCT 공보 번호 W02007/093507, W02007/052843, W02006/105289, W02006/038734, W02006/021448, W02004/058144, W02004/002992, W002/34754 에 기재된 과정에 의해 수득될 수 있다.
- [0383] 본 발명의 화합물의 광학 활성 형태가 필요한 경우, 이는 순수한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 출발 물질로 이용한 상기 과정들 중 하나의 실시예에 의해, 또는 표준 과정을 이용한 최종 생성물 또는 중간체의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 분할에 의해 수행될 수 있다. 거울상이성질체의 분할은 키랄 정지상, 예컨대 REGIS PIRKLE COVALENT (R-R) WHELK-02, 10  $\mu$ m, 100 Å, 250 x 21.1 mm 컬럼에 의해 달성될 수 있다. 대안적으로, 입체이성질체의 분할은 키랄 중간체 또는 키랄 생성물의 부분입체이성질체성염의 키랄산, 예컨대 캄포르술폰산을 이용한 제조 및 선택적 결정화에 의해 수득될 수 있다. 대안적으로, 입체선택적 합성 방법이, 예를 들어 보호기의 키랄 변이체, 키랄 촉매 또는 키랄 시약을 반응 순서상 적당한 곳에서 사용함으로써 채용될 수 있다.
- [0384] 효소적 기법이 또한 광학 활성 화합물 및/또는 중간체의 제조를 위해 이용될 수 있다.
- [0385] 본 발명의 추가 국면은 하기를 포함한다:
- [0386]
  - 화학식 (I) 의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물;
- [0387]
  - 의약, 특히 박테리아 감염 치료용 의약으로서의 사용을 위한 화학식 (I) 의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물; 및
- [0388]
  - 박테리아에 의해 초래되는 감염성 질환의 치료를 위한 의약 제조를 위한 화학식 (I) 의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도.
- [0389] 하기 표 1 에 제시된 실시예 25 및 26 을 제외한 모든 열거된 화합물들은 스타필로코코스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 및/또는 스타필로코코스 에피테르미스 (*Staphylococcus epidermidis*) 에 의한 감염의 치료에 특히 유리하고, 상기 균주에 대해 일반적으로 8 mg/L 이하의 MIC 를 나타낸다.
- [0390] 하기 표 1 에 제시된 번호 1-19; 50; 54-55; 57; 59; 61-65; 67-75; 77-78 의 화합물들은 스타필로코코스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 및/또는 스타필로코코스 에피테르미스 (*Staphylococcus epidermidis*) 및/또는 스트렙토코코스 뉴모니아 (*Streptococcus pneumoniae*) 에 의한 감염 치료에 특히 유리하고, 상기 균주에 대해 일반적으로 8 mg/L 이하의 MIC 를 나타낸다.
- [0391] 하기 표 1 에 제시된 번호 1-6; 11; 17; 18; 27; 28; 35; 36; 39; 45; 46; 54; 64 의 화합물들은 스타필로코코스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 및/또는 스타필로코코스 에피테르미스 (*Staphylococcus epidermidis*) 및/또는 스트렙토코코스 뉴모니아 (*Streptococcus pneumoniae*) 및/또는 에세리키에 콜라이 (*Escherichia coli*) 에 의한 감염 치료에 특히 유리하고, 상기 균주에 대해 일반적으로 8 mg/L 이하의 MIC 를 나타낸다.
- [0392] 일반적으로, 화학식 (I) 의 화합물은 개별적으로, 또는 선택적으로는 또다른 원하는 치료제와 병용하여 공지된 허용된 방법으로 투여된다. 그러한 치료에 유용한 약제는, 예를 들어 하기 경로들 중 하나에 의해 투여될 수 있다: 경구적으로, 예를 들어 드라제(dragees), 코팅정, 필, 반고형 물질, 연질 및 경질 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태로; 비경구적으로, 예를 들어 주사가가능한 용액의 형태로; 좌제의 형태로 직장으로; 흡입에 의해, 예를 들어 분말 제형물 또는 스프레이의 형태로; 경피적으로 또는 비강내로.
- [0393] 상기 정제, 필, 반고형 물질, 코팅정, 드라제 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해, 치료적으로 유용한 제품은 약제학적으로 허용되는 불활성, 무기 또는 유기 약제학적 담체, 예를 들어 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 젤라틴, 맥아, 실리카 겔, 전분 또는 그의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 그의 염, 전지분유 등과 혼합될 수 있다. 연질 캡슐 제조를 위해, 예를 들어 식물성 오일, 석유, 동물 또는 합성 오일, 왁스, 지방 및 폴리올과 같은 약제학적 담체 물질이 이용될 수 있다.
- [0394] 액체 용액 및 시럽의 제조를 위해, 예를 들어 물, 알콜, 식염수 수용액, 텍스트로오스 수용액, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일, 석유 및 동물 또는 합성 오일과 같은 약제학적 담체 물질이 이용될 수 있다.

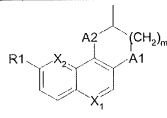

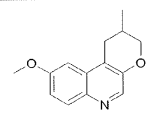
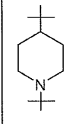
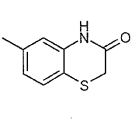
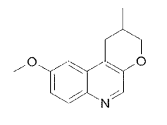
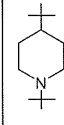
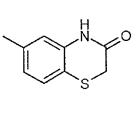
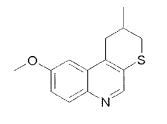
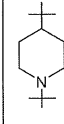
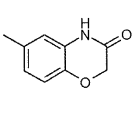
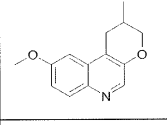
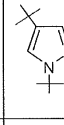
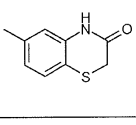
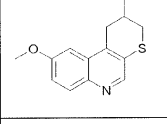
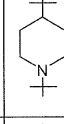
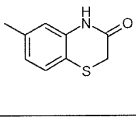
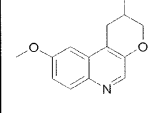
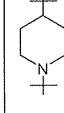
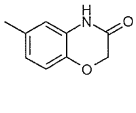
- [0395] 좌제를 위해, 예를 들어 식물성 오일, 석유, 동물 또는 합성 오일, 왁스, 지방 및 폴리올과 같은 약제학적 담체 물질이 이용될 수 있다.
- [0396] 에어로졸 제형물을 위해, 예를 들어 산소, 질소 및 이산화탄소와 같은, 그러한 목적에 적합한 압축된 기체가 이용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 약제는 또한 보존 및 안정화를 위한 첨가제, 에멀전화제, 당화제, 풍미제, 삼투압을 변경시키기 위한 염, 완충제, 캡슐화 첨가제 및 산화방지제를 포함할 수 있다.
- [0397] 본 발명에 포함될 수 있는 여타 치료제와의 조합은 또한, 하나, 둘 또는 그 이상의 여타 항미생물 및 항진균 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0398] 박테리아 감염의 예방 및/또는 치료를 위해, 본 발명에 다른 생물학적 활성 화합물의 투여량은 광범위한 한계 이내에서 가변적일 수 있고, 개인 필요조건에 맞춰질 수 있다. 일반적으로, 1 일 10 mg 내지 4,000 mg 의 투여량이 적합하고, 바람직한 투여량은 1 일 50 내지 3,000 mg 이다. 적합한 경우에는, 투여량이 또한 언급된 값 미만 또는 초과일 수 있다. 1 일 투여량은 단독 투여량으로 또는 다중 투여량으로 투여될 수 있다. 전형적인 개별 투여량은 약 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g 또는 2 g 의 활성 성분을 포함한다.
- [0399] 실시예
- [0400] 본 발명의 특별한 구현예가, 본 발명의 더욱 상세하기 설명하기 위해 제공되는 하기 실시예에 기재된다:
- [0401] 모든 시약 및 용매는 일반적으로 시판 공급사로부터 제공받아 사용되었다;
- [0402] 반응은 아르곤 또는 질소 분위기 하에 잘 건조시킨 유리기구에서 무수 용매를 이용해 일상적으로 수행되었다;
- [0403] 증발은 감압 하에 회전 증발에 의해 실시되었고, 워크-업 과정은 여과에 의한 잔류 고체의 제거 후 실시되었다;
- [0404] 모든 온도는 °C 로 제공되고; 달리 언급되지 않는 한, 조작은 일반적으로 18 내지 25°C 범위인 실온에서 실시되었다;
- [0405] 컬럼 크로마토그래피 (플래쉬 과정에 의함) 는 화합물 정제에 이용되었고, 달리 언급되지 않는 한 Merck 실리카 겔 60 (70-230 mesh ASTM) 를 이용하여 수행되었다; 일반적으로, 반응 과정은 TLC, HPLC 또는 LC/MS 에 의해 진행되었고, 반응 시간은 오직 설명을 위해서만 제공되었다; 수율은 오직 설명을 위해 제공되었으며, 반드시 최대로 수득가능한 값은 아니다;
- [0406] 본 발명의 최종 생성물의 구조는 일반적으로 NMR 및 질량 분광 기법으로 확인된다. 양성자 NMR 스펙트럼은 Bruker 400 MHz 분광계 상에서 기록했다. 화학 변동 ( $\delta$ ) 은 내부 표준으로서의 Me<sub>4</sub>Si 에 대한 ppm 으로 기록했고, J 값은 Hertz (Hz) 로 기록했다. 각 정점은 광폭 단일항 (br), 단일항 (s), 이중항 (d), 이중항의 이중항 (dd), 이중항의 삼중항 (td) 또는 다중항 (m) 으로 나타낸다. 질량 스펙트럼은 포지티브 ESI 모드의 q-ToF Ultima (Waters AG) 질량 분광계를 이용해 생성했다. 상기 시스템은 표준 Lockspray 인터페이스를 이용해 장착되었다;
- [0407] 각 중간체는 후속 단계에 필요한 표준으로 정제되었고, 정해진 구조가 맞는지 확인하게 위해 충분히 상세히 특징분석되었다;
- [0408] 비-키랄상에 대한 분석 및 예비 HPLC 는 RP-C18 기체의 컬럼을 이용해 수행했다;
- [0409] 하기의 약어들이 사용될 수 있다:
- [0410] 아세톤-*d*<sub>6</sub>: 중수소화 아세톤
- [0411] CDCl<sub>3</sub>: 중수소화 클로로포름
- [0412] DMSO-*d*<sub>6</sub>: 중수소화 디메틸 술폭시드
- [0413] ELSD: 증기화 광산란 검출기
- [0414] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- [0415] J: 커플링 상수
- [0416] LC/MS: 질량 분광계와 커플링되어 있는 액체 크로마토그래피
- [0417] MeOH-*d*<sub>4</sub>: 중수소화 메탄올

- [0418] Me<sub>4</sub>Si: 테트라메틸실란
- [0419] MS: 질량 분광계
- [0420] NMR: 핵 자기 공명
- [0421] TLC: 박막 크로마토그래피

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0422] 하기 실시예들은 표 1 에 나타낸 바와 같이 화학식 I 의 화합물들에 관한 것이다:

[0423] 표 1: 예시된 화합물들

실시예			n	R5	A4	G
1			0	H	C=O	
2			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
3			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
4			0	H	C=O	
5			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
6			0	H	C=O	

[0424]

7			0	H	C=O	
8			0	H	C=O	
9			0	H	C=O	
10			0	H	C=O	
11			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
12			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
13			0	H	C=O	
14			0	H	C=O	
15			0	H	C=O	

[0425]

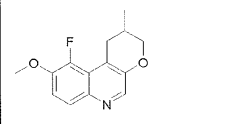
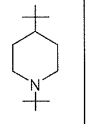
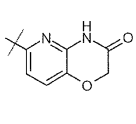
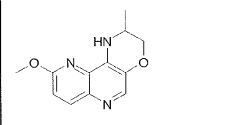
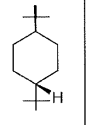
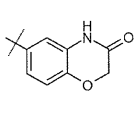
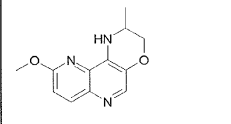
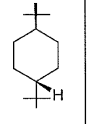
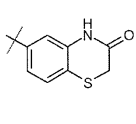
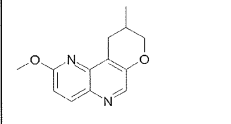
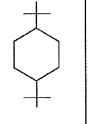
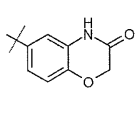
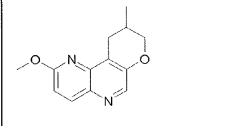
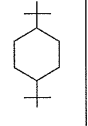
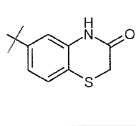
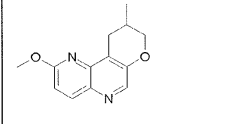
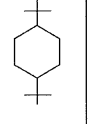
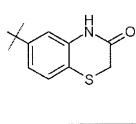
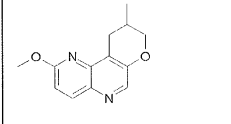
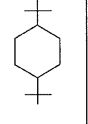
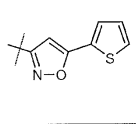
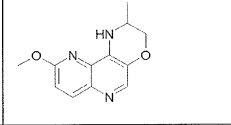
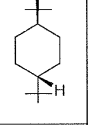
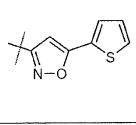
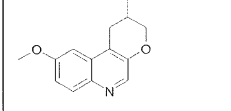
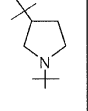
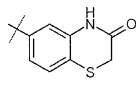


16			0	H	C=O	
17			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
18			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
19			0	H	C=O	
20			0	H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - S	
21			0	H	C=O	
22			0	H	C=O	
23			0	H	C=O	
24			0	H	C=O	

[0426]

25			0	H	C=O	
26			0	H	C=O	
27			0	H	C=O	
28			0	H	C=O	
29			0	H	C=O	
30			0	H	C=O	
31			0	H	C=O	
32			0	H	C=O	
33			0	H	C=O	

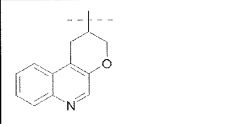
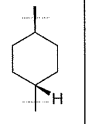
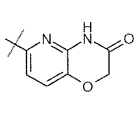
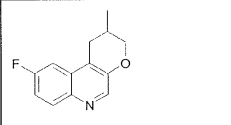
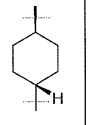
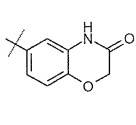
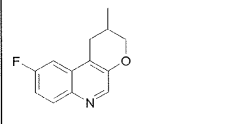
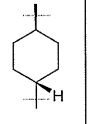
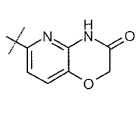
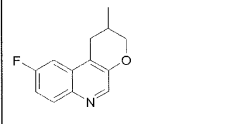
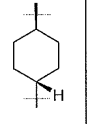
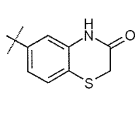
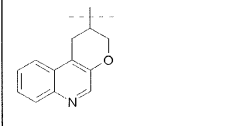
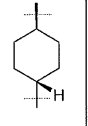
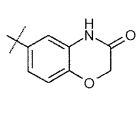
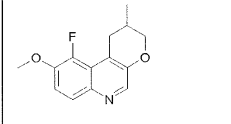
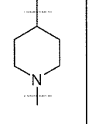
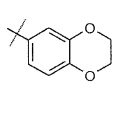
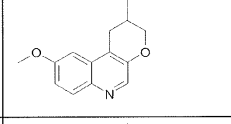
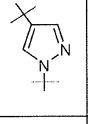
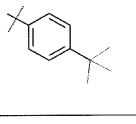
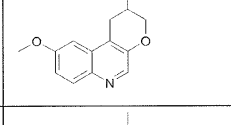
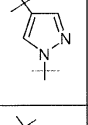
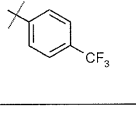
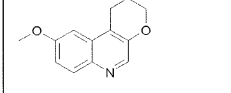

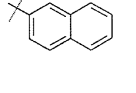
[0427]

34			0	H	C=O	
35			0	H	C=O	
36			0	H	C=O	
37			0	H	C=O	
38			0	H	C=O	
39			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
40			0	H	C=O	
41			0	H	C=O	
42			0	H	C=O	

[0428]

43			0	H	C=O	
44			0	H	C=O	
45			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
46			0	H	C=O	
47			0	H	C=O	
48			0	H	C=O	
49			0	H	C=O	
50			0	H	C=O	

[0429]

51			0	H	C=O	
52			0	H	C=O	
53			0	H	C=O	
54			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
55			0	H	C=O	
56			0	H	C=O	
57			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
58			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
59			0	H	-CH <sub>2</sub> -	

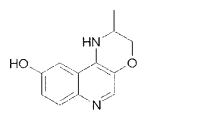
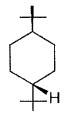
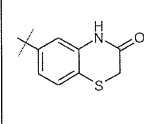
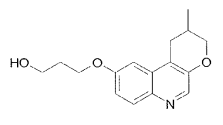
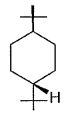
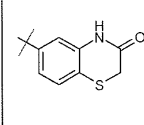
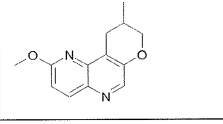
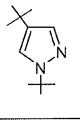
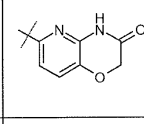
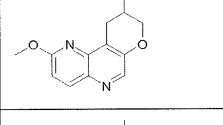
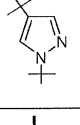
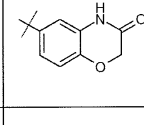
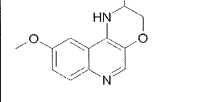
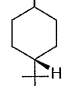
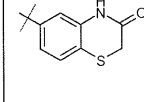
[0430]

60			0	H	C=O	
61			0	H	C=O	
62			0	H	C=O	
63			0	H	C=O	
64			0	H	C=O	
65			0	H	C=O	
66			0	H	C=O	
67			0	H	C=O	
68			0	H	C=O	

[0431]

69			0	H	C=O	
70			0	H	C=O	
71			0	H	C=O	
72			0	H	C=O	
73			0	H	C=O	
74			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
75			0	H	C=O	
76			0	H	C=O	
77			0	H	C=O	

[0432]

78			0	H	C=O	
79			0	H	C=O	
80			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
81			0	H	-CH <sub>2</sub> -	
82			0	H	C=O	

[0433]

[0434]

표 1 의 가장 좌측 컬럼에 사용된 화학식 I 의 화합물의 숫자는 각 화합물을 식별하기 위해 전체 출원서 본문에 사용된다.

[0435]

**실시예 1: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-아미드:**

[0436]

3-클로로-2-옥소-프로피온산의 제조:

[0437]

2-옥소-프로피온산 (50.0 g, 568 mmol, 1.0 eq) 의 티오닐 클로라이드 (79.0 g, 585 mmol, 1.03 eq) 중 용액을 실온에서 60 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 하에 건조시켜, 미정제 3-클로로-2-옥소-프로피온산을 연황색 점성질 오일로 수득했다 (60.0 g, 86% 수율).

[0438]

3-히드록시-6-메톡시퀴놀린-4-카르복실산의 제조:

[0439]

3-클로로-2-옥소-프로피온산 (11.46 g, 91.10 mmol, 1.61 eq) 을 실온에서 5-메톡시-1H-인돌-2,3-디온 (10.0 g, 56.45 mmol, 1.0 eq) 및 칼륨 히드록시드 (30.5 g, 543.6 mmol, 9.6 eq) 의 물 (60 mL) 중 교반 용액에 여러 부로 나누어 첨가했다. 실온에서의 교반 6 일 후, 아황산수소나트륨 (2.3 g, 22.10 mmol, 0.4 eq) 의 물 (4 mL) 중 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 진한 염산 (12N, 30 mL) 의 첨가로 산성화시켰다. 결과로서 수득한 황색 석출물을 여과로 수집하고, 포화 이산화황 수용액 및 물로 세척하고, 이어서 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 에틸 아세테이트:아세토니트릴:메탄올:물, 70:5:2.5:2.5, v/v/v/v) 로 정제하여 3-히드록시-6-메톡시퀴놀린-4-카르복실산을 연브라운 고체로 수득했다 (2.66 g, 21% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.55 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).  
MS m/z (-ESI): 217.9 [M-H]<sup>-</sup>.

[0440]

3-히드록시-6-메톡시퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르의 제조:

[0442]

진한 황산 (36N, 50 mL) 을 실온에서 3-히드록시-6-메톡시퀴놀린-4-카르복실산 (14.5 g, 66.15 mmol, 1.0 eq) 의 메탄올 (250 mL) 중 교반 현탁액에 적가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 65°C 에서 36 시간 동안 가열했다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔사를 0°C 에서의 포화 탄산수소나트륨 수용액의 적가로 켄칭했다. 결과로서 수득한 침전물은 여과로 수집하고, 진공 하에 건조시켜 3-히드록시-6-메톡시퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르를 오프-화이트 분말로 수득했다 (15.0 g, 97% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 아세톤 -*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 234.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0443]



[0444] 4-히드록시메틸-6-메톡시-퀴놀린-3-올의 제조

[0445] 3-히드록시-6-메톡시퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 (5 g, 21.44 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (40 mL) 중 용액을 0°C 에서 리튬 알루미늄 히드라이드 (1.63 g, 42.88 mmol, 2.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (200 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 0°C 에서 1 시간 교반 후, 반응 혼합물을 얼음-물 (5 mL) 로 조심스럽게 킨칭했다. 실온에서 30 분 교반 후, pH 를 1N 염산 수용액의 첨가로 6 으로 조정하고, 결과로서 수득한 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여 4-히드록시메틸-6-메톡시-퀴놀린-3-올을 황색 고체로 수득했다 (4 g, 90% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 아세톤 -d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.40 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0446] MS m/z (+ESI): 206.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0447] 3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-카르보알데히드의 제조:

[0448] 망간 디옥사이드 (650 mg, 7.5 mmol, 10.0 eq) 를 실온에서 4-히드록시메틸-6-메톡시-퀴놀린-3-올 (220 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq) 의 아세톤 (30 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 2 시간 교반 후, 반응 혼합물을 데카라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축하여 잔사를 수득해, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 헥산:아세톤, 1:1, v/v) 로 정제하여 3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-카르보알데히드를 황색 고체로서 수득했다 (85 mg, 34% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 아세톤 -d<sub>6</sub>) δ ppm: 11.04 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

[0449] MS m/z (+ESI): 204.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0450] 6-메톡시-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-카르보니트릴의 제조:

[0451] 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (345 mg, 3.07 mmol, 0.25 eq) 을 실온에서 3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-카르보알데히드 (2.5 g, 12.3 mmol, 1.0 eq) 의 아크릴로니트릴 (25 mL) 중 교반 현탁액에 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 환류 하에 60 시간 동안 가열했다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL) 및 1N 나트륨 히드록시드 수용액 (50 mL) 으로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔사를 수득해 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 헥산:에틸 아세테이트, 5:1, v/v) 로 정제하여 6-메톡시-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-카르보니트릴을 연황색 고체로 수득했다 (2.3 g, 78% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 아세톤 -d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).

[0452] MS m/z (+ESI): 239.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0453] 6-메톡시-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-카르복실산의 제조:

[0454] 10% 나트륨 히드록시드 수용액 (950 mL) 을 실온에서 6-메톡시-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-카르보니트릴 (9.5 g, 39.87 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (190 mL) 중 교반 용액에 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 환류 하에 8 시간 동안 가열했다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2N 염산 수용액을 이용해 pH 가 6 이 될 때까지 산성화시키고, 결과로서 수득한 석출물을 여과로 수집하여 6-메톡시-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-카르복실산을 황색 고체로 수득했다 (6.7 g, 65% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.43 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

[0455] MS m/z (+ESI): 258.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0456] 6-메톡시-4H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-온의 제조:

[0457] 트리에틸아민 (13 μL, 0.09 mmol, 1.2 eq) 을 실온에서 6-메톡시-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-카르복실산 (20 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) 의 디클로로메탄 (1 mL) 중 교반 용액에 이어, 디페닐포스포릴 아자이드 (23 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) 의 톨루엔 (1.5 mL) 중 용액을 첨가했다. 1h30 동안 80°C 에서 교반 후, 6M 염산 수용액 (0.5 mL) 을 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 90°C 에서 2 시간 동안 가열했다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 (10 mL) 을 이용해 추출했

다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 에틸 아세테이트) 로 정제하여 6-메톡시-4H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-온을 황색 반고체로 수득했다 (5 mg, 28% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 아세톤-*d*6) δ ppm: 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (s, 5H).

MS m/z (+ESI): 230.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0458]

[1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-카르바산 *tert*-부틸 에스테르의 제조:

[0459]

피페리딘-4-일-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (76 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq) 의 1,2-디클로로에탄 (1 mL) 중 용액을 실온에서 6-메톡시-4H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-온 (87 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 교반 용액에 이어, 아세트산 (5 μL, 0.08 mmol, 0.2 eq) 을 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 환류하에 3 시간 동안 가열했다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 나트륨 시아노보로히드라이드 (48 mg, 0.76 mmol, 2.0 eq) 의 메탄올 (1 mL) 중 용액을 첨가했다. 실온에서 15 시간 교반 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 수득해, 예비 HPLC 로 정제하여 [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-카르바산 *tert*-부틸 에스테르를 연황색 고체로 수득했다 (10 mg, 6% 수율).

[0460]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.30 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.39 (m, 12H).

MS m/z (+ESI): 414.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0461]

1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일아민의 제조:

[0462]

트리플루오로아세트산 (1.23 mL, 15.78 mmol, 15.0 eq) 을 0°C 에서 [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (500 mg, 1.05 mmol, 1.0 eq) 의 디클로로메탄 (50 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 15 시간 교반 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 30 mL) 및 물 (30 mL) 로 추출하고, 1N 나트륨 히드록시드 수용액의 첨가로 pH 를 12 로 조정했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여, 1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일아민을 브라운 고체로 수득했다 (325 mg, 84% 수율).

[0463]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.42 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 314.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0464]

3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-아미드의 제조:

[0465]

3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 (31 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 을 실온에서 1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일아민 (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 의 *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 교반 용액에 이어, 1-히드록시벤조트리아졸 (21 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq), *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (31 mg, 0.16 mmol, 1.15 eq) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (53 μL, 0.31 mmol, 2.25 eq) 을 첨가했다. 실온에서 15 시간 교반 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 디클로로메탄 (3 x 10 mL) 및 물 (10 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여, 미정제 생성물을 수득해, 예비 HPLC 로 정제하여 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-아미드를 오프-화이트 동결건조 분말로 수득했다 (24 mg, 33% 수율).

[0466]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10.66 (br, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.47 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 505.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0467]

[0468] **실시예 2: 6-([1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일아미노]-메틸)-4H-벤조[1,4]티아진-3-온:**

[0469] 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르보알데히드 (28 mg, 0.14 mmol 1.0 eq) 를 실온에서 1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일아민 (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 의 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 및 메탄올 (1.5 mL) 중 교반 용액에 이어, 아세트산 (9  $\mu$ l, 0.16 mmol, 1.15 eq) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 (12 mg, 0.18 mmol, 1.3 eq) 을 첨가했다. 실온에서 15 시간 교반 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 10 mL) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 (10 mL) 으로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 셀레이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 예비 HPLC 로 정제하여 6-([1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일아미노]-메틸)-4H-벤조[1,4]티아진-3-온을 오프-화이트 동결건조 고체로 수득했다 (25 mg, 36% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 10.50 (br, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 4.42 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).

MS m/z (+ESI): 491.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0470]

[0471] **실시예 3: 6-([1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일아미노]-메틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온:**

[0472] 6-메톡시-3-트리플루오로메탄술폰닐옥시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르의 제조:

[0473] 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (3.35 mL, 19.94 mmol, 1.5 eq) 을 실온에서 3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 (3.1 g, 13.29 mmol, 1.0 eq) 의 디클로로메탄 (30 mL) 중 교반 용액에 이어, 트리에틸아민 (5.6 mL, 39.88 mmol, 3.0 eq) 을 첨가했다. 실온에서 1 시간 교반 후, 용매를 제거하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 5:1, v/v) 로 정제하여 6-메톡시-3-트리플루오로메탄술폰닐옥시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르를 황색 고체로 수득했다 (3.69 g, 76% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.93 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 366.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0474]

[0475] 6-메톡시-3-(4-메톡시-벤질술폰과닐)-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르의 제조:

[0476] 6-메톡시-3-트리플루오로메탄술폰닐옥시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 (3.69 g, 10.10 mmol, 1.0 eq), (4-메톡시-페닐)-메탄티올 (3.43 g, 22.22 mmol, 2.2 eq), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (409 mg, 0.71 mmol, 0.07 eq), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (925 mg, 1.01 mmol, 0.1 eq) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (3.46 mL, 20.20 mmol, 2.0 eq) 의 디옥산 (40 mL) 중 혼합물을 환류 하에 16 시간 동안 가열한 후, 데카라이트를 통해 여과하고 농축하여 잔사를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 5:1, v/v) 로 정제하여 6-메톡시-3-(4-메톡시-벤질술폰과닐)-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르를 오프-화이트 고체로 수득했다 (3.30 g, 88% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.78 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 370.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0477]

[0478] 3-메르캅토-6-메톡시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르의 제조:

[0479] 아세트산수은 (30.97 g, 97.17 mmol, 1.0 eq) 을 0°C 에서 6-메톡시-3-(4-메톡시-벤질술폰과닐)-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 (35.90 g, 97.17 mmol, 1.0 eq) 의 트리플루오로아세트산 (180 mL) 및 아니솔 (36 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 0°C 에서 45 분 교반 후, 용매를 제거하여 미정제물을 수득해, 이를 나트륨 셀파이드 노나히드라이드 (75.85 g, 315.80 mmol, 3.25 eq) 의 에틸 아세테이트 (300 mL), 물 (300 mL) 및 아세트산 (55.6 mL, 971.74 mmol, 10.0 eq) 중 용액에 부었다. 실온에서 1 시간 교반 후, 용매를 1N 염산 수용액을 이용해 pH = 6 으로 산성화시키고, 결과로서 수득한 혼합물을 데카라이트를 통해 여과했다. 유기층을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 셀레이트 상에서 건조시

키고, 여과하고 농축하여, 3-메르캅토-6-메톡시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 및 그의 해당하는 이량체의 혼합물을 옐렌지색 고체로 수득했다 (24.22 g, 99.5% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.93 (br, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.49 (br, 1H), 6.97 (br, 1H), 3.97 (br, 3H), 3.85 (br, 3H).

MS m/z (+ESI): 249.2 [M<sub>thiol</sub>]<sup>+</sup>, 497.2 [M<sub>dimer</sub>+H]<sup>+</sup>.

[0480]

(3-메르캅토-6-메톡시-퀴놀린-4-일)-메탄올의 제조:

[0481]

리튬 알루미늄 히드라이드의 디에틸 에테르 (10.23 mL, 10.23 mmol) 중 1.0 M 용액을 0°C 에서 3-메르캅토-6-메톡시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 및 그의 해당하는 이량체 (1.27 g) 의 테트라히드로푸란 (40 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 0°C 에서 1 시간 교반 후, 반응 혼합물을 물 및 나트륨 히드록시드 수용액 (15 중량 %) 을 이용해 조심스럽게 켄칭했다. 결과로서 수득한 석출물을 여과로 수집하고, 물 (20 mL) 에 용해시키고, 포화 황산수소나트륨 수용액을 이용해 0°C 에서 pH 를 3 으로 조정했다. 수득한 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여, (3-메르캅토-6-메톡시-퀴놀린-4-일)-메탄올 및 그의 해당하는 이량체의 혼합물을 적색 고체로 수득했다 (1.11 g, 49% 수율).

[0482]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 222.0 [M<sub>thiol</sub>+H]<sup>+</sup>, 441.0 [M<sub>dimer</sub>+H]<sup>+</sup>.

[0483]

3-메르캅토-6-메톡시-퀴놀린-4-카르보알데히드 디설파이드 유사체의 제조:

[0484]

망간 디옥사이드 (1.38 g, 15.89 mmol) 를 실온에서 (3-메르캅토-6-메톡시-퀴놀린-4-일)-메탄올 및 그의 해당하는 이량체 (500 mg) 의 아세톤 (30 mL) 중 교반 용액에 첨가하고, 결과로서 수득한 현탁액을 환류 하에 8 시간 동안 가열했다. 이어서 반응 혼합물을 데카라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축하여 잔사를 수득해, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 2:1, v/v) 로 정제하여 3-메르캅토-6-메톡시-퀴놀린-4-카르보알데히드 및 그의 해당하는 이량체의 혼합물을 황색 고체로 수득했다 (64 mg, 13% 수율).

[0485]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 10.94 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.90-8.12 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 3.96 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 437.0 [M<sub>dimer</sub>+H]<sup>+</sup>.

[0486]

4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-카르복실산 에틸 에스테르의 제조:

[0487]

1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (1.04 g, 9.26 mmol) 을 실온에서 (3-메르캅토-6-메톡시-퀴놀린-4-일)-메탄올 및 그의 해당하는 이량체 (2.02 g) 의 아크릴산 에틸 에스테르 (21.7 mL, 203.72 mmol) 중 교반 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 환류 하에 2 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고 농축하여, 4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-카르복실산 에틸 에스테르를 다크 브라운 고체로 수득했다 (1.47 g, 99.5% 수율).

[0488]

MS m/z (+ESI): 320.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0489]

6-메톡시-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-카르복실산 에틸 에스테르의 제조:

[0490]

메탄술포닐 클로라이드 (745 μL, 9.63 mmol, 3.0 eq) 를 실온에서 4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-카르복실산 에틸 에스테르 (1.02 g, 3.21 mmol, 1.0 eq) 의 디클로로메탄 (10 mL) 중 교반 용액에 이어, 트리에틸아민 (2.23 mL, 16.05 mmol, 5.0 eq) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (392 mg, 3.21 mmol, 1.0 eq) 을 첨가했다. 실온에서 20 분 교반 후, 용매를 제거하고, 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 10:1, v/v) 로 정제하여 6-메톡시-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-카르복실산 에틸 에스테르를 황색 고체로 수득했다 (330 mg, 34% 수율).

[0491]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H); 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).  
MS m/z (+ESI): 302.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0492]

6-메톡시-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-카르복실산의 제조:

[0493]

리튬 히드록시드 모노히드레이트 (731 mg, 17.42 mmol, 15.0 eq) 를 실온에서 6-메톡시-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-카르복실산 에틸 에스테르 (350 mg, 1.16 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 2 시간 교반 후, 반응 혼합물을 1N 염산 수용액을 이용해 pH = 6 으로 산성화시키고, 결과로서 수득한 석출물을 여과로 수집하고, 진공 하에 건조시켜 6-메톡시-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-카르복실산을 황색 고체로 수득했다 (280 mg, 88% 수율).

[0494]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 2H).  
MS m/z (-ESI): 272.2 [M-H].

[0495]

6-메톡시-4H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-온의 제조:

[0496]

트리에틸아민 (255 μL, 1.85 mmol, 5.0 eq) 을 0°C 에서 6-메톡시-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-카르복실산 (100 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) 의 아세톤 (5 mL) 중 교반 용액에 이어, 에틸 클로로포르메이트 (79 mg, 0.74 mmol, 2.0 eq) 을 첨가했다. 0°C 에서 1 시간 교반 후, 나트륨 아자이드 (50 mg, 0.74 mmol, 2.0 eq) 의 물 (0.5 mL) 중 용액을 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 0 내지 5°C 에서 1 시간 동안 교반했다. 이어서 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다 (3 x 10 mL). 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 5:1, v/v) 로 정제하여 아자이드 중간체를 수득해, 톨루엔 (2 mL) 에 용해시키고, 결과로서 수득한 용액을 환류 하에 3 시간 동안 가열했다. 이어서, 10% 황산 수용액 (1 mL) 을 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 환류 하에 3 시간 더 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 이용해 pH 를 7 내지 8 로 조정했다. 이어서, 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 로 추출하고, 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여, 6-메톡시-4H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-온을 적색 고체로 수득했다 (35 mg, 39% 수율).

[0497]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 아세톤-*d*6) δ ppm: 8.64 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.65 (s, 2H).  
MS m/z (+ESI): 246.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0498]

[1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0499]

[0500]

피페리딘-4-일-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.45 g, 12.22 mmol, 2.0 eq), 6-메톡시-4H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-온 (1.50 g, 6.11 mmol, 1.0 eq) 및 *p*-톨루엔술포산 (526 mg, 3.06 mmol, 0.5 eq) 의 톨루엔 (50 mL) 중 용액을 120°C 에서 2 시간 동안 가열했다. 결과로서 수득한 용액을 실온으로 냉각시키고, 용매를 제거하고, 미정제물을 디클로로메탄 (100 mL) 및 메탄올 (100 mL) 에 용해시킨 후, 아세트산 (0.5 mL, 8.66 mmol, 1.4 eq) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 (1.24 g, 19.73 mmol, 3.2 eq) 를 첨가했다. 실온에서 1h30 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 50 mL) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 (50 mL) 을 이용해 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트:메탄올 중 암모니아 7N 용액, 1:1:0.05, v/v/v) 로 정제하여 [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-카르복실산 tert-부틸 에스테르 연황색 고체로 수득했다 (746 mg, 28% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.33 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.74-3.30 (m, 8H), 2.40-2.59 (m, 1H), 2.20-2.34 (m, 1H), 1.61-1.75 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.27-1.43 (m, 2H).  
MS m/z (+ESI): 430.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0501]

[0502]

1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일아민의 제조:

[0503] 표제 화합물을 반응식 1 에 따라 실시예 1 과 유사하게 [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 (318 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq) 를 출발 물질로 이용하여 연브라운 고체 (211 mg, 88% 수율) 로 제조했다.

[0504] MS m/z (+ESI): 330.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0505] 6-([1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일아미노]-메틸)-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온의 제조:

[0506] 표제 화합물을 반응식 1 에 따라 실시예 2 와 유사하게 1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-티아-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일아민 (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-카르보알데히드 (27 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 를 출발 물질로 이용하여 연황색 고체로 수득했다 (21 mg, 28% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 10.67 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.89 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.98-3.28 (m, 7H), 2.88 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.31 (m, 2H).

[0507] MS m/z (+ESI): 491.6 [M+H]<sup>+</sup>.

[0508] 실시예 4: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-1H-피라졸-4-일]-아미드:

[0509] (4-니트로-피라졸-1-일)-아세트산의 제조:

[0510] 브로모-아세트산 (1.23 g, 8.84 mmol, 2.0 eq) 을 실온에서 4-니트로-1H-피라졸 (500 mg, 4.42 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 교반 용액에 이어, 칼륨 카르보네이트 (6.15 g, 44.2 mmol, 10.0 eq) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류 하에 2 시간 동안 가열하고, 이어서 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL) 및 물 (40 mL) 로 추출하고, pH 를 0.1N 염산 수용액의 첨가로 4 로 조정했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여, (4-니트로-피라졸-1-일)-아세트산을 연황색 고체로 수득했다 (589 mg, 78% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 13.30 (br, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.04 (s, 2H).

[0511] MS m/z (+ESI): 172.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0512] 6-메톡시-3-(4-니트로-피라졸-1-일)-1-옥사-9-아자-페난트렌-2-온의 제조:

[0513] 탄산수소나트륨 (4.96 g, 59.06 mmol, 3.0 eq) 을 실온에서 (4-니트로-피라졸-1-일)-아세트산 (3.77 g, 21.65 mmol, 1.1 eq) 및 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (14.97 g, 39.37 mmol, 2.0 eq) 의 *N,N*-디메틸포름아미드 (200 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서의 1h30 교반 후, 3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-카르보알데히드 (4.0 g, 19.69 mmol, 1.0 eq) 를 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반 후, 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데스-7-엔 (11.8 mL, 78.74 mmol, 4.0 eq) 을 첨가했다. 실온에서 48 시간 교반 후, 반응 혼합물을 물 (1000 mL) 에 붓고, 결과로서 수득한 고체를 여과로 수집하여, 6-메톡시-3-(4-니트로-피라졸-1-일)-1-옥사-9-아자-페난트렌-2-온을 황색 고체로 수득했다 (4.0 g, 57% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 9.38 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).

[0514] MS m/z (+ESI): 339.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0515] 4-[3-히드록시-2-(4-니트로-피라졸-1-일)-프로필]-6-메톡시-퀴놀린-3-올의 제조:

[0516] 나트륨 보로히드라이드 (179 mg, 4.73 mmol, 8.0 eq) 를 0°C 에서 6-메톡시-3-(4-니트로-피라졸-1-일)-1-옥사-9-아자-페난트렌-2-온 (200 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 0°C 에서 2 시간 교반 후, 반응 혼합물을 4N 염산 수용액을 이용해 pH = 1 로 조심스럽게 산성화시켰다. 테트라히드로푸란을 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL) 를 이용해 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에틸 아세테이트:메탄올, 20:1, v/v) 로 정제하여

4-[3-히드록시-2-(4-니트로-피라졸-1-일)-프로필]-6-메톡시-퀴놀린-3-올을 백색 고체로 수득했다 (170 mg, 84% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.90 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.06 (m, 2H).

MS *m/z* (-ESI): 343.0 [M-H]<sup>-</sup>.

[0517]

6-메톡시-3-(4-니트로-피라졸-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌의 제조:

[0518]

디에틸 아조디카르복실레이트 (250 μL, 1.87 mmol, 6.43 eq) 를 실온에서 4-[3-히드록시-2-(4-니트로-피라졸-1-일)-프로필]-6-메톡시-퀴놀린-3-올 (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq) 및 트리페닐포스핀 (122 mg, 0.46 mmol, 1.6 eq) 의 *N,N*-디메틸포름아미드 (38 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 3 시간 교반 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL) 및 물 (20 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 1:1, v/v) 로 정제하여 6-메톡시-3-(4-니트로-피라졸-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌을 연황색 고체로 수득했다 (60 mg, 63% 수율).

[0519]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 9.03 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H).

MS *m/z* (+ESI): 327.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0520]

1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-1H-피라졸-4-일아민의 제조:

[0521]

암모늄클로라이드 (4.0g, 73.54 mmol, 6.0 eq) 를 실온에서 6-메톡시-3-(4-니트로-피라졸-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌 (4.0 g, 12.26 mmol, 1.0 eq) 및 철 분말 (8.22 g, 147.10 mmol, 12.0 eq) 의 에탄올 (600 mL) 중 교반 현탁액에 첨가했다. 결과로서 수득한 혼합물을 환류 하에 2 시간 동안 가열한 후, 데카라이트를 통해 여과하고, 용매를 제거하고, 미정제물을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL) 및 물 (200 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트:메탄올, 1:1:0 에서 0:25:1, v/v/v) 로 정제하여 1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-1H-피라졸-4-일아민을 백색 고체로 수득했다 (800 mg, 22% 수율).

[0522]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.82-3.93 (m, 5H), 3.52 (m, 2H).

MS *m/z* (+ESI): 297.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0523]

3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-1H-피라졸-4-일]-아미드의 제조:

[0524]

반응식 3 에 따라 실시예 1 과 유사하게 1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-1H-피라졸-4-일아민 (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq) 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 (85 mg, 0.40 mmol, 1.2 eq) 을 출발 물질로 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득했다 (95 mg, 58% 수율).

[0525]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 아세톤-*d*6) δ ppm: 10.73 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.51 (m, 2H).

MS *m/z* (+ESI): 488.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0526]

실시예 13: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [1-(5-플루오로-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-아미드:

[0527]

5,5-디플루오로-3-히드록시-6-옥소-5,6-디히드로-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르의 제조:

[0528]

3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 (12.0 g, 51.45 mmol, 1.0 eq) 를 진한 황산 (82 mL, 1.54 mol, 30.0 eq) 에 용해시켰다. 용액을 0 내지 10°C 로 냉각시키고, 불소 기체를 반응물 내에서 12 시간 동안 버블링시켰다 (100 mL/min). 이어서, 반응 혼합물을 나트륨 카르보네이트 (163 g, 1.54 mol, 30.0 eq) 및 얼음의 혼합물에 부었다. 결과로서 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 60 mL) 로

[0529]

추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 셀레이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 5,5-디플루오로-3-히드록시-6-옥소-5,6-디히드로-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르를 오렌지색 고체로 수득했다 (11.0 g, 84% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.41 (s, 1H), 7.67 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 256.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0530]

3-아세톡시-5,5-디플루오로-6-옥소-5,6-디히드로-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르의 제조:

[0531]

5,5-디플루오로-3-히드록시-6-옥소-5,6-디히드로-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 (11.1 g, 43.50 mmol, 1.0 eq) 의 아세톤 (100 mL) 중 용액을 0°C 로 냉각시킨 후, 아세트산 무수물 (8.2 mL, 87.0 mmol, 2.0 eq) 을 첨가했다. 실온에서 3 시간 교반 후, 용매를 증발시키고, 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 5:1, v/v) 로 정제하여 3-아세톡시-5,5-디플루오로-6-옥소-5,6-디히드로-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르를 백색 고체로 수득했다 (5.2 g, 40% 수율).

[0532]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.87 (s, 1H), 7.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 298.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0533]

3-아세톡시-5-플루오로-6-히드록시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르의 제조:

[0534]

활성탄 상의 10% 팔라듐 (178 mg, 0.17 mmol, 0.015 eq) 을 실온에서 3-아세톡시-5,5-디플루오로-6-옥소-5,6-디히드로-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 (2.27 g, 11.32 mmol, 1.0 eq) 의 메탄올 (50 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 결과로서 수득한 혼합물을 수소 흐름 (1 bar) 하에 2 시간 동안 교반했다. 이어서 촉매를 여과로 제거하고, 용액을 농축하여 3-아세톡시-5-플루오로-6-히드록시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르를 연황색 반고체로 수득해 (2.03 g, 95% 수율), 후속 단계에 바로 적용했다.

[0535]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm: 8.59 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 280.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0536]

3-아세톡시-5-플루오로-6-메톡시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르의 제조:

[0537]

메탄올 (0.52 mL, 12.72 mmol, 3.0 eq) 을 실온에서 3-아세톡시-5-플루오로-6-히드록시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 (1.18 g, 4.24 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 교반 용액에 이어, 트리페닐포스핀 (2.22 g, 12.72 mmol, 3.0 eq) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (1.48 g, 12.72 mmol, 3.0 eq) 을 첨가했다. 실온에서 3 시간 교반 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 30:1, v/v) 로 정제하여 3-아세톡시-5-플루오로-6-메톡시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르를 황색 오일로 수득했다 (0.81 g, 65% 수율).

[0538]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm: 8.68 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 294.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0539]

5-플루오로-4-히드록시메틸-6-메톡시-퀴놀린-3-올의 제조:

[0540]

3-아세톡시-5-플루오로-6-메톡시-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르 (355 mg, 1.21 mmol, 1.0 eq) 를 0°C 에서 리튬 알루미늄 히드라이드 (138 mg, 3.63 mmol, 3.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 교반 현탁액에 첨가했다. 0°C 에서 2 시간 교반 후, 식염수를 사용해 반응물을 킨칭하고, 결과로서 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 셀레이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 디클로로메탄:메탄올 (10:1, v/v) 에 현탁시키고 여과하여, 5-플루오로-4-히드록시메틸-6-메톡시-퀴놀린-3-올을 오프-화이트 고체로 수득했다 (62 mg, 23% 수율).

[0541]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm: 8.40 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 224.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0542]



- [0543] 5-플루오로-3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-카르브알데히드의 제조:
- [0544] 망간 디옥사이드 (299 mg, 4.3 mmol, 10.0 eq) 를 실온에서 5-플루오로-4-히드록시메틸-6-메톡시-퀴놀린-3-올 (120 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq) 의 아세톤 (12 mL) 중 교반 용액에 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 35℃ 에서 17 시간 동안 교반했다. 고체를 여과 제거하고, 아세톤 (3x10mL) 으로 세척하고, 여과액을 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 에틸 아세테이트:헥산, 1:3, v/v) 로 정제하여 5-플루오로-3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-카르브알데히드를 황색 고체로서 수득했다 (40 mg, 42% 수율).
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 12.40 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).
- [0545] MS m/z (+ESI): 222.1 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0546] 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [1-(5-플루오로-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-피페리딘-4-일]-아미드의 제조:
- [0547] 반응식 1 에 따라 그리고 실시예 1 과 유사하게, 5-플루오로-3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-카르브알데히드, 피페리딘-4-일 카르복산 *tert*-부틸 에스테르 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산을 출발 물질로 이용하여 표제 화합물을 연브라운 고체로 제조했다.
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 10.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.5, 9.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.30-2.49 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).
- [0548] MS m/z (+ESI): 523.4 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0549] 실시예 15: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:
- [0550] [trans-4-(2,4-디히드로-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르의 제조:
- [0551] [trans-4-(2-옥소-에틸)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 (1.80 g, 8.86 mmol, 1.0 eq), 3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-카르브알데히드 (2.14 g, 8.86 mmol, 1.0 eq) 및 *L*-프롤린 (408 mg, 3.54 mmol, 0.04 eq) 의 디메틸 술폭시드 (23 mL) 및 물 (2.3 mL) 중 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (230 mL) 및 물 (230 mL) 로 추출했다. 유기층을 식염수 (230 mL) 로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 25:1, v/v) 로 정제하여 [trans-4-(2,4-디히드로-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 연황색 고체로 수득했다 (2.80 g, 71% 수율).
- [0552] MS m/z (+ESI): 445.2 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0553] 아세트산 4-아세톡시-3-(trans-4-*tert*-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실)-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-2-일 에스테르의 제조:
- [0554] 아세트산 무수물 (5.3 mL, 56.2 mmol, 10.1 eq) 을 실온에서 [trans-4-(2,4-디히드로-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 (2.5 g, 5.55 mmol, 1.0 eq) 의 피리딘 (50 mL) 중 교반 용액에 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 50℃ 에서 14 시간 동안 교반했다. 피리딘을 감압 하에 제거하고, 미정제물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 에 용해시키고, 결과로서 수득한 용액을 순차적으로 포화 탄산수소나트륨 수용액 (2 x 100 mL), 1N 염산 수용액 (2 x 100 mL) 및 식염수 (100 mL) 로 세척했다. 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 황색 반고체로 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 25:1, v/v) 로 정제하여 아세트산 4-아세톡시-3-(trans-4-*tert*-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실)-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-2-일 에스테르 연황색 고체로 수득했다 (2.3 g, 77% 수율).
- [0555] MS m/z (+ESI): 529.2 [M+H]<sup>+</sup>.

- [0556] 아세트산 3-(trans-4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실)-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-2-일 에스테르의 제조:
- [0557] 활성탄 상의 10% 팔라듐 (500 mg, 4.70 mmol, 1.09 eq) 을 실온에서 아세트산 4-아세톡시-3-(trans-4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실)-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-2-일 에스테르 (2.3 g, 4.29 mmol, 1.0 eq) 의 메탄올 (60 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 수소 흐름 (10 bars) 하에 72 시간 동안 교반했다. 이어서 촉매를 여과로 제거하고, 용액을 농축하여 아세트산 3-(trans-4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실)-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-2-일 에스테르를 황색 반고체로 수득하여 (1.45 g, 71% 수율), 이를 후속 단계에 직접 이용했다.
- [0558] MS m/z (+ESI): 471.1 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0559] {trans-4-[2-히드록시-1-(3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-일메틸)-에틸]-시클로헥실}-카르복산 tert-부틸 에스테르의 제조:
- [0560] 나트륨 боро히드라이드 (920 mg, 24.2 mmol, 6.0 eq) 를 실온에서 아세트산 3-(trans-4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실)-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-2-일 에스테르 (1.90 g, 4.04 mmol, 1.0 eq) 의 에탄올 (120 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 1 시간 교반 후, 반응 혼합물을 1N 염산 수용액을 이용해 pH 4 로 산성화시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 25:1 에서 15:1, v/v) 로 정제하여 {trans-4-[2-히드록시-1-(3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-일메틸)-에틸]-시클로헥실}-카르복산 tert-부틸 에스테르를 백색 고체로 수득했다 (1.26 g, 65% 수율).
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.34 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.23, 3.32 (2m, 2H), 2.84, 2.94 (2m, 2H), 1.34-1.71 (4m, 10H), 1.34 (s, 9H).
- [0561] MS m/z (+ESI): 431.3 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0562] [trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 tert-부틸 에스테르의 제조:
- [0563] 디이소프로필아조디카르복실레이트 (0.76 g, 3.80 mmol, 1.7 eq) 를 실온에서 {trans-4-[2-히드록시-1-(3-히드록시-6-메톡시-퀴놀린-4-일메틸)-에틸]-시클로헥실}-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1.08 g, 2.26 mmol, 1.0 eq) 및 트리페닐포스핀 (1.90 g, 7.53 mmol, 3.33 eq) 의 테트라히드로푸란 (120 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 1 시간 교반 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 수득해, 이를 예비 HPLC 로 정제해 [trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 tert-부틸 에스테르를 백색 동결건조 분말로 수득했다 (670 mg, 71% 수율).
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84, 4.38 (2m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.72, 3.05 (2m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.15-1.20, 1.82-1.84 (2m, 10H).
- [0564] MS m/z (+ESI): 413.4 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0565] 3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:
- [0566] 반응식 6 에 따라 그리고 실시예 1 과 유사하게 [trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 tert-부틸 에스테르 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]티아진-6-카르복실산을 출발 물질로 이용하여 표제 화합물을 백색 동결건조 분말로 수득했다.
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10.99 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.83-2.10 (m, 5H), 1.20-1.48 (m, 5H).
- [0567] MS m/z (+ESI): 505.2 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0568] 실시예 20: [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[2-(티오펜-2-일숯파닐)-에틸]-아민:

[0569] 2-(2-브로모-에틸술폰과닐)-티오펜의 제조:

[0570] 칼륨 카르보네이트 (2.50 g, 18.07 mmol, 2.1 eq) 를 실온에서 티오펜-2-티올 (813  $\mu$ l, 8.61 mmol, 1.0 eq) 의 1,2-디브로모에탄 (10 mL) 중 교반 용액에 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 78°C 에서 3 시간 동안 교반했다. 이어서, 칼륨 카르보네이트를 여과로 제거하고, 모액을 농축하여 미정제물을 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 시클로헥산 100%) 로 정제하여 2-(2-브로모-에틸술폰과닐)-티오펜을 연황색 오일로 수득했다 (1.86 g, 95% 수율).

[0571]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm: 7.68 (dd, J = 1.2, 5.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 1.2, 3.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.5, 5.3 Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.19 (m, 2H).

[0572] [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[2-(티오펜-2-일술폰과닐)-에틸]-아민의 제조:

[0573] 2-(2-브로모-에틸술폰과닐)-티오펜 (317 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) 을 실온에서 1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-1H-피라졸-4-일아민 (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) 의 아세트니트릴 (6 mL) 중 교반 용액에 이어, 트리에틸아민 (19  $\mu$ l, 0.13 mmol, 1.0 eq) 을 첨가했다. 80°C 에서 72 시간 교반 후, 반응 혼합물을 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 시클로헥산:에틸 아세테이트:메탄올, 1:3:0 에서 0:1:0 에서 0:9:1, v/v/v) 로 정제하여 [1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-1H-피라졸-4-일]-[2-(티오펜-2-일술폰과닐)-에틸]-아민 브라운을 점성질 오일로 수득했다 (9 mg, 14% 수율).

[0574]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm: 8.38 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.3, 5.3 Hz, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.03 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.91 (m, 2H).

[0574] MS m/z (+ESI): 439.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0575] 실시예 27: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [6-(6-메톡시-4-에틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-피리딘-3-일]-아미드:

[0576] 7,8-디브로모-2-메톡시-[1,5]나프티리딘의 제조:

[0577] 포스포러스 트리브로마이드 (140 mg, 0.53 mmol, 1.3 eq) 를 0°C 에서 3-브로모-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-올 (100 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 교반 현탁액에 첨가했다. 실온에서 2 시간 교반 후, 반응 혼합물을 포화 나트륨 카르보네이트 수용액 (50 mL) 에 부었다. 결과로서 수득한 현탁액을 여과하고, 케이크를 물 및 메탄올로 세척하여 7,8-디브로모-2-메톡시-[1,5]나프티리딘을 백색 고체로 수득했다 (100 mg, 80% 수율).

[0578]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm: 8.89 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

[0579] 벤질-(3-브로모-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-아민의 제조:

[0580] 벤질아민 (67 mg, 0.63 mmol, 2.0 eq) 을 실온에서 7,8-디브로모-2-메톡시-[1,5]나프티리딘 (100 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 교반 용액에 이어, 칼륨 카르보네이트 (87 mg, 0.63 mmol, 2.0 eq) 을 첨가했다. 120°C 에서 2 시간 교반 후, 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 및 물 (10 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 수득하여, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 5:1, v/v) 로 정제하여 벤질-(3-브로모-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-아민을 연황색 고체로 수득했다 (50 mg, 46% 수율).

[0581]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm: 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (br, 1H), 5.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[0581] MS m/z (+ESI): 344.0 / 346.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0582] 4-벤질아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올의 제조:

[0583] 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (10 mg, 0.011 mmol, 0.04 eq) 을 실온에서 벤질-(3-브로모-6-메톡시-

[1,5]나프티리딘-4-일)-아민 (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq) 의 디옥산 (6 mL) 및 물 (3 mL) 중 교반 용액에 이어, (4',6'-디이소프로필-3,4,5,6,2'-펜타메틸-비페닐-2-일)-디메틸-포스판 (8 mg, 0.016 mmol, 0.06 eq) 을 첨가했다. 실온에서 10 분 교반 후, 칼륨 히드록시드 (82 mg, 1.46 mmol, 5.0 eq) 의 물 (3 mL) 중 용액을 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 105°C 에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 및 물 (10 mL) 로 추출하고, 1N 염산 수용액을 첨가하여 pH 를 6 으로 조정했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 수득하여, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 5:1, v/v) 로 정제하여 4-벤질아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올을 연황색 고체로 수득했다 (30 mg, 36% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 9.68 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 282.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0584]

[0585] 4-아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올의 제조:

[0586] 4-벤질아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올 (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) 및 70% 팔라듐 히드록시드 (18 mg, 0.09 mmol, 0.5 eq) 의 메탄올 (3 mL) 중 현탁액을 실온에서 수소 흐름 (10 bars) 하에 72 시간 동안 교반했다. 이어서 촉매를 여과로 제거하고, 상기 용액을 농축하여 4-아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올을 회색 고체로 수득하고 (20 mg, 59% 수율), 이를 후속 단계에서 바로 사용했다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (br, 2H), 4.06 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 192.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0587]

[0588] [6-(2-브로모-아세틸)-피리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0589] 알루미늄 클로라이드 (55 mg, 0.42 mmol, 0.1 eq) 를 0°C 에서 6-(아세틸-피리딘-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 4.23 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로두란 (50 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 0°C 에서 30 분 교반 후, 브롬 (406 mg, 2.54 mmol, 0.7 eq) 을 0°C 에서 2.5 시간에 걸쳐 적가했다. 0°C 에서 2.5 시간 교반 후, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액을 이용해 쉐킷했다. 이어서, 테트라히드로푸란을 제거하고, 수층을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL) 로 추출했다. 조합된 유기층을 식염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 수득하여, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 100:1 에서 20:1, v/v) 로 정제하여 [6-(2-브로모-아세틸)-피리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 연황색 고체로 수득했다 (235 mg, 14% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.48 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 315.3 / 317.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0590]

[0591] {6-[2-(4-아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일옥시)-아세틸]-피리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0592] 칼륨 카르보네이트 (140 mg, 1.02 mmol, 1.5 eq) 를 실온에서 [6-(2-브로모-아세틸)-피리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (220 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq) 및 4-아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올 (130 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 30 분 교반 후, 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL) 및 물 (10 mL) 로 추출했다. 조합된 유기층을 식염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 100:1, v/v) 로 정제하여 {6-[2-(4-아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일옥시)-아세틸]-피리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르를 적색-브라운 고체로 수득했다 (90 mg, 24% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.25 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 426.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0593]

[0594] [6-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-피리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0595] 아세트산 (110 mg, 1.83 mmol, 1.7 eq) 을 실온에서 {6-[2-(4-아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일옥시)-아세틸]-피리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (470 mg, 1.10 mmol 1.0 eq) 의 메탄올 (20 mL) 중 교반 용액에 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 나트륨 시아노보로히드라이드 (370 mg, 5.89 mmol, 5.3 eq) 를 첨가했다. 실온에서 4 시간 교반 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 10 mL) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 (10 mL) 으로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 200:1 에서 50:1, v/v) 로 정제하여 [6-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-피리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 연황색 고체로 수득했다 (222 mg, 49% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 410.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0596]

[0597] 6-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-피리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0598] 메틸 요오다이드 (10.5 μl, 0.17 mmol, 1.0 eq) 를 실온에서 [6-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-피리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (70 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 교반 용액에 이어, 세슘 카르보네이트 (55 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) 을 첨가했다. 실온에서 4 시간 교반 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 디클로로메탄 (3 x 10 mL) 및 물 (10 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 [6-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-피리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 오렌지색 점성질 오일로 수득해 (89 mg, 75% 수율), 이를 후속 단계에 바로 사용했다.

[0599] MS m/z (+ESI): 424.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0600] 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [6-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-피리딘-3-일]-아미드의 제조:

[0601] 반응식 5 에 따라 그리고 실시예 1 과 유사하게 [6-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-피리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산을 출발 물질로 이용하여 표제 화합물을 연황색 동결건조 분말로 제조했다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10.97 (br, 1H), 10.86 (br, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.54 (br, 1H), 8.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.88 (br, 1H), 7.62 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.17 (br, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.53 (s, 2H).

MS m/z (+ESI): 515.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0602]

[0603] 실시예 35: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:

[0604] [trans-4-(메톡시-메틸-카르바모일)-시클로헥실]-카르바산 벤질 에스테르의 제조:

[0605] N,O-디메틸-히드록실아민 히드로클로라이드 (10 mg, 0.10 mmol, 1.2 등량) 를 실온에서 trans-4-벤질옥시카르보닐아미노-시클로헥산카르복실산 (23 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 교반 용액에 이어, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (63 mg, 0.16 mmol, 2.0 eq) 및 탄산수소나트륨 (15 mg, 0.18 mmol, 2.2 eq) 을 첨가했다. 실온에서 12 시간 교반 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 및 포화 암모늄클로라이드 수용액 (10 mL) 으로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 2:1, v/v) 로 정제하여 [trans-4-(메톡시-메틸-카르

바모일)-시클로헥실]-카르밤산 벤질 에스테르를 무색 고체로 수득했다 (8 mg, 30% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 7.27-7.37 (m, 5H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 1.12-1.90 (m, 8H).  
MS m/z (+ESI): 321.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0606]

(*trans*-4-아세틸-시클로헥실)-카르밤산 벤질 에스테르의 제조:

[0607]

메틸마그네슘 클로라이드 (테트라히드로푸란 중 3M 용액, 31 mg, 0.41 mmol, 2.2 eq) 를 -10°C 에서 [*trans*-4-(메톡시-메틸)-카르바모일)-시클로헥실]-카르밤산 벤질 에스테르 (60 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. -10°C 에서 3 시간 교반 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 및 포화 암모늄클로라이드 수용액 (10 mL) 으로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 2:1, v/v) 로 정제해 (*trans*-4-아세틸-시클로헥실)-카르밤산 벤질 에스테르를 백색 고체로 수득했다 (20 mg, 39% 수율).

[0608]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.27-7.38 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.59 (br, 1H), 3.42-3.55 (m, 1H), 2.27 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.11-2.14 (m, 8H).  
MS m/z (+ESI): 276.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0609]

[*trans*-4-(2-브로모-아세틸)-시클로헥실]-카르밤산 벤질 에스테르의 제조:

[0610]

브롬 (160 μl, 3.12 mmol, 1.0 eq) 을 10°C 에서 (*trans*-4-아세틸-시클로헥실)-카르밤산 벤질 에스테르 (850 mg, 3.12 mmol, 1.0 eq) 의 메탄올 (30 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 10°C 에서 4 시간 교반 후, 반응 혼합물을 석유 에테르 (15 mL) 로 희석하고, 결과로서 수득한 석출물을 여과로 수집하여 [*trans*-4-(2-브로모-아세틸)-시클로헥실]-카르밤산 벤질 에스테르를 백색 고체로 수득했다 (920 mg, 83% 수율).

[0611]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.26-7.39 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.60 (br, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.69 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.13-2.14 (m, 8H).  
MS m/z (+ESI): 354.3 / 356.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0612]

[*trans*-4-(3-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르밤산 벤질 에스테르의 제조:

[0613]

칼륨 카르보네이트 (246 mg, 1.78 mmol, 2.0 eq) 를 실온에서 4-아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올 (170 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq) 의 *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 교반 용액에 이어, [*trans*-4-(2-브로모-아세틸)-시클로헥실]-카르밤산 벤질 에스테르 (315 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq) 을 첨가했다. 실온에서 4 시간 교반 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL) 및 포화 암모늄 클로라이드 수용액 (20 mL) 으로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 [*trans*-4-(3-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르밤산 벤질 에스테르 (2.33 g, 88% 수율) 를 수득했다.

[0614]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.72 (br, 1H), 4.21 and 3.90 (2d, J = 10.4 Hz, 2H, AB system), 3.97 (s, 3H), 3.42-3.58 (m, 1H), 1.12-2.20 (m, 9H).  
MS m/z (+ESI): 465.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0615]

[*trans*-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르밤산 벤질 에스테르의 제조:

[0616]

아세트산 (10 μl, 0.17 mmol, 5.4 eq) 을 실온에서 [*trans*-4-(3-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르밤산 벤질 에스테르 (15 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq) 의 디클로로메탄 (3 mL) 및 메탄올 (3 mL) 중 교반 용액에 이어, 나트륨 시아노보로히드라이드 (10 mg, 0.16 mmol, 5.0 eq) 을 첨가했다. 실온에서 30 분 교반 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 및 포화 암모늄클로라이드 수용액 (10 mL) 으로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 10:1, v/v) 로 정제하여 [*trans*-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르밤산 벤

[0617]

질 에스테르를 백색 고체로 수득했다 (11 mg, 76% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.78 (br, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.58 (br, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 0.82-2.18 (m, 9H).

MS m/z (+ESI): 449.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0618]

trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민의 제조:

[0619]

황성탄 상의 10% 팔라듐 (285 mg, 2.68 mmol, 1.0 eq) 을 실온에서 [trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 벤질 에스테르 (1.20 g, 2.68 mmol, 1.0 eq) 의 메탄올 (80 mL) 및 테트라히드로푸란 (8 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 결과로서 수득한 혼합물을 수소 흐름 (1 bar) 하에 40°C 에서 16 시간 동안 교반했다. 이어서 촉매를 여과로 제거하고, 용액을 농축하여 trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민을 황색 고체로 수득하여 (620 mg, 74% 수율), 후속 단계에 바로 사용했다.

[0620]

MS m/z (+ESI): 315.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0621]

3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:

[0622]

반응식 5 에 따라 그리고 실시예 27 과 유사하게 trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-카르복실산을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 오프-화이트 고체로 제조했다.

[0623]

MS m/z (+ESI): 490.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0624]

실시예 37: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-카르복실산 [4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-5,9-디아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:

[0625]

3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보니트릴의 제조:

[0626]

시아화구리(I) (39.3 g, 0.44 mol, 1.2 eq) 를 실온에서 8-브로모-7-클로로-2-메톡시-[1,5]나프티리딘 (100 g, 0.37 mol, 1.0 eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1.5 L) 중 교반 용액에 첨가했다. 130°C 에서 8 시간 교반 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 암모늄클로라이드 수용액 (1.5 L) 으로 처리했다. 수층을 분리하고 에틸 아세테이트 (2 x 1.5 L) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 에탄올 (20 mL) 로 세척하여 3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보니트릴을 오프-화이트 고체로 수득했다 (49.5 g, 62% 수율).

[0627]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.98 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 220.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0628]

3-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보니트릴의 제조:

[0629]

나트륨 히드라이드 (70 mg, 1.73 mmol, 2.0 eq) 를 -30°C 에서 3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보니트릴 (190 mg, 0.87 mmol, 1.0 eq) 및 벤질 알콜 (187 mg, 1.73 mmol, 2.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (12 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. -30°C 에서 2 시간 교반 후, 반응 혼합물을 농축하고 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL) 및 물 (20 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 5:1, v/v) 로 정제하여 3-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보니트릴을 연황색 고체로 수득했다 (160 mg, 64% 수율).

[0630]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9.06 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.05 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 292.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0631]

3-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르복실산 아미드의 제조:

[0632]

30% 과산화수소 (17.2 mmol, 5.0 eq) 를 실온에서 3-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보니트릴 (1.0

[0633]

g, 3.43 mmol, 1.0 eq) 및 나트륨 히드록시드 (69 mg, 0.17 mmol, 0.05 eq) 의 메탄올 (100 mL) 중 교반 현탁액에 적가했다. 70°C 에서 1 시간 교반 후, 촉매량의 망간 디옥사이드를 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 농축하여 미정제물을 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 1:1, v/v) 로 정제하여 3-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르복실산 아미드를 백색 고체로 수득했다 (800 mg, 75% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.67 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (m, 5H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (br, 1H), 6.02 (br, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.06 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 310.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0634] (3-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-메탄올의 제조:

[0635] 3-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르복실산 아미드 (640 mg, 2.07 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 용액을 실온에서 슈바르츠 시약 (800 mg, 3.1 mmol, 1.5 eq) 을 충전시킨 플라스크에 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 실온에서 10 분간 교반했다. 용매를 제거하여 미정제물을 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 1:1, v/v) 로 정제하여 알데히드 및 알콜의 혼합물을 수득했다. 상기 혼합물을 메탄올 (20 mL) 에 용해시키고, 나트륨 보로히드라이드 (39 mg, 1.03 mmol, 0.5 eq) 를 실온에서 첨가했다. 실온에서 5 분 교반 후, 용매를 제거해 미정제물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 4:1, v/v) 로 정제하여 (3-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-메탄올을 백색 고체로 수득했다 (390 mg, 64% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.07 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 297.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0637] 4-히드록시메틸-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올의 제조:

[0638] 4-히드록시메틸-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올의 제조:

[0639] 황성탄 상의 10% 팔라듐 (140 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq) 을 실온에서 (3-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-메탄올 (390 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq) 의 메탄올 (30 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 결과로서 수득한 혼합물을 수소 흐름 (4 bars) 하에 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 이어서 촉매를 여과로 제거하고 용액을 농축하여 4-히드록시메틸-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올을 백색 고체로 수득했다 (220 mg, 81% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.06 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 207.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0640] 4-히드록시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보알데히드의 제조:

[0641] 망간 디옥사이드 (530 mg, 6.05 mmol, 5.0 eq) 를 실온에서 4-히드록시메틸-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-올 (250 mg, 1.21 mmol, 1.0 eq) 의 아세토니트릴 (10 mL) 중 교반 용액에 첨가하고, 결과로서 수득한 혼합물을 35°C 에서 1 시간 동안 교반했다. 고체를 여과 제거하고, 아세톤 (3x10mL) 으로 세척하고, 여과액을 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 1:4, v/v) 로 정제하여 4-히드록시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보알데히드를 연황색 고체로 수득했다 (180 mg, 73% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 11.89 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 205.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0642] 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-카르복실산 [4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-5,9-디아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:

[0643] 반응식 6 에 따라 그리고 실시예 15 와 유사하게 4-히드록시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보알데히드, [4-(2-옥소-에틸)-시클로헥실]-카르바민 tert-부틸 에스테르 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-6-카르복실산을 출발 물질로 이용하여 표제 화합물을 백색 동결건조 분말로 제조했다.

[0644] MS m/z (+ESI): 489.4 [M+H]<sup>+</sup>.



- [0647] **실시예 43: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산** [*trans*-4-(4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:
- [0648] [*trans*-4-(4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르의 제조:
- [0649] 칼륨 *tert*-부톡사이드 (354 mg, 3.15 mmol, 2.5 eq) 를 실온에서 [*trans*-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 (2.6 g, 1.26 mmol, 1.0 eq) 의 디메틸 술폰 (45 mL) 및 *tert*-부탄올 (13 mL) 중 교반 용액에 산소 분위기 하에 첨가했다. 산소 분위기 하에 1 시간 교반 후, 반응 혼합물을 질소로 일소하고, 디클로로메탄 (3 x 200 mL) 및 물 (200 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 250:1 에서 100:1, v/v) 로 정제하여 [*trans*-4-(4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르를 백색 고체로 수득하여, 이는 후속하여 예비 HPLC 로 정제하여 백색 고체를 수득했다 (70 mg, 42% 수율).
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.00 (br, 1H), 4.24 and 4.36 (2m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 0.91-1.08 and 1.67-1.88 (2m, 10H), 1.33 (s, 9H).
- MS m/z (+ESI): 429.3 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0650]
- [0651] **3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산** [*trans*-4-(4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:
- [0652] 반응식 6 에 따라 그리고 실시예 15 와 유사하게 [*trans*-4-(4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 백색 동결건조 분말로 제조했다.
- [0653] MS m/z (+ESI): 520.4 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0654] **실시예 44: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산** [*trans*-4-(6-메톡시-4-옥소-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:
- [0655] [*trans*-4-(4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르의 제조:
- [0656] 피리딘 클로로크로메이트 (2.92 g, 13.5 mmol, 10.0 eq) 를 실온에서 [*trans*-4-(4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 (580 mg, 1.35 mmol, 1.0 eq) 의 디클로로메탄 (40 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 15 시간 교반 후, 디에틸 에테르 (1000 mL) 를 첨가하고, 결과로서 수득한 현탁액을 여과했다. 여과액을 농축하여 잔사를 수득하고, 이를 예비 HPLC 로 정제해 [*trans*-4-(4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르를 연황색 고체로 수득했다 (280 mg, 37% 수율).
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.71 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.04-1.24, 1.51-1.54, 1.77 (3m, 9H).
- MS m/z (+ESI): 427.3 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0657]
- [0658] **3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산** [*trans*-4-(6-메톡시-4-옥소-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:
- [0659] 반응식 6 에 따라 그리고 실시예 15 와 유사하게 [*trans*-4-(4-히드록시-6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 백색 동결건조 분말로 제조했다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 10.63 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.29, 1.63, 1.85 (3m, 9H).

MS m/z (+ESI): 518.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0660]

**실시예 47: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:**

[0661]

**4-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-카르복실산의 제조:**

[0662]

나트륨 히드록사이드 (5.86 g, 140.6 mmol, 2.5 eq) 를 실온에서 4-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (15.0 g, 56.25 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (150 mL) 및 물 (80 mL) 중 교반 용액에 여러부로 첨가했다. 실온에서 15 시간 교반 후, 테트라히드로푸란을 제거하고, 수층을 0°C 로 냉각시키고, 2N 염산 수용액의 첨가로 pH 를 3 으로 조정했다. 결과로서 수득한 석출물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 4-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-카르복실산을 연적색 고체로 수득했다 (12.9 g, 96% 수율).

[0663]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.99 (s, 1H), 8.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 239.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0664]

**4-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-카르복실산의 제조:**

[0665]

벤질 알콜 (5.78 g, 53.43 mmol, 2.5 eq) 을 -45°C 에서 4-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-카르복실산 (5.1 g, 21.37 mmol, 1.0 eq) 의 *N,N*-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 교반 용액에 이어, 나트륨 히드라이드 (2.46 g, 53.43 mmol, 2.5 eq) 을 첨가했다. -40°C 에서 2 시간 교반 및 실온에서 24 시간 교반 후, 반응 혼합물을 얼음 물로 켄칭하고, pH 를 2N 염산 수용액의 첨가로 3 내지 4 로 조정했다. 결과로서 수득한 석출물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 고진공하에 건조시켜, 4-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-카르복실산을 연적색 고체로 수득했다 (6.5 g, 98% 수율).

[0666]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.32 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31-7.47 (m, 6H), 6.12 (s, 2H), 4.07 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 311.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0667]

**(4-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르의 제조:**

[0668]

디페닐포스포릴 아자이드 (25.0 mL, 116.0 mmol, 1.5 eq) 를 실온에서 4-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-카르복실산 (24.0 g, 77.34 mmol, 1.0 eq) 의 *N,N*-디메틸포름아미드 (300 mL) 중 교반 용액에 이어, tert-부탄올 (8.5 mL, 89.71 mmol, 1.16 eq) 및 트리에틸아민 (104.5 mL, 773.4 mmol, 10.0 eq) 을 첨가했다. 70 °C 에서 30 분 및 100°C 에서 2 시간 교반 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 (200 mL) 으로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 (4-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 수득해, 이를 후속 단계에 바로 사용했다.

[0669]

MS m/z (+ESI): 382.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0670]

**4-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일아민의 제조:**

[0671]

트리플루오로아세트산 (10.0 mL, 131.2 mmol, 20.0 eq) 을 0°C 에서 (4-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (2.50 g, 6.55 mmol, 1.0 eq) 의 디클로로메탄 (50 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 0°C 에서 20 시간 교반 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 200 mL) 및 물 (200 mL) 로 추출하고, 1N 나트륨 히드록사이드 수용액의 첨가로 pH 를 12 로 조정했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여, 4-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일아민을 연황색 고체로 수득했다 (1.70 g, 92% 수율).

[0672]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.84 (s, 1H), 8.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.14 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 282.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0673]

3-아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-올의 제조:

[0674]

활성탄 상의 10% 팔라듐 (76 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq) 을 실온에서 4-벤질옥시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일 아민 (200 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq) 의 메탄올 (20 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 결과로서 수득한 혼합물을 수소 흐름 (3 bars) 하에 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 이어서 촉매를 여과로 제거하고 용액을 농축하여 잔사를 수득해, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 50:1 에서 10:1, v/v) 로 정제하여, 3-아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-올을 황색 고체로 수득했다 (39 mg, 29% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).  
MS m/z (+ESI): 192.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0676]

[*trans*-4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-시클로헥실]-아세트산의 제조:

[0677]

트리플루오로아세트산 (44.6 mL, 583.0 mmol, 30.0 eq) 을 실온에서 (*trans*-4-*tert*-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실)-아세트산 (5.0 g, 19.4 mmol, 1.0 eq) 의 디클로로메탄 (50 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 3 시간 교반 후, 반응 혼합물을 농축하고, 결과로서 수득한 잔사를 피리딘 (150 mL) 에 용해시키고, 프탈산 무수물 (5.0 g, 33.0 mmol, 1.7 eq) 을 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 환류까지 4 시간 동안 가열하고, 이어서 피리딘을 제거하고 아세트산 무수물 (40 mL) 을 첨가했다. 결과로서 수득한 혼합물을 환류까지 3 시간 동안 가열하고, 이어서 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL) 및 물 (200 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 50:1 에서 10:1, v/v) 로 정제하여 [*trans*-4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-시클로헥실]-아세트산을 백색 고체로 수득했다 (4.82 g, 86% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 12.04 (br, 1H), 7.93 (s, 4H), 4.00 (m, 1H), 1.07-2.39 (m, 11H).

MS m/z (-ESI): 286.1 [M-H]<sup>+</sup>.

[0679]

*trans*-4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-시클로헥실]-아세트산의 제조:

[0680]

티오닐 클로라이드 (50 mL, 685.0 mmol, 50.7 eq) 및 [*trans*-4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-시클로헥실]-아세트산 (3.88 g, 13.5 mmol, 1.0 eq) 의 혼합물을 환류까지 4 시간 동안 가열한 후, 브롬 (761 μL, 14.85 mmol, 1.1 eq) 을 첨가했다. 결과로서 수득한 혼합물을 환류까지 14 시간 동안 가열한 후, 농축하여 잔사를 수득해, 이를 후속 단계에 바로 사용했다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 7.82 (s, 4H), 4.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 1.79-2.48 (m, 9H).

[0682]

2-브로모-[*trans*-4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-시클로헥실]-*N*-(4-히드록시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일)-아세트아미드의 제조:

[0683]

트리에틸아민 (2.0 mL, 14.38 mmol, 5.0 eq) 을 [*trans*-4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-시클로헥실]-아세트산 (1.22 g, 3.17 mmol, 1.1 eq) 및 3-아미노-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-올 (550 mg, 2.88 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (80 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 14 시간 교반 후, 용매를 제거해 잔사를 수득해, 이를 후속 단계에 바로 사용했다 (670 mg, 71% 수율).

MS m/z (+ESI): 539.0 / 541.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0685]

2-[*trans*-4-(6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온의 제조:

[0686]

칼륨 카르보네이트 (2.49 g, 18.03 mmol, 3.0 eq) 를 실온에서 2-브로모-[*trans*-4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-시클로헥실]-*N*-(4-히드록시-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-3-일)-아세트아미드 (3.24 g, 6.01 mmol, 1.0 eq) 의 *N,N*-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서의 16 시간 교반 및

[0687]

55°C 에서의 2 시간 교반 후, 용매를 제거하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 50:1, v/v) 로 정제하여 2-[*trans*-4-(6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온을 연황색 고체로 수득했다 (1.35 g, 49% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 11.16 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 4.61, 5.05 (2m, 1H), 3.99-4.16 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 1.56-1.99 (m, 9H).  
MS m/z (+ESI): 459.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0688]

[0689] 3-(*trans*-4-아미노-시클로헥실)-6-메톡시-1*H*-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-2-온의 제조:

[0690] 히드라진 히드레이트 (메탄올 중 2M 용액, 10 mL, 20.0 mmol, 7.96 eq) 를 실온에서 2-[*trans*-4-(6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온 (1.15 g, 2.51 mmol, 1.0 eq) 의 디클로로메탄 (15 mL) 및 메탄올 (15 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서의 16 시간 교반 및 55°C 에서의 2 시간 교반 후, 용매를 제거하고, 잔사를 예비 HPLC 로 정제하여 3-(*trans*-4-아미노-시클로헥실)-6-메톡시-1*H*-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-2-온을 황색 고체로 수득했다 (260 mg, 32% 수율).

[0691] MS m/z (+ESI): 329.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0692] *trans*-4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1*H*-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민의 제조:

[0693] 보란 디메틸 설파이드 착물 (테트라히드로푸란 중 2M 용액, 12.5 mL, 25.0 mmol, 10.0 eq) 을 실온에서 3-(*trans*-4-아미노-시클로헥실)-6-메톡시-1*H*-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-2-온 (821 mg, 2.50 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (80 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 환류까지 3 시간 교반하고, 0°C 로 냉각시키고, 조심스럽게 메탄올 (10 mL) 로 켄칭하고 증발시켜 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 1:1, v/v) 로 정제하여 *trans*-4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1*H*-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민을 황색 고체로 수득했다 (340 mg, 45% 수율).

[0694] MS m/z (+ESI): 315.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0695] 3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [*trans*-4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1*H*-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:

[0696] 반응식 7 에 따라 그리고 실시예 1 과 유사하게, *trans*-4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1*H*-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민 및 3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산을 이용하여 표제 화합물을 백색 동결건조 분말로 제조했다.

[0697] MS m/z (+ESI): 506.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0698] 실시예 48: 3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [*trans*-4-(6-히드록시-3,4-디히드로-2*H*-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:

[0699] 3-(*trans*-4-아미노-시클로헥실)-3,4-디히드로-2*H*-1-옥사-9-아자-페난트렌-6-올의 제조:

[0700] 47% 히드로브롬산 (36 mL, 0.33 mol, 75.0 eq) 을 실온에서 [*trans*-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2*H*-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 (1.8 g, 4.36 mmol, 1.0 eq) 의 아세트산 (25 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 130°C 에서 18 시간 교반 후, 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 결과로서 수득한 석출물을 여과로 수집하고, 아세토니트릴로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 3-(*trans*-4-아미노-시클로헥실)-3,4-디히드로-2*H*-1-옥사-9-아자-페난트렌-6-올을 연황색 고체로 수득했다 (1.13 g, 87% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 10.70 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 3H) 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.89-2.00 (m, 5H), 1.18-1.33 (m, 5H).  
MS m/z (+ESI): 299.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0701]

[0702] 3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [*trans*-4-(6-히드록시-3,4-디히드로-2*H*-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:

[0703] 반응식 6 에 따라 그리고 실시예 15 와 유사하게 3-(*trans*-4-아미노-시클로헥실)-3,4-디히드로-2*H*-1-옥사-9-아

자-페난트렌-6-올 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 백색 동결건조 분말로 제조했다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ ppm: 8.29 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 5H), 1.20-1.40 (m, 5H).

MS m/z (+ESI): 490.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0704]

[0705] 실시예 49: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-1-메틸-2,3-디히드로-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:

[0706] 2-[trans-4-(6-메톡시-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온의 제조:

[0707] 나트륨 카르보네이트 (405 mg, 3.82 mmol, 3.5 eq) 를 -5°C 에서 2-[trans-4-(6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온 (500 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 교반 용액에 이어, 요오도메탄 (408 μl, 6.55 mmol, 6.0 eq) 을 첨가했다. -5°C 에서 14 시간 교반 후, 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL) 및 물 (100 mL) 로 추출했다. 조합된 유기층을 식염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 건조시켜 미정제 물을 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 50:1, v/v) 로 정제하여 2-[trans-4-(6-메톡시-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온을 연적색 반고체로 수득했다 (420 mg, 81% 수율).

[0708] MS m/z (+ESI): 473.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0709] 3-(trans-4-아미노-시클로헥실)-6-메톡시-1-메틸-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-2-온의 제조:

[0710] 히드라진 히드레이트 (메탄올 중 2M 용액, 3.56 mL, 7.12 mmol, 8.0 eq) 를 실온에서 2-[trans-4-(6-메톡시-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온 (420 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq) 의 디클로로메탄 (10 mL) 및 메탄올 (20 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서의 16 시간 교반 및 55°C 에서의 2 시간 교반 후, 용매를 제거하고, 잔사를 예비 HPLC 로 정제하여 3-(trans-4-아미노-시클로헥실)-6-메톡시-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-2-온을 연회색 고체로 수득했다 (160 mg, 56% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.66 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 1.08-1.78 (m, 8H), 0.80-1.00 (m, 1H).

MS m/z (+ESI): 343.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0711]

[0712] trans-4-(6-메톡시-1-메틸-2,3-디히드로-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민의 제조:

[0713] 보란 디메틸 설파이드 착물 (테트라히드로푸란 중 2M 용액, 60.0 mL, 120.0 mmol, 24.5 eq) 을 실온에서 3-(trans-4-아미노-시클로헥실)-6-메톡시-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-2-온 (1.67 g, 4.88 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (600 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 환류까지 3 시간 동안 가열하고, 0°C 로 냉각시키고, 조심스럽게 메탄올 (100 mL) 로 킨칭한 후 증발시켜, 미정제 trans-4-(6-메톡시-1-메틸-2,3-디히드로-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민을 수득해, 이를 후속 단계에 바로 사용했다.

[0714] 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-1-메틸-2,3-디히드로-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:

[0715] 반응식 7 에 따라 그리고 실시예 47 와 유사하게 trans-4-(6-메톡시-1-메틸-2,3-디히드로-1H-4-옥사-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산을 출발 물질로 이용하여 표제 화합물을 오프-화이트 동결건조 분말로 제조했다.

[0716] MS m/z (+ESI): 520.6 [M+H]<sup>+</sup>.

[0717] 실시예 50: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-

**페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:**

[0718] 3-히드록시-퀴놀린-4-카르보알데히드의 제조:

[0719] 퀴놀린-3-올 (500 mg, 3.44 mmol, 1.0 eq) 을 실온에서 나트륨 히드록사이드 (1.6 g, 40.0 mmol, 11.6 eq) 의 클로로포름 (1 mL) 및 물 (10 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 100℃ 에서 2 시간 교반 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 20 mL) 및 물 (20 mL) 로 추출하고, 1N 염산 수용액을 첨가하여 pH 를 4 로 조정했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 디클로로메탄:메탄올, 200:1, v/v) 로 정제하여 3-히드록시-퀴놀린-4-카르보알데히드를 황색 고체로서 수득했다 (60 mg, 10% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 10.78 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

MS m/z (+ESI): 174.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0720]

[0721] 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:

[0722] 반응식 6 에 따라 그리고 실시예 15 와 유사하게 3-히드록시-퀴놀린-4-카르보알데히드, [trans-4-(2-옥소-에틸)-시클로헥실]-카르복산 tert-부틸 에스테르 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 백색 동결건조 분말로 제조했다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 10.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.93 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.97 (m, 5H), 1.34 (m, 5H).

MS m/z (+ESI): 474.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0723]

[0724] **실시예 62: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:**

[0725] 2-[trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온의 제조:

[0726] 프탈산 무수물 (200 mg, 1.34 mmol, 2.53 eq) 을 실온에서 trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민 (200 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq) 의 피리딘 (4 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 환류까지 3 시간 동안 가열하고, 이어서 피리딘을 제거하고, 아세트산 무수물 (1 mL) 을 첨가했다. 결과로서 수득한 혼합물을 환류까지 2 시간 가열하고, 이어서 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 및 물 (5 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 2-[trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온을 연브라운 반고체로 수득했다 (190 mg, 69% 수율).

MS m/z (+ESI): 445.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0727]

[0728] 2-[trans-4-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온의 제조:

[0729] 세슘 카르보네이트 (119 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq) 를 실온에서 2-[trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온 (190 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 교반 용액에 이어, 요오도메탄 (23 μL, 0.36 mmol, 1.0 eq) 을 첨가했다. 실온에서 5 시간 교반 후, 추가적인 1 등량의 요오도 메탄을 반응 혼합물에 첨가하고, 2 시간 교반 후 잔사를 수득해, 이를 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 및 물 (10 mL) 로 추출했다. 조합된 유기층을 식염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 시클로헥산:에틸 아세테이트:메탄올, 1:3:0 에서 0:1:0 에서 0:9:1, v/v/v) 로 정제하여 2-[trans-4-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온을 오렌지색 고체로 수득했다 (113 mg, 54% 수율).

MS m/z (+ESI): 459.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0730]

- [0731] trans-4-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민의 제조:
- [0732] 히드라진 히드레이트 (메탄올 중 2M 용액, 90  $\mu$ l, 0.18 mmol, 1.0 eq) 를 2-[trans-4-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-이소인돌-1,3-디온 (105 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) 의 에탄올 (3 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 50°C 에서 16 시간 교반 후, 용매를 제거하여 trans-4-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민을 오렌지색 반고체로 수득했다 (80 mg, 93% 수율).
- [0733] MS m/z (+ESI): 329.4 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0734] 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:
- [0735] 반응식 5 에 따라 그리고 실시예 27 와 유사하게 trans-4-(6-메톡시-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1-옥사-4,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실아민 및 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 오렌지색 반고체로 제조했다.
- [0736] MS m/z (+ESI): 520.6 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0737] 실시예 63: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:
- [0738] 에틸 요오다이드 (6  $\mu$ l, 0.07 mmol, 1.0 eq) 를 실온에서 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(6-히드록시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드 (40 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 교반 용액에 이어, 나트륨 히드라이드 (순도 55%, 3.2 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) 을 첨가했다. 실온에서 2 시간 교반 후, 추가적인 1.0 등량의 에틸 요오다이드 및 나트륨 히드라이드를 1 시간 동안 실온에서 교반시킨 반응 혼합물에 첨가했다. 이어서, 용매를 증발시키고, 미정제물을 디클로로메탄 (3 x 10 mL) 및 물 (10 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 예비 HPLC 로 정제하여 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [trans-4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드를 오프-화이트 동결건조 분말로 수득했다 (11 mg, 27% 수율).
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 10.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.22-1.45 (m, 8H).
- [0739] MS m/z (+ESI): 518.6 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0740] 실시예 72: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-티아졸-2-일]-아미드:
- [0741] 6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-카르복실산의 제조:
- [0742] 황성탄 상의 10% 팔라듐 (140 mg, 0.14 mmol, 0.05 eq) 을 실온에서 6-메톡시-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-카르복실산 (700 mg, 2.72 mmol, 1.0 eq) 의 메탄올 (20 mL) 및 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 결과로서 수득한 혼합물을 수소 흐름 (3 bars) 하에 실온에서 48 시간 동안 교반했다. 이어서 촉매를 여과로 제거하고, 용액을 농축하여 6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-카르복실산을 연황색 반고체로 수득해 (520 mg, 74% 수율), 이를 후속 단계에 바로 사용했다.
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.67 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.38, 4.49 (2m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.30, 3.36 (2m, 3H).
- [0743] MS m/z (+ESI): 260.0 [M+H]<sup>+</sup>.
- [0744] 2-브로모-1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-에탄논의 제조:
- [0745] 트리에틸아민 (110  $\mu$ l, 0.77 mmol, 2.0 eq) 을 0°C 에서 6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-카르복실산 (100 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 교반 용액에 이어, 에틸 클로로포름레이트 (73  $\mu$ l, 0.77 mmol, 2.0 eq) 을 첨가했다. 0°C 에서 1 시간 교반 후, 디아조메탄의 디에틸 에테르

중 용액 (20 mL, 새롭게 제조) 을 0°C 에서 반응 혼합물에 첨가했다. 0°C 에서 2 시간 교반 후, 아세트산 중 33% 히드로브롬산 용액 (200  $\mu$ l, 1.16 mmol, 3.0 eq) 을 0°C 에서 반응 혼합물에 첨가했다. 0°C 에서 1 시간 교반 후, 용매를 제거하여 미정제 생성물을 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 3:1, v/v) 로 정제하여 2-브로모-1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-에타논을 연황색 오일로 수득했다 (33 mg, 25% 수율)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm: 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.21, 4.52 (2m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.11-3.45 (3m, 3H).

MS m/z (+ESI): 336.8, 338.8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0746]

4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-티아졸-2-일아민의 제조:

[0747]

티오우레아 (190 mg, 2.5 mmol, 1.0 eq) 를 실온에서 2-브로모-1-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-에타논 (850 mg, 2.5 mmol, 1.0 eq) 의 에탄올 (200 mL) 중 교반 용액에 첨가하고, 결과로서 수득한 현탁액을 환류까지 15 분간 가열했다. 이어서, 반응 혼합물의 pH 를 30% 암모니아 수용액의 첨가로 8 내지 10 으로 조정했다. 용매를 제거하여 미정제 생성물을 수득해, 이를 예비 HPLC 로 정제해 4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-티아졸-2-일아민을 백색 고체로 수득했다 (60 mg, 13% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm: 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.18, 4.50 (2m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.22, 3.40 (2m, 3H).

MS m/z (+ESI): 314.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0749]

3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-티아졸-2-일]-아미드의 제조:

[0750]

반응식 1 에 따라 그리고 실시예 1 과 유사하게 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 및 4-(6-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-옥사-9-아자-페난트렌-3-일)-티아졸-2-일아민을 출발 물질로 이용하여 표제 화합물을 백색 동결건조 분말로 제조했다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm: 12.74 (br, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 5H).

MS m/z (+ESI): 505.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0752]

실시예 76: 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [*trans*-4-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드:

[0753]

3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르복실산 아미드의 제조:

[0754]

3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보닐트릴 (5.0 g, 22.8 mmol, 1.0 eq) 을 10% 나트륨 히드록시드 수용액 (125 mL) 에 현탁시키고, 결과로서 수득한 혼합물을 환류까지 30 분간 가열했다. 이어서 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 (3 x 100 mL), 3N 염산 수용액의 첨가로 pH 를 3 내지 4 로 조정했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 에틸 아세테이트:석유 에테르, 1:1 에서 4:1, v/v) 로 정제하여 3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르복실산 아미드를 오프-화이트 고체로 수득했다 (3.44 g, 64% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm: 8.83 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 and 8.05 (2s, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 238.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0756]

3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보알데히드의 제조:

[0757]

비스(시클로펜타디에닐)지르코늄 히드로클로라이드 (814 mg, 3.2 mmol, 1.5 eq) 를 실온에서 3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르복실산 아미드 (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (35 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서 10 분 교반 후, 반응 혼합물을 데카라이트를 통해 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 에틸 아세테이트:석유 에테르, 1:8, v/v) 로 정제하여 3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보알데히드를 오프-화이트 고체로 수득했다 (185 mg, 28% 수율).

[0758]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 11.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H).

MS m/z (+ESI): 223.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0759]

[0760] {trans-4-[2-(3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-1-포르밀-2-히드록시-에틸]-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0761] [trans-4-(2-옥소-에틸)-시클로헥실]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.1 g, 25.1 mmol, 1.0 eq), 3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-카르보알데히드 (5.6 g, 25.1 mmol, 1.0 eq) 및 L-프롤린 (1.16 mg, 10.1 mmol, 0.4 eq) 의 디메틸 술폭시드 (100 mL) 및 물 (15 mL) 중 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 이어서 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 물 (500 mL) 로 추출했다. 유기층을 식염수 (300 mL) 로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 에틸 아세테이트:석유 에테르, 1:1, v/v) 로 정제하여 {trans-4-[2-(3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-1-포르밀-2-히드록시-에틸]-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르를 연황색 고체로 수득했다 (4.5 g, 39% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.86 (dd, J = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 4.37 (br, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.10-2.07 (m, 9H), 1.43 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 464.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0762]

[0763] {trans-4-[2-(3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-1-포르밀-비닐]-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0764] 아세트산 무수물 (9.95 g, 97.5 mmol, 10.0 eq) 을 실온에서 {trans-4-[2-(3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-1-포르밀-2-히드록시-에틸]-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (4.5 g, 9.7 mmol, 1.0 eq) 의 무수 피리딘 (100 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 실온에서의 30 분 교반 및 50°C 에서의 90 시간 교반 후, 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 (100 mL) 으로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트:디클로로메탄, 9:2:1 에서 6:2:1, v/v/v) 로 정제하여 {trans-4-[2-(3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-1-포르밀-비닐]-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르 백색 고체로 수득했다 (3.40 g, 79% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.47 (br, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.72 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.10-2.20 (m, 8H), 1.45 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 446.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0765]

[0766] {trans-4-[1-(벤질아미노-메틸)-2-(3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-비닐]-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0767] 벤질아민 (360 mg, 3.36 mmol, 3.0 eq) 을 실온에서 {trans-4-[2-(3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-1-포르밀-비닐]-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (500 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq) 의 에탄올 (20 mL) 중 교반 용액에 이어, 아세트산 (337 mg, 5.61 mmol, 5.0 eq) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 (352 mg, 5.61 mmol, 5.0 eq) 를 첨가했다. 실온에서 2 시간 교반 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL) 으로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 수득해, 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 에틸 아세테이트:석유 에테르, 3:1 에서 1:1, v/v) 로 정제하여 {trans-4-[1-(벤질아미노-메틸)-2-(3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-비닐]-시클로헥실}-카르바산 tert-부틸 에스테르 연황색 고체로 수득했다 (320 mg, 53% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.69 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.90-7.26 (m, 6H), 6.54 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.47 (br, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 4H), 1.35-1.55 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 537.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0768]

[0769] [trans-4-(1-벤질-6-메톡시-1,2-디히드로-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르바산 tert-부틸 에스

테르의 제조:

[0770] 나트륨 히드록시드 (500 mg, 12.5 mmol, 33.6 eq) 의 물 (6 mL) 중 용액을 실온에서 {*trans*-4-[1-(벤질아미노-메틸)-2-(3-클로로-6-메톡시-[1,5]나프티리딘-4-일)-비닐]-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 (200 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) 의 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 60°C 에서 16 시간 교반 후, 테트라히드로푸란을 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL) 로 추출했다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 수득해, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트, 5:1 에서 3:1, v/v) 로 정제하여 [*trans*-4-(1-벤질-6-메톡시-1,2-디히드로-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르를 연황색 고체로 수득했다 (110 mg, 59% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10-7.40 (m, 6H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.40 (br, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 1.10-2.20 (m, 8H), 1.43 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 501.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0771]

[*trans*-4-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르의 제조:

[0773] 활성탄 상의 10% 팔라듐 (1.20 g, 1.13 mmol, 0.94 eq) 을 실온에서 [*trans*-4-(1-벤질-6-메톡시-1,2-디히드로-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 (600 mg, 1.20 mmol, 1.0 eq) 의 에탄올 (60 mL) 중 교반 용액에 첨가했다. 결과로서 수득한 혼합물을 수소 흐름 (1 bar) 하에 60°C 에서 3 시간 동안 교반했다. 이어서 촉매를 여과로 제거하고, 용액을 농축하여 미정제 생성물을 수득해 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: 석유 에테르:에틸 아세테이트:디클로로메탄, 1:3:1, v/v/v) 로 정제하여 [*trans*-4-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르를 오프-화이트 고체로 수득했다 (292 mg, 59% 수율).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (br, 1H), 4.22 (br, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.05-2.10 (m, 10H), 1.45 (s, 9H).

MS m/z (+ESI): 413.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0774]

3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산 [*trans*-4-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-아미드의 제조:

[0776] 반응식 8 에 따라 그리고 실시예 1 과 유사하게 [*trans*-4-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-1,5,9-트리아자-페난트렌-3-일)-시클로헥실]-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 및 3-옥소-3,4-디히드로-2*H*-벤조[1,4]티아진-6-카르복실산을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 오프-화이트 동결건조 분말로 제조했다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 10.67 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.62 (m, 1H), 1.29 (m, 5H).

MS m/z (+ESI): 504.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0777]

[0778] 하기 표에 열거된 실시예들은 상기 기재된 과정을 이용해 제조되었다:

실시예 번호	참고 반응식	제조를 위한 참고	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm	MS m/z (+ESI)
5	1	실시예 2 & 3	10.51 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.98-3.27 (m, 5H), 2.86 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)	507.6 [M+H] <sup>+</sup>
6	1	실시예 1	10.80 (br, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.45 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)	489.6 [M+H] <sup>+</sup>
7	1	실시예 1	11.02 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 4.48 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)	506.6 [M+H] <sup>+</sup>
8	1	실시예 1	8.33 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.99 (s,	491.6 [M+H] <sup>+</sup>

[0779]

			1H), 6.92 (m, 2H), 6.19 (br, 1H), 4.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)	
9	1	실시예 1	8.33 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.19 (br, 1H), 4.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)	525.6 [M+H] <sup>+</sup>
10	1	실시예 1 & 3	-	521.6 [M+H] <sup>+</sup>
11	1	실시예 2 & 3	11.17 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.98-3.28 (m, 7H), 2.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)	492.6 [M+H] <sup>+</sup>
12	3	실시예 2 & 4	10.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (m, 5H), 6.93 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (s, 2H)	474.3 [M+H] <sup>+</sup>
14	1	실시예 1	8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.1, 5.0 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 3.7, 5.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.31-2.47 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)	509.4 [M+H] <sup>+</sup>
16	6	실시예 1	-	488.3 [M+H] <sup>+</sup>
17	6	실시예 1 & 2	-	475.3 [M+H] <sup>+</sup>
18	6	실시예 1 & 2	10.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 0.95-1.20 (m, 4H)	490.2 [M+H] <sup>+</sup>

[0780]

19	1	실시예 1 & 3	-	506.5 [M+H] <sup>+</sup>
21	6	실시예 1	10.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.20-1.42 (m, 5H)	504.2 [M+H] <sup>+</sup>
22	1	실시예 1	8.37 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.3, 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)	509.2 [M+H] <sup>+</sup>
23	1	실시예 1	11.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.3, 9.2 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 3H), 2.40-2.58 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)	524.2 [M+H] <sup>+</sup>
24	1	실시예 1	8.38 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.4, 9.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (br, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 1H), 2.92-3.07 (m, 5H), 2.43 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)	510.2 [M+H] <sup>+</sup>
25	1	실시예 1	8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 0.6, 5.3 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.33-2.48 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)	498.1 [M+H] <sup>+</sup>
26	1	실시예 1	10.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.33-2.47 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)	507.2 [M+H] <sup>+</sup>
28	5	실시예 27	-	501.1 [M+H] <sup>+</sup>

[0781]

29	6	실시예 1	11.35 (br, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.86-2.08 (m, 5H), 1.23-1.48 (m, 5H)	489.3 [M+H] <sup>+</sup>
30	6	실시예 1	8.33 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 3H), 6.18 (br, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.20-1.44 (m, 5H)	490.2 [M+H] <sup>+</sup>
31	3	실시예 4	10.98 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 5.12 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (m, 2H)	474.5 [M+H] <sup>+</sup>
32	3	실시예 4	10.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.28 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (m, 2H)	459.5 [M+H] <sup>+</sup>
33	3	실시예 4	10.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (m, 2H)	463.4 [M+H] <sup>+</sup>
34	1	실시예 1	11.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)	508.5 [M+H] <sup>+</sup>
36	5	실시예 27	10.63 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 3.3, 11.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 1.88 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.29 (m, 4H)	506.4 [M+H] <sup>+</sup>
38	6	실시예 15	-	505.3 [M+H] <sup>+</sup>
39	6	실시예 2 & 15	-	491.4 [M+H] <sup>+</sup>
40	6	실시예 15	-	491.4 [M+H] <sup>+</sup>
41	5	실시예 27	8.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.1, 5.0 Hz, 1H), 7.78	492.4 [M+H] <sup>+</sup>

[0782]

			(dd, J = 1.0, 3.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 3.8, 4.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 3.3, 11.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.33 (m, 4H)	
42	1	실시예 1	-	491.4 [M+H] <sup>+</sup>
45	6	실시예 2 & 15	10.48 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.08, 1.53, 1.88 (3m, 9H)	504.5 [M+H] <sup>+</sup>
46	1	실시예 1	11.36 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)	490.5 [M+H] <sup>+</sup>
51	6	실시예 15	11.34 (br, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.94 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.97 (m, 5H), 1.30 (m, 5H)	459.5 [M+H] <sup>+</sup>
52	6	실시예 15	-	476.5 [M+H] <sup>+</sup>
53	6	실시예 15	-	477.5 [M+H] <sup>+</sup>
54	6	실시예 2 & 15	-	478.5 [M+H] <sup>+</sup>
55	6	실시예 15	-	458.5 [M+H] <sup>+</sup>
56	1	실시예 1	8.38 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.5, 9.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.27 (m, 4H), 4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)	494.2 [M+H] <sup>+</sup>
57	3	실시예 2 & 4	-	443.4 [M+H] <sup>+</sup>
58	3	실시예 2 & 4	-	455.4 [M+H] <sup>+</sup>
59	3	실시예 2 & 4	-	437.4 [M+H] <sup>+</sup>
60	1	실시예 1	11.34 (br, 1H), 8.35 (2s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.61 (2s, 1H), 7.46 (2d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.73 (2s, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.92 (2s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.54 (m, 2H)	476.4 [M+H] <sup>+</sup>
61	6	실시예 15	-	492.5 [M+H] <sup>+</sup>

[0783]

64	3	실시예 4	10.75 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.54 (s, 2H)	489.5 [M+H] <sup>+</sup>
65	3	실시예 4	10.89 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.67 (m, 2H)	473.5 [M+H] <sup>+</sup>
66	3	실시예 4	11.27 (br, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.74 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.68 (m, 2H)	474.5 [M+H] <sup>+</sup>
67	6	실시예 63	10.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.25-1.45 (m, 5H)	557.6 [M+H] <sup>+</sup>
68	6	실시예 63	10.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.25-1.45 (m, 5H)	548.6 [M+H] <sup>+</sup>
69	6	실시예 63	10.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.81 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.22 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 4.9, 10.9, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.25-1.45 (m, 7H)	604.7 [M+H] <sup>+</sup>
70	6	실시예 63	10.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.22-1.45 (m, 11H)	532.6 [M+H] <sup>+</sup>

[0784]



71	6	실시예 63	10.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.25-1.45 (m, 5H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	532.6 [M+H] <sup>+</sup>
73	3	실시예 4	10.78 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.45-3.65 (m, 5H)	500.5 [M+H] <sup>+</sup>
74	3	실시예 2 & 4	-	475.5 [M+H] <sup>+</sup>
75	6	실시예 63	-	547.6 [M+H] <sup>+</sup>
77	3	실시예 4	10.73 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 6.83 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 1.7, 2.9 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.41 (m, 1H)	487.4 [M+H] <sup>+</sup>
78	5	실시예 27 & 35 & 48	10.66 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 4H), 4.46 (dd, J = 2.5, 11.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 2.7, 11.2 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.29 (m, 4H)	491.2 [M+H] <sup>+</sup>
79	6	실시예 63	-	548.6 [M+H] <sup>+</sup>
80	3	실시예 2 & 4	-	460.5 [M+H] <sup>+</sup>
81	3	실시예 2 & 4	-	459.5 [M+H] <sup>+</sup>
82	5	실시예 27	10.65 (br, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 2.7, 9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 1.30 (m, 5H)	505.5 [M+H] <sup>+</sup>

[0785]

[0786]

[0787]

항미생물활성 검증

화합물의 항박테리아 활성은 최소 저해 농도 (MIC) 방법으로 결정되었다. 뉴모코코시 (pneumococci) 및 해모필루스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*) 를 제외한 모든 박테리아에 대한 MIC 는 CLSI 가이드라인 (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 5<sup>th</sup> ed.; 승인된 표준 M7-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.) 에 따라, 하기 변형을 가한 조심스럽게 조정된 Mueller-Hinton 브로쓰 (CAMHB; BBL) 를 이용한 브로쓰 미세회석으로 획득했다: (i) 뉴모코코시 (pneumococci) CAMHB 에 대해서는 5% (v/v) 말 혈청 보충; (ii) 해모필루스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*) CAMHB 에 대해서는 5% (v/v) Fildes 풍부화 (BBL) (Pankuch, G. A., Hoellman, D. B., Lin, G., Bajaksouzian, S., Jacobs, M. R., and Appelbaum, P. C. 1998. Activity of HMR 3647 compared to those of five agents against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* by MIC determination and time-kill assay. Antimicrob. Agents Chemother. 42:3032-3034). 미세적가 플레이트를 주변 공기 중 35°C 에서 20 내지 24h 인큐베이션한 후, 확대경을 끼운 조명설치된 미세적가 플레이트 검독기 (MIC 2000; Cooke Laboratory Products, Alexandria, Va) 를 이용해 관찰했다. 본 발명의 화합물은 일부 아시네토박터 바우만니 (*Acinetobacter baumannii*), 엔테로코코스 파에칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 엔테로코코스 파에시움 (*Enterococcus faecium*), 에세리키아 콜라이 (*Escherichia coli*), 해모필루스 인플루엔자에 (*Haemophilus influenzae*), 클레브시엘라 뉴모니아 (*Klebsiella pneumoniae*), 슈도모나스 아에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 스태필로코코스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 스태필로코코스 에피데르미디스 (*Staphylococcus epidermidis*), 스트렙토코코스 피오게네스 (*Streptococcus pyogenes*); 엔테로박터 아에로게네스 (*Enterobacter aerogenes*); 엔테로박터 클로아카에 (*Enterobacter cloacae*) 및 스트렙토코코스 뉴모니아

(*Streptococcus pneumoniae*) 를 포함하는 몇가지 박테리아 균주에 대해 시험했다. 스타필로코코스 에피데르미디스 (*Staphylococcus epidermidis*) ATCC14990 에 대한 실시예 25 및 56 및 스트렙토코코스 뉴모니에 (*Streptococcus pneumoniae*) ATCC4961 에 대한 실시예 20, 49, 51, 56, 58, 60, 66 및 76 을 제외하고는, 모든 예시된 화합물들은 스타필로코코스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) ATCC29213, 스타필로코코스 에피데르미디스 (*Staphylococcus epidermidis*) ATCC14990 및 스트렙토코코스 뉴모니에 (*Streptococcus pneumoniae*) ATCC49619 에 대해 8 mg/L 이하의 MIC 값을 갖는다. 실시예 1 내지 6, 11, 17, 18, 27, 28, 35, 36, 39, 45, 46, 54 및 64 는 에세리키아 콜라이 (*Escherichia coli*) ATCC2592 에 대해 8 mg/L 이하의 MIC 값을 나타냈다.

**【심사관 직권보정사항】**

**【직권보정 1】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 21

**【변경전】**

식 중, L1는 니트로이고,

**【변경후】**

식 중, L1이 니트로인 경우,