



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0079137  
(43) 공개일자 2023년06월05일

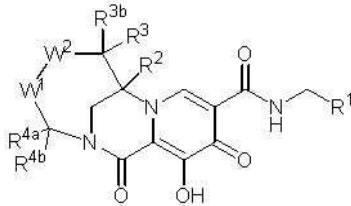
- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 471/18 (2006.01) A61K 31/4995 (2006.01)<br/>A61P 31/18 (2006.01) C07D 491/22 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 471/18 (2013.01)<br/>A61K 31/4995 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7014237<br/>(22) 출원일자(국제) 2021년09월29일<br/>심사청구일자 2023년04월26일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년04월26일<br/>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/052683<br/>(87) 국제공개번호 WO 2022/072520<br/>국제공개일자 2022년04월07일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>63/085,704 2020년09월30일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드<br/>미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333</p> <p>(72) 발명자<br/>추, 향<br/>미국 94403 캘리포니아 샌마테오 로스 프라도스 스트리트 3330<br/>귀, 홍안<br/>미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 이상남</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 106 항

(54) 발명의 명칭 가교된 트리사이클릭 카르바모일피리돈 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염 치료 또는 예방에 사용되기 위한 화합물이 개시된다. 상기 화합물은 이의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함해서 하기 화학식 (I)을 갖는다:



개시된 화합물뿐 아니라 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 및 사용과 관련된 방법도 또한 개시된다.

(52) CPC특허분류

*A61P 31/18* (2018.01)

*C07D 491/22* (2013.01)

(72) 발명자

**지양, 란**

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드  
드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티  
드 내

**리, 지아야오**

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드  
드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티  
드 내

**린, 데이비드 더블유.**

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드  
드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티  
드 내

**편, 형-중**

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드  
드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티  
드 내

**우, 치아오인**

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드  
드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티  
드 내

**양, 홍**

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드  
드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티  
드 내

**자들릭, 아담 디.**

미국 94114 캘리포니아 샌프란시스코 19번 스트리  
트 4069 유닛 에이

**장, 제니퍼 알.**

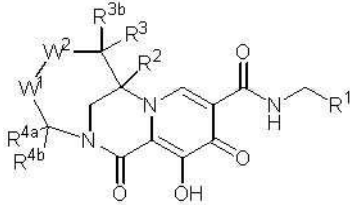
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드  
드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티  
드 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 I

상기 식에서,

$R^1$ 은  $C_{6-10}$ 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고,  $C_{6-10}$ 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴은 1 내지 4개의  $R^{A1}$ 로 선택적으로 치환되고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬  $-O-C_{1-4}$ 알킬이고;

$R^2$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬이고;

$R^3$ 은 할로 또는  $-OR^{3a}$ 이고,  $R^{3a}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이거나; 또는

$R^{3a}$  및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

$R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이고;

$R^{4a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고;

$R^{4b}$ 는 H, 할로,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고;

$W^1$ 은 결합 또는  $-CR^{5a}R^{5b}-$ 이고;

$R^{5a}$  및  $R^{5b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이거나; 또는

$R^{5a}$  및  $R^{3a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{5b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이고;

$W^2$ 는  $-CR^{6a}R^{6b}-$  또는  $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ 이고;

$R^{6a}$  및  $R^{6b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이거나; 또는

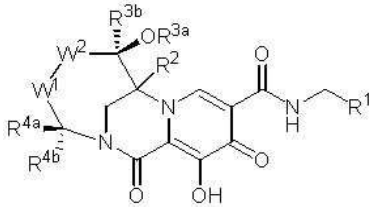
$R^{6a}$  및  $R^{3a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{6b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이고;

$R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이거나; 또는

$R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1 내지 4개의  $R^{A2}$ 로 선택적으로 치환된  $C_{5-10}$ 아릴을 형성하고, 각각의  $R^{A2}$ 는 독립적으로 할로, 시아노, 또는  $C_{1-4}$ 알킬임.

### 청구항 2

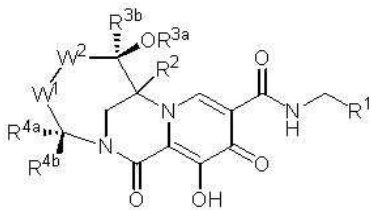
제1항에 있어서, 화학식 Ia를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 Ia.

### 청구항 3

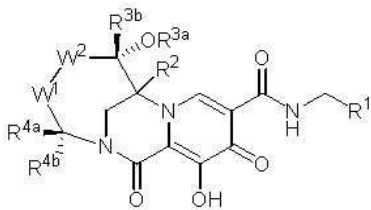
제1항에 있어서, 화학식 Ib를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 Ib.

### 청구항 4

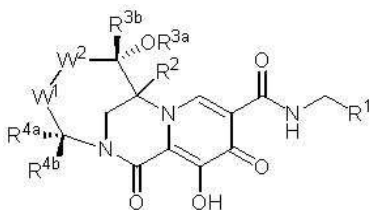
제1항에 있어서, 화학식 Ic를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 Ic.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 Id를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 Id.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 페닐, 피리딜, 피리다진, 피라진, 또는 피리미딘이고, 페닐, 피리딜, 피리다진, 피라진, 또는 피리미딘은 1개, 2개, 3개 또는 4개의  $R^{A1}$ 로 선택적으로 치환되고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 페닐 또는 피리딜이고, 페닐 또는 피리딜은 1개, 2개, 3개 또는 4개의  $R^{A1}$ 로 선택적으로 치환되고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 페닐 또는 피리딜이고, 페닐 또는 피리딜은 1개, 2개, 3개 또는 4개의  $R^{A1}$ 로 치환되고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 할로젠인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 페닐 또는 피리딜이고, 페닐 또는 피리딜은 2개 또는 3개의  $R^{A1}$ 로 치환되고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 클로로 및 플루오로로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 10**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 피리딜이고, 피리딜은 1개, 2개, 3개, 또는 4개의  $R^{A1}$ 로 선택적으로 치환되고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 피리딜이고, 피리딜은 1개, 2개, 3개 또는 4개의  $R^{A1}$ 로 치환되고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 할로젠인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 피리딜이고, 피리딜은 2개 또는 3개의  $R^{A1}$ 로 치환되고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 클로로 및 플루오로로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 13**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 1개, 2개, 3개 또는 4개의  $R^{A1}$ 로 선택적으로 치환된 페닐이고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 할로,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-O-C_{1-4}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 14**

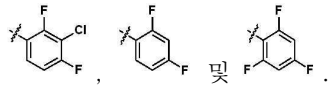
제1항 내지 제7항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 1개, 2개, 3개 또는 4개의  $R^{A1}$ 로 치환된 페닐이고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 할로젠인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 15**

제1항 내지 제7항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 2개 또는 3개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 페닐이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 클로로 및 플루오로로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

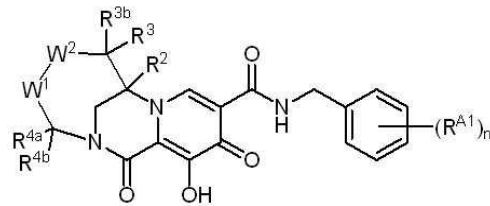
**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 II;

상기 식에서, n은 2, 3, 또는 4이고; 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-O-C<sub>1-4</sub>알킬임.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 클로로 또는 플루오로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 22**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 23**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 24**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 할로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 클로로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 27**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은  $OR^{3a}$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 29**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 30**

제1항 내지 제27항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{4a}$ 는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{4b}$ 는 H,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-3}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{4b}$ 는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{3a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이고;

$R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O$ - $C_{1-4}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 34**

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 35**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$ 는 메틸 또는 에틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 37**

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$ 는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 38**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 39**

제1항 내지 제32항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 40**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 41**

제1항 내지 제32항 및 제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 42**

제1항 내지 제32항, 제38항, 및 제39항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 43**

제1항 내지 제32항, 제38항, 제39항 및 제42항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 44**

제1항 내지 제32항, 제38항 및 제39항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.



**청구항 45**

제1항 내지 제32항, 제38항, 제39항, 및 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 46**

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 47**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-6}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 48**

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-3}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 49**

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 50**

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{3b}$ 는 H인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 51**

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,  $W^1$ 은 결합인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 52**

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,  $W^1$ 은  $-CR^{5a}R^{5b}$ -인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 53**

제1항 내지 제41항 및 제44항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이고,  $R^{5b}$ 는 H 또는 할로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 54**

제1항 내지 제41항 및 제44항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{5a}$ 는 H 또는 할로이고,  $R^{5b}$ 는 H 또는 할로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 55**

제1항 내지 제41항 및 제44항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이고,  $R^{5b}$ 는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 56**

제1항 내지 제41항 및 제44항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{5a}$ 는 H이고,  $R^{5b}$ 는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 57**

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,  $W^2$ 는  $-CR^{6a}R^{6b}-$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 58**

제1항 내지 제43항 및 제46항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{6a}$ 는 H이고,  $R^{6b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 59**

제1항 내지 제43항 및 제46항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{6a}$ 는 H이고,  $R^{6b}$ 는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 60**

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,  $W^2$ 는  $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 61**

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $C_{1-6}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 62**

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{7a}$ 는 H이고,  $R^{7b}$ 는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 63**

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 내지 4개의  $R^{A2}$ 로 선택적으로 치환된  $C_{5-10}$ 아릴을 형성하고, 각각의  $R^{A2}$ 는 독립적으로 할로, 시아노, 또는  $C_{1-4}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 64**

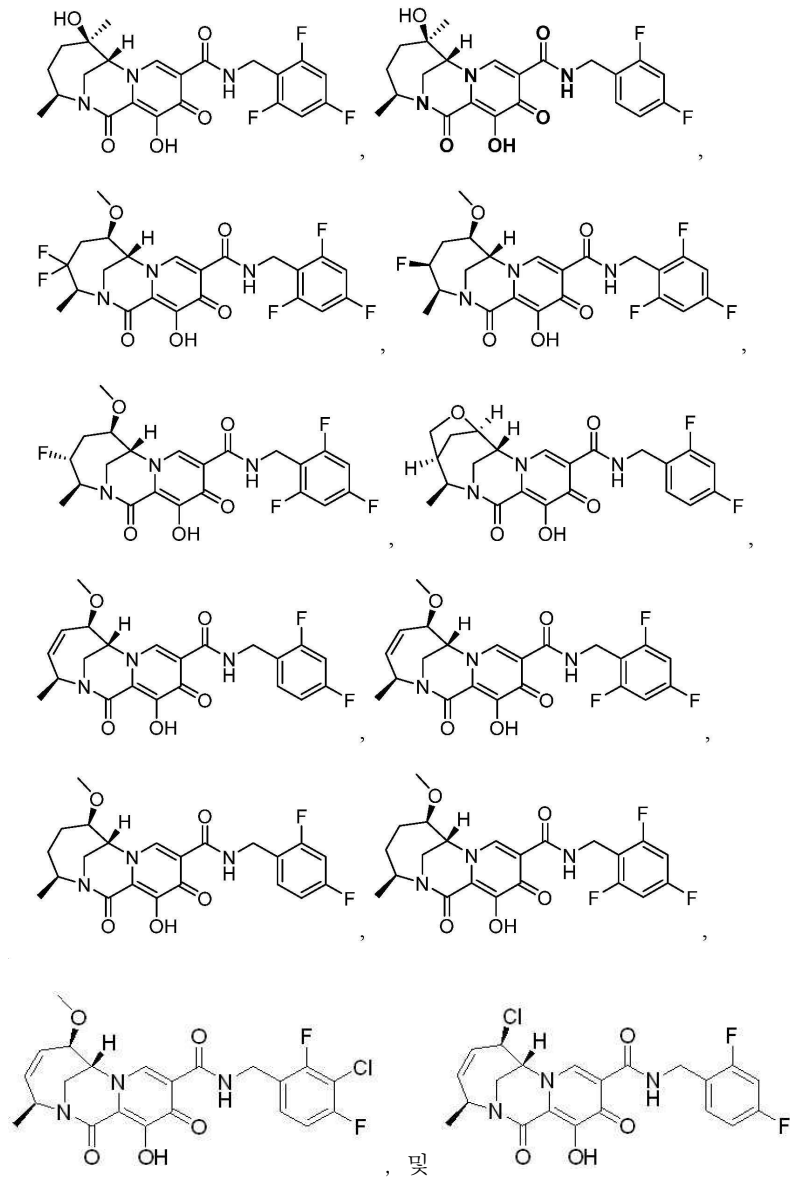
제1항 내지 제60항 및 제63항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 내지 4개의  $R^{A2}$ 로 선택적으로 치환된 융합된 페닐을 형성하고, 각각의  $R^{A4}$ 는 독립적으로 할로, 시아노, 또는  $C_{1-4}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 65**

제1항 내지 제60항, 제63항, 및 제64항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 비치환된 융합된 페닐을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

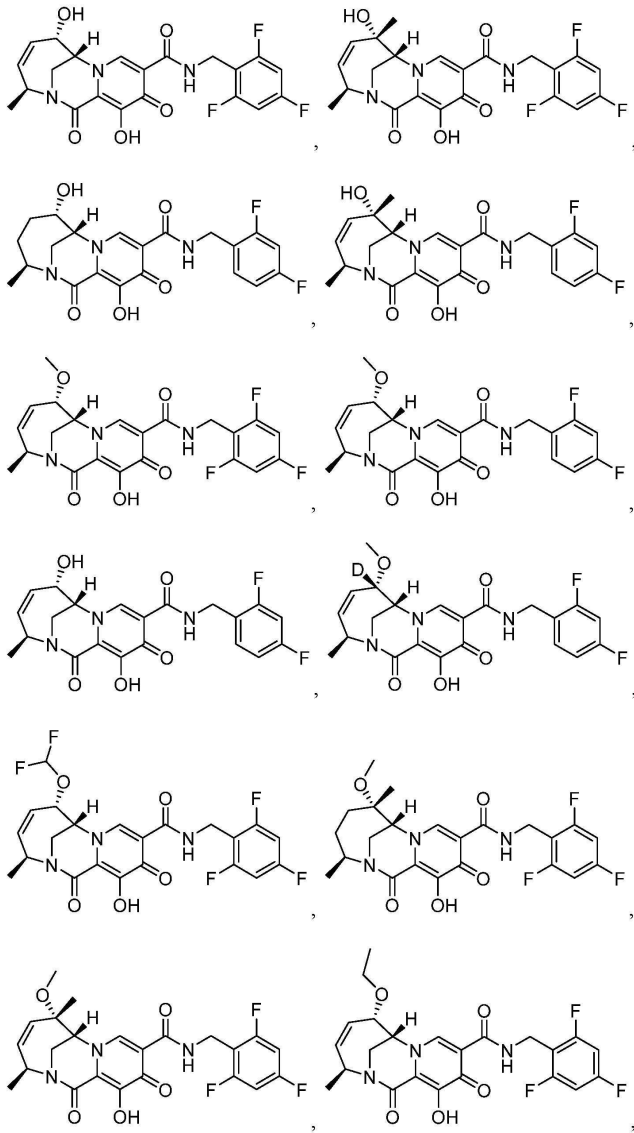
청구항 66

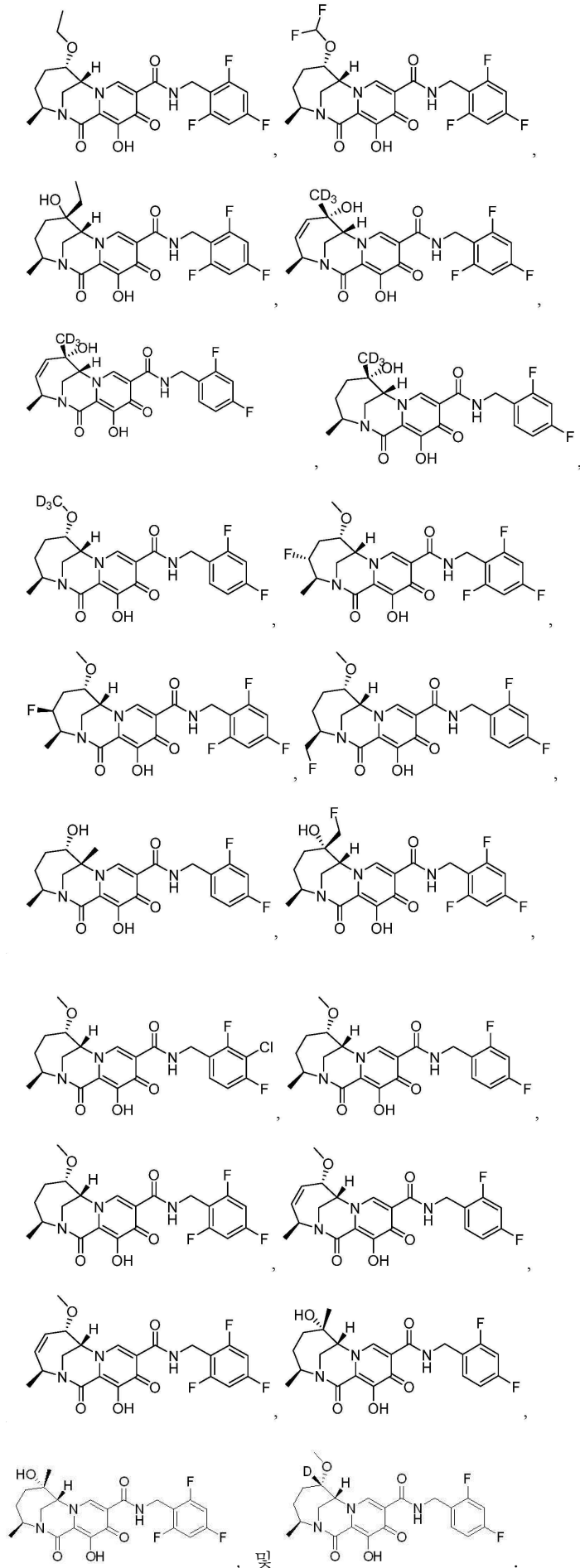
하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 67

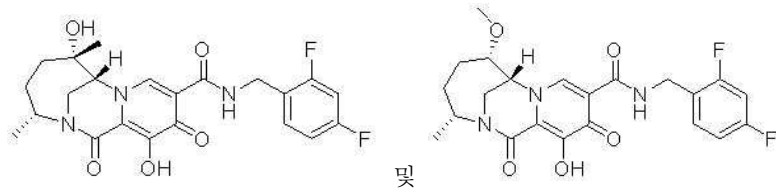
하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:





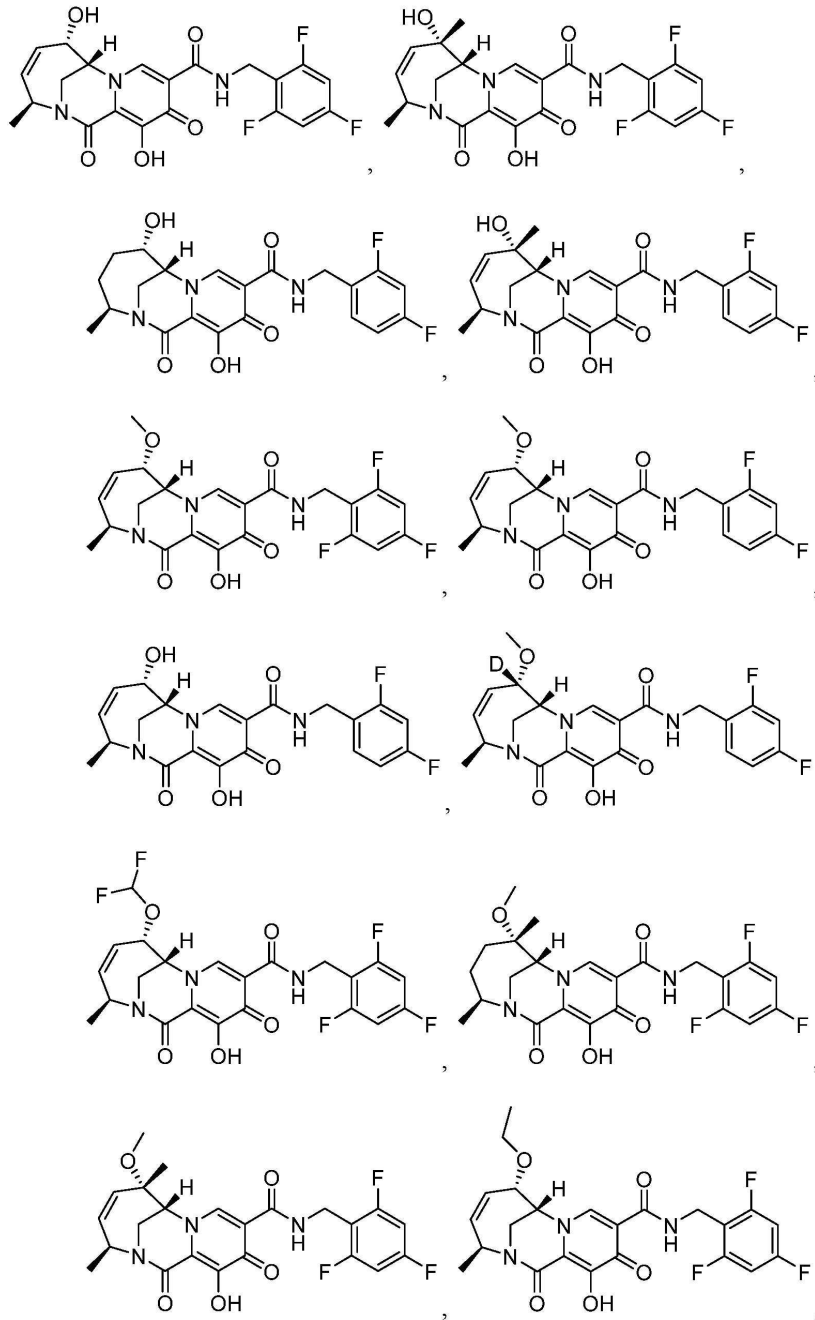
청구항 68

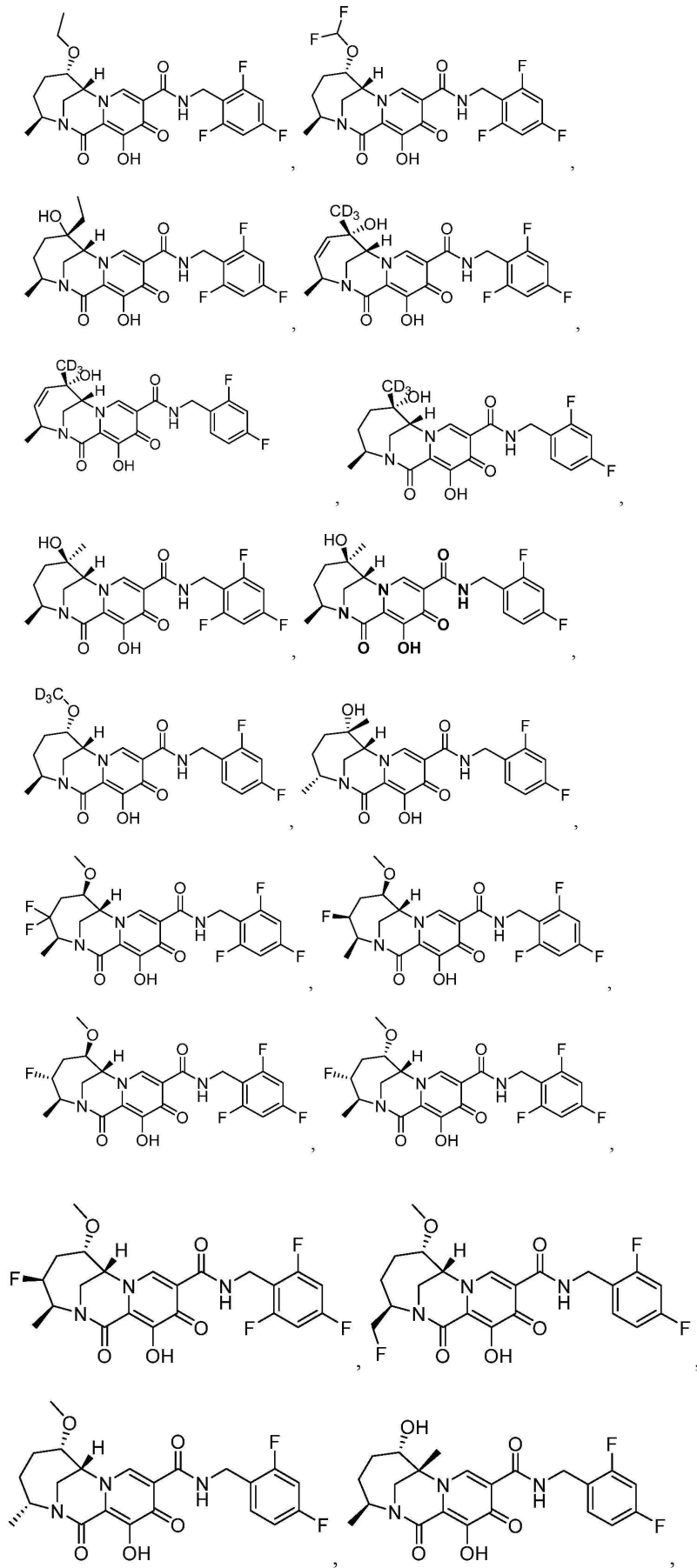
하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

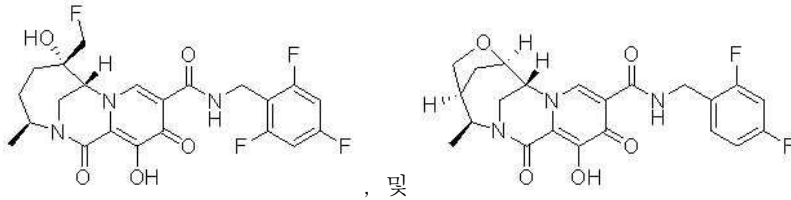


청구항 69

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

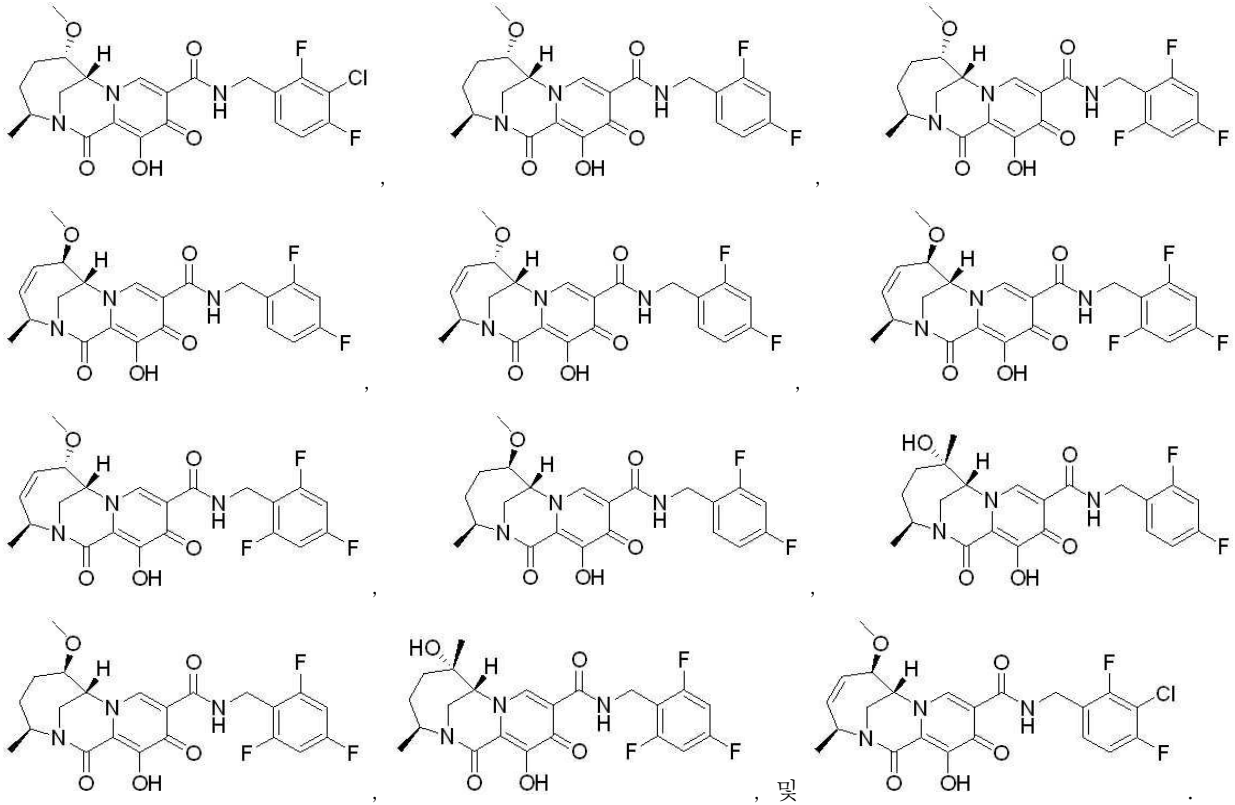






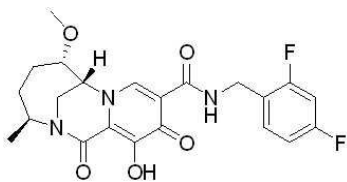
**청구항 70**

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



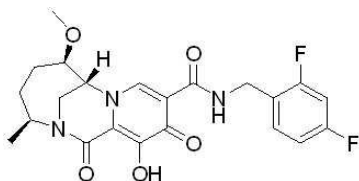
**청구항 71**

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



**청구항 72**

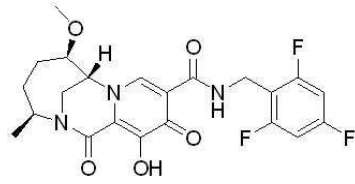
하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



**청구항 73**

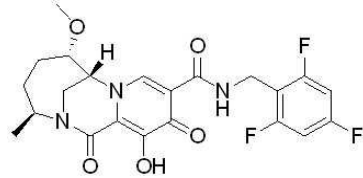


하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



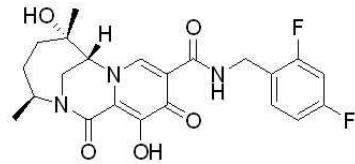
**청구항 74**

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



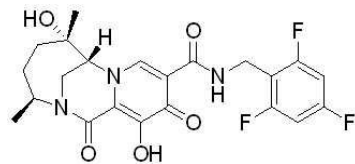
**청구항 75**

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



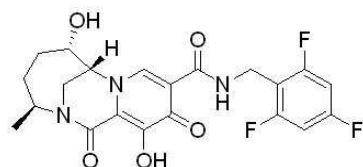
**청구항 76**

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



**청구항 77**

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



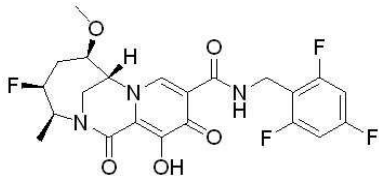
**청구항 78**

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



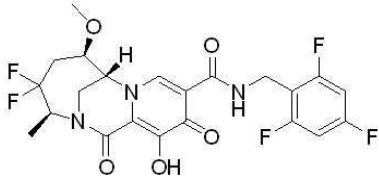
**청구항 79**

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



**청구항 80**

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



**청구항 81**

약제학적 조성물로서, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 82**

제81항에 있어서, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 83**

제82항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 항-HIV 제제인, 약제학적 조성물.

**청구항 84**

제82항 또는 제83항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드(non-nucleoside) 또는 비뉴클레오티드(non-nucleotide) 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 캡시드 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 잠복 리버싱제(latency reversing agent), 캡시드 중합 억제제, 성숙 억제제, HIV bNAb, TLR7 효능제, 약동학적 증진제, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 조합인, 약제학적 조성물.

**청구항 85**

제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 아바카비르, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 디소프록실, N-((S)-1-(3-(4-클로로-3-(메틸설포나미도)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[3,4]사이클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세타미드, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

**청구항 86**

제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 또는 비경구 투여용인 약제학적 조성물.

**청구항 87**

키트로서, 제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 사용 설명서를 포함하는, 키트.

**청구항 88**

제87항에 있어서, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제 또는 치료제들을 추가로 포함하는, 키트.

**청구항 89**

제88항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 항-HIV 제제인, 키트.

**청구항 90**

제88항 또는 제89항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 억제제, HIV 캡시드 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 잠복 리버싱제, 캡시드 중합 억제제, HIV bNAb, TLR7 효능제, 약동학적 증진제, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 조합인, 키트.

**청구항 91**

제88항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 아바카비르, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 디소프록실, N-((S)-1-(3-(4-클로로-3-(메틸설포아미도)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3b,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[3,4]사이클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세타미드, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 키트.

**청구항 92**

HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제81항 내지 제86항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 93**

제92항에 있어서, 치료학적 유효량의 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제를 인간에게 투여하는 단계로 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 94**

제93항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 항-HIV 제제인, 방법.

**청구항 95**

제93항 또는 제94항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오타이드 또는 비뉴클레오타이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 억제제, HIV 캡시드 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 잠복 리버싱제, 캡시드 중합 억제제, HIV bNAb, TLR7 효능제, 약동학적 증진제, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 조합인, 방법.

**청구항 96**

제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 아바카비르, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 디소프록실, 레나카파비르, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

**청구항 97**

제92항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 경구, 정맥내, 피하 또는 근육내인, 방법.

**청구항 98**

HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하기 위한 제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제81항 내지 제86항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

**청구항 99**

의학 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

염, 또는 제81항 내지 제86항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물.

**청구항 100**

HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제81항 내지 제86항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물.

**청구항 101**

제100항에 있어서, 치료적 유효량의 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제와 함께 사용되는 화합물.

**청구항 102**

제101항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 항-HIV 제제인, 화합물.

**청구항 103**

제101항 또는 제102항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 캡시드 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 잠복 리버싱제, 캡시드 중합 억제제, HIV bNAb, TLR7 효능제, 약동학적 증진제, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 조합인, 화합물.

**청구항 104**

제101항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 치료제 또는 치료제들은 아바카비르, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 디소프록실, 레나카파비르, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

**청구항 105**

제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 경구, 정맥내, 피하 또는 근육내 투여용인, 화합물.

**청구항 106**

HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제81항 내지 제86항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 교차 참조

[0002] 본 출원은 2020년 9월 30일자로 출원된 미국 가출원 제63/085,704호에 대한 우선권을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 전체적으로 본원에 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 특정 가교된 트리사이클릭 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 상기 화합물 및 약제학적 조성물을 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 인간 면역결핍 바이러스 감염 및 관련된 질환은 전세계적으로 주요 공중 보건 문제이다. 인간 면역결핍 바이러스는 역전사효소, 프로테아제, 및 인테그라제인 바이러스 복제에 필요한 3개의 효소를 암호화한다. 역전사효소 및 프로테아제를 표적화하는 약물이 널리 사용되고 유효성을 나타냈지만, 특히 조합되어 사용될 때, 독성 및 저항 균주의 발생은 이의 유용성을 제한할 수 있다(문헌[Palella, et al. N. Engl. J Med. (1998) 338:853-860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995--1001]). 따라서, HIV의 복제를 억제하는 새로운 제제의 필요성이 있다.

[0006] 안티레트로바이러스 치료의 목표는 HIV 감염된 환자에서 바이러스 억제를 달성하는 것이다. 미국 보건 및 인적

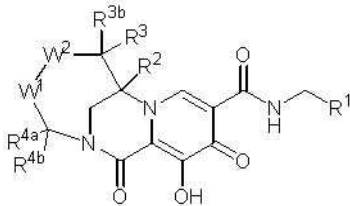
서비스부에서 발행하는 현재 치료 지침은 바이러스 억제의 달성이 병용요법, 즉 적어도 2종 이상의 약물 종류로부터의 몇몇 약물의 사용을 요한다는 것을 제공한다(Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>에서 이용 가능. 2020년 2월 20일에 접근됨). 게다가, 환자가 다른 의학 병태에 대한 치료를 요할 때 HIV 감염된 환자의 치료에 관한 결정은 복잡하다. 표준 관리가 HIV를 억제하기 위해서뿐만 아니라 환자가 경험할 수 있는 다른 병태를 치료하기 위한 다수의 상이한 약물의 사용을 요하므로, 약물 상호작용에 대한 가능성은 약물 요법의 선택을 위한 기준이다. 그러므로, 약물 상호작용에 대한 가능성이 감소된 안티레트로바이러스 치료에 대한 필요성이 있다.

[0007] 게다가, HIV 바이러스는 감염된 대상체를 돌연변이시키는 것으로 공지되어 있다(문헌[Tang, *et al.* *Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25]). HIV 바이러스가 돌연변이하는 성향 때문에, 일련의 알려진 HIV 변이체에 효과적인 항-HIV 약물에 대한 필요가 있다(문헌[Hurt, *et al.* *HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431]).

[0008] 특정 환자, 예를 들어 건강 관리에 어렵거나 제한된 접근을 갖는 환자에 대해, 매일의 경구 치료 또는 예방학적 요법의 고수는 도전일 수 있다. 양호한 약제학적 특성(예를 들어, 개선된 효력, 장기-작용 약동학, 낮은 용해도, 낮은 클리어런스(clearance), 및/또는 다른 특성)을 제공하는 약물이 덜 빈번한 투여로 수정 가능하고, 더 양호한 환자 순응도를 제공한다. 이러한 개선은 결국 약물 노출을 최적화하고 약물 저항의 출현을 제한할 수 있다.

**발명의 내용**

[0009] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



- [0010]
- [0011] 화학식 I
- [0012] 상기 식에서,
- [0013] R<sup>1</sup>은 C<sub>6-10</sub>아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, C<sub>6-10</sub>아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환되고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-O-C<sub>1-4</sub>알킬이고;
- [0014] R<sup>2</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;
- [0015] R<sup>3</sup>은 할로 또는 -OR<sup>3a</sup>이고, R<sup>3a</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub>알킬, -C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -C<sub>3-6</sub>사이클로알킬이거나; 또는
- [0016] R<sup>3a</sup> 및, R<sup>2</sup>, R<sup>5a</sup> 및 R<sup>6a</sup> 중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;
- [0017] R<sup>3b</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub>알킬, -C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -C<sub>1-4</sub>알킬렌-O-C<sub>1-4</sub>알킬이고;
- [0018] R<sup>4a</sup>는 -C<sub>1-6</sub>알킬 또는 -C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;
- [0019] R<sup>4b</sup>는 H, 할로, -C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 -C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;
- [0020] W<sup>1</sup>은 결합 또는 -CR<sup>5a</sup>R<sup>5b-</sup>이고;

- [0021]  $R^{5a}$  및  $R^{5b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이거나; 또는
- [0022]  $R^{5a}$  및  $R^{3a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{5b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이고;
- [0023]  $W^2$ 는  $-CR^{6a}R^{6b-}$  또는  $-CR^{7a}=CR^{7b-}$ 이고;
- [0024]  $R^{6a}$  및  $R^{6b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이거나; 또는
- [0025]  $R^{6a}$  및  $R^{3a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{6b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이고;
- [0026]  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이거나; 또는
- [0027]  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1 내지 4개의  $R^{A2}$ 로 선택적으로 치환된  $C_{5-10}$ 아릴을 형성하고, 각각의  $R^{A2}$ 는 독립적으로 할로, 시아노, 또는  $C_{1-4}$ 알킬임.
- [0028] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 사용 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0030] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 의학 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 HIV 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0034] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] 하기 설명에서, 본원에 개시된 다양한 실시형태를 완전히 이해하도록 특정한 구체적 세부사항이 제시된다. 그러나, 당업자는 본원에 개시된 실시형태가 이러한 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 본 개시내용이 청구된 특허 대상의 예시화로서 여겨져야 하고 첨부된 청구항을 예시된 특정 실시형태로 제한하도록 의도되지 않는다는 이해에 의해 몇몇 실시형태의 하기 설명이 이루어진다. 본 발명의 전반에 걸쳐 사용된 제목은 단지 편의를 위해 제공된 것이며, 어떤 식으로든 청구범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 임의의 제목 하에 예시된 실시형태는 임의의 다른 제목 하에 예시된 실시형태와 조합될 수 있다.

### [0036] I. 정의

- [0037] 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 본 개시내용 및 청구범위 전체에 걸쳐, "포함한다"라는 단어 및 그의 변화형,

예컨대 "포함하고" 및 "포함하는"은 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉 "포함하지만 이들로 제한되지는 않는"으로 해석되어야 한다.

- [0038] 본 명세서 전반에 걸쳐 "일 실시형태" 또는 "한 실시형태"에 대한 언급은 실시형태와 연결되어 기재된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 본원에 개시된 적어도 하나의 실시형태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 곳에서 어구 "일 실시형태에서" 또는 "실시형태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시형태를 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정 특징들, 구조들, 또는 특성들은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적절한 방식으로 조합될 수 있다.
- [0039] "아미노"는  $-NH_2$  라디칼을 지칭한다.
- [0040] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은  $-OH$  라디칼을 지칭한다.
- [0041] "옥소"는  $=O$  치환기를 지칭한다.
- [0042] " $C_{u-v}$ " 또는  $(C_u-C_v)$ 와 같은 접두사는 뒤따르는 기가  $u$ 개 내지  $v$ 개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다. 예를 들어, " $C_{1-6}$ 알킬"은 알킬 기가 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것을 나타낸다.
- [0043] "알킬"은 포화되고, 1개 내지 12개의 탄소 원자( $C_{1-12}$ 알킬), 특정 실시형태에서 1개 내지 8개의 탄소 원자( $C_{1-8}$ 알킬), 1개 내지 6개의 탄소 원자( $C_{1-6}$ 알킬), 1개 내지 4개의 탄소 원자( $C_{1-4}$ 알킬) 또는 1 내지 3개의 탄소 원자( $C_{1-3}$ 알킬)를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된, 탄소 및 수소 원자로 이루어진, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼, 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸(*i*/소-프로필), *n*-부틸, 1-메틸프로필(*sec*-부틸), 2-메틸프로필(*iso*-부틸), 1,1-디메틸에틸(*t*-부틸), *n*-펜틸, 헥실, 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등을 지칭한다.
- [0044] "알킬렌"은 모 알칸의 동일한 탄소 원자 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 포화된, 분지된 또는 직쇄 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알킬렌 기는 1개 내지 20개의 탄소 원자, 1개 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 통상적인 알킬렌 라디칼은 메틸렌( $-CH_2-$ ), 1,1 에틸( $-CH(CH_3)-$ ), 1,2-에틸( $-CH_2CH_2-$ ), 1,1-프로필( $-CH(CH_2CH_3)-$ ), 1,2-프로필( $-CH_2CH(CH_3)-$ ), 1,3-프로필( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), 1,4-부틸( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0045] "아릴"은 단일 고리(예를 들어, 모노사이클릭)를 갖거나 융합계를 포함한 다중 고리(예를 들어, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭)를 갖는 방향족 카르보사이클릭 기를 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 아릴은 6 내지 20개의 고리 탄소 원자(즉,  $C_{6-20}$  아릴), 6 내지 12개의 탄소 고리 원자(즉,  $C_{6-12}$  아릴), 또는 6 내지 10개의 탄소 고리 원자(즉,  $C_{6-10}$  아릴)를 갖는다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 플루오레닐 및 안트릴을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 그러나, 아릴은 어떤 식으로든 하기 정의된 헤테로아릴을 포함하거나 겹치지 않는다.
- [0046] "시아노"는 카르보니트릴기( $-CN$ )를 지칭한다.
- [0047] "사이클로알킬"은 단일 고리를 갖거나 융합된, 가교된 및 스피로 고리계를 포함한 다수의 고리를 갖는 포화 또는 부분 포화 사이클릭 알킬기를 나타낸다. 용어 "사이클로알킬"은 사이클로알케닐기(즉, 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 사이클릭기)를 포함한다. 본원에서 사용된 사이클로알킬은 3 내지 20개의 고리 탄소 원자(즉,  $C_{3-20}$  사이클로알킬), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자(즉,  $C_{3-12}$  사이클로알킬), 3 내지 10개의 고리 탄소 원자(즉,  $C_{3-10}$  사이클로알킬), 3 내지 8개의 고리 탄소 원자(즉,  $C_{3-8}$  사이클로알킬), 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자(즉,  $C_{3-6}$  사이클로알킬)를 갖는다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.
- [0048] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오드를 지칭한다.
- [0049] "할로알킬"은 상기 정의된 것과 같은 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 것과 같은 알킬 기, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다.
- [0050] "헤테로아릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 단일



고리, 다수의 고리 또는 다수의 융합 고리를 갖는 방향족 기를 지칭한다. 본원에 사용된 것과 같이, 헤테로아릴은 5개 내지 20개의 고리 원자(5원 내지 20원 헤테로방향족 고리), 5개 내지 12개의 고리 원자(5원 내지 12원 헤테로방향족 고리), 5개 내지 10개의 고리 원자(5원 내지 10원 헤테로방향족 고리) 또는 5개 내지 6개의 고리 원자(5원 내지 6원 헤테로방향족 고리); 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 5개의 고리 헤테로원자, 1개 내지 4개의 고리 헤테로원자, 1개 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1개 내지 2개의 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 피리미디닐, 푸리닐, 피리디닐, 피리다지닐, 벤조티아졸릴 및 피라졸릴을 포함한다. 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같은 아릴을 포함하지 않거나 겹치지 않는다.

[0051] "헤테로사이클릭 고리"는 3개 내지 15개의 원자를 갖는 비방향족 라디칼 또는 고리를 지칭하고, 여기서 1개 내지 6개의 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 이중원자이다. 특정 실시형태에서, "헤테로사이클릭"은 3개 내지 10개의 원자를 갖고, 여기서 1개 내지 4개의 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 이중원자이거나, 3개 내지 7개의 원자를 갖고, 여기서 1개 내지 2개의 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 이중원자이다. 헤테로사이클릭에서의 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고; 질소 원자는 선택적으로 4급화될 수 있다. 본원에서 사용된 바, 헤테로사이클릭 고리는 포화 또는 부분 포화된 고리를 지칭한다. 이러한 헤테로사이클릭 고리의 예는 디옥솔라닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 상기 용어는 융합된, 가교된 및 스피로 고리계를 포함한 다수의 고리 또는 단일 고리를 갖는 기를 포함한다.

[0052] 본원에 개시된 실시형태는 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소로 표지된 모든 약제학적으로 허용 가능한 화학식 I의 화합물을 포함하도록 의도된다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 각각,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  및  $^{125}\text{I}$ 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 특정 실시형태에서, 이들 방사성표지된 화합물은 예를 들어, 작용 부위 또는 작용 모드, 또는 약리학적으로 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화성을 특성화함으로써 화합물의 유효성을 결정하거나 측정하는 것을 돕는 데 유용하다. 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 특정 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉  $^3\text{H}$ , 및 탄소-14, 즉  $^{14}\text{C}$ 는 이의 혼입 용이성 및 준비된 검출 수단의 관점에서 이 목적에 특히 유용하다.

[0053] 특정 실시형태에서, 중수소와 같은 더 무거운 동위원소, 즉  $^2\text{H}$ 에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생긴 특정 치료학적 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 생체내 반감기가 증가할 수 있거나, 필요한 투여량이 감소할 수 있다. 따라서, 상황에 따라서는 더 무거운 동위원소가 선호될 수 있다.

[0054] 양전자 방출 동위원소, 예컨대  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 동위원소 표지된 화합물은 당업자에게 공지된 기술에 의해 또는 이전에 사용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하여 이하에 제시되는 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0055] 본원에서 제공된 방법, 조성물, 키트 및 제조 물품은 탄소 원자에 부착된 1 내지 n개의 수소 원자가 중수소 원자 또는 D로 치환될 수 있는 화합물(예를 들어, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 사용하거나 포함하며, 여기서 n은 분자의 수소 원자수이다. 당업계에 알려진 바와 같이, 중수소 원자는 수소 원자의 비방사성 동위원소이다. 이러한 화합물은 대사 저항성을 증가시킬 수 있으므로, 포유동물에게 투여되는 경우에 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 반감기를 증가시키는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 해당 기술 분야에 주지된 수단에 의해, 예를 들어 하나 이상의 수소 원자가 중수소로 치환된 출발 물질을 사용하여 합성될 수 있다.

[0056] 본원에 개시된 실시형태는 또한 개시된 화합물의 생체내 대사산물을 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 대사산



물은 예를 들어, 주로 효소 과정으로 인해, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 생길 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 실시형태는 본원에 개시된 실시형태에 따른 화합물을 이의 대사 산물을 산출하기에 충분한 기간 동안 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 대사산물은 전형적으로 본원에 개시된 실시형태에 따른 방사성 표지 화합물을 검출가능한 용량으로 래트, 마우스, 기니피그, 원숭이와 같은 동물 또는 인간에게 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간을 주며, 소변, 혈액 또는 기타 생체 샘플에서 이의 변환산물을 분리하여 식별된다.

- [0057] "포유류"는 인간 및 가축 동물, 예컨대 실험실 동물 및 애완동물(예를 들어, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼), 및 비가축 동물, 예컨대 야생동물 등 둘 모두를 포함한다.
- [0058] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있고, 상세한 설명이 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 알킬"은 알킬 라디칼이 치환될 수도 있고 치환되지 않을 수도 있으며, 상세한 설명에는 치환된 알킬 라디칼 및 치환되지 않은 알킬 라디칼을 모두 포함함을 의미한다.
- [0059] "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 제한 없이 임의의 아주반트, 담체, 부형제, 유동화제, 감미료, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정화제, 등장화제, 용매, 유화제, 또는 약제학적 조성물의 약리학적 활성 성분과 조합되어 제형화되고, 제형의 다른 성분과 상용성이고, 지나친 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 또는 가축 동물에서 사용하기에 적합한 다른 약리학적 불활성 물질을 포함한다.
- [0060] 본원에 개시된 화합물의 "약제학적으로 허용 가능한 염"의 예는 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨), 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘), 암모늄 및  $NX_4^+$ (여기서, X는  $C_{1-4}$ 알킬임)로부터 유래된 염을 포함한다. 질소 원자 또는 아미노기의 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 부티르산, 장뇌산, 신남산, 시트르산, 디글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리세로인산, 포름산, 핵산산, 벤조산, 젖산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 하이드록시말레산, 말론산, 말산, 만델산, 이세티온산, 락토비온산, 니코틴산, 옥살산, 파모산, 펙틴산, 페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 피발산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 셀파닐산, 타르타르산, 운데칸산 및 석신산과 같은 유기 카복실산; 메탄설폰산, 에탄설폰산, 캄포설폰산, 메시틸렌설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산 및 2-나프탈렌설폰산과 같은 유기 설폰산; 및 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 및 셀판산과 같은 무기산의 염을 포함한다. 하이드록시기 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은  $Na^+$  및  $NX_4^+$ (여기서, X는 H 또는  $C_{1-4}$ 알킬기로부터 독립적으로 선택됨)와 같은 적절한 양이온과 결합된 상기 화합물의 음이온을 포함한다.
- [0061] 치료학적 용도를 위해, 본원에 개시된 화합물의 활성 성분의 염은 통상적으로 약제학적으로 허용 가능할 것이고, 즉 이들은 생리학적으로 허용 가능한 산 또는 염기로부터 유래된 염일 것이다. 그러나, 약제학적으로 허용 가능하지 않은 산 또는 염기의 염은 또한 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 본원에 개시된 실시형태의 다른 화합물의 제조 또는 정제에서 사용될 수 있다. 생리학적으로 허용 가능한 산 또는 염기로부터 유도되었는지 여부에 관계없이, 모든 염은 본원에 개시된 실시 형태의 범위 내에 있다.
- [0062] 금속염은 전형적으로 본원에 개시된 실시형태에 따라, 금속 수산화물을 화합물과 반응시켜 제조된다. 이렇게 하여 제조된 금속염의 예는  $Li^+$ ,  $Na^+$  및  $K^+$ 를 함유하는 염이다. 용해도가 낮은 금속염은 적절한 금속 화합물을 첨가하여 용해도가 높은 염 용액으로부터 침전될 수 있다.
- [0063] 게다가, 염기성 중심, 통상적으로 아민에 대한 특정 유기 산 및 무기 산, 예를 들어 HCl, HBr,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$  또는 유기 설폰산의 산 첨가로부터 염이 형성될 수 있다. 최종적으로, 본원의 조성물은 본원에 개시된 화합물을 이의 비이온화 및 쯔비티이온 형태로 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0064] "약제학적 조성물"은 본원에 개시된 실시형태의 화합물 및 포유동물, 예를 들어 인간으로의 생물학적으로 활성인 화합물의 전달을 위해 당해 분야에서 일반적으로 허용되는 매질의 제형을 지칭한다. 이러한 매질에는 모든 약제학적으로 허용 가능한 부형제가 포함된다.
- [0065] "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 이를 필요로 하는 환자에게 투여될 때 본원에 개시된 질환-상태, 병태 또는 장애의 치료를 가져오기에 충분한 본원에 개시된 실시형태에 따른 화합물의 양을 지칭한다. 그러한 양은 연구

자 또는 임상외에 의해 모색되는 조직 시스템 또는 환자의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내기에 충분할 것이다. 치료학적 유효량을 구성하는 본원에 개시된 실시형태에 따른 화합물의 양은 화합물 및 이의 생물학적 활성, 투여에 사용된 조성물, 투여 시간, 투여 경로, 화합물의 배설율, 치료 기간, 치료되는 질환-상태 또는 장애의 유형 및 이의 중증도, 본원에 개시된 실시형태의 화합물과 조합되거나 동시에 사용된 약물, 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이와 같은 인자에 따라 달라질 것이다. 이러한 치료학적 유효량은 그 자체의 지식, 최신 기술 및 본 개시내용과 관련하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0066] 본원에 사용된 "치료하는" 및 "치료"와 같은 용어는 HIV 감염의 하나 이상의 증상을 완화하거나 제거하기 위해 그리고/또는 환자에서 바이러스 로드를 저감하기 위해 본원에 개시된 본 실시형태에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 의미하도록 의도된다. 특정 실시형태에서, "치료하는" 및 "치료"라는 용어는 또한 바이러스에 대한 개체의 노출 후 그러나 질환의 증상의 출현 전에, 및/또는 혈액 중의 바이러스의 검출 전에, 질환의 증상의 출현을 방지하도록 그리고/또는 바이러스가 혈액 중 검출 가능한 수준에 도달하는 것을 방지하기 위한 본원에 개시된 본 실시형태에 따른 화합물 또는 조성물의 투여, 및 출생일 전 엄마 및 생애 제1일 내에 아이에 대한 투여에 의해 엄마에서 아기로 HIV의 주산기 감염을 방지하기 위한 본원에 개시된 본 실시형태에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다. "치료하는" 및 "치료"라는 용어는 또한 HIV 감염이 개체가 바이러스에 노출되면 확고해지는 것을 방지하도록 그리고/또는 바이러스가 영구적인 감염을 확립하는 것을 유지시키도록 그리고/또는 질환의 증상의 출현을 방지하기 위해 그리고/또는 바이러스가 혈액 중 검출 가능한 수준에 도달하는 것을 방지하기 위해 바이러스에 대한 개체의 노출 전(노출 전 예방 또는 PrEP라고도 칭함) 본원에 개시된 본 실시형태에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다. 용어 "치료하는" 및 "치료"는 또한 개체가 바이러스에 노출되기 전후에, 본원에 개시된 본 발명의 실시형태에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다.

[0067] 본원에 사용된 "예방하는" 및 "예방"이라는 용어는 바이러스에 대한 인간의 노출 전 또는 노출 후, 그러나 질환의 증상의 출현 전에, 및/또는 혈액 중의 바이러스의 검출 전에 본 개시내용에 따른 화합물, 조성물, 또는 약제학적으로 염의 투여를 지칭한다. 상기 용어는 또한 질환의 증상의 출현의 방지 및/또는 바이러스가 혈액에서 검출 가능한 수준에 도달하는 것을 방지하는 것을 지칭한다. 이들 용어는 노출 전 예방법(PrEP)뿐만 아니라 노출 후 예방법(PEP) 및 사건 유도(event driven) 또는 "온 디맨드(on demand)" 예방법을 모두 포함한다. 이들 용어는 또한 출생일 전 엄마 및 생애 제1일 내에 아이에게 투여하여, 엄마에서 아기로의 HIV의 주산기 감염의 예방을 지칭한다. 이들 용어는 또한 수혈을 통한 HIV의 감염의 예방을 지칭한다.

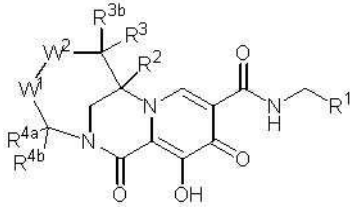
[0068] 본원에 개시된 실시형태의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하므로, 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-, 또는 아미노산의 경우 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수 있는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 다른 입체 이성질체를 형성할 수 있다. 본 개시내용은 모든 이러한 가능한 이성질체뿐만 아니라, 이의 라세미체, 스칼레믹(scalemic) 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L) 이성질체는 키랄 신포(chiral synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 크로마토그래피 및 분별 결정과 같은 방법을 사용하여 분할될 수 있다. 개별 거울상 이성질체의 제조/분리를 위한 기법은 적절한 광학적으로 순수한 전구체로부터 키랄 합성, 또는 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 포함하는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변 이성질체가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0069] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되지만, 상호교환 가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 발명은 다양한 입체 이성질체 및 이의 혼합물을 고려하며, 분자가 서로 중첩될 수 없는 거울상인 2개의 입체 이성질체를 지칭하는 "거울상 이성질체"를 포함한다. 본원에 개시된 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 이의 입체 이성질체의 형태일 수 있다.

[0070] "부분적으로 포화된"은 방향족이 아니라 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 사이클릭 기를 지칭한다.

[0071] **II. 화합물**

[0072] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0073]

[0074] 화학식 I

[0075] 상기 식에서,

[0076] R<sup>1</sup>은 C<sub>6-10</sub>아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, C<sub>6-10</sub>아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환되고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이고;

[0077] R<sup>2</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

[0078] R<sup>3</sup>은 할로 또는 -OR<sup>3a</sup>이고, R<sup>3a</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub>알킬, -C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -C<sub>3-6</sub>사이클로알킬이거나; 또는

[0079] R<sup>3a</sup> 및, R<sup>2</sup>, R<sup>5a</sup> 및 R<sup>6a</sup> 중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0080] R<sup>3b</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub>알킬, -C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -C<sub>1-4</sub>알킬렌-O-C<sub>1-4</sub>알킬이고;

[0081] R<sup>4a</sup>는 -C<sub>1-6</sub>알킬 또는 -C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

[0082] R<sup>4b</sup>는 H, 할로, -C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 -C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

[0083] W<sup>1</sup>은 결합 또는 -CR<sup>5a</sup>R<sup>5b-</sup>이고;

[0084] R<sup>5a</sup> 및 R<sup>5b</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 할로이거나; 또는

[0085] R<sup>5a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R<sup>5b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 할로이고;

[0086] W<sup>2</sup>는 -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b-</sup> 또는 -CR<sup>7a</sup>=CR<sup>7b-</sup>이고;

[0087] R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬렌-O-C<sub>1-4</sub>알킬이거나; 또는

[0088] R<sup>6a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬렌-O-C<sub>1-4</sub>알킬이고;

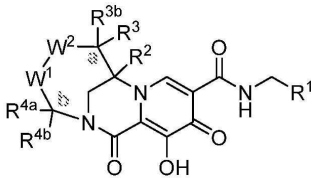
[0089] R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이거나; 또는

[0090] R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 1 내지 4개의 R<sup>A2</sup>로 선택적으로 치환된 C<sub>5-10</sub>아릴을 형성하고, 각각의 R<sup>A2</sup>는 독립적으로 할로, 시아노, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬임.

[0091] 양호한 안정성, 즉 물리적, 화학적 안정성 및/또는 대사 안정성을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 발견하는 것이 바람직하다. 화합물의 전체 안정성의 증가는 체내에서 순환 시간을 증가시킬 수 있다. 더 적은 분해로, 안정한 화합물은 더 낮은 용량으로 투여될 수 있고, 여전히 효능을 유지할 수 있다. 또한, 더 적은 분해로 화합물의 분해로부터의 부산물에 대한 우려가 더 적다. 약물의 더 높은 안정성은 더 많은 약물이 대사되지 않고서 표적 세포에 이용가능함을 의미한다.

[0092] 개선된 약동학적 및/또는 약력학적 프로파일 및 긴 반감기를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 발견하는 것이 추가로 바람직하다. 약물은 중간 정도의 또는 낮은 클리어런스 및 긴 반감기를 갖는 것이 유리하며, 그 이유는 이것이 양호한 생체이용률 및 높은 전신 노출로 이어질 수 있기 때문이다. 화합물의 클리어런스의 감소 및/또는 반감기 시간의 증가는 효능에 필요한 일일 용량을 감소시킬 수 있고, 따라서 더 양호한 효능 및 안전성 프로파일을 제공할 수 있다. 따라서, 개선된 약동학적 및/또는 약력학적 프로파일 및 긴 반감기는 더 양호한 환자 순응도를 제공할 수 있다.

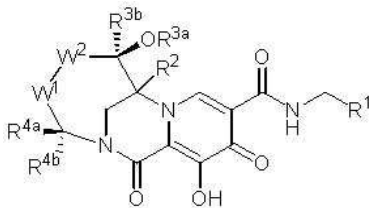
[0093] 하기에 나타낸 바와 같이, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물은 (i) "a" 위치에서 적어도 하나의 산소 결합 또는 할로젠 치환(R<sup>3</sup>은 할로 또는 -OR<sup>3a</sup>임) 및 (ii) "b" 위치에서 적어도 하나의 알킬 또는 할로알킬 치환기(R<sup>4a</sup>는 -C<sub>1-6</sub>알킬 또는 -C<sub>1-4</sub>할로알킬임)를 특징으로 한다:



[0094]

[0095] 유리하게는, 본원에 제공된 화학식 I의 특정 화합물은 개선된 특징, 예를 들어 (i) "a" 위치에서 적어도 하나의 산소 결합 또는 할로젠 치환 및 (ii) "b" 위치에서 적어도 하나의 알킬 또는 할로알킬 치환기가 결합된 구조적으로 관련된 화합물과 비교시 개선된 안정성을 보인다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물은 (i) "a" 위치에서 적어도 하나의 산소 결합 또는 할로젠 치환 및 (ii) "b" 위치에서 적어도 하나의 알킬 또는 할로알킬 치환기가 결합된 구조적으로 관련된 화합물과 비교시 개선된 대사 안정성을 보인다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물의 개선된 대사 안정성은 예를 들어 인간 간 마이크로솜 검정(HLM)에서 감소된 고유 클리어런스로부터 이들의 감소된 고유 클리어런스를 도모한다.

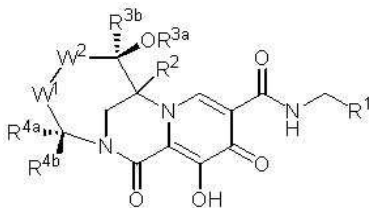
[0096] 일부 실시형태에서, 본원에서 제공된 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 화합물이다:



[0097]

[0098] 화학식 Ia.

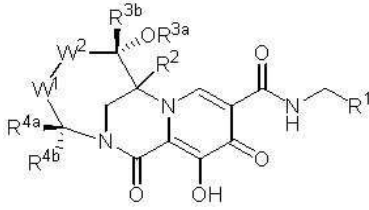
[0099] 일부 실시형태에서, 본원에서 제공된 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 화합물이다:



[0100]

[0101] 화학식 Ib.

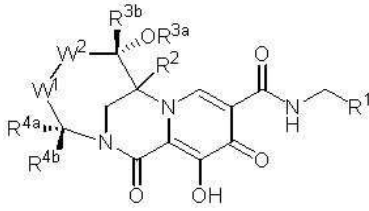
[0102] 일부 실시형태에서, 본원에서 제공된 화학식 I의 화합물은 화학식 Ic의 화합물이다:



[0103]

[0104] 화학식 Ic.

[0105] 일부 실시형태에서, 본원에서 제공된 화학식 I의 화합물은 화학식 Id의 화합물이다:



[0106]

[0107] 화학식 Id.

[0108] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, 또는 Id의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>6-10</sub>아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, C<sub>6-10</sub>아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환되고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐, 피리딜, 피리다진, 피라진 또는 피리미딘이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐, 피리딜, 피리다진, 피라진 또는 피리미딘이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐, 피리딜, 피리다진, 피라진, 또는 피리미딘이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐, 피리딜, 피리다진, 피라진, 또는 피리미딘이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐, 피리딜, 피리다진, 피라진, 또는 피리미딘이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 페닐, 피리딜, 피리다진, 피라진, 또는 피리미딘이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 2개 또는 3개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 페닐, 피리딜, 피리다진, 피라진, 또는 피리미딘이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 2개 또는 3개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 페닐, 피리딜, 피리다진, 피라진, 또는 피리미딘이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 클로로 및 플루오로로부터 선택된다.

[0109] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, 또는 Id의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 페닐 또는 피리딜이고, 페닐 또는 피리딜은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환되며, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -C<sub>1-4</sub>알킬-O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할

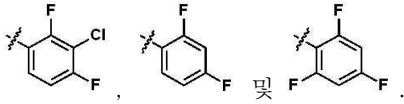


로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 2개 또는 3개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 2개 또는 3개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 클로로 및 플루오로로부터 선택된다.

[0110] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, 또는 Id의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -C<sub>1-4</sub>알킬-O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 2개 또는 3개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 2개 또는 3개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 피리딜이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 클로로 및 플루오로로부터 선택된다.

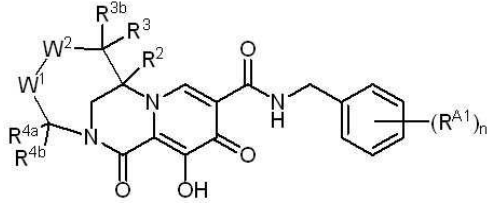
[0111] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, 또는 Id의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -C<sub>1-4</sub>알킬-O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환된 페닐이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 페닐이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 2개 또는 3개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 페닐이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 2개 또는 3개의 R<sup>A1</sup>로 치환된 페닐이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 클로로 및 플루오로로부터 선택된다.

[0112] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, 또는 Id의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0113]

[0114] 일부 실시형태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic 또는 Id의 화합물은 화학식 II의 화합물이다:



[0115]

[0116] 화학식 II;

[0117] 상기 식에서, n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-0-C<sub>1-4</sub>알킬임.

[0118] 화학식 II의 화합물의 일부 실시형태에서, n은 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2, 3, 또는 4이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 클로로 및 플루오로로부터 선택된다.

[0119] 화학식 II의 화합물의 일부 실시형태에서, n은 2 또는 3이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2 또는 3이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2 또는 3이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2 또는 3이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2 또는 3이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2 또는 3이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2 또는 3이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2 또는 3이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2 또는 3이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 2 또는 3이고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 클로로 및 플루오로로부터 선택된다.

[0120] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>는 C<sub>1-3</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>는 H이다.

[0121] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R<sup>3</sup>은 할로이다. 일부 실시형태에서, R<sup>3</sup>은 클로로이다.

[0122] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, R<sup>3</sup>





에서,  $R^{3a}$ 는 메틸이고,  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다.

[0127] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^3$ 은  $OR^{3a}$ 이고,  $R^{3a}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이고,  $R^{3b}$ 는 H이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이고,  $R^{3b}$ 는 H이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{3b}$ 는 H이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{3b}$ 는 H이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ 는 메틸 또는 에틸이고,  $R^{3b}$ 는 H이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ 는 메틸이고,  $R^{3b}$ 는 H이다.

[0128] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ , 및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O$ - $C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ , 및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ , 및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ , 및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ , 및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H이다.

[0129] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ , 및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O$ - $C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ , 및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ , 및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ , 및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$ , 및  $R^2$ ,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$  중 임의의 하나는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H이다.

[0130] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O$ - $C_{1-4}$ 알

길이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H이다.

[0131] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O$ - $C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H이다.

[0132] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물의 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O$ - $C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H이다.

[0133] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하

고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{5a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H이다.

[0134] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H이다.

[0135] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는  $-C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{3a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 4 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{3b}$ 는 H이다.

[0136] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,

$R^{4a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는 메틸이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다.

[0137] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{4b}$ 는 H, 할로,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4b}$ 는 H,  $-C_{1-3}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4b}$ 는 H 또는  $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4b}$ 는 H이다.

[0138] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H, 할로,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H 또는  $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H이다.

[0139] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H, 할로,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H,  $-C_{1-3}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H 또는  $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H이다.

[0140] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는 메틸이고,  $R^{4b}$ 는 H, 할로,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는 메틸이고,  $R^{4b}$ 는 H,  $-C_{1-3}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는 메틸이고,  $R^{4b}$ 는 H 또는  $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는 메틸이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는 메틸이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는 메틸이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는 메틸이고,  $R^{4b}$ 는 H이다.

[0141] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H, 할로,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H,  $-C_{1-3}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H 또는  $C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-3}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{4b}$ 는 H이다.

[0142] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $W^1$

은 결합이다.

[0143] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $W^1$ 은  $-CR^{5a}R^{5b-}$ 이고,  $R^{5a}$  및  $R^{5b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이고,  $R^{5b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이고,  $R^{5b}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이고,  $R^{5b}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이고,  $R^{5b}$ 는 H이다.

[0144] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $W^1$ 은  $-CR^{5a}R^{5b-}$ 이고,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{5b}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H이다.

[0145] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $W^1$ 은  $-CR^{5a}R^{5b-}$ 이고,  $R^{5a}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{5b}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H이다.

[0146] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $W^1$ 은  $-CR^{5a}R^{5b-}$ 이고,  $R^{5a}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{5b}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^{5b}$ 는 H이다.

[0147] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $W^1$ 은  $-CR^{5a}R^{5b-}$ 이고,  $R^{5a}$ 는 H이고,  $R^{5b}$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H이고,  $R^{5b}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H이고,  $R^{5b}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{5a}$ 는 H이고,  $R^{5b}$ 는 H이다.

[0148] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서,  $W^2$ 는  $-CR^{6a}R^{6b-}$ 이고,  $R^{6a}$  및  $R^{6b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{6a}$  및  $R^{6b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, 또는  $-O-C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서,  $R^{6a}$  및  $R^{6b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,



C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 하이드록실 또는 시아노이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 또는 하이드록실이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 둘 다 H이다.

[0149] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b-</sup>이고, R<sup>6a</sup>는 H이고, R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬렌-O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup>는 H이고, R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, 또는 -O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup>는 H이고, R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 하이드록실 또는 시아노이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup>는 H이고, R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 또는 하이드록실이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup>는 H이고, R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup>는 H이고, R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup>는 H이고, R<sup>6b</sup>는 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup>는 H이고, R<sup>6b</sup>는 H이다.

[0150] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b-</sup>이고, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬렌-O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R<sup>6b</sup>는 H이다.

[0151] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b-</sup>이고, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬렌-O-C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R<sup>6b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로이다. 일부 실시형태에서, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 N, O, 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R<sup>6b</sup>는 H이다.

[0152] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 -CR<sup>7a</sup>=CR<sup>7b-</sup>이고, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이거나, 또는 R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 1 내지 4개의 R<sup>A2</sup>로 선택적으로 치환된 C<sub>5-10</sub>아릴을 형성하고, 각각의 R<sup>A2</sup>는 독립적으로 할로, 시아노, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 -CR<sup>7a</sup>=CR<sup>7b-</sup>이고, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 -CR<sup>7a</sup>=CR<sup>7b-</sup>이고, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 독립적으로 H, 할로, 또는

C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 -CR<sup>7a</sup>=CR<sup>7b-</sup>이고, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 -CR<sup>7a</sup>=CR<sup>7b-</sup>이고, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 둘 다 H이다.

[0153] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부 실시형태에서, W<sup>2</sup>는 -CR<sup>7a</sup>=CR<sup>7b-</sup>이고, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 내지 4개의 R<sup>A2</sup>로 선택적으로 치환된 C<sub>5-10</sub>아릴을 형성하고, 각각의 R<sup>A2</sup>는 독립적으로 할로, 시아노, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 내지 4개의 R<sup>A2</sup>로 선택적으로 치환된 융합된 페닐을 형성하고, 각각의 R<sup>A4</sup>는 독립적으로 할로, 시아노, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시형태에서, R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 비치환된 융합된 페닐을 형성한다.

[0154] 일부 실시형태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, 또는 Id의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에서,

[0155] R<sup>1</sup>은 C<sub>6-10</sub>아릴이고, C<sub>6-10</sub>아릴은 1 내지 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환되고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-O-C<sub>1-4</sub>알킬이고;

[0156] R<sup>2</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

[0157] R<sup>3</sup>은 할로 또는 -OR<sup>3a</sup>이고, R<sup>3a</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub>알킬, -C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -C<sub>3-6</sub>사이클로알킬이고;

[0158] R<sup>3b</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub>알킬, -C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -C<sub>1-4</sub>알킬렌-O-C<sub>1-4</sub>알킬이고;

[0159] R<sup>4a</sup>는 -C<sub>1-6</sub>알킬 또는 -C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

[0160] R<sup>4b</sup>는 H, 할로, -C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 -C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

[0161] W<sup>1</sup>은 결합 또는 -CR<sup>5a</sup>R<sup>5b-</sup>이고;

[0162] R<sup>5a</sup> 및 R<sup>5b</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 할로이고;

[0163] W<sup>2</sup>는 -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b-</sup> 또는 -CR<sup>7a</sup>=CR<sup>7b-</sup>이고;

[0164] R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬렌-O-C<sub>1-4</sub>알킬이고;

[0165] R<sup>7a</sup> 및 R<sup>7b</sup>는 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

[0166] 일부 실시형태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, 또는 Id의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에서,

[0167] R<sup>1</sup>은 C<sub>6-10</sub>아릴이고, C<sub>6-10</sub>아릴은 1 내지 4개의 R<sup>A1</sup>로 선택적으로 치환되고, 각각의 R<sup>A1</sup>은 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>할로알킬, 시아노, -O-C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-O-C<sub>1-4</sub>알킬이고;

[0168] R<sup>2</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>할로알킬이고;

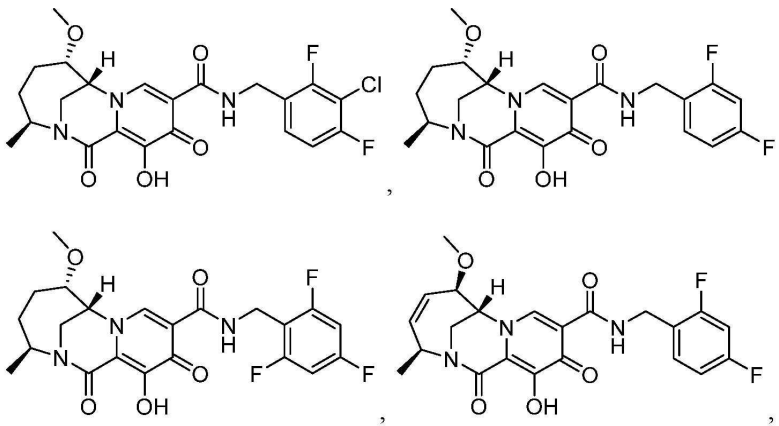
[0169] R<sup>3</sup>은 -OR<sup>3a</sup>이고, R<sup>3a</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub>알킬, -C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -C<sub>3-6</sub>사이클로알킬이고;

[0170] R<sup>3b</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub>알킬, -C<sub>1-4</sub>할로알킬, 또는 -C<sub>1-4</sub>알킬렌-O-C<sub>1-4</sub>알킬이고;

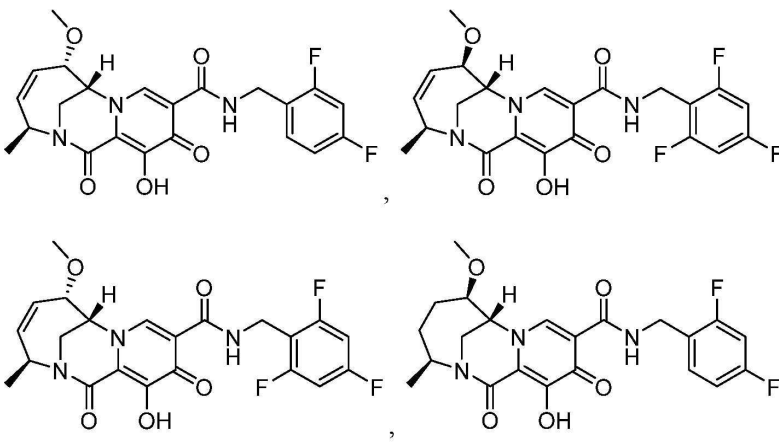
- [0171]  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고;
- [0172]  $R^{4b}$ 는 H, 할로,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고;
- [0173]  $W^1$ 은 결합 또는  $-CR^{5a}R^{5b-}$ 이고;
- [0174]  $R^{5a}$  및  $R^{5b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이고;
- [0175]  $W^2$ 는  $-CR^{6a}R^{6b-}$  또는  $-CR^{7a}=CR^{7b-}$ 이고;
- [0176]  $R^{6a}$  및  $R^{6b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이고;
- [0177]  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다.
- [0178] 일부 실시형태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에서,
- [0179]  $R^1$ 은 2개, 3개, 또는 4개의  $R^{A1}$ 로 치환된 페닐이고, 각각의  $R^{A1}$ 은 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬이고;
- [0180]  $R^2$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 할로알킬이고;
- [0181]  $R^3$ 은  $-OR^{3a}$ 이고,  $R^{3a}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이고;
- [0182]  $R^{3b}$ 는 H,  $-C_{1-6}$ 알킬,  $-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이고;
- [0183]  $R^{4a}$ 는  $-C_{1-6}$ 알킬 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고;
- [0184]  $R^{4b}$ 는 H, 할로,  $-C_{1-6}$ 알킬, 또는  $-C_{1-4}$ 할로알킬이고;
- [0185]  $W^1$ 은 결합 또는  $-CR^{5a}R^{5b-}$ 이고;
- [0186]  $R^{5a}$  및  $R^{5b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 할로이고;
- [0187]  $W^2$ 는  $-CR^{6a}R^{6b-}$  또는  $-CR^{7a}=CR^{7b-}$ 이고;
- [0188]  $R^{6a}$  및  $R^{6b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노,  $-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는  $C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬이고;
- [0189]  $R^{7a}$  및  $R^{7b}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-4}$ 할로알킬, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다.



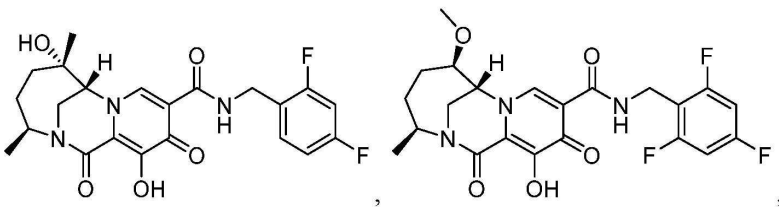
[0190] 일부 실시형태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



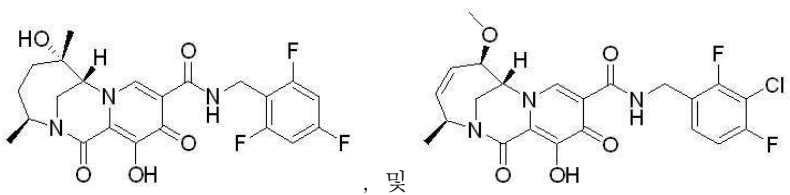
[0191]



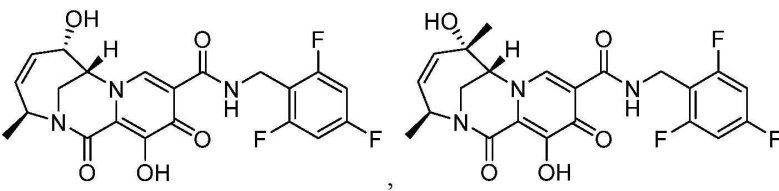
[0192]



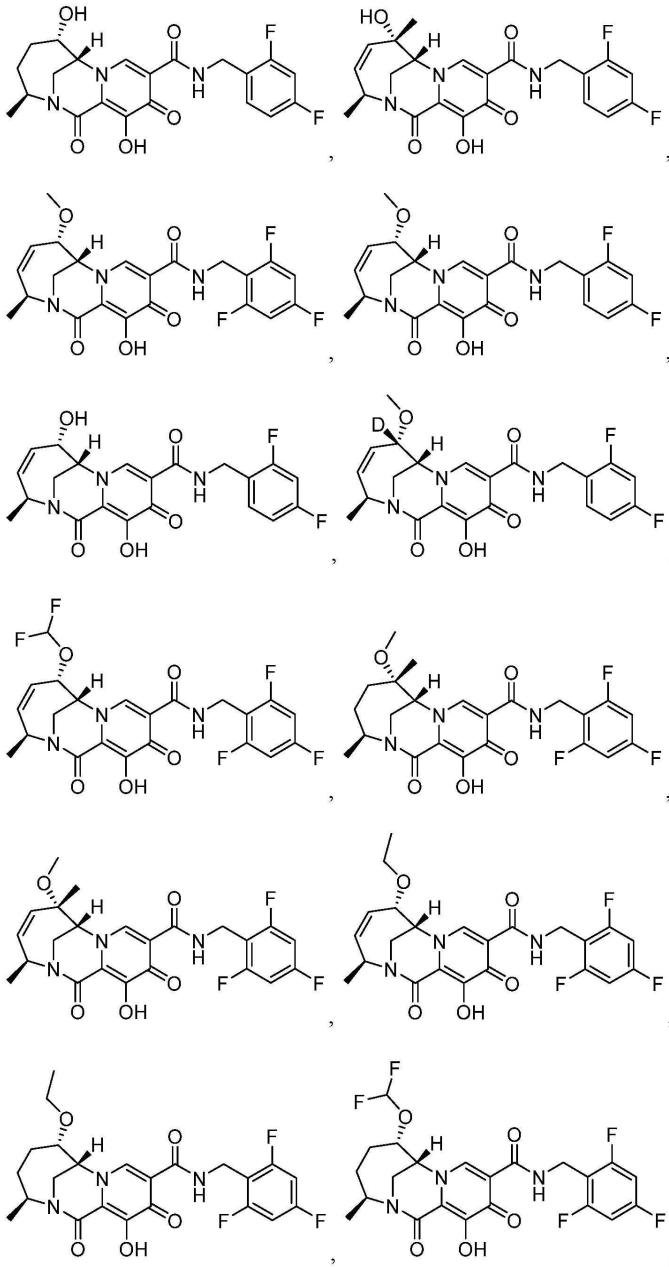
[0193]

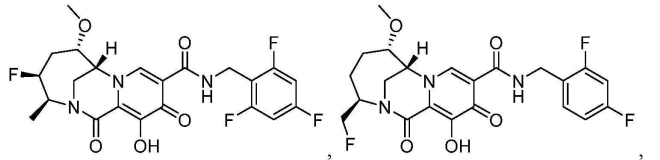
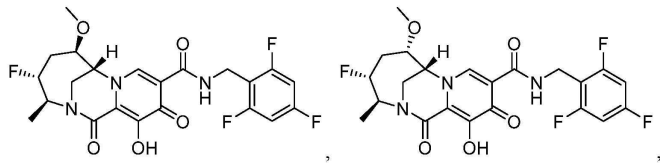
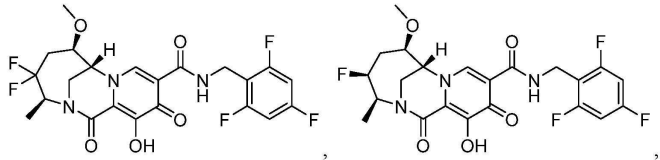
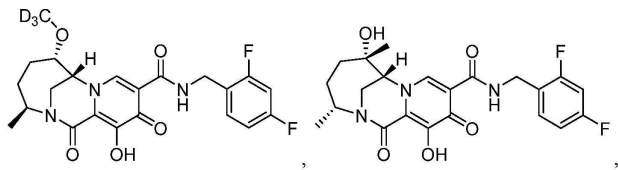
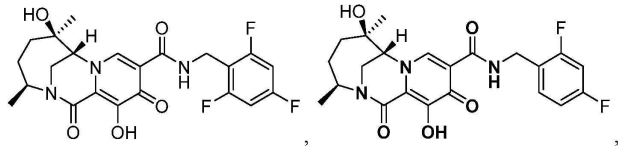
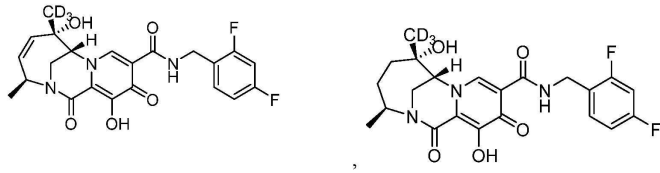
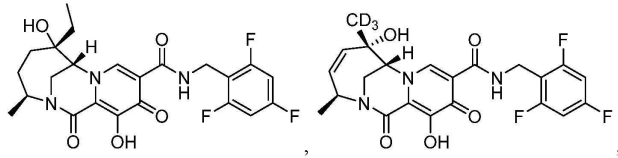


[0194] 일부 실시형태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 II의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

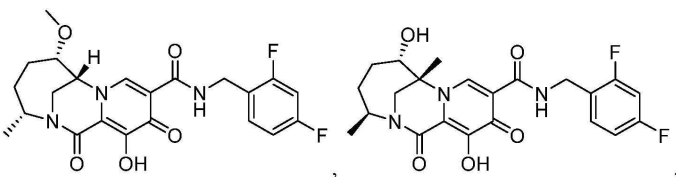


[0195]

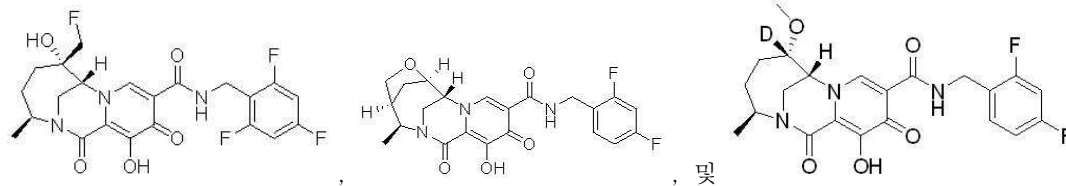




[0197]

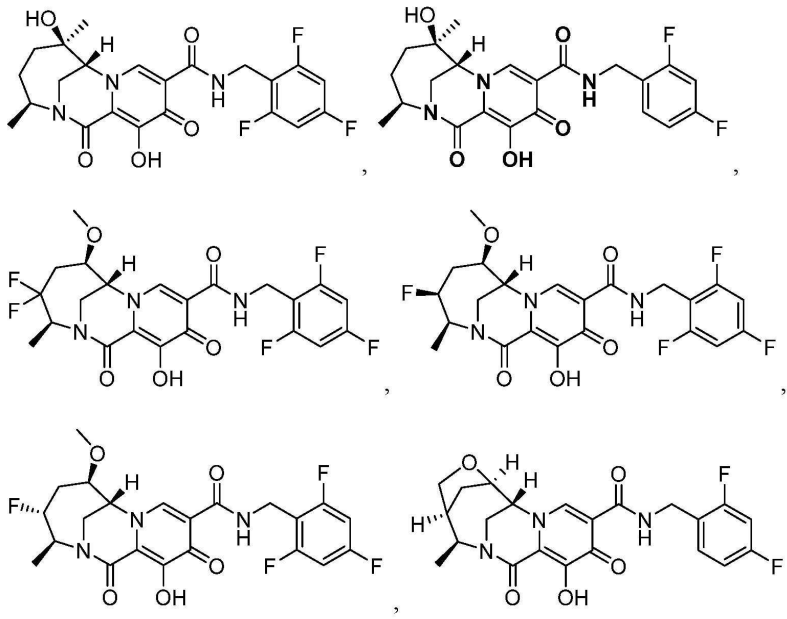


[0198]

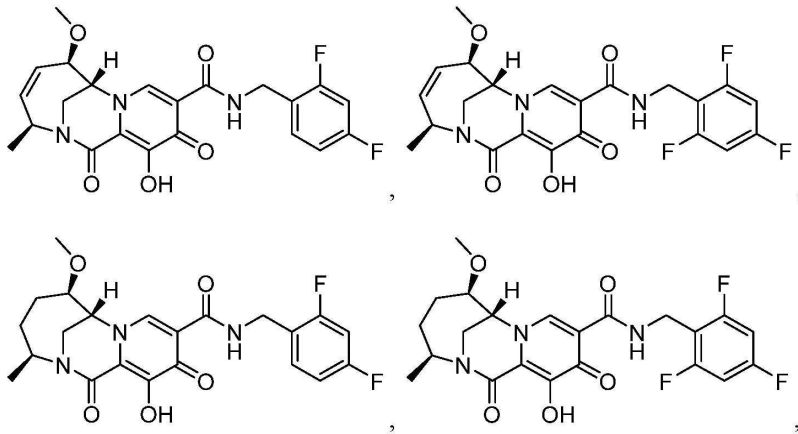


[0199]

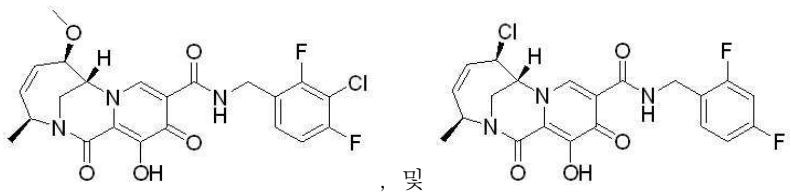
[0200] 일부 실시형태에서, 화학식 I, Ia, 또는 II의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0201]

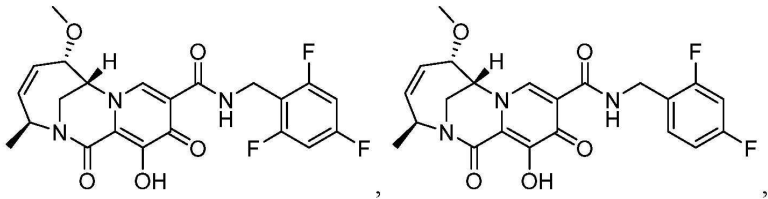
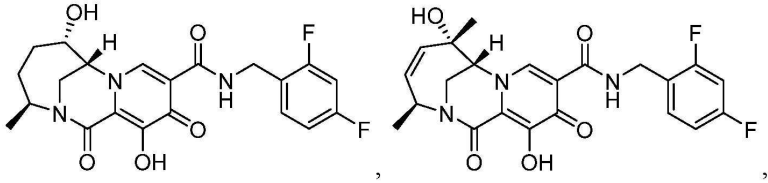
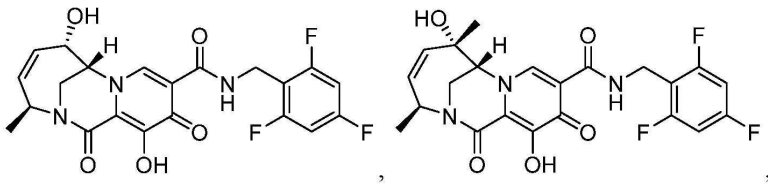


[0202]

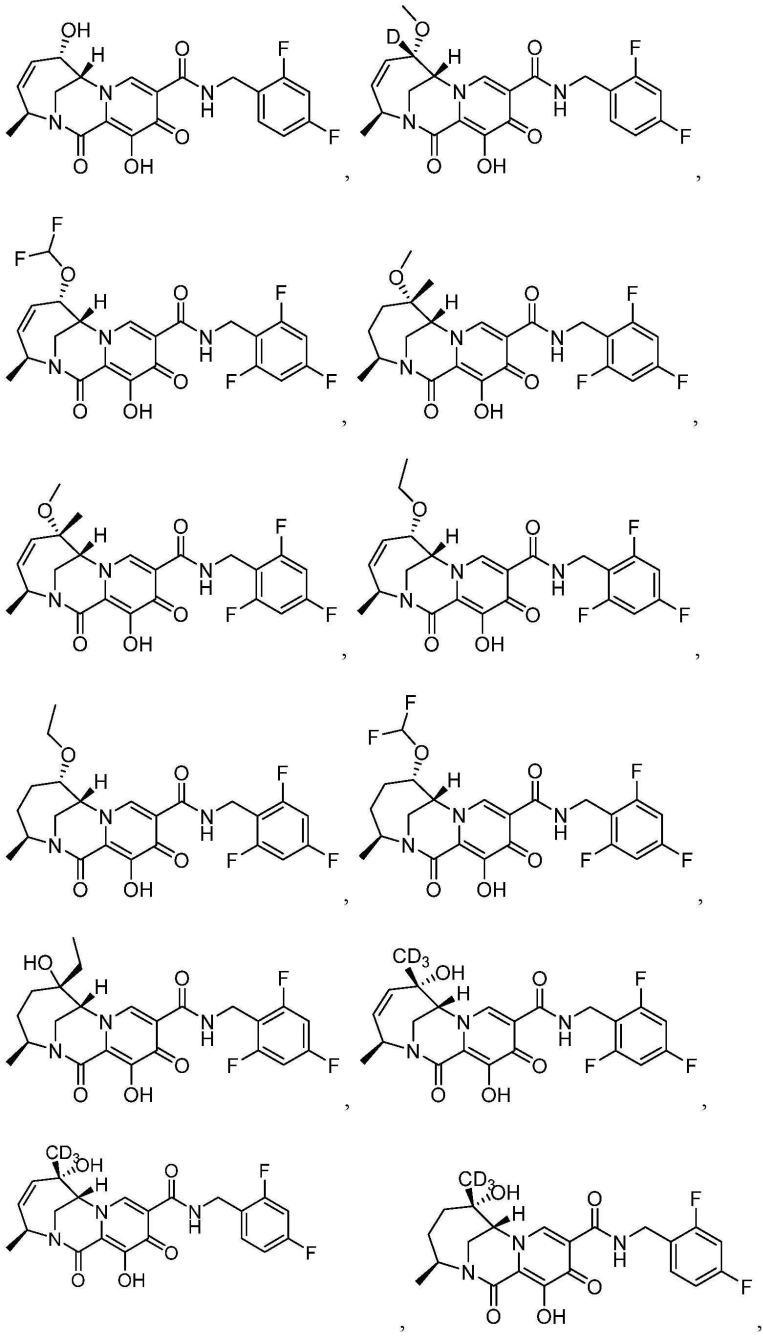


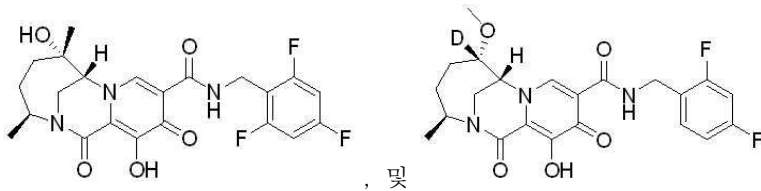
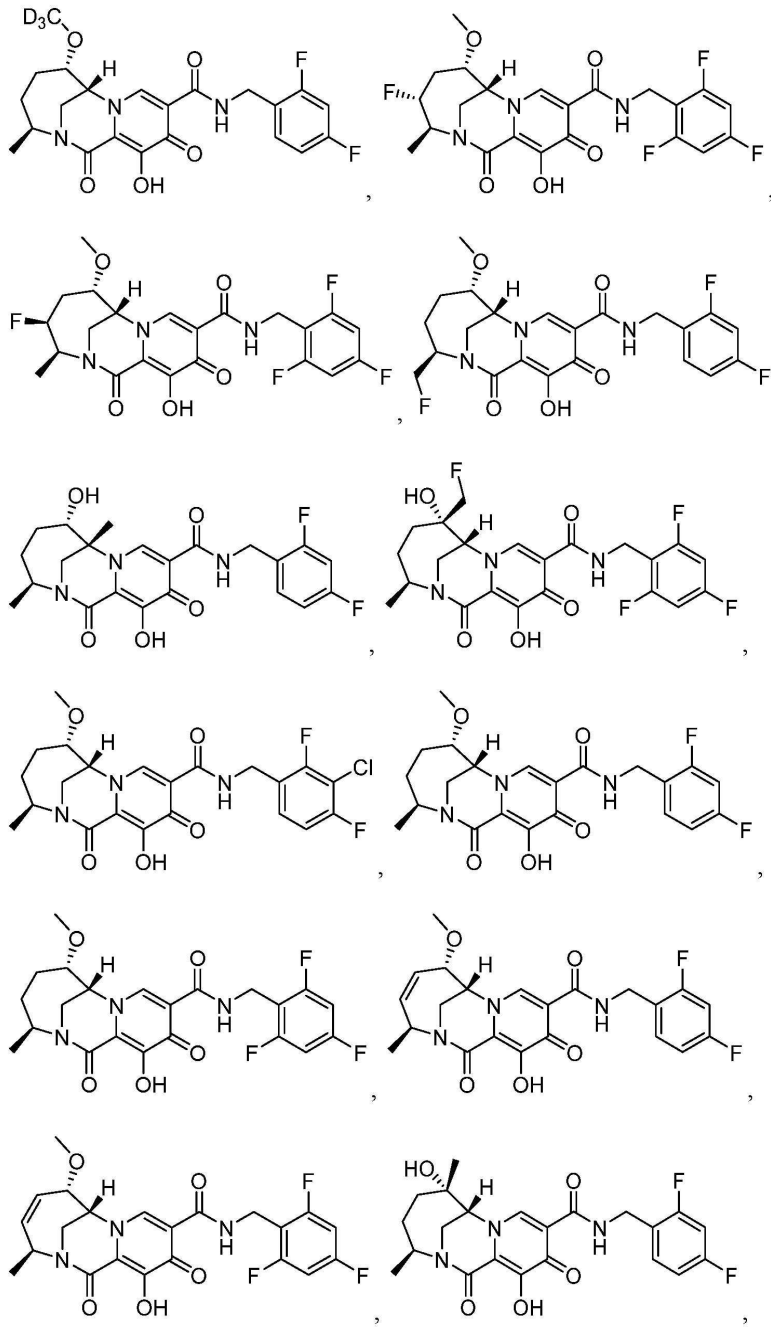
[0203]

[0204] 일부 실시형태에서, 화학식 I, Ic, 또는 II의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

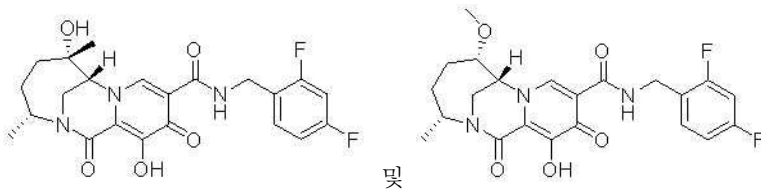


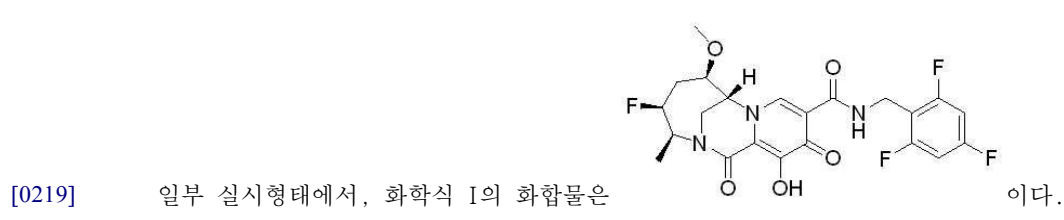
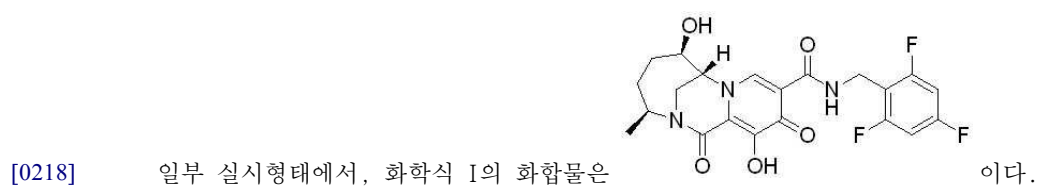
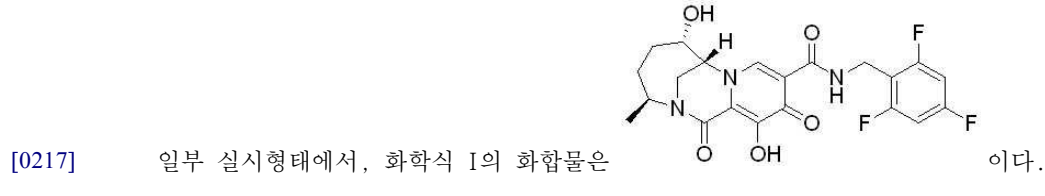
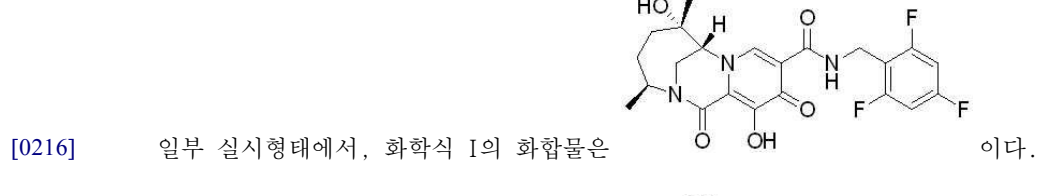
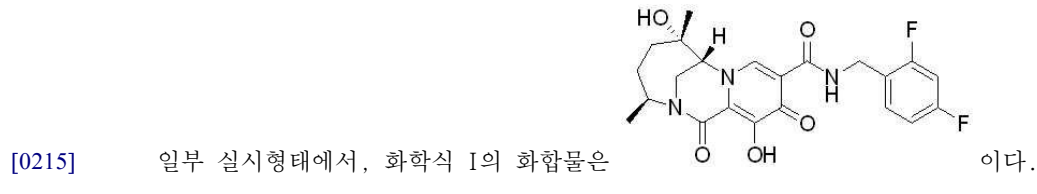
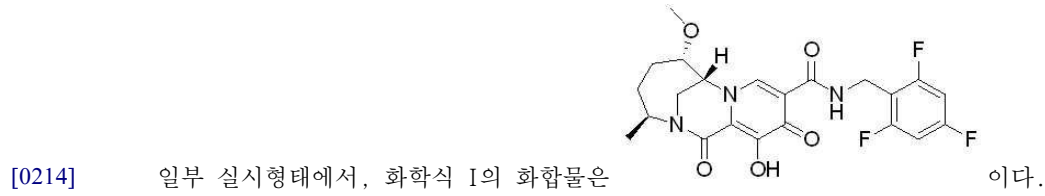
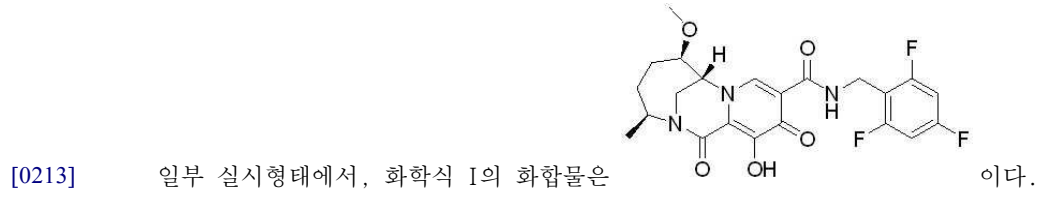
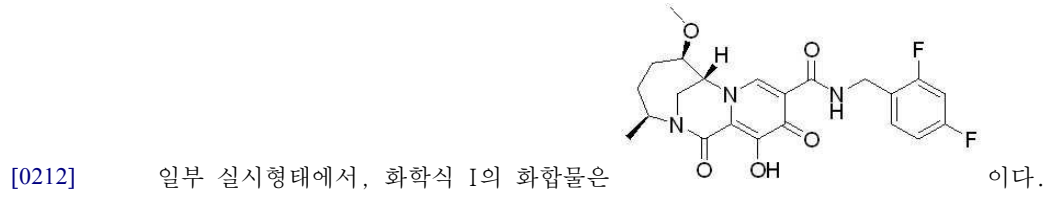
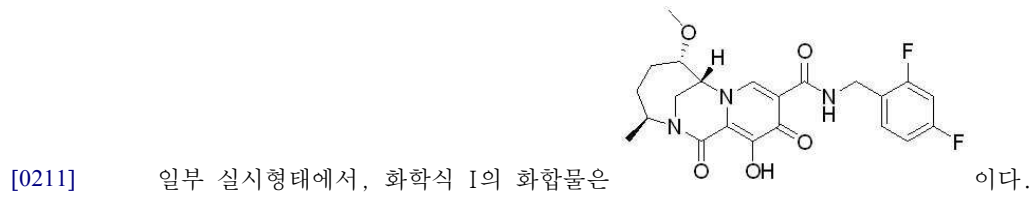
[0205]



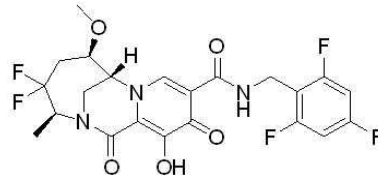


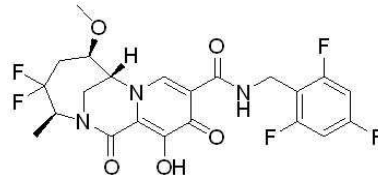
[0209] 일부 실시형태에서, 화학식 I, Id, 또는 II의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:









[0220] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 

이다.

[0221] **III. 조성물 및 키트**

[0222] 본원에 제공된 화합물은 통상 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본원에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이성질체 또는 혼합물과, 담체, 애주번트(adjutant) 및 부형제로부터 선택되는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본원에 제공된다. 본원에 제공된 화합물은 약제학적 조성물의 단일 활성 성분 또는 활성 성분들 중 하나일 수 있다. 적절한 약제학적으로 허용 가능한 비히클은 예를 들어, 불활성 고체 희석제 및 충전제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함한 희석제, 투과 증진제, 가용화제 및 애주번트를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 분야에 잘 알려진 방법으로 제조된다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)]; 및 [Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)]을 참조한다.

[0223] 일 양태에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함한다.

[0224] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 4종, 1종 또는 2종, 1종 내지 3종, 또는 1종 내지 4종)의 추가의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료학적 유효량의 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 4종, 1종 또는 2종, 1종 내지 3종, 또는 1종 내지 4종)의 추가의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 포함한다.

[0225] 약제학적 조성물은 단회 용량 또는 다회 용량 중 어느 하나로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 예를 들어, 직장 경로, 협측 경로, 비강내 경로 및 경피 경로를 포함한 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 동맥 주사에 의해, 정맥내로, 복강내로, 비경구로, 근육내로, 피하로, 경구로, 국소로 또는 흡입제로서 투여될 수 있다.

[0226] 한 가지 투여 방법은 비경구, 예를 들어 주사에 의한 것이다. 본원에 기재된 약제학적 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태는 예를 들어, 참깨유, 옥수수유, 면실유 또는 땅콩유뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약제학적 비히클과의 수성 또는 오일 현탁액 또는 에멀전을 포함한다.

[0227] 경구 투여는 본원에 제공된 화합물의 또 다른 투여 경로일 수 있다. 투여는 예를 들어 캡슐 또는 장용 코팅 정제를 통해 이루어질 수 있다. 본원에 제공된 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이성질체 또는 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분(예컨대, 본원에 제공된 화합물)은 통상 부형제에 의해 희석되고/희석되거나, 캡슐, 사체(sachet), 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 이러한 담체 내에 봉입된다. 부형제가 희석제로서 기능하는 경우에, 이는 고체, 반고체 또는 액체 물질의 형태로 존재할 수 있고, 이는 활성 성분에 대해 비히클, 담체 또는 매질로서 작용한다. 따라서, 약제학적 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사체, 카체, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중), 예를 들어 최대 10 중량%의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 무균 주사용 용액 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.

[0228] 적절한 부형제의 일부 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트래거캔스, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로스 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 약제학적 조성물은 탈크, 스테아르산마그네슘 및 광유와 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제; 또는 이들의 임의의 조합을 추가로 포함할 수 있다.

[0229] 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이성질체 또는 혼합물을 포함하

는 약제학적 조성물은 당해 분야에 알려진 절차를 사용하여 대상에게 투여한 후에 활성 성분(예컨대, 본원에 제공된 화합물)의 신속 방출, 지속 방출 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 제어 방출 약물 전달 시스템은 폴리머 코팅 저장소 또는 약물-폴리머 매트릭스 제제를 함유하는 삼투압 펌프 시스템 및 용해 시스템을 포함한다. 제어 방출 시스템의 예는 미국 특허 제3,845,770호; 제4,326,525호; 제4,902,514호; 및 제5,616,345호에 제공되어 있다. 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 다른 제제는 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 본원에 제공된 화합물의 제어된 양으로의 연속 주입 또는 불연속 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 약제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호를 참조한다. 이러한 패치는 약제의 연속, 펄스형 또는 요구 시 전달을 위해 구성될 수 있다.

[0230] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 약제학적 부형제와 혼합하여, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이성질체, 또는 혼합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 예비제 조성물을 형성할 수 있다. 이러한 예비제 조성물을 균질한 것으로 지칭한 경우에, 상기 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동등하게 유효한 단위 투여 형태로 용이하게 세분될 수 있도록 활성 성분은 조성물 전반에 걸쳐 균등하게 분산될 수 있다.

[0231] 본원에 기재된 화합물의 정제 또는 환제는 지속성 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하기 위해, 또는 위의 산성 조건으로부터 보호하기 위해, 코팅되거나 그렇지 않으면 배합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 성분 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자 위의 외피 형태이다. 2종의 성분은 위에서의 분해에 대해 저항하도록 기능하며, 내부 성분이 십이지장 내로 무손상 통과하거나 방출이 지연되도록 허용하는 장용층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용층 또는 코팅에 사용될 수 있고, 이러한 물질은 다수의 중합체 산, 및 폴리머 산과 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질의 혼합물을 포함한다.

[0232] 흡입 또는 취입(insufflation)을 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매 또는 이의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함할 수 있다. 액체 또는 고체 조성물은 상술한 바와 같은 적절한 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 국부 효과 또는 전신 효과를 위해 구강 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 다른 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 용매 중의 조성물은 불활성 기체의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 분무 장치는 페이스마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 제제를 적절한 방법으로 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0233] 일 양태에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 적절한 패키징을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 키트는 사용 설명서를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 본원에 기재된 질환 또는 병태를 포함한 적응증의 치료에서의 화합물의 사용에 대한 라벨 및/또는 설명서를 포함한다.

[0234] 일부 실시형태에서, 키트는 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 4종, 1종 또는 2종, 1종 내지 3종, 또는 1종 내지 4종)의 추가의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 포함한다.

[0235] 일 양태에서, 적절한 용기에서 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이성질체 또는 혼합물을 포함하는 제조 물품이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 용기는 바이알, 병, 앰플, 프리로딩된 시린지 또는 정맥주사용 수액백(intravenous bag)일 수 있다.

[0236] **IV. 방법**

[0237] 일 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물을 HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV(예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2) 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0238] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료학적 유효량의 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제를 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 추가 치료제 또는 치료제들은 항-HIV 제제이다. 특정 실시형

태에서, 추가 치료제 또는 치료제들은 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드(non-nucleoside) 또는 비뉴클레오티드(non-nucleotide) 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 캡시드 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 잠복 리버싱제(latency reversing agent), 캡시드 중합 억제제, HIV bNAb(광범위 중화 HIV 항체), TLR7 효능제, 약동학적 증진제, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 조합이다. 일 실시형태에서, 추가 치료제 또는 치료제들은 아바카비르, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 디소프록실, N-((S)-1-(3-(4-클로로-3-(메틸설폰아미도)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸설폰닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[3,4]사이클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세타미드, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

- [0239] 또 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, 걸릴 위험이 있는 인간에서 HIV(예, HIV-1 및/또는 HIV-2) 감염 치료를 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.
- [0240] 또 다른 실시형태에서, 의학 치료에 사용되기 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0241] 또 다른 실시형태에서, HIV 감염을 치료하는 데 사용되기 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0242] 또 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염 치료 방법에서 사용되기 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0243] 또 다른 실시형태에서, HIV 감염을, HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 방법은 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제를 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0244] 또 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 방법은 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 캡시드 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 잠복 리버싱제, 캡시드 중합 억제제, HIV bNAb, TLR7 효능제, 약동학적 증진제, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제를 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가 치료제는 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 잠복 리버싱제, HIV 캡시드 억제제, HIV bNAb, TLR7 효능제, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0245] 또 다른 실시형태에서, HIV 감염을, HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 테노포비르 디소프록실 및 엠트리시타빈을 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0246] 또 다른 실시형태에서, HIV 감염을, HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 테노포비르 알라펜아미드 및 엠트리시타빈을 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

- [0247] 또 다른 실시형태에서, HIV 감염을, HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 테노포비르 디소프록실을 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0248] 또 다른 실시형태에서, HIV 감염을, HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 테노포비르 알라펜아미드를 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0249] 또 다른 실시형태에서, 치료에 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물을 이용하는 방법이 제공된다. 특히, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유류(예를 들어, 인간)에서 HIV 바이러스의 증식을 치료하거나, AIDS를 치료하거나, AIDS 또는 ARC 증상의 발생을 지연시키는 방법이 제공된다.
- [0250] 다른 실시형태에서, 포유류(예를 들어, 인간)에서 HIV 바이러스의 증식을 치료하거나, AIDS를 치료하거나, AIDS 또는 ARC 증상의 발생을 지연시키는 방법에 사용하기 위한 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0251] 일 실시형태에서, HIV 감염을 방지하는 데 사용되기 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0252] 예를 들어, 일 실시형태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물은 노출 전 예방(PrEP)에서 사용하기 위해, 즉 개체가 바이러스에 노출되면 HIV 감염이 확고해지는 것 및/또는 바이러스가 영구적인 감염을 확립하는 것을 유지시키는 것을 방지하도록 및/또는 질환의 증상의 출현을 방지하도록 및/또는 바이러스가 혈액 중에 검출 가능한 수준에 도달하는 것을 방지하도록 HIV 바이러스에 대한 개체의 노출 전에 제공된다.
- [0253] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 개시된다.
- [0254] 다른 실시형태에서, 연구 도구로서 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 개시된다.
- [0255] 다른 실시형태에서, HIV 감염을 치료하는 데 효과적인 조성물; 및 상기 조성물이 HIV에 의한 감염을 치료하는 데 사용될 수 있다는 것을 나타내는 라벨을 포함하는 패키징 재료를 포함하는 제조 물품이 개시된다. 예의 조성물은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0256] 또 다른 실시형태에서, HIV의 복제를 억제하는 방법이 개시된다. 상기 방법은 바이러스를 유효량의 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 염에 HIV 복제가 억제되는 조건 하에서 노출시키는 것을 포함한다.
- [0257] 다른 실시형태에서, HIV 인테그라제 효소의 활성을 억제하기 위한 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물의 용도가 개시된다,
- [0258] 다른 실시형태에서, HIV 복제를 억제하기 위한 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 염의 용도가 개시된다,
- [0259] **V. 투여**
- [0260] 본 개시내용의 화합물(본원에서 활성 성분으로도 지칭됨)은 치료하려는 질환에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적절한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 경피, 질내 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척추강내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 바람직한 경로는 예를 들어, 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 본원에 개시된 특정 화합물의 이점은 이들이 경구로 생체이용가능하고 경구 투여될 수 있다는 점이다.
- [0261] 본 발명의 화합물은 원하는 기간 또는 지속기간 동안, 예컨대 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3



개월, 적어도 약 6개월 또는 적어도 약 12개월 이상 동안 효과적인 투여 계획에 따라 개체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 개체의 일생 동안 매일 또는 간헐적 스케줄로 투여된다.

- [0262] 임의의 특정 대상에 대한 본 개시내용의 화합물의 특정 용량 레벨은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 배설율, 약물 조합, 및 치료를 받는 대상에서의 특정 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 투여량은 대상의 체중의 킬로그램당 본원에 기재된 화합물의 밀리그램(mg/kg)의 수로 표현될 수 있다. 약 0.1 내지 150 mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약 0.1 내지 100 mg/kg이 적절할 수 있다. 다른 실시형태에서, 0.5 내지 60 mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다. 대상의 체중에 따른 정규화는, 소아 및 성인 인간 둘 모두에서 약물을 사용하는 경우 또는 비인간 대상, 예컨대 개에서의 유효 투여량을 인간 대상에 적합한 투여량으로 변환하는 경우에 발생하는 바와 같이, 광범위하게 서로 다른 크기의 대상들 사이에서 투여량을 조정하는 경우에 특히 유용하다.
- [0263] 1일 투여량은 또한 용량당 또는 1일당 투여되는 본원에 기재된 화합물의 총량으로 기재될 수 있다. 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 호변 이성질체의 1일 투여량은 약 1 mg 내지 4,000 mg/일, 약 2,000 내지 4,000 mg/일, 약 1 내지 2,000 mg/일, 약 1 내지 1,000 mg/일, 약 10 내지 500 mg/일, 약 20 내지 500 mg/일, 약 50 내지 300 mg/일, 약 75 내지 200 mg/일, 또는 약 15 내지 150 mg/일일 수 있다.
- [0264] 본 개시내용의 화합물의 투여량 또는 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.
- [0265] 본 개시내용의 화합물은 치료적 유효량으로 개체(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 1일 1회 투여된다.
- [0266] 본원에 제공된 화합물은 임의의 유용한 경로 및 수단에 의해, 예컨대 경구 또는 비경구(예를 들어, 정맥내) 투여에 의해 투여될 수 있다. 상기 화합물의 치료적 유효량은 일당 약 0.00001 mg/kg 체중 내지 일당 약 10 mg/kg 체중, 예컨대 일당 약 0.0001 mg/kg 체중 내지 일당 약 10 mg/kg 체중, 또는 예컨대 일당 약 0.001 mg/kg 체중 내지 일당 약 1 mg/kg 체중, 또는 예컨대 일당 약 0.01 mg/kg 체중 내지 일당 약 1 mg/kg 체중, 또는 예컨대 일당 약 0.05 mg/kg 체중 내지 일당 약 0.5 mg/kg 체중을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물의 치료적 유효량은 일당 약 0.3 mg 내지 약 30 mg, 또는 일당 약 30 mg 내지 약 300 mg, 또는 일당 약 0.3  $\mu$ g 내지 약 30 mg, 또는 일당 약 30  $\mu$ g 내지 약 300  $\mu$ g을 포함한다.
- [0267] 본 개시내용의 화합물은 본 발명의 화합물의 임의의 투여량(예를 들어, 1 mg 내지 1000 mg의 화합물)으로 하나 이상의 추가의 치료제와 병용될 수 있다. 치료적 유효량은 용량당 약 0.1 mg 내지 용량당 약 1000 mg, 예컨대 용량당 약 50 mg 내지 용량당 약 500 mg, 또는 예컨대 용량당 약 100 mg 내지 용량당 약 400 mg, 또는 예컨대 용량당 약 150 mg 내지 용량당 약 350 mg, 또는 예컨대 용량당 약 200 mg 내지 용량당 약 300 mg, 또는 예컨대 용량당 약 0.01 mg 내지 용량당 약 1000 mg, 또는 예컨대 용량당 약 0.01 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 0.1 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 10 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 1000 mg을 포함할 수 있다. 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물의 다른 치료적 유효량은 용량당 약 1 mg, 또는 용량당 약 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg 또는 약 100 mg이다. 본 발명의 화합물의 다른 치료적 유효량은 용량당 약 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 또는 약 1000 mg이다.
- [0268] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 약 1 mg 내지 500 mg의 본원에 기재된 화합물의 초기 일일 용량을 대상에게 투여하는 단계 및 임상 효능이 달성될 때까지 증분으로 용량을 증가시키는 단계를 포함한다. 용량을 증가시키도록 약 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg 또는 100 mg의 증분이 사용될 수 있다. 투여량은 매일, 격일로, 1주 2회, 1주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 매달 1회 증가될 수 있다.
- [0269] 경구 투여되는 경우, 인간 대상의 총 1일 투여량은 약 1 mg 내지 1,000 mg/일, 약 10 내지 500 mg/일, 약 50 내지 300 mg/일, 약 75 내지 200 mg/일, 또는 약 100 내지 150 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 100 mg/일, 200 mg/일, 300 mg/일, 400 mg/일, 500 mg/일, 600

mg/일, 700 mg/일, 800 mg/일, 900 mg/일 또는 1000 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 200 mg/일, 300 mg/일, 400 mg/일, 500 mg/일, 600 mg/일, 700 mg/일 또는 800 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 300 mg/일, 400 mg/일, 500 mg/일 또는 600 mg/일일 수 있다.

[0270] 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 100 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 150 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 200 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 250 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 300 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 350 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 400 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 450 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 500 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 550 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 600 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 650 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 700 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 750 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 800 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 850 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 900 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 950 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상의 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여된 약 1000 mg/일일 수 있다.

[0271] 단회 용량은 매시간, 매일, 매주 또는 매달 투여될 수 있다. 예를 들어, 단회 용량은 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 16시간마다 1회, 또는 24시간마다 1회 투여될 수 있다. 단회 용량은 또한 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일마다 1회, 또는 7일마다 1회 투여될 수 있다. 단회 용량은 또한 1주, 2주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 단회 용량은 매주 1회 투여될 수 있다. 단회 용량은 또한 매월 1회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 개시된 방법에서 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 개시된 방법에서 1일 2회 투여된다.

[0272] 본 개시내용의 화합물의 투여 빈도는 개별 환자의 필요에 의해 결정될 것이며, 예를 들어 일당 1회 또는 일당 2회 또는 그 이상일 수 있다. 화합물의 투여는 HBV 감염, HIV 감염, 암, 과잉증식성 질환, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 적응증을 치료하기 위해 필요한 한 계속된다. 예를 들어, 화합물은 20일 내지 180일간, 또는 예를 들어, 20일 내지 90일간, 또는 예를 들어, 30일 내지 60일간 HBV에 감염된 인간에게 투여될 수 있다.

[0273] 투여는 간헐적일 수 있는데, 환자가 본 개시내용의 화합물의 1일 용량을 제공받는 수일 이상의 기간 후에, 환자가 화합물의 1일 용량을 제공받지 않는 수일 이상의 기간을 갖는다. 예를 들어, 환자는 격일마다, 또는 주당 3회 화합물의 용량을 제공받을 수 있다. 다시 예로서, 환자는 화합물의 용량을 1 내지 14일간 매일 제공받은 후, 환자는 화합물의 용량을 7 내지 21일간 제공받지 않은 후, 환자는 화합물의 1일 용량을 후속 기간(1 내지 14일간) 동안 다시 제공받을 수 있다. 화합물의 투여에 이은 화합물의 비투여의 교대 기간은 환자를 치료하기 위해 임상적 요구에 따라 반복될 수 있다.

[0274] 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 상술한 임의의 적절한 방법을 사용하여 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여될 수 있다. 또한, 화합물을 사용하는 투여 또는 치료는 수일간 계속될 수 있으며; 예를 들어, 통상 치료는 1회의 치료 사이클에 대해 적어도 7일간, 14일간 또는 28일간 계속될 것이다. 치료 사이클은 암 화학요법에 잘 알려져 있고, 사이클 사이에 약 1일간 내지 28일간, 일반적으로 약 7일간 또는 약 14일간의 휴지 기간이 빈번하게 교대된다. 다른 실시형태에서, 치료 사이클은 또한 연속적일 수 있다.

[0275] **VI. 병용 요법**

[0276] 특정 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하거나 예방하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 치료학적 유효량을, 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 1종 또는 2종, 또는 1종 내지 3종)의 추가 치료제의 치료학적 유효량과 조합으로, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, 감염 위험이 있는 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

염의 치료학적 유효량을, 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 1종 또는 2종, 또는 1종 내지 3종)의 추가 치료제의 치료학적 유효량과 조합으로, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0277] 일 실시형태에서, 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 1종 또는 2종, 또는 1종 내지 3종)의 추가적인 치료제와 조합된 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0278] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 HIV 감염을 치료하기에 적합한 1종 이상의 추가의 치료제의 치료적 유효량과 병용하여 투여하는 단계를 포함하는 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0279] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1종, 2종, 3종, 4종 또는 그 이상의 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 2종의 추가의 치료제와 조합된다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 3종의 추가의 치료제와 조합된다. 추가의 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 1종, 2종, 3종, 4종 또는 그 이상의 추가의 치료제는 동일한 부류의 치료제로부터 선택되는 상이한 치료제일 수 있고/있거나, 상이한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0280] HIV 병용요법의 투여

[0281] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가 치료제와 함께 투여된다. 본원에 개시된 화합물과 1종 이상의 추가 치료제의 병용투여는 일반적으로 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물과 1종 이상의 추가 치료제가 모두 환자의 신체에 존재하도록, 본원에 개시된 화합물과 1종 이상의 추가 치료제를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 지칭한다. 순차적으로 투여될 때, 병용물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0282] 병용투여는 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 투여량을 투여하기 전후에 본원에 개시된 화합물의 단위 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가 치료제의 투여 몇 초, 몇 분 또는 몇 시간 이내에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 그 후 몇 초 내지 몇 분 이내에 1종 이상의 추가 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 1종 이상의 추가 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 그 후 몇 초 내지 몇 분 이내에 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 그 후 일정 시간(예를 들어, 1시간 내지 12시간) 후, 1종 이상의 추가 치료제의 단위 용량이 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 일정 시간(예를 들어, 1시간 내지 12시간) 후, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다.

[0283] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 환자에게 동시 투여를 위한 단위 투여 형태, 예를 들어 경구 투여용 고체 투여 형태로 1종 이상의 추가 치료제와 조합된다.

[0284] 특정 실시형태에서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물은 정제로 제형화되며, 이는 HIV를 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 선택적으로 함유할 수 있다. 특정 실시형태에서, 정제는 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비촉매 부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 증진제 및 이들의 조합과 같은, HIV를 치료하기 위한 다른 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0285] 특정 실시형태에서, 이러한 정제는 1일 1회의 투여에 적합하다.

[0286] HIV 병용요법

[0287] 상기 실시형태에서, 추가 치료제는 항-HIV 제제일 수 있다. HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비촉매 부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 면역 조절제, 면역치료제, 항체-약물 접합체, 유전자 변형체, 유전자 편집체(예컨대, CRISPR/Cas9, 징크 핑거 뉴클레아제, 호밍 뉴클레아제, 합성 뉴클레아제, TALEN), 세포 치료(예컨대, 키메라 항원 수용체 T-세포, CAR-T, 및 조작된 T 세포 수용체, TCR-T, 자가 T 세포 치료), HIV 캡시드를 표적화하는 잠복 리버싱제, 화합물, 면역 기반 요법, 포스포티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료학적 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티달-프롤린 cis-trans 아이소머라제 A 조절제, 단

백질 디설파이드 아이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸전환효소 억제제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이합체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조절제, Hck 티로신 키나제 조절제, 혼합 계통 키나제-3(MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, CD4 조절제, CD4 길항제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로사이클린 조절제, CDK-9 억제제, CCR5 케모카인 길항제, CCR5 유전자 조절제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 히알루로니다제 억제제, Nef 길항제, Nef 억제제, 프로테아제-활성화된 수용체-1 길항제, TNF 알파 리간드 억제제, PDE4 억제제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 테옥시사이티딘 키나제 억제제, 사이클린 의존적 키나제 억제제, 전구단백질 전환효소 PC9 자극제, ATP 의존적 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 역전사효소 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-산화효소 억제제, 약동학적 증진제, HIV 유전자 치료, HIV 백신, 및 이들의 조합.

[0288] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 복합제, HIV 치료용 다른 약물, HIV 프로테아제 저해제, HIV 역전사효소 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV 비촉매 부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 침입(융합) 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복 역전제, 캡시드 억제제, 면역 기반 요법제, PI3K 억제제, HIV 항체 및 이중특이적 항체, 및 "항체 유사" 치료용 단백질, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0289] HIV 복합제

[0290] 복합제의 예에는 ATRIPLA®(에파비렌즈(efavirenz), 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); BIKTARVY®(빅테그라비어, 엠트리시타빈, 및 테노포비어 알라펜아미드); COMPLERA®(EVIPLERA®; 릴피비린, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); STRIBILD®(엘비테그라비어, 코비시스타트, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); TRUVADA®(테노포비어 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); DESCOVY®(테노포비어 알라펜아미드 및 엠트리시타빈); ODEFSEY®(테노포비어 알라펜아미드, 엠트리시타빈 및 릴피비린); GENVOYA®(테노포비어 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비어); SYMTUZA®(다루나비어, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 코비시스타트); SYMFITM(에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비어 디소프록실 푸마레이트); CIMDUTM(라미부딘 및 테노포비어 디소프록실 푸마레이트); 테노포비어 및 라미부딘; 테노포비어 알라펜아미드 및 엠트리시타빈; 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 및 엠트리시타빈; 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 릴피비린; 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비어; COMBIVIR®(지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); EPZICOM®(LIVEXA®; 아바카비어 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); KALETRA®(ALUVIA®; 로피나비어 및 리토나비어); TRIUMEQ®(돌루테그라비어, 아바카비어 및 라미부딘); TRIZIVIR®(아바카비어 설페이트, 지도부딘 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 아타자나비어 및 코비시스타트; 아타자나비어 설페이트 및 코비시스타트; 아타자나비어 설페이트 및 리토나비어; 다루나비어 및 코비시스타트; 돌루테그라비어 및 릴피비린; 돌루테그라비어 및 릴피비린 하이드로클로라이드; 돌루테그라비어, 아바카비어 설페이트 및 라미부딘; 라미부딘, 네비라핀 및 지도부딘; 랄테그라비어 및 라미부딘; 도라비린(doravirine), 라미부딘 및 테노포비어 디소프록실 푸마레이트; 도라비린, 라미부딘 및 테노포비어 디소프록실; 다피비린 + 레보노르게스트렐, 돌루테그라비어 + 라미부딘, 돌루테그라비어 + 엠트리시타빈 + 테노포비어 알라펜아미드, 엘설파비린 + 엠트리시타빈 + 테노포비어 디소프록실, 라미부딘 + 아바카비어 + 지도부딘, 라미부딘 + 아바카비어, 라미부딘 + 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 라미부딘 + 지도부딘 + 네비라핀, 로피나비어 + 리토나비어, 로피나비어 + 리토나비어 + 아바카비어 + 라미부딘, 로피나비어 + 리토나비어 + 지도부딘 + 라미부딘, 테노포비어 + 라미부딘, 및 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 릴피비린 하이드로클로라이드, 로피나비어, 리토나비어, 지도부딘 및 라미부딘이 포함된다.

[0291] 다른 HIV 약물

[0292] HIV를 치료하기 위한 다른 약물의 예는 아세만난, 알리스포리비르, 아스토드리머, BanLec, CC-11050, 데페리프론, 감이문, 그리피트신, 메텐케팔린, 날트렉손, 프롤라스틴, REP 9, RPI-MN, Vorapaxar, VSSP, H1바이러스, SB-728-T, 1,5-디카페오일린산, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, MazF 유전자 치료, MK-8527, BlockAide, PSC-RANTES, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040(PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, 임뮤글로, 및 VIR-576을 포함한다.

[0293] HIV 프로테아제 억제제



- [0294] HIV 프로테아제 억제제의 예에는 암프레나비어, 아타자나비어, 브레카나비어, 다루나비어, 포삼프레나비어, 포삼프레나비어 칼슘, 인디나비어, 인디나비어 설페이트, 로피나비어, 벨피나비어, 벨피나비어 메실레이트, 리토나비어, 사퀴나비어, 사퀴나비어 메실레이트, 티프라나비어, DG-17, TMB-657(PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607 및 TMC-310911이 포함된다.
- [0295] HIV 역전사효소 억제제
- [0296] 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 억제제의 예는 다피비린, 텔라비르딘, 텔라비르딘 메실레이트, 도라비린, 에파비렌즈, 에트라비린, 렌티난, MK-8583, 네비라핀, 릴피비린, TMC-278LA, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, 및 엘살파비린(VM-1500)을 포함한다.
- [0297] 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제의 예는 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 아즈부딘, 엠트리시타빈, 테노포비르, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, VIDEX® 및 VIDEX EC®(디다노신, dd1), 아바카비르, 아바카비르 설페이트, 알로부딘, 아프리시타빈, 센사부딘, 디다노신, 엘부시타빈, 페스티나비르, 포살부딘 티독실, CMX-157, 다피비린, 도라비린, 에트라비린, OCR-5753, 테노포비르 디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실, 이슬라트라비르, 라미부딘, 포스파지드, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, 로바포비르 에탈라페나미드(GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500 및 KP-1461을 포함한다.
- [0298] HIV 인테그라제 억제제
- [0299] HIV 인테그라제 억제제의 예는 엘비테그라비르, 커큐민, 커큐민의 유도체, 치코르산, 치코르산의 유도체, 3,5-디카페오일퀸산, 3,5-디카페오일퀸산의 유도체, 아우린트리카복실산, 아우린트리카복실산의 유도체, 카페산 페네틸 에스테르, 카페산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 퀘르세틴, 퀘르세틴의 유도체, 랄테그라비르, 둘루테그라비르, JTK-351, 빅테그라비르, AVX-15567, BMS-986197, 카보테그라비르(장기 지속형 주사제), 디케토 퀴놀린-4-1 유도체, 인테그라제-LEDGF 억제제, 레진(ledgin), M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤디실 폰산, T-169, VM-3500 및 카보테그라비르를 포함한다.
- [0300] HIV 비촉매 부위 또는 알로스테릭, 인테그라제 억제제(NCINI)의 예에는 CX-05045, CX-05168 및 CX-14442가 포함된다.
- [0301] HIV 진입 억제제
- [0302] HIV 진입(융합) 억제제의 예는 세니크리비록, CCR5 억제제, gp41 억제제, CD4 부착 억제제, DS-003(BMS-599793), gp120 억제제 및 CXCR4 억제제를 포함한다.
- [0303] CCR5 억제제의 예는 아플라비록, 비크리비록, 마라비록, 세니크리비록, 레몬리맘(PRO-140), 아답타비르(RAP-101), 니페비록(TD-0232), 항-GP120/CD4 또는 CCR5 이중특이적 항체, B-07, MB-66, 폴리펩티드 C25P, TD-0680 및 vMIP(Haimipu)를 포함한다.
- [0304] gp41억제제의 예에는 알부비르티드, 엔푸비르티드, BMS-986197, 엔푸비르티드 바이오베터, 엔푸비르티드 바이오시밀러, HIV-1 융합 억제제(P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 삼량체 및 시푸비르티드가 포함된다.
- [0305] CD4 부착 억제제의 예에는 이발리주압 및 CADA 유사체가 포함된다.
- [0306] gp120 억제제의 예에는 라다(Radha)-108(레셉톨) 3B3-PE38, BanLec, 벤토나이트 기반 나노약물, 포스탐사비어 트로메타민, IQP-0831 및 BMS-663068이 포함된다.
- [0307] CXCR4 억제제의 예는 플렉릭사포르, ALT-1188, N15 펩티드 및 vMIP(Haimipu)를 포함한다.
- [0308] HIV 성숙 억제제
- [0309] HIV 성숙 억제제의 예는 BMS-955176, BMS-986197, GSK-3640254 및 GSK-2838232를 포함한다.
- [0310] 잠복 리버싱제
- [0311] 잠복 리버싱제의 예는 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 프로테아좀 억제제, 예컨대 벨케이드 및 익사조립 시

트레이트, 단백질 키나제 C(PKC) 활성화제, Smyd2 억제제, BET-브로모도메인 4(BRD4) 억제제, 아이오노마이신, PMA, SAHA(수베라닐로하이드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드 및 하이드록삼산), IL-15 조절 항체, JQ1, 디설피람, 암포테리신 B, 및 유비퀴틴 억제제, 예컨대 라가졸 유사체, APH-0812 및 GSK-343을 포함한다.

[0312] HDAC 억제제의 예에는 로미렙신, 보리노스타트 및 파노비노스타트가 포함된다.

[0313] PKC 활성화제의 예에는 인돌라탐, 프로스트라틴(prostratin), 인게놀(ingenol) B 및 DAG-락톤이 포함된다.

[0314] 캡시드 억제제

[0315] 캡시드 억제제의 예는 캡시드 중합 억제제 또는 캡시드 붕괴 화합물, HIV 뉴클레오캡시드 p7(NCp7) 억제제, 예컨대 아조디카본아미드, HIV p24 캡시드 단백질 억제제, GS-6207(레나캡비르), AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 및 AVI-CAN1-15 시리즈를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 레나캡비르와 병용하여 사용된다.

[0316] 면역 기반 요법

[0317] 면역-기반 요법제의 예에는 톨-유사 수용체 조절제, 예컨대 tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 및 tlr13; 프로그래밍된 세포사 단백질 1(Pd-1) 조절제; 프로그래밍된 사멸-리간드 1(Pd-L1) 조절제; IL-15 조절제; DermaVir; 인터류킨-7; 플라켈린(plaquenil)(하이드록시클로로퀸); 프로류킨(알데스류킨, IL-2); 인터페론 알파; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n3; 페그인터페론 알파; 인터페론 감마; 히드록시우레아; 미코페놀레이트 모페틸(MPA) 및 이의 에스테르 유도체인 미코페놀레이트 모페틸(MMF); 리바비린; 중합체 폴리에틸렌이민(PEI); 게폰(gepon); IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, 인터류킨-15/Fc 융합 단백질, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, NKTR-262, NKTR-214, 노르페론, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 재조합 인터류킨-15, Xmab-24306, RPI-MN, STING 조절제, RIG-I 조절제, NOD2 조절제, SB-9200, 및 IR-103이 포함된다.

[0318] TLR 효능제의 예: 베사톨리모드(GS-9620), GS-986, IR-103, 레피톨리모드, 티소톨리모드, 린타톨리모드, DSP-0509, AL-034, G-100, 코비톨리모드, AST-008, 모톨리모드, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, 텔라톨리모드.RO-7020531.

[0319] 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제

[0320] PI3K 억제제의 예는 이텔라리십, 알펠리십, 부팔리십, CAI 오로테이트, 코판리십, 두벨리십, 게다톨리십, 네라티닙, 파놀리십, 페리포신, 픽틸리십, 필라랄리십, 푸퀴티닙 메실레이트, 리고세르티프, 리고세르티프 소듐, 소놀리십, 타셀리십, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 및 ZSTK-474가 포함된다.

[0321] 알파-4/베타-7 길항제

[0322] 인테그린 알파-4/베타-7 길항제의 예에는 PTG-100, TRK-170, 아브틸루맙, 에트롤리주맙, 카로테그라스트 메틸, 및 베돌리주맙이 포함된다.

[0323] HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체 유사" 치료용 단백질

[0324] HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료학적 단백질의 예는 DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, Fab 유도체, 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체, 다가 항체, bnAB(광범위하게 중화 HIV-1 항체), BMS-936559, TMB-360, 및 HIV gp120 또는 gp41을 표적화하는 것, HIV를 표적화하는 항체-동원 분자, 항-CD63 단일클론 항체, CD3 이중특이적 항체, CD16 이중특이적 항체, 항-GB 바이러스 C 항체, 항-GP120/CD4, CCR5 이중특이적 항체, 항-Nef 단일 도메인 항체, 항-Rev 항체, 낙타 유래 항-CD18 항체, 낙타 유래 항-ICAM-1 항체, DCVax-001, gp140 표적화된 항체, gp41 기반 HIV 치료용 항체, 인간 재조합 mAb(PGT-121), 이발리주맙, 임뮤글로, MB-66을 포함한다.

[0325] 이러한 방식으로 HIV를 표적화하는 것의 예는 바비투시맙, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, D1D2, 10-1074, 10-1074-LS, GS-9722, DH411-2, BG18, PGT145, PGT121, PGT122, PGT-151, PGT-133, PGT-135, PGT-128, MDX010(이필리루맙), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PG9, PG16, 8ANC195, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, VRC-01, VRC-01-LS, PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8VLS, 3810109,

10E8v4, 10E8.4/iMab, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, IMC-HIV, iMabm<sup>6</sup>, 10E8v4/PGT121-VRC01, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, SAR-441236, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12 및 VRC07을 포함한다. HIV 이중특이적 항체의 예는 MGDO14, TMB-이중특이적을 포함한다.

[0326] 생체 내 전달 bnAB의 예에는 AAV8-VRC07; 항-HIV 항체 VRC01을 인코딩하는 mRNA이 있다.

[0327] 약동학적 증진제

[0328] 약동학적 증진제의 예에는 코비시스타트 및 리토나비어가 포함된다.

[0329] 추가 치료제

[0330] 추가의 치료제의 예에는 WO 2004/096286(Gilead Sciences), WO 2006/015261(Gilead Sciences), WO 2006/110157(Gilead Sciences), WO 2012/003497(Gilead Sciences), WO 2012/003498(Gilead Sciences), WO 2012/145728(Gilead Sciences), WO 2013/006738(Gilead Sciences), WO 2013/159064(Gilead Sciences), WO 2014/100323(Gilead Sciences), US 2013/0165489(University of Pennsylvania), US 2014/0221378(Japan Tobacco), US 2014/0221380(Japan Tobacco), WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792(Pharma Resources), US 20140221356(Gilead Sciences), US 20100143301(Gilead Sciences) 및 WO 2013/091096(Boehringer Ingelheim)에 개시된 화합물들이 포함된다.

[0331] HIV 백신

[0332] HIV 백신의 예에는 펩티드 백신, 재조합 서브유닛 단백질 백신, 아레나바이러스, 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV), 피킨데 바이러스, 변형 백시니아 양카라 바이러스(MVA), 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스(AAV), 수포성 구내염 바이러스(VSV) 및 침팬지 아데노바이러스(ChAd)와 같은 바이러스 벡터를 이용한 생 벡터 백신, DNA 백신, CD4-유래 펩티드 백신, 백신 조합물, BG505 SOSIP.664 gp140, rgp120(AIDSvAX), ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSvAX B/E(gp120)(RV144), 단량체형 gp120 HIV-1 서브타입 C 백신, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad4-Env145NFL, Ad5-ENVA-48, HB-500, DCVax-001(CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, Vacc-CRX, VVX-004, VAC-3S, 다중분기군 DNA 재조합 아데노바이러스-5(rAd5), rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, Pennvax-G, Pennvax-GP/MVA-CMDR, HIV-TriMix-mRNA 백신, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 보조 백신, TatImmune, GTU-multiHIV(FIT-06), gp140[델타]V2.TV1+MF-59, rVSVIN HIV-1 gag 백신, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4(Ad4-env 분기군 C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV 백신, Ad26.Mod.HIV + MVA 모자이크 백신 + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, 및 바이러스 유사 입자 백신(예컨대, 슈도비리온 백신), CombiVICHvac, LFn-p24 B/C 융합 백신, GTU 기반 DNA 백신, HIV gag/pol/nef/env DNA 백신, 항-TAT HIV 백신, 접합 폴리펩티드 백신, 수지상 세포 백신, gag 기반 DNA 백신, GI-2010, gp41 HIV-1 백신, HIV 백신(PIKA 애주버트), I i-key/MHC 클래스 II 에피토프 하이브리드 펩티드 백신, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, 다중분기군 Env 백신, MVA 백신, Pennvax-GP, pp71 결핍 HCMV 벡터 HIV gag 백신, 재조합 펩티드 백신(HIV 감염), NCI, rgp160 HIV 백신, RNAactive HIV 백신, SCB-703, Tat Oyi 백신, TBC-M4, 치료용 HIV 백신, UBI HIV gp120, Vacc-4x + 로미텡신, 변이형 gp120 폴리펩티드 백신, rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, DNA.HTI, DNA.HTI 및 MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; eOD-GT8 60mer 기반 백신, PD-201401, env(A, B, C, A/E)/gag (C) DNA 백신, gp120(A,B,C,A/E) 단백질 백신, PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, EnvSeq-1 Envs HIV-1 백신(GLA-SE 애주버트), HIV p24gag 프라임-부스트 플라즈미드 DNA 백신, 아레나바이러스 벡터-기반 면역요법(Vaxwave, TheraT), MVA-BN HIV-1 백신 접생, MVA.tHIVconsv4, MVA.tHIVconsv3, UBI HIV gp120, mRNA 기반 예방용 백신, TBL-1203HI, VRC-HIVRGP096-00-VP, VAX-3S, HIV MAG DNA 백신이 포함된다.

[0333] HIV 병용요법

[0334] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 ATRIPLA®(에파비렌즈, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); COMPLERA®(EVIPLERA®; 릴피비린, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); STRIBILD®(엘비테그라비어, 코비시스타트, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); TRUVADA®(테노포비어 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); TDF +FTC); DESCOVY®(테노포비어 알라펜아미드 및 엠트리시타빈); ODEFSEY®(테노포비어 알라펜아미드, 엠트리시타빈 및 릴피비린);

GENVOYA®(테노포비르 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르); 아테포비르; 아테포비어 디피복실; 코비시스타트; 엠트리시타빈; 테노포비르; 테노포비르 디소프록실; 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 알라펜아미드; 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트; TRIUMEQ®(돌루테그라비어, 아바카비어 및 라미부딘); 돌루테그라비어, 아바카비어 설페이트 및 라미부딘; 랄테그라비어; 랄테그라비어 및 라미부딘; 마라비록; 엔푸비르티드; ALUVIA®(KALETRA®; 로피나비어 및 리토나비어); COMBIVIR®(지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); EPZICOM®(LIVEXA®; 아바카비어 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); TRIZIVIR®(아바카비어 설페이트, 지도부딘 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 하이드로클로라이드; 아타자나비어 설페이트 및 코비시스타트; 아타자나비어 및 코비시스타트; 다루나비어 및 코비시스타트; 아타자나비르; 아타자나비르 설페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비어 설페이트 및 리토나비어; 다루나비르; 라미부딘; 프롤라스틴; 포삼프레나비어; 포삼프레나비어 칼슘 에파비렌즈; 에트라비린; 넬피나비르; 넬피나비르 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비르; 인디나비르 설페이트; 테노포비어 및 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비르; 사퀴나비르 메실레이트; 알테스류킨; 잘시타빈; 티프라나비르; 암프레나비르; 델라비르딘; 델라비르딘 메실레이트; Radha-108(레셈톨); 라미부딘 및 테노포비어 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비어 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀 및 지도부딘; 아바카비어; 및 아바카비어 설페이트로부터 선택되는 1종, 2종, 3종, 4종 또는 그 이상의 추가의 치료제와 조합된다.

[0335] 상기 열거된 추가의 치료제가 상기 열거된 부류 중 하나 초과에 포함될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 특정 부류는 그러한 부류에 열거된 그러한 화합물의 가능성을 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0336] 구체적인 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제 및 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 억제제와 조합된다. 다른 구체적인 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제 및 HIV 프로테아제 억제 화합물과 조합된다. 추가의 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 억제제, 및 약동학적 증진제와 조합된다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 역전사효소의 1종 이상의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 인테그라제 억제제, 및 약동학적 증진제와 조합된다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 역전사효소의 2종의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제와 조합된다.

[0337] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 아바카비르 설페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 또는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트와 조합된다.

[0338] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드, 또는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트와 조합된다.

[0339] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 아바카비르 설페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 및 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1의 추가 치료제 및 엠트리시타빈과 라미부딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2의 추가 치료제와 조합된다.

[0340] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비어 알라펜아미드 및 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1의 추가 치료제 및 제2의 추가 치료제와 조합되며, 제2의 추가 치료제는 엠트리시타빈이다.

[0341] 본원에 개시된 바와 같은 화합물(예를 들어, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 임의의 화합물)은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 II의 화합물의 임의의 투여량(예를 들어, 1 mg 내지 500 mg의 화합물)으로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합될 수 있다.

[0342] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 5 내지 30 mg의 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비어 알라펜아미드, 및 200 mg의 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 5 내지 10 mg, 5 내지 15 mg, 5 내지 20 mg, 5 내지 25 mg, 25 내지 30 mg, 20 내지 30 mg, 15 내지



30 mg, 또는 10 내지 30 mg의 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비어 알라펜아미드, 및 200 mg의 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 10 mg의 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비어 알라펜아미드, 및 200 mg의 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 25 mg의 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비어 알라펜아미드, 및 200 mg의 엠트리시타빈과 조합된다. 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)은, 투여량들의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 같이 화합물의 임의의 투여량(예를 들어, 1 mg 내지 500 mg의 화합물)으로 본원에 제공된 제제와 조합될 수 있다.

[0343] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 200 내지 400 mg의 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비어 디소프록실, 및 200 mg의 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 200 내지 250 mg, 200 내지 300 mg, 200 내지 350 mg, 250 내지 350 mg, 250 내지 400 mg, 350 내지 400 mg, 300 내지 400 mg, 또는 250 내지 400 mg의 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비어 디소프록실, 및 200 mg의 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 300 mg의 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비어 디소프록실, 및 200 mg의 엠트리시타빈과 조합된다. 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)은, 투여량들의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 같이 화합물의 임의의 투여량(예를 들어, 1 mg 내지 500 mg의 화합물)으로 본원에 제공된 제제와 조합될 수 있다.

[0344] 일 실시형태에서, 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 1종 또는 2종, 또는 1종 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 키트가 제공된다.

[0345] 산아제한(피임) 병용요법

[0346] 산아제한(피임)에 사용되는 치료제에는 시프로테론 아세테이트, 데소게스트렐, 디에노게스트, 드로스피레논, 에스트라디올 발레레이트, 에티닐 에스트라디올, 에티노디올, 에토노게스트렐, 레보메플레이트, 레보노르게스트렐, 리네스트레놀, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메스트라놀, 미소프로스톨, 노메게스트롤 아세테이트, 노렐게스트로민, 노레틴드론, 노레티노드렐, 노르게스티메이트, 오르멜록시펜, 세계스테르손 아세테이트, 울리프리스탈 아세테이트 및 이들의 임의의 조합이 포함된다.

[0347] 유전자 요법 및 세포 요법

[0348] 유전자 요법 및 세포 요법은 유전자를 침묵시키기 위한 유전자 변형; 감염된 세포를 직접 사멸시키기 위한 유전적 접근법; 감염된 세포에 대한 면역반응을 증강시키기 위해 환자의 자체 면역계의 대부분을 대체하거나, 감염된 세포를 사멸시키기 위해 환자의 자체 면역계를 활성화시키거나, 감염된 세포를 발견하여 사멸시키도록 설계된 면역세포의 주입; 세포 활성을 조절하여 감염에 대한 내인성 면역반응을 추가로 변경하기 위한 유전적 접근법을 포함한다.

[0349] 수지상 세포 요법의 예에는 AGS-004가 포함된다.

[0350] CCR5 유전자 편집 약물의 예, 예컨대 SB-728T.

[0351] CCR5 유전자 억제제의 예, 예컨대 Cal-1.

[0352] C34-CCR5/C34-CXCR4 발현 CD4-양성 T 세포.

[0353] AGT-103-형질도입된 자가 T 세포 치료.

[0354] AAV-eCD4-Ig 유전자 요법.

[0355] 유전자 편집제

[0356] 게놈 편집 시스템은 CRISPR/Cas9 시스템, 아연 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 호밍 엔도뉴클레아제 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0357] HIV 표적화 CRISPR/Cas9 시스템의 예에는 EBT-101이 포함된다.

[0358] CAR-T 세포 요법

[0359] 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포의 집단, 여기서 CAR은 HIV 항원-결합 도메인을 포함한다. HIV 항원은 HIV 외피 단백질 또는 이의 일부, gp120 또는 이의 일부, gp120 상의 CD4 결합 부위, gp120 상의 CD4-유도 결합 부위, gp120 상의 N 글리칸, gp120의 V2, gp41 상의 막 근위 영역을 포함한다. 면역 이펙터 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부 실시형태에서, T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 또는 이들의 조합이다. 세포는 자가 또는 동종이계일 수 있다.

[0360] HIV CAR-T의 예에는 VC-CAR-T, 항-CD4 CART-세포 요법, CD4 CAR을 발현하도록 유전자 조작된 자가 조혈줄기세포 및 C46 펩티드가 포함된다.

[0361] TCR-T 세포 요법

[0362] TCR-T 세포는 바이러스 감염 세포의 표면 상에 존재하는 HIV 유래 펩티드를 표적화하도록 조작된다.

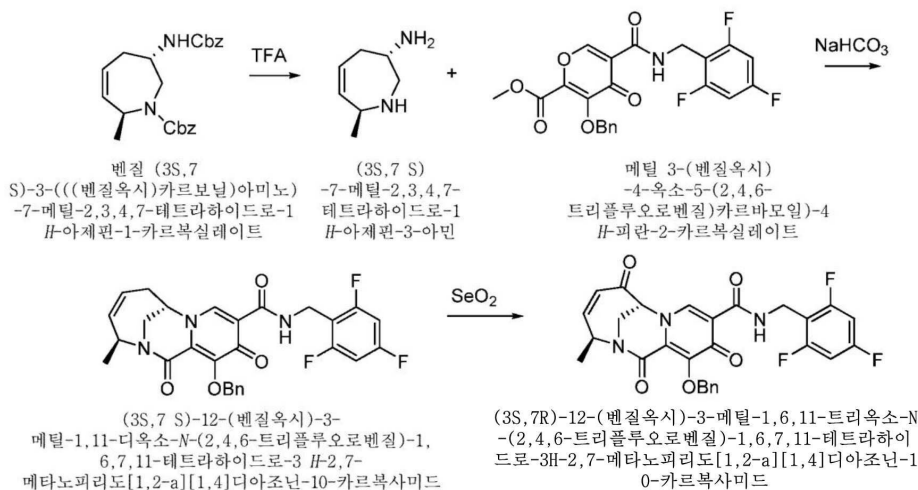
[0363] **VII. 실시예**

[0364] 본 개시내용의 예시적인 화학물질은 하기 구체적인 실시예에 제공된다. 당업자는 다양한 본원의 화합물을 얻기 위해 출발 물질을 적절하게 선택하여, 궁극적으로 원하는 치환기가 필요에 따라 보호되거나 보호되지 않고서 반응 도식을 통해 전달되어 원하는 생성물이 얻어질 수 있다는 것을 인식할 것이다. 대안적으로, 궁극적으로 원하는 치환기 대신에, 반응 도식을 통해 전달될 수 있고, 필요에 따라 원하는 치환기로 치환될 수 있는 적절한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 게다가, 당업자는 하기 반응 도식에 나타낸 변환이 특정 펜던트기의 작용성에 적합한 임의의 순서로 수행될 수 있음을 인식할 것이다.

[0365] 본원에 제공된 실시예는 본원에 개시된 화합물뿐만 아니라, 화합물을 제조하는데 사용되는 중간체의 합성을 설명한다. 본원에 기재된 개별 단계들이 조합될 수 있음을 이해해야 한다. 또한 화합물의 별도의 배치(batch)가 조합된 다음에, 다음 합성 단계에서 수행될 수 있음을 이해해야 한다.

[0366] 하기 실시예의 설명에서, 구체적인 실시형태가 설명된다. 이들 실시형태는 당업자가 본 개시내용의 특정 실시형태를 실시할 수 있도록 충분히 상세하게 설명된다. 다른 실시형태가 이용될 수 있고, 본 개시내용의 범위를 벗어나지 않으면서 논리적이고 다른 변경이 이루어질 수 있다. 따라서, 하기 설명은 본 개시내용의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0367] 중간체 A: (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0368] (3S,7S)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-3-아민의 합성:

[0370] 트리플루오로아세트산(20 mL)을 벤질 (3S,7S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트(6.2 g, 15.7 mmol)에 첨가하고, 반응물을 100°C로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 미정제물(crude)을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0371] (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메

타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

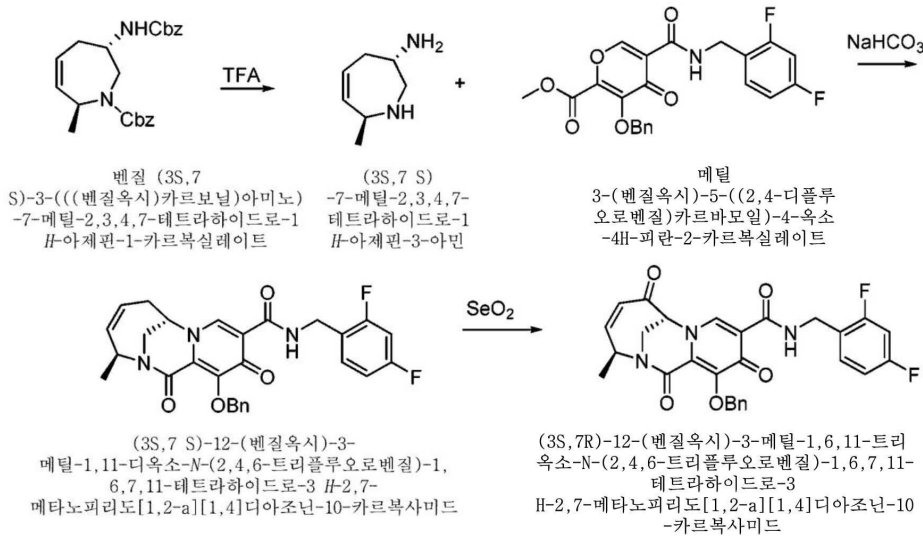
[0372] 메탄올(300 mL) 및 물(30 mL)을, 메틸 3-(벤질옥시)-4-옥소-5-((2,4,6-트리플루오로벤질)카르바모일)-4H-피란-2-카르복실레이트(6.75 g, 15.7 mmol) 및 (3S,7S)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-3-아민(이전 단계로부터의 미정제 반응물)에 첨가하였다. 실온에서, NaHCO<sub>3</sub>(13.2 g, 157 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다.

반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음 60°C까지 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축한 다음 에틸 아세테이트를 첨가하고, 포화 염화암모늄 용액으로 세척하였다. 유기층을 농축하고 실리카 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM로 용리)를 통해 정제하여 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. MS (m/z) 524.11 [M+H]<sup>+</sup>.

[0373] (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

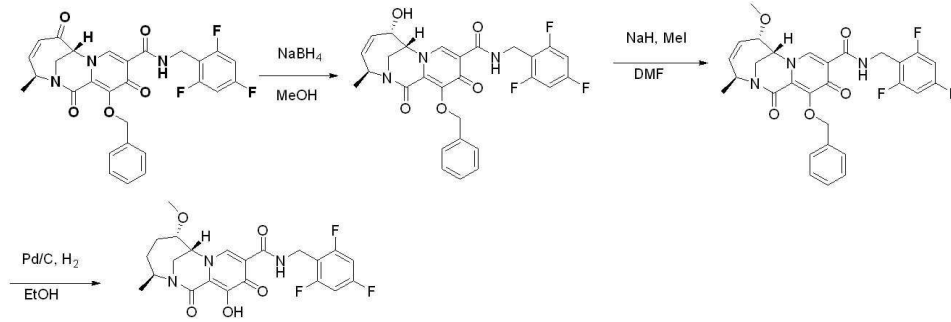
[0374] 셀레늄 디옥사이드(17.4 g, 157 mmol.)를, 디옥산(160 mL) 중 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(이전 단계의 생성물, 15.7 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 105°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 고체를 여과 제거하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 및 포화 염화암모늄 용액을 이용하여 추출하였다. 유기층을 농축하고, 실리카 크로마토그래피(40-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리)를 통해 정제하여 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. MS (m/z) 538.095 [M+H]<sup>+</sup>.

[0375] 중간체 B: (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0376] 이 중간체는 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(중간체 A) 제조 절차에 따라 제조하되, 메틸 3-(벤질옥시)-5-((2,4-디플루오로벤질)카르바모일)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실레이트를 제2 단계에서 이용했다. MS (m/z) 520.200-- [M+H]<sup>+</sup>.

[0378] 실시예 1: (3S,6S,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0379]

[0380]

(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0381]

(3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(중간체 A)(122 mg, 0.227 mmol)의 메탄올(5 mL) 중의 용액에, 세륨(III) 클로라이드 헵타하이드레이트(85 mg, 0.227 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물에 나트륨 보로하이드라이드(2.1 mg, 0.057 mmol)를 서서히 0°C에서 첨가하였다. 5분 후, 반응물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액의 첨가로 킨칭(quench)하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 분리하고 농축하였다. 잔류물을 이어서 DCM 중에 용해하고, 염수(brine)로 세척하였다. 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 정제 없이 추가로 사용하였다.

[0382]

(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0383]

(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(16 mg, 0.030 mmol)의 DMF(1 mL) 중의 용액에, 나트륨 하이드라이드(1.8 mg, 0.045 mmol, 60%) 및 요오도메탄(2.8 μL, 0.045 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 삼십분 동안 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가함으로써 반응을 킨칭하고, EtOAc로 추출하고, 유기 상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 얻어진 생성물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다.

[0384]

(3S,6S,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0385]

(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(15 mg, 0.018 mmol)의 에탄올(1 mL) 중의 용액에, 탄소 상 팔라듐(10 mg)을 첨가하였다. 반응물을 H<sub>2</sub> 벌룬 하 삼십분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 역상 HPLC 크로마토그래피(0.1% TFA를 함유하는 수중 5-100% 아세토니트릴로 용리)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. MS (*m/z*) 466.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.34 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.55 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (dt, J = 14.9, 11.6 Hz, 1H).

[0386]

**실시예 2: (3S,6S,7R)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드**

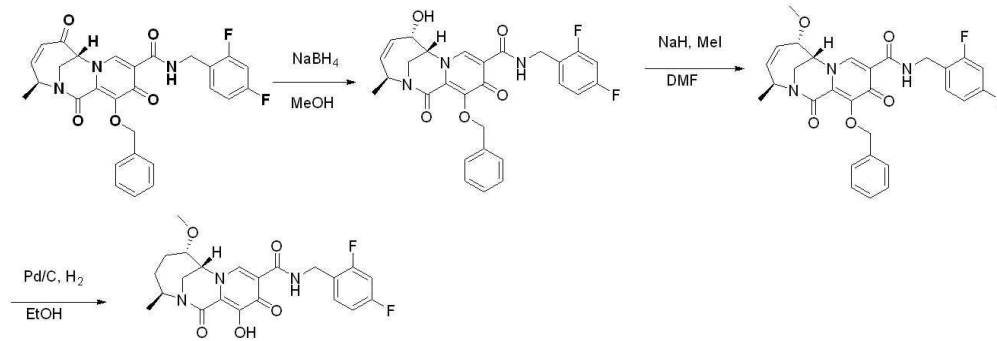
[0387]

(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(10 mg, 0.018 mmol)의 에탄올(1 mL) 중의 용액에, 탄소 상 팔라듐(10 mg)을 첨가하였다. 반응물을 H<sub>2</sub> 벌룬 하 삼십분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 역상 HPLC 크로마토그래피(0.1% TFA를 함유하는 수중 5-100% 아세토니트릴로 용리)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. MS (*m/z*) 452.3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.07 (dt, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 1.81 (ddd, J = 14.8, 7.6, 3.8



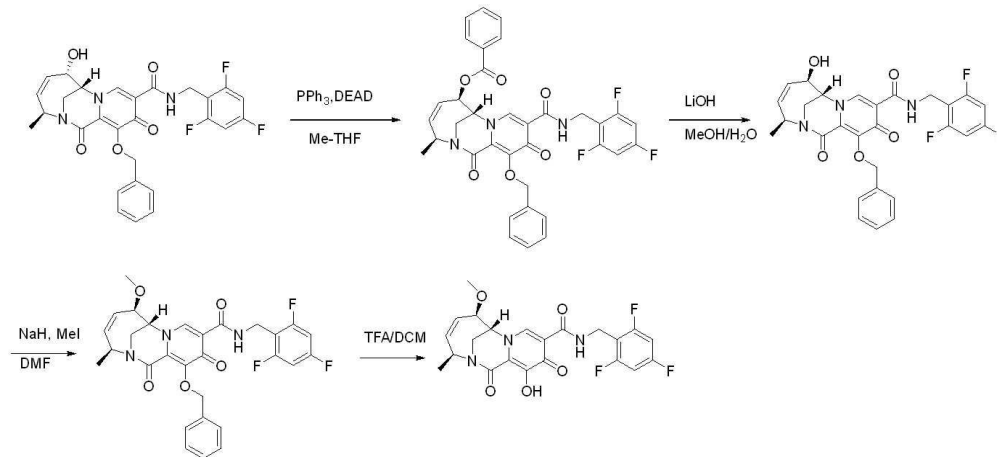
Hz, 1H), 1.59 (dt, J = 15.0, 11.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.19 (dt, J = 14.8, 11.7 Hz, 1H).

[0388] 실시예 3: (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0389] (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 실시예 1과 유사하게 제조하되, (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 (중간체 B)를 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 (중간체 A) 대신 이용했다. MS (*m/z*) 448.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 7.45 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.88 (m, 2H), 4.65 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.56 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.54 (dd, J = 25.7, 11.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (q, J = 12.1 Hz, 1H).

[0391] 실시예 4: (3S,6R,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0392] (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-디옥소-10-((2,4,6-트리플루오로벤질)카르바모일)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-6-일 벤조에이트의 제조:

[0394] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(29 mg, 0.054 mmol)의 Me-THF(3 mL) 중의 용액에, 벤조산(16 mg, 0.134 mmol), 트리페닐포스핀(35 mg, 0.134 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트(27.2 mg, 0.134 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, 유기 상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 생성물(30 mg)을 수득하였다.

[0395] (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0396] H<sub>2</sub>O(0.5 mL), MeOH(2 mL) 중의 LiOH·H<sub>2</sub>O(5.6 mg, 0.233 mmol) 및 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-디옥소-10-((2,4,6-트리플루오로벤질)카르바모일)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-6-일 벤조에이트(30 mg, 0.047 mmol)의 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 염수로 세척하고, EtOAc로 추출하고, 유기 상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 다음 단계에서 정제 없이 이용하였다.

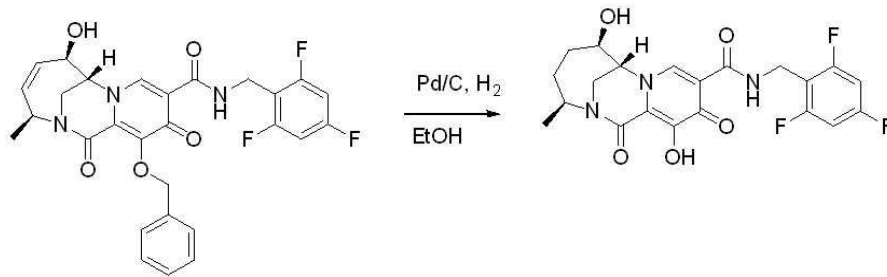
[0397] (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0398] (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(20 mg, 0.037 mmol)의 DMF(1 mL) 중의 용액에, 나트륨 하이드라이드(1.8 mg, 0.045 mmol, 60%) 및 요오도메탄(3.5  $\mu$ L, 0.056 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 삼십분 동안 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가함으로써 반응물을 쉐킷하고, EtOAc로 추출하고, 유기 상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 다음 단계로 정제 없이 진행하였다.

[0399] (3S,6R,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0400] (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중의 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC 크로마토그래피(0.1% TFA를 함유하는 수중 5-100% 아세토니트릴로 용리)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (*m/z*) 464.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.45 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 5.77 (dt, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 5.56 (ddd, J = 11.9, 2.7, 1.7 Hz, 1H), 5.33 (dq, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.27 (dq, J = 5.7, 3.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

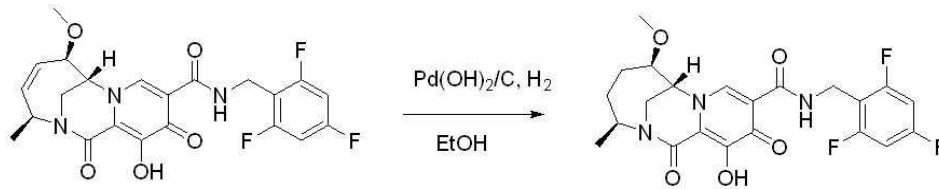
[0401] 실시예 5: (3S,6R,7R)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0402]

[0403] (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(10 mg, 0.018 mmol)의 에탄올(1 mL) 중의 용액에, 탄소 상 팔라듐(10 mg)을 첨가하였다. 반응물을 H<sub>2</sub> 별론 하 삼십분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 역상 HPLC 크로마토그래피(0.1% TFA를 함유하는 수중 5-100% 아세토니트릴로 용리)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. MS (*m/z*) 452.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.46 (s, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.58 (dt, J = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.04 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 14.5, 11.3 Hz, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0404] 실시예 6: (3S,6R,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



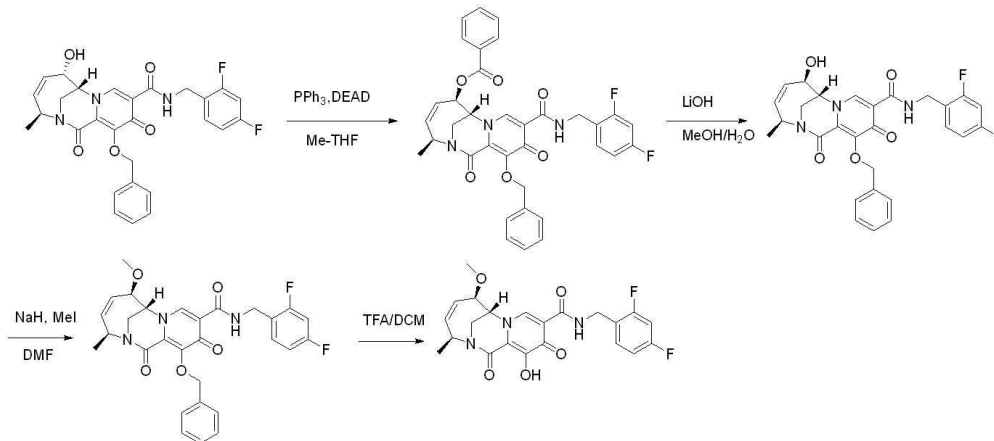
[0405]

[0406]

(3S,6R,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 4)(18 mg, 0.039 mmol)의 EtOH(2 mL) 중의 용액에, Pd(OH)<sub>2</sub>/C(10 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 삼십분 동안 H<sub>2</sub> 벌룬 부착 하 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축하고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(0.1% TFA를 함유하는 수중 5-100% 아세토니트릴로 용리)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. MS (*m/z*) 466.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 Mhz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 7.45 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.88 (m, 2H), 4.65 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.56 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.54 (dd, J = 25.7, 11.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (q, J = 12.1 Hz, 1H). <sup>1</sup>H NMR (400 Mhz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 2H), 3.75 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.09 (dt, J = 15.0, 4.6 Hz, 1H), 1.86 (td, J = 9.6, 2.7 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 - 1.15 (m, 1H).

[0407]

실시예 7: (3S,6R,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



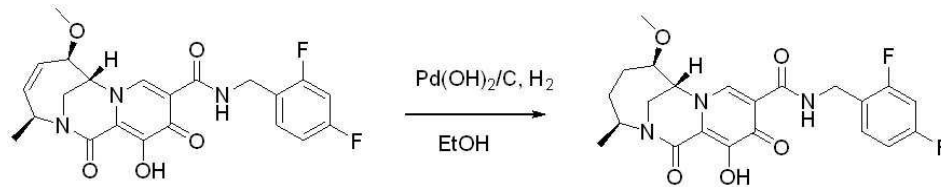
[0408]

[0409]

(3S,6R,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 (3S,6R,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 4)를 제조하는 방법과 유사하게 제조하되, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 3 참조)를 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 대신 이용했다. MS (*m/z*) 446.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 Mhz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 5.77 (dt, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 5.56 (ddd, J = 11.8, 2.7, 1.7 Hz, 1H), 5.34 (dq, J = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 3H), 4.29 (dq, J = 5.6, 2.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 14.4, 3.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0410]

실시예 8: (3S,6R,7R)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



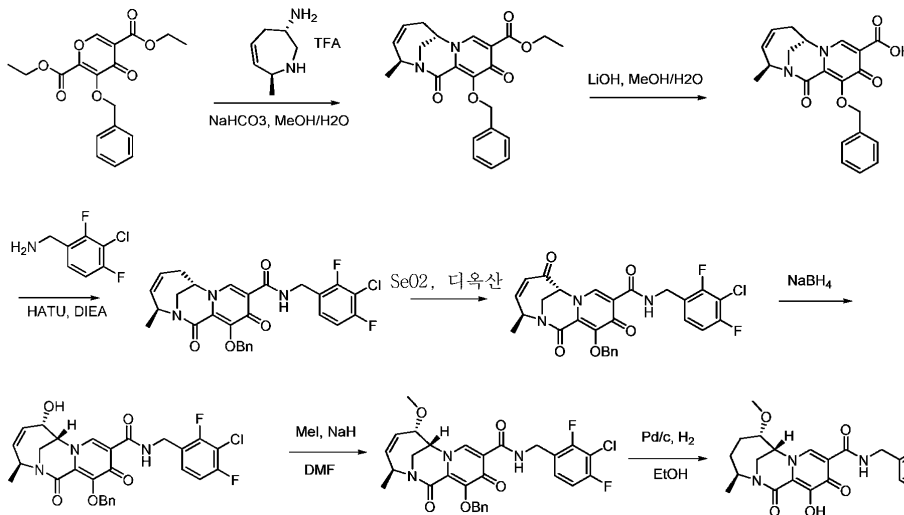
[0411]

[0412]

(3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 7)(20 mg, 0.045 mmol)의 EtOH(2 mL) 중의 용액에 Pd(OH)<sub>2</sub>/C(7 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 삼십분 동안 H<sub>2</sub> 별론 부착 하 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축하고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(0.1% TFA를 함유하는 수중 5-100% 아세토니트릴로 용리)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. MS (*m/z*) 448.3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 6.97 (dddd, J = 12.6, 11.1, 8.9, 2.6 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 3.80 - 3.59 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.10 (dt, J = 15.1, 4.6 Hz, 1H), 1.85 (tt, J = 9.4, 5.2 Hz, 2H), 1.36 - 1.16 (m, 4H).

[0413]

**실시예 9:** (3S,6S,7R)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0414]

[0415]

에틸 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복실레이트의 제조:

[0416]

(3S,7S)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-3-아민(0.39 g, 3.1 mmol), (디에틸 3-(벤질옥시)-4-옥소-4H-피란-2,5-디카르복실레이트(1.07 g, 3.09 mmol) 및 중탄산나트륨(2.6 g, 30.9 mmol)의 MeOH(10 mL) 및 물(2 mL) 중의 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 60°C에서 8시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축하였다. 잔류물을 물로 세척하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 0-100% hexan/EtOAc로 용리해 실리카 겔 크로마토그래피로써 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0417]

(3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복실산의 제조:

[0418]

에틸 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복실레이트(1.02 g, 2.5 mmol) 및 수산화나트륨(2 N, 3.75 mL)의 MeOH(5 mL) 중의 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 수중에서 용해하고, HCl을 이용해 pH를 4로 조정하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 추가 정제 없이 다음 반응에 이용하였다.

[0419]

(3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-

2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0420] (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복실산(0.88 g, 2.31 mmol)의 DCM(10 mL) 중의 용액에, 디이소프로필에틸아민(1.61 mL, 9.25 mmol) 및 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(0.88g, 2.31 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 로 세척하고, EtOAc로 추출하고, 유기 상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 0-100% 헥산/EtOAc를 이용해 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득했다.

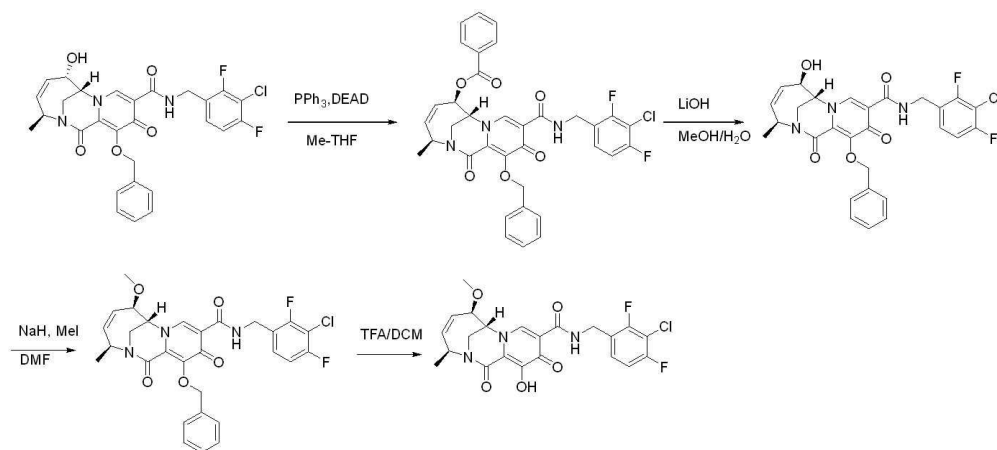
[0421] (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0422] (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(0.48 g, 0.89 mmol) 및 셀레늄 디옥사이드(0.986 g, 8.9 mmol)의 디옥산 중의 반응 혼합물을 밤새 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과해 고체를 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하였다. 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 0-100% 헥산/EtOAc로 용리해 실리카 겔 크로마토그래피로써 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0423] (3S,6S,7R)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0424] (3S,6S,7R)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 실시예 1 제조 방법과 유사하게 제조하되, (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(중간체 A) 대신 이용했다. MS (*m/z*) 482.4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 3H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.18 - 1.98 (m, 3H), 1.54 (dt, J = 14.4, 11.2 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (dt, J = 14.9, 11.7 Hz, 1H).

[0425] 실시예 10: (3S,6R,7R)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드

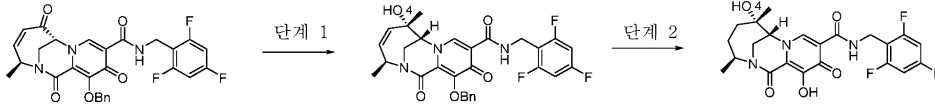


[0426] (3S,6R,7R)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 실시예 4 제조 방법과 유사하게 제조하되, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 대신 이용했다. MS (*m/z*) 480.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세트니트릴-d<sub>3</sub>)



δ 10.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 1H), 5.72 (dq, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 5.63 - 5.48 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 14.4, 2.9 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0428] 실시예 11. (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0429]

[0430] (3S,6S,7R)-6,12-디하이드록시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0431] (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(132 mg, 0.246 mmol)를 무수 THF(3.0 mL) 중에서 용해하고, 얻은 혼합물을 -20℃로 냉각시켰다. 상기 교반된 냉각 혼합물에, 메틸 마그네슘 브로마이드의 3.0 M 에테르 용액(0.41 mL, 1.23 mmol)을 첨가하였다. 20분간 교반 후, 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 얻어진 생성물을 순상 크로마토그래피(4 g 실리카 겔, 0-100% EtOAc/헥산)으로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 553.18, 관측치: 553.95.

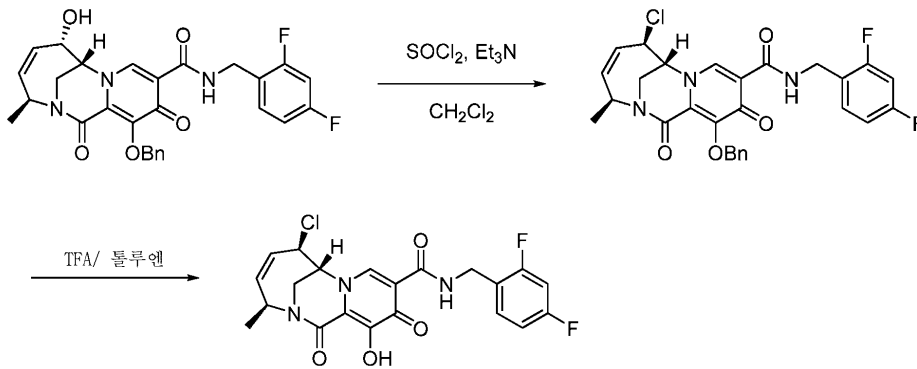
[0432] (1R,10S,13S)-6,13-디하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라테카-3,6-디엔-4-카르복사미드의 합성:

[0433] (3S,6S,7R)-6,12-디하이드록시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(20.0 mg, 0.0361 mmol)를 MeOH(15.0 mL) 중에 실온에서 용해시키고, 7 mg의 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(50 중량% 물)로 처리하였다. 혼합물을 탈기하고, 수소로 3회 플러싱한 후, 이것을 밤새 수소 별분 하 수소화하였다. 이어서, 반응물을 탈기하고, 질소로 플러싱하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축하고, 얻은 잔류물을 DMF에서 재용해하고, 여과하고 역상 HPLC로써 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 465.15, 관측치: 466.24. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95 (s, 1H), 10.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 3H), 4.26 (s, 1H), 3.66 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.41 (dd, J = 14.6, 7.7 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 4H).

[0434] 실시예 12: [(3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6,12-디하이드록시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드]

[0435] 이 화합물을 실시예 11의 합성에서와 같은 동일한 순서에 따라 제조하되, 단계 1에서 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 대신 이용했다. 입체화학적 확인되지 않았다. LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 447.16, 관측치: 448.22. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98 (s, 1H), 10.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 10.6, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 5.03 - 4.83 (m, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.47 (dt, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.67 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 1.87 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.25 - 1.12 (m, 4H).

[0436] 실시예 13: (3S,6R,7R)-6-클로로-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조



[0437]

[0438]

(3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-클로로-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0439]

N<sub>2</sub> 하 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(110 mg, 0.211 mmol)의 DCM(27 mL) 중의 용액에, 트리에틸아민(1.18 mL, 8.44 mmol) 및 티오닐 클로라이드(0.615 mL, 8.44 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 반응물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액의 첨가로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 용매 시스템으로서 DCM/MeOH을 이용하는 실리카 겔 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1:0 → 95:5 → 8:2 구배) (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-클로로-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 적/갈색 고체로서 수득하였다(111 mg, 98%).

[0440]

(3S,6R,7R)-6-클로로-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0441]

(3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-클로로-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(63 mg, 0.116 mmol)의 톨루엔/TFA(1:1)(10 mL) 중의 용액을 실온에서 2.75시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로, pH가 7 초과가 될 때까지 켄칭하였다. EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 이어서, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고, 농축하고, 역상 HPLC 크로마토그래피(0.1% TFA를 함유하는 수층 5-100% 아세토니트릴로 용리)로 정제하여 표제 생성물(34 mg, 65%)을 수득하였다. MS (*m/z*) 450.100 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 5.76 (dt, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 5.55 (dt, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.20 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0442]

실시예 14: (3S,6S,7R)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0443]

[0444]

(3S,6S,7R)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 실시예 4와 유사한 방식으로 제조하되, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 1에 따라 제조)를 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 대신 이용했다. MS (*m/z*) 449.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.85 (ddd, J = 11.9, 6.1, 2.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.05 - 3.87 (m, 1H), 3.73 (d, J

= 14.6 Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

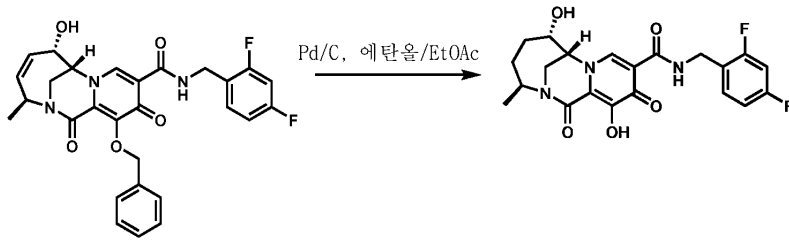
[0445] 실시예 15: (1R,10S,13S)-6,13-디하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드의 제조



[0446]

[0447] (1R,10S)-6-하이드록시-10-메틸-5,8,13-트리옥소-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드(15 mg, 0.0335 mmol)를 THF(0.5 mL) 중에 용해시키고, -78 °C로 냉각시켰다. 이 교반된 냉 혼합물에, 디에틸에테르 중 3.0 M MeMgBr(0.056 mL, 0.168 mmol)를 적가하였다. 생성 혼합물을 -78°C에서 5분 동안 교반한 다음 0°C까지 5분 동안 가온시켰다. 반응물을 아세트산으로 킅칭하고, 여과하고, 역상 분취용 HPLC로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 463.14, 관측치: 464.02. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 5.54 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 3H), 3.86 (dd, J = 14.7, 2.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0448] 실시예 16: (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드

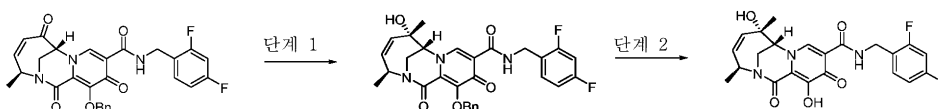


[0449]

[0450] (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0451] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(10 mg, 0.019 mmol)를 3 mL의 에탄올 및 3 mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에서 스파징(sparge)하였다. 탄소 상 팔라듐(10 중량%, 습윤) E101 NE/W (4.08 mg, 0.0038 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기(1 atm, 벌룬) 하에서 스파징하고, 2시간 동안 격렬하게 교반한 다음 아르곤 분위기 하에서 스파징하였다. 이것을 Celite® 패드를 통해 여과하였다. Celite®를 절대 에탄올로 세척하고, 여과물을 농축 건조하였다. 잔류물을 RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z): 434.113 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.43 (s, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 4.70 - 4.55 (m, 4H), 3.95 (dt, J = 11.8, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.82 (ddd, J = 14.7, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.59 (dt, J = 15.0, 11.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.27 - 1.13 (m, 1H).

[0452] 실시예 17: (1R,10S,13S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6,13-디하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드의 제조



[0453]

[0454] 단계 1: (1R,10S,13S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-13-하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드의 합성:

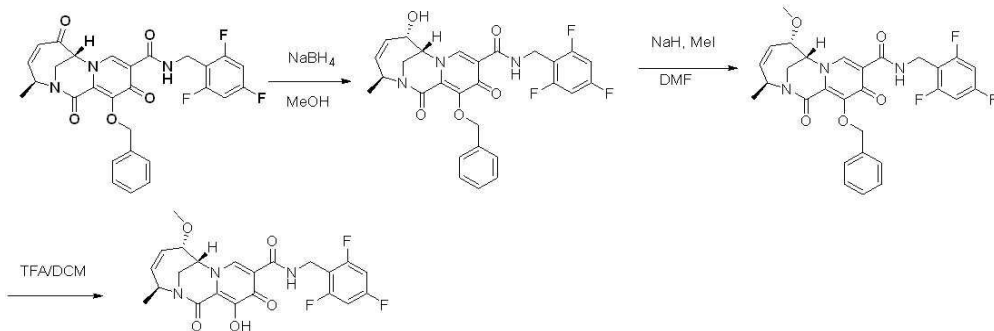


[0455] 상기 화합물을 실시예 11의 합성에 대한 단계 1을 따라 제조되되, 단계 1에서 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 대신 이용했다. LCMS-ESI+ (m/z): C29H27F2N3O5에 대해 계산된 H+, 이론치: 535.19, 관측치: 535.94.

[0456] 단계 2: (1R,10S,13S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6,13-디하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드의 합성:

[0457] 단계 1로부터의 (1R,10S,13S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-13-하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드(13.0 mg, 0.0243 mmol)를, DCM(0.2 mL) 및 TFA(0.2 mL)의 혼합물로 실온에서 4시간 동안 처리하였다. 반응물을 농축시키고, DMF에 재용해시키고, 여과시키고, 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): C22H21F2N3O5에 대해 계산된 H+, 이론치: 445.14, 관측치: 446.04. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.49 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.74 (dd, J = 11.9, 2.5 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 11.8, 2.5 Hz, 1H), 5.35 - 5.23 (m, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 14.7, 2.7 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 14.6, 1.8 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0458] 실시예 18: (3S,6S,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0459] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0461] (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(중간체 A)(122 mg, 0.227 mmol)의 메탄올(5 mL) 중의 용액에, 세륨(III) 클로라이드 헵타하이드레이트(85 mg, 0.227 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물에 나트륨 보로하이드라이드(2.1 mg, 0.057 mmol)를 서서히 0°C에서 첨가하였다. 5분 후에, 반응물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액의 첨가로 퀀칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 분리하고 농축하였다. 잔류물을 이어서 DCM 중에 용해하고, 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 정제 없이 추가로 사용하였다.

[0462] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

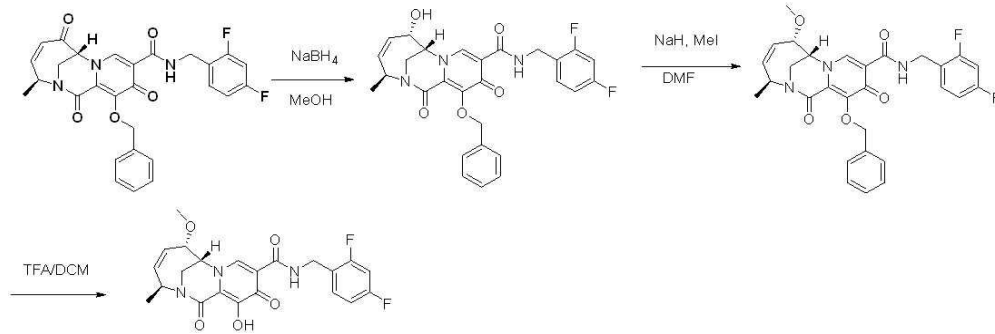
[0463] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(16 mg, 0.030 mmol)의 DMF(1 mL) 중의 용액에, 나트륨 하이드라이드(1.8 mg, 0.045 mmol, 60%) 및 요오도메탄(2.8 μL, 0.045 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 삼십분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가함으로써 퀀칭하고, EtOAc로 추출하고, 유기 상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 얻어진 생성물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다.

[0464] (3S,6S,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0465] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로

-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(16 mg, 0.029 mmol)의 TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중의 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 역상 HPLC 크로마토그래피(0.1% TFA를 함유하는 수중 5-100% 아세토니트릴로 용리)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. MS ( $m/z$ ) 464.16 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 6.00 (ddd, J = 11.6, 6.6, 2.6 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 5.27 (qt, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 14.6, 2.5 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

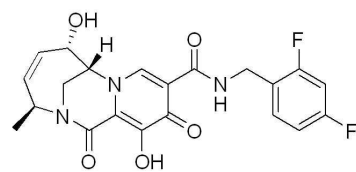
[0466] 실시예 19: (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0467]

[0468] (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 실시예 18과 유사하게 제조하되, (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 대신 이용했다. MS ( $m/z$ ) 446.22 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.00 (ddd, J = 11.6, 6.6, 2.6 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 11.7, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (tdt, J = 7.4, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 14.6, 2.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

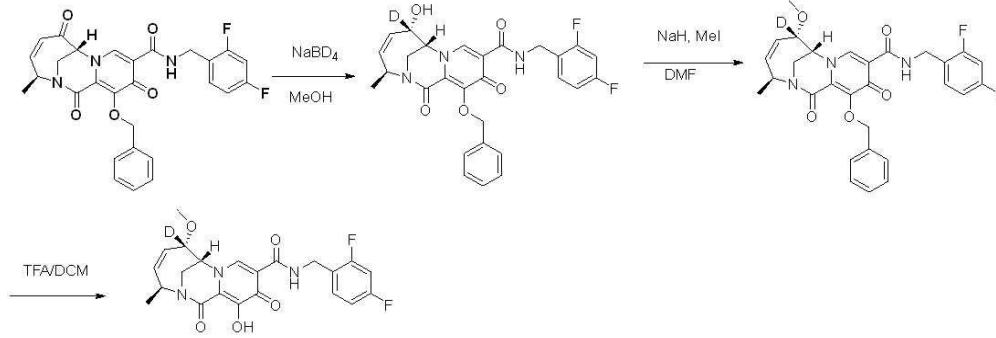
[0469] 실시예 20: (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0470]

[0471] 실시예 3에 따라 제조된 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(10 mg, 0.19 mmol)를 1 mL의 톨루엔 및 1 mL의 TFA 중에 용해하였다. 이것을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조하였다. 잔류물을 RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS ( $m/z$ ): 432.124 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.49 - 10.39 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.41 (td, J = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 10.5, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.67 (ddd, J = 11.9, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 5.57 - 5.48 (m, 2H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 3H), 3.83 (dd, J = 14.8, 2.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 14.7, 2.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0472] 실시예 21: (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-6-d-10-카르복사미드



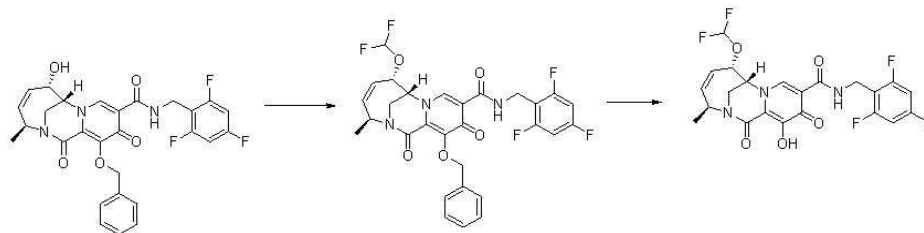
[0473]

[0474]

(3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-6-d-10-카르복사미드를 실시예 18과 유사하게 제조하되, 나트륨 보로듀 테라이드를 나트륨 보로하이드라이드 대신 이용하고, (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 대신 이용했다. MS ( $m/z$ ) 447.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.00 (dd, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (dddd, J = 9.9, 7.6, 4.9, 2.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 14.6, 2.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0475]

실시예 22: (3S,6S,7R)-6-(디플루오로메톡시)-12-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0476]

[0477]

단계 1: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-(디플루오로메톡시)-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0478]

(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(60 mg, 0.11 mmol)를 1 mL의 아세토니트릴 중에 용해하고, 구리 요오다이드(4.24 mg, 0.022 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 2-플루오로설포닐-2,2-디플루오로아세트산(0.017 mL, 0.17 mmol)의 1 mL의 아세토니트릴 중의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 50°C에서 가열하였다. 이어서 0°C로 냉각시키고, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과 및 농축 건조하였다. 잔류물을 RP-HPLC로 정제해 표제 생성물을 수득했다. MS ( $m/z$ ): 590.200 [M+H]<sup>+</sup>.

[0479]

단계 2: (3S,6S,7R)-6-(디플루오로메톡시)-12-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

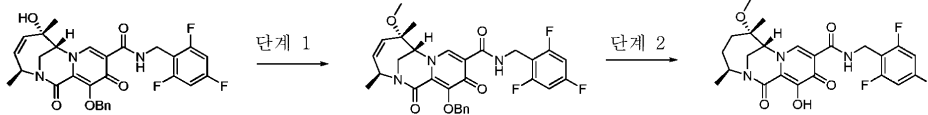
[0480]

(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-(디플루오로메톡시)-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(10 mg)를 0.5 ml의 톨루엔 및 0.5 ml의 TFA 중에 용해하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음 용매를 제거하고, RP-HPLC로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. MS ( $m/z$ ): 500.100 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 10.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.25 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 5.95 - 5.86 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 3H), 3.98 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0481]

실시예 23: (3S,6S,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-

1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0482]

[0483]

(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0484]

(3S,6S,7R)-6,12-디하이드록시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 11의 단계 1로부터의 생성물, 25 mg, 0.045 mmol)를 무수 DMF(0.90 mL) 중 용해하고, 얻어진 혼합물을 0°C로 냉각하였다. 이 교반된 냉 혼합물에, 미네랄 오일 중 60% 나트륨 하이드라이드(2.6 mg, 0.068 mmol) 다음 요오도메탄(10 mg, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 반응물을 10% 수성 시트르산으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 물, 그 다음 포화 수성 중탄산나트륨, 이어서 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산)로 생성물을 수득하였다(임시로 입체화학 할당). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 6.66 (dd, J = 8.8, 7.5 Hz, 2H), 5.63 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 5.52 - 5.41 (m, 2H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.21 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.78 (dd, J = 14.5, 2.9 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 14.5, 1.3 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 568.21, 관측치: 568.19.

[0485]

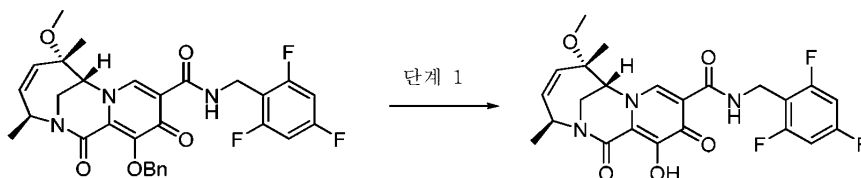
(3S,6S,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0486]

(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(20.0 mg, 0.035 mmol)를 EtOH(1.0 mL)에 실온에서 용해하고, 1.2 mg의 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(50 중량% 물)로 처리하였다. 혼합물을 탈기하고, 수소로 3회 플러싱한 다음 수소 분위기 하에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 탈기하고, 질소로 퍼징하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축하고, 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 생성물(임시로 입체화학 할당)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.48 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 7.5 Hz, 2H), 4.75 - 4.58 (m, 3H), 3.67 (dd, J = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 - 1.28 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 - 1.06 (m, 2H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 480.18, 관측치: 480.30.

[0487]

실시예 24: (3S,6S,7R)-12-하이드록시-6-메톡시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성



[0488]

[0489]

(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 23의 단계 1로부터의 것, 16 mg, 0.028 mmol)를 1:1 톨루엔:트리플루오로아세트산(1.16 mL) 중에 용해하였다. 생성 용액을 20°C에서 8시간 동안 교반한 다음, 0°C에서 12시간 동안 정치하게 하였다. 용액을 아세트니트릴로 희석하고, 진공 하 농축하고, 생성된 미정제물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 생성물(임시로 입체화학 할당)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.64 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.77 - 4.55 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.93 (dd, J = 14.3, 3.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 14.3, 1.3 Hz,

1H), 2.97 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대한 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치:478.16, 관측치: 478.25.

[0490] 실시예 25: (3S,6S,7R)-6-에톡시-12-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조

[0491]

[0492]

[0493]

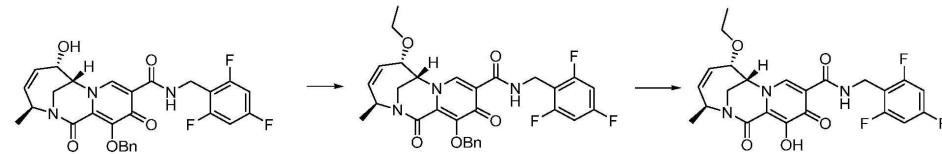
[0494]

[0495]

[0496]

[0497]

[0498]



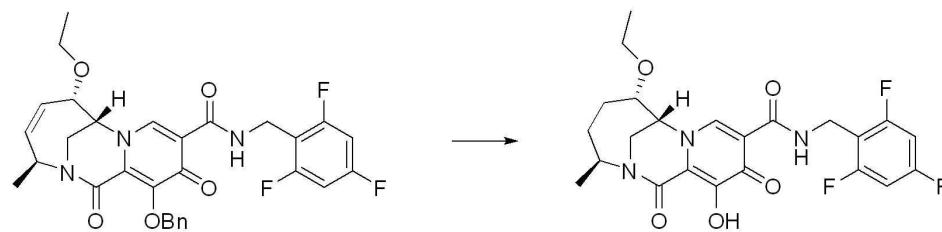
(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-에톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

2 mL 무수 DMF 중 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(24 mg, 0.04 mmol)를 용해하고, 0°C로 냉각하고, NaH(1.5 eq.)를 첨가한 다음 EtI(1.2 eq.)를 첨가하였다. 10분 후, 반응이 완료되었다. 물 방울을 첨가해 반응을 쉼차하였다. 미정제 반응물을 수 중(0.1% TFA) 10-60% 아세토니트릴(0.1% TFA) 용리를 이용한 분취용 HPLC를 통해 정제하여, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-에톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. MS (m/z) 568.24 [M+H]<sup>+</sup>.

(3S,6S,7R)-6-에톡시-12-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

실온에서, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-에톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(5 mg)를 톨루엔(0.5 mL) 중에 용해하고, TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 한시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC를 통해, 수 중(0.1% TFA) 10-60% 아세토니트릴(0.1% TFA) 용리로 정제하였다. 합한 분획을 동결 건조하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z) 478.32 [M+H]<sup>+</sup>. 1H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, J = 22.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.81 (m, 1H), 6.73 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.02 - 5.84 (m, 1H), 5.79 - 5.60 (m, 1H), 5.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 42.6, 7.4 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 15.0, 6.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 3.81 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.41 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.43 - 1.24 (m, 3H), 0.92 - 0.68 (m, 3H).

실시예 26: (3S,6S,7R)-6-에톡시-12-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조

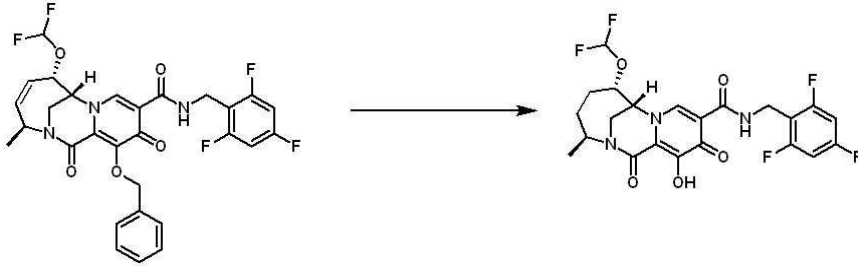


(3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-에톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(7 mg)를 2 mL 에탄올 및 2 mL 에틸 아세테이트에 용해하였다. 2 mg 10% Pd/C를 첨가하고, 수소 별분을 적용하였다. 2시간 후, 촉매를 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과물을 농축시켰다. 미정제 반응물을 수 중(0.1% TFA) 10-60% 아세토니트릴(0.1% TFA) 용리를 이용하는 분취용 HPLC를 통해 정제하여, (3S,6S,7R)-6-에톡시-12-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. MS (m/z) 480.27 [M+H]<sup>+</sup>. 1H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d<sub>3</sub>) δ 8.46 - 8.26 (m, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97 - 4.38 (m, 4H), 3.86 - 3.49 (m, 5H), 1.87 (m, 2H),



1.44 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 1.25 - 1.08 (m, 3H), 1.08 - 0.82 (m, 3H).

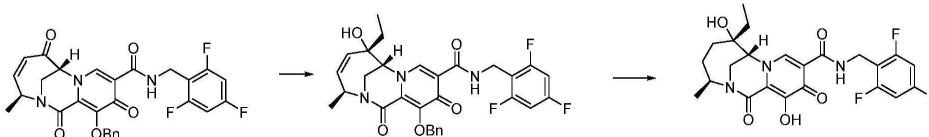
[0499] 실시예 27: (3S,6S,7R)-6-(디플루오로메톡시)-12-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0500]

[0501] (2,4-디플루오로벤질)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 16)와 유사한 방식으로 제조하되, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-(디플루오로메톡시)-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 22에 따라 제조)를 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 대신 이용했다. MS (m/z): 502.137 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 10.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.44 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 2.14 (dt, J = 14.7, 7.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0502] 실시예 28: (3S,6S,7R)-6-에틸-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조



[0503]

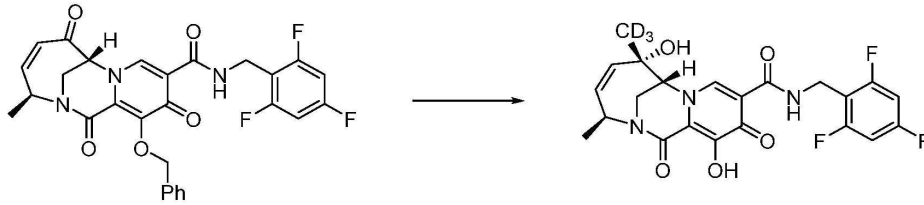
[0504] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-에틸-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0505] (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(43 mg, 0.08 mmol)를 2 mL 무수 THF 중 용해하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, EtMgBr(3.4 M, 3eq., 0.07 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 유지하였다. 물 방울을 첨가해 반응을 켜쳤다. 미정제 반응물을 여과하고, 수 중(0.1% TFA) 10-60% 아세트니트릴(0.1% TFA) 용리를 이용한 분취용 HPLC를 통해 정제하여, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-에틸-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. MS (m/z) 568.21 [M+H]<sup>+</sup>.

[0506] (3S,6S,7R)-6-에틸-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0507] 실온에서, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-에틸-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(3 mg)를 2 mL 에탄올 및 2 mL 에틸 아세테이트 중에 용해하였다. 이어서, 2 mg 10% Pd/C를 첨가하고, 수소 별분을 적용하였다. 2시간 후, 셀라이트를 통해 촉매를 여과해냈다. 여과물을 농축시켰다. 미정제 반응물을 분취용 HPLC를 통해, 수 중(0.1% TFA) 10-60% 아세트니트릴(0.1% TFA) 용리로 하여 정제하였다. MS (m/z) 480.20 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세트니트릴-d<sub>3</sub>) δ 10.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.79 - 4.51 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.76 - 3.48 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (td, J = 14.8, 7.5 Hz, 2H), 1.49 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.09 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0508] 실시예 29: (1R,10S,13S)-6,13-디하이드록시-10-메틸-5,8-디옥소-13-(트리듀테리오메틸)-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드의 합성



[0509]

[0510] 0°C에서 (1R,10S)-6-벤질옥시-10-메틸-5,8,13-트리옥소-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드(50 mg, 0.093 mmol)의 THF(1.0 mL) 중 냉 용액에 디에틸에테르 중 1.0 M CD<sub>3</sub>MgI(0.279 mmol, 0.279 mL)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 이것을 얼음 및 메탄올로 쉐킷하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고, DMF에 재용해시키고, 여과시키고, 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. (LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대한 계산된 H+, 이론치: 466.15, 관측치: 467.35. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.54 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.13 (dt, J = 7.3, 2.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 11.3, 6.0 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 14.8, 2.6 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.8, 1.9 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

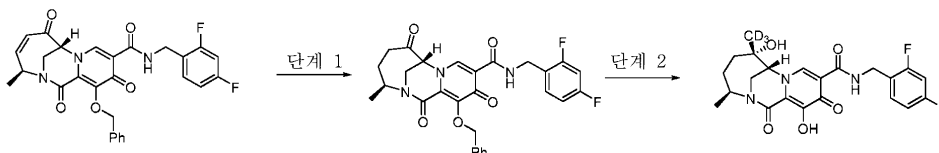
[0511] 실시예 30: (1R,10S,13S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6,13-디하이드록시-10-메틸-5,8-디옥소-13-(트리듀테리오메틸)-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드의 합성



[0512]

[0513] 표제 화합물을 실시예 29의 합성과 동일한 방법에 따라 제조하되, (1R,10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-5,8,13-트리옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드 대신 (1R,10S)-6-벤질옥시-10-메틸-5,8,13-트리옥소-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드 대신 이용했다. LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>D<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 448.16, 관측치: 449.23. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 11.9, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 11.9, 2.6 Hz, 2H), 5.13 (dt, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 14.7, 2.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 14.7, 1.9 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0514] 실시예 31: (1R,10S,13S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6,13-디하이드록시-10-메틸-5,8-디옥소-13-(트리듀테리오메틸)-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드의 합성



[0515]

[0516] 단계 1: (1R,10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-5,8,13-트리옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드의 합성:

[0517] (1R,10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-5,8,13-트리옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드(215 mg, 0.41 mmol)의 EtOH(50 mL) 중의 용액에, 실온에서, 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(50 mg, 50 중량% 물)를 첨가했다. 생성된 현탁물을 탈기하고, 질소로 3회 플라싱한 다음, 이것을 탈

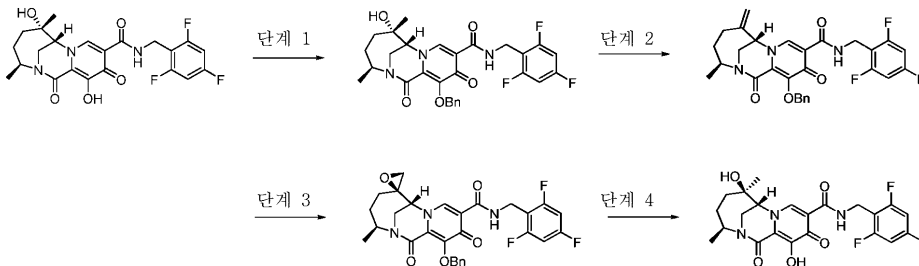


기하고 수소로 3회 플러싱한 후 수소 별론 하 3시간 동안 수소화하였다. 이어서, 반응물을 탈기하고 질소로 플러싱하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고, 진공 라인에서 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 DMF(4.0 mL) 중 용해하고, 탄산칼륨(171 mg, 1.24 mmol) 및 벤질 브로마이드(212 mg, 1.24 mmol)로 실온에서 밤새 처리하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 농축하고 순상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0518] 단계 2: (1R,10S,13S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6,13-디하이드록시-10-메틸-5,8-디옥소-13-(트리듀테리오메틸)-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드의 합성:

[0519] 상기 화합물을 실시예 29의 합성에 따라 제조하되, (1R,10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-5,8,13-트리옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드를 (1R,10S)-6-벤질옥시-10-메틸-5,8,13-트리옥소-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드 대신 이용했다. LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>D<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대한 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 450.18, 관측치: 451.28. <sup>1</sup>H NMR (400 Mhz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98 (s, 1H), 10.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 10.5, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.47 (dt, J = 10.4, 6.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.67 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 1.87 (dt, J = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 4H).

[0520] 실시예 32: (3S,6R,7R)-6,12-디하이드록시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성



[0521]

[0522] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0523] ((1R,10S,13S)-6,13-디하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드(실시예 11, 165 mg, 0.355 mmol)에, DMF(7.0 mL), 다음 탄산칼륨, 그 다음 벤질 브로마이드를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4시간 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 물로 세척한 다음 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산)로 생성물을 수득하였다(임시로 입체화학 할당). <sup>1</sup>H NMR (400 Mhz, 클로로포름-d) δ 10.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 6.62 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 5.28 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.78 (dt, J = 10.5, 6.7 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 14.5, 5.7 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.26 (dd, J = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 15.0, 1.5 Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 556.21, 관측치: 556.20.

[0524] (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0525] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(82 mg, 0.148 mmol)를 톨루엔(4.1 mL)에 용해시킨 다음, 마틴 설퍼란(Martin sulfurane)(506 mg, 0.75 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 직접 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산)로 정제하여 생성물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 Mhz, 클로로포름-d) δ 10.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 6.68 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.31 (s,

1H), 5.21 - 5.11 (m, 2H), 4.86 (dp, J = 10.2, 6.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.52 (dd, J = 14.9, 2.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 2.22 (dt, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.35 (dt, J = 14.5, 10.8 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 538.20, 관측치: 538.16.

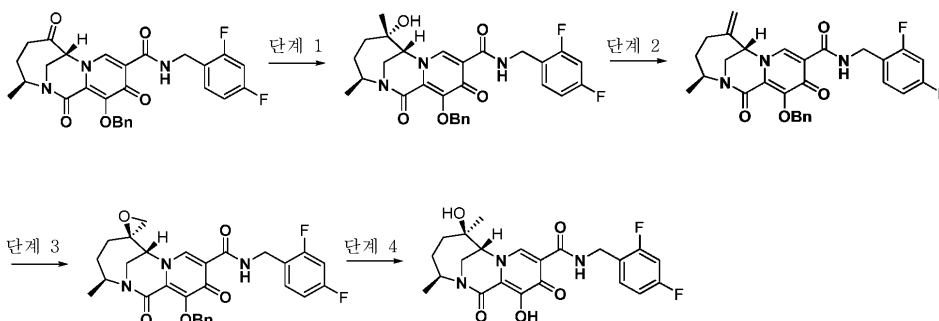
[0526] (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌]-10'-카르복사미드의 합성:

[0527] (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(30 mg, 0.0558 mmol)를 디클로로메탄(3.0 mL) 중에 용해한 다음, 3-클로로포옥시벤조산(88 mg, 0.391 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 금속 가열 블록에서 45°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 더 많은 디클로로메탄으로 희석한 다음, 유기 상을 2 N 수성 수산화나트륨 다음 염수로 세척하였다. 합한 수성 상을 추가의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산)로 생성물을 수득하였다(임시로 입체화학 할당). 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.33 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 12.1, 7.2 Hz, 3H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.44 (dd, J = 15.1, 2.5 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 39.5, 15.0, 11.6 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 554.19, 관측치: 554.21.

[0528] (3S,6R,7R)-6,12-디하이드록시-3,6-디메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0529] ((2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌]-10'-카르복사미드(4 mg, 0.007 mmol)를 에탄올(0.5 mL) 중에 용해시킨 다음, 암모늄 포르메이트(23 mg, 0.36 mmol)를 첨가한 후 탄소 상 10% 팔라듐(1.54 mg, 0.0015 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 금속 가열 블록에서 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1:1 DMF:물로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC(아세토니트릴/물, 0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제해 생성물(임시로 입체화학 할당)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 10.45 - 10.33 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.70 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.52 (dd, J = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대한 계산된 H+, 이론치: 466.16, 관측치: 466.27.

[0530] 실시예 33: (1R,10S,13R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6,13-디하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드의 합성



[0531] 단계 1: (1R, 10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-13-하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드의 합성:

[0533] (1R,10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-5,8,13-트리옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드(200 mg, 0.384 mmol)를 THF(4.0 mL) 중에 용해하고, 0°C로 냉각하였다. 이 냉 혼합물에, Et<sub>2</sub>O 중 3.0 M MeMgBr(0.38 mL, 1.15 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0°C에서 20분 동안

교반한 후 이것을 얼음물로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 농축하고 순상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): C29H29F2N3O5에 대해 계산된 H+, 이론치: 537.21, 관측치:538.17.

[0534] 단계 2: (1S,10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-13-메틸렌-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드의 합성:

[0535] (1R, 10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-13-하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드(81 mg, 0.151 mmol)를 톨루엔(3.0 mL)에 실온에서 용해하고, 마틴 설퍼란 탈수 시약(507 mg, 0.753 mmol)으로 20분 동안 처리하였다. 반응물을 농축하고 순상 크로마토그래피로써 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): C29H27F2N3O4에 대한 계산된 H+, 이론치: 519.20, 관측치: 520.22.

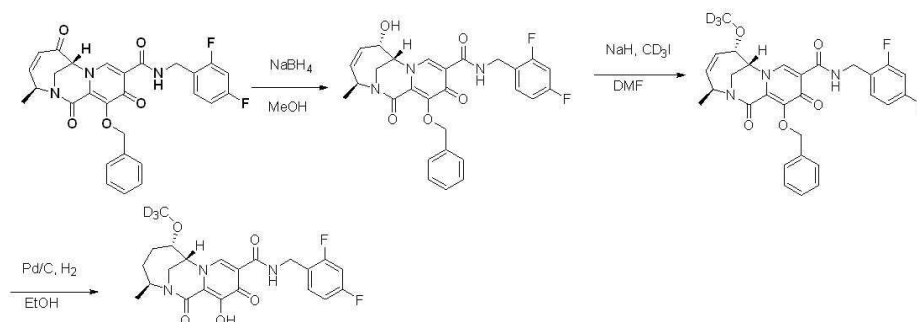
[0536] 단계 3: (1R,10S,13R)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-5,8-디옥소-스피로[2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6-디엔-13,2'-옥시란]-4-카르복사미드의 합성:

[0537] (1S,10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-13-메틸렌-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드(57 mg, 0.11 mmol)를 DCE(2.0 mL) 중 용해하고, MCPBA(56.8 mg, 0.329 mmol)로 60°C에서 3시간 동안 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석하고, 1 N 나트륨 티오설페이트 및 포화 중탄산나트륨의 1:1 혼합물과 혼합하고, 격렬하게 10분간 교반하였다. 층들을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 농축하고, 순상 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): C29H27F2N3O5에 대한 계산된 H+, 이론치: 535.19, 관측치: 536.17.

[0538] 단계 4: (1R,10S,13R)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6,13-디하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드의 합성:

[0539] (1R,10S,13R)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-5,8-디옥소-스피로[2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6-디엔-13,2'-옥시란]-4-카르복사미드(10 mg, 0.0187 mmol)를 EtOH(0.5 mL) 중 용해하고, 암모늄 포르메이트(59 mg, 0.934 mmol) 및 10% Pd/C(3.97 mg)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 플러싱한 다음 70°C에서 3시간 동안 질소 하에서 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과 및 농축하고, DMF 중에 재용해하고, 여과하고 역상 분취용 HPLC로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): C22H23F2N3O5에 대해 계산된 H+, 이론치: 447.16, 관측치: 448.256. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 10.37 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.41 (td, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 1H), 7.08 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.52 (dt, J = 22.6, 6.3 Hz, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 1.92 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (dd, J = 15.3, 6.7 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 1.03 (s, 3H).

[0540] 실시예 34: (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-(메톡시-d3)-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0541] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시-d3)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

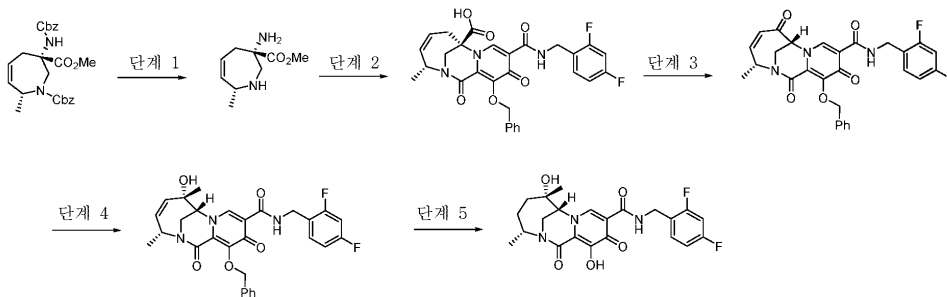
[0543] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시-d3)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 실시예 18에서 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드와 유사하게 제조하되, 요오도메탄-d3를 요오도메탄 대신 이용하고, (3S,7R)-

12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드 대신 이용했다.

[0544] (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-(메톡시-d3)-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0545] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시-d3)-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(35 mg, 0.065 mmol)의 EtOH(3 mL) 중의 용액에, Pd/C(10 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 별분 하 교반하였다. 반응을 마친 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(0.1% TFA를 함유하는 수증 5-100% 아세토니트릴로 용리)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (*m/z*) 451.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 7.45 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.85 (m, 2H), 4.80 - 4.53 (m, 4H), 3.94 - 3.64 (m, 2H), 3.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 2H), 1.54 (dt, J = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (dt, J = 14.8, 11.6 Hz, 1H).

[0546] 실시예 35: (1R,10R,13S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6,13-디하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드의 합성



[0547] 단계 1: 메틸 (3S,7R)-3-아미노-7-메틸-1,2,4,7-테트라하이드로아제핀-3-카르복실레이트;2,2,2-트리플루오로아세트산의 합성:

[0549] 01-벤질 03-메틸 (3S,7R)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-7-메틸-4,7-디하이드로-2H-아제핀-1,3-디카르복실레이트 (1.2 g, 2.65 mmol)를 TFA(10.0 mL)와 혼합하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하고, 100°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축하고, 잔류물을 4회 EtOAc와 공증발시켜 원하는 생성물을 수득하고, 이를 직접 다음 단계에 사용했다. LCMS-ESI+ (*m/z*): C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대해 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 184.12, 관측치: 185.01.

[0550] 단계 2: (1S,10R)-6-벤질옥시-4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸카르바모일]-10-메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-1-카르복실산의 합성:

[0551] 이전 단계로부터의 잔류물(2.36 g, 5.72 mmol) 및 메틸 3-벤질옥시-4-옥소-5-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸카르바모일]피란-2-카르복실레이트(1.08 g, 2.52 mmol)를, THF(6.0 mL), 에탄올(1.0 mL) 및 트리에틸아민(5.36 g, 53 mmol)의 혼합물에서 현탁하였다. 생성 혼합물을 40°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배(partition)하고, 유기층을 10% 시트르산, 물, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고 순상 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (*m/z*): C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대해 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 549.17, 관측치: 550.10.

[0552] 단계 3: (1R,10R)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-5,8,13-트리옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드의 합성:

[0553] (1S,10R)-6-벤질옥시-4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸카르바모일]-10-메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-1-카르복실산(470 mg, 0.855 mmol)을 1,4-디옥산(8.0 mL) 중에 용해하고, 셀레늄 디옥사이드(753 mg, 6.84 mmol)로 100°C에서 8시간 동안 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과 및 농축하고, 순상 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (*m/z*): C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대해 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 519.16, 관측치: 520.04.

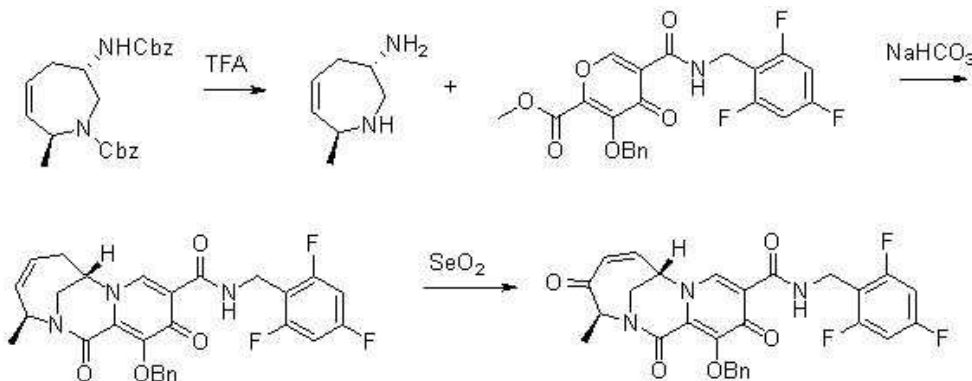
[0554] 단계 4: (1R,10R,13S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-13-하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드의 합성:

[0555] 상기 화합물을 실시예 17의 제조의 단계 1에 따라 제조하되, (1R,10R)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-5,8,13-트리옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드를 (1R,10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-메틸-5,8,13-트리옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드 대신 이용했다. LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 535.19, 관측치: 536.13. C13에서의 입체화학은 확인되지 않는다.

[0556] 단계 5: (1R,10R,13S)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6,13-디하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드의 합성:

[0557] (1R,10R,13S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-13-하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6,11-트리엔-4-카르복사미드(40 mg, 0.0747 mmol)를 EtOH(10 mL) 중 실온에서 용해하였다. 이 혼합물에, 10% Pd/C(30 mg) 및 암모늄 포르메이트(235 mg, 3.73 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하고 질소로 플라싱한 다음 이것을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축하고, 역상 분취용 HPLC로 정제하였다. C13에서의 입체화학은 확인되지 않는다. LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 447.16, 관측치: 448.23. <sup>1</sup>H NMR (400 Mhz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 11.11 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 4.62 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 15.2, 2.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 15.1, 2.5 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 2.18 (q, J = 5.6, 5.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H).

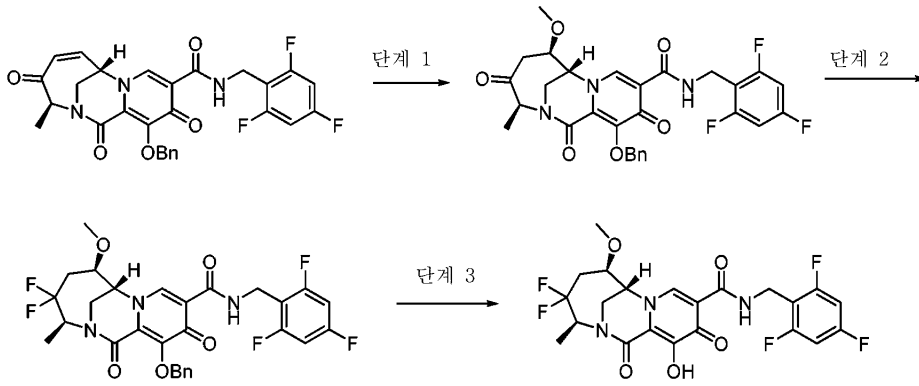
[0558] 중간체 C: (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,4,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0559] (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,4,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(중간체 C)를 중간체 A와 동일한 방식으로 합성하고, 동일 반응 조건으로부터의 추가 생성물로서 단리하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 Mhz, 클로로포름-d) δ 10.41 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 6.76 - 6.56 (m, 2H), 6.31 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.28 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 538.16, 관측치: 538.10.

[0561] 실시예 36:(3S,6R,7R)-4,4-디플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성





[0562]

[0563]

[0564]

[0565]

[0566]

[0567]

[0568]

단계 1: (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,4,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

(3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,4,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(중간체 C, 50 mg, 0.093 mmol)에, 트리에틸아민 하이드로클로라이드(12.8 mg, 0.093 mmol), 이어서 메탄올(2.0 mL), 물(0.5 mL), 그 다음 트리에틸아민(30  $\mu$ L, 0.214 mmol), 그 다음 칼륨 시아니드(6.0 mg, 0.093 mmol)를 첨가했다. 반응물을 금속 가열 블록에서 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc, 10% 수성 탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 염화암모늄 다음 염수로 세척하였다. 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 상을 더 많은 에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산)로 생성물을 수득하였다(임시로 입체화학 할당). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  10.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.57 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 5.7, 3.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.80 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 3.55 (dt, J = 15.3, 1.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 15.2, 1.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 13.6, 5.7 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.5, 1.6 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 570.18, 관측치: 570.13.

단계 2: (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-4,4-디플루오로-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

((1R,10S,13S)-6,13-디하이드록시-10,13-디메틸-5,8-디옥소-N-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,9-디아자트리사이클로[7.4.1.0<sup>2,7</sup>]테트라데카-3,6-디엔-4-카르복사미드(50 mg, 0.355 mmol)에, DCM(0.88 mL), 다음 Deoxo-Fluor의 톨루엔 중 2.7 M 용액(3.25 mL, 8.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 60시간 동안 교반했다. 반응물을 빙냉 10% 수성 탄산칼륨에 서서히 첨가함으로써 켄칭한 다음 EtOAc로 추출했다. 유기층을 포화 수성 염화암모늄 다음 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산)로 생성물을 수득하였다(임시로 입체화학 할당). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대한 계산된 H+, 이론치: 592.19, 관측치: 592.11.

단계 3: (3S,6R,7R)-4,4-디플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

(3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-4,4-디플루오로-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(30 mg)를 1:1 톨루엔:트리플루오로아세트산(2.2 mL) 중 용해하였다. 생성된 용액을 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 아세트오니트릴로 희석하고, 진공 중 농축하고, 얻은 미정제물을 역상 분취용 HPLC(아세트오니트릴/물, 0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제하였다. 미정제 잔류물을 최소량의 디클로로메탄으로 추가 세척해 생성물(임시로 입체화학 할당)을 수득했다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세트오니트릴-d<sub>3</sub>)  $\delta$  10.29 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 9.2, 8.1 Hz, 2H), 4.95 (dt, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 15.4, 2.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.58 (ddd, J = 27.6, 15.6, 8.5 Hz, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 1.39 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 502.14, 관측치: 502.24.

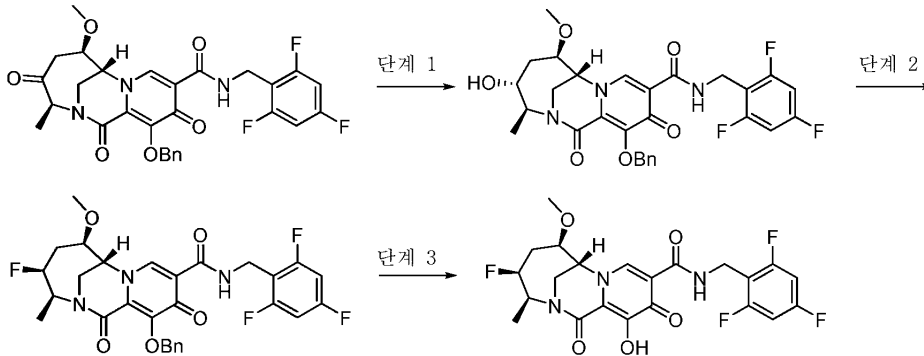


[0569]

실시예

37:

(3S, 4S, 6R, 7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1, 11-디옥소-N-(2, 4, 6-트리플루오로벤질)-1, 4, 5, 6, 7, 11-헥사하이드로-3H-2, 7-메타노피리도[1, 2-a][1, 4]디아조닌-10-카르복사미드



[0570]

[0571]

단계 1: (3S, 4R, 6R, 7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1, 11-디옥소-N-(2, 4, 6-트리플루오로벤질)-1, 4, 5, 6, 7, 11-헥사하이드로-3H-2, 7-메타노피리도[1, 2-a][1, 4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0572]

메탄올(30 mL) 중 실시예 36에 따라 제조된 (3S, 6R, 7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1, 4, 11-트리옥소-N-(2, 4, 6-트리플루오로벤질)-1, 4, 5, 6, 7, 11-헥사하이드로-3H-2, 7-메타노피리도[1, 2-a][1, 4]디아조닌-10-카르복사미드(770.8 mg, 1.35 mmol)의 혼합물을 0°C에서 교반하고, NaBH<sub>4</sub>(57.7 mg, 1.53 mmol)를 첨가했다. 3분 후, THF(약 10 mL)를 이용해 불용성 물질을 용해시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(약 50 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub>(약 25 mL) 및 물(약 25 mL)에 용해시켰다. 두 층 분리 후, 수성 분획을 에틸 아세테이트(약 50 mL)로 추출했다. 두 유기 분획을 염수로 세척하고, 조합하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고, 농축하였다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-10% 메탄올을 용리하는 실리카 겔(80 g 컬럼) 상 컬럼 크로마토그래피로써 정제해 (3S, 4R, 6R, 7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1, 11-디옥소-N-(2, 4, 6-트리플루오로벤질)-1, 4, 5, 6, 7, 11-헥사하이드로-3H-2, 7-메타노피리도[1, 2-a][1, 4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. ES/MS m/z: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)에 대한 계산치: 572.20, 관측치: 572.20.

[0573]

단계 2: (3S, 4S, 6R, 7R)-12-(벤질옥시)-4-플루오로-6-메톡시-3-메틸-1, 11-디옥소-N-(2, 4, 6-트리플루오로벤질)-1, 4, 5, 6, 7, 11-헥사하이드로-3H-2, 7-메타노피리도[1, 2-a][1, 4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0574]

톨루엔 중 2.7 M Deoxo-Fluor (비스(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드) 용액(1.39 mL, 3.75 mmol)을 첨가하면서, (3S, 4R, 6R, 7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1, 11-디옥소-N-(2, 4, 6-트리플루오로벤질)-1, 4, 5, 6, 7, 11-헥사하이드로-3H-2, 7-메타노피리도[1, 2-a][1, 4]디아조닌-10-카르복사미드(811.2 mg, 1.42 mmol)의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(14 mL) 중의 용액을 0°C에서 교반했다. 30분 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>(약 40 mL)를 첨가하면서 0°C에서 교반하였다. 물을 첨가한 후(약 40 mL), 생성물을 에틸 아세테이트(약 70 mL x 2)로 추출하였다. 추출물을 염수(약 70 mL x 1)로 세척한 후, 합한 유기 분획을 건조하였다(MgSO<sub>4</sub>). 잔류물을 헥산 중 50-100% 에틸 아세테이트를 용리하는 실리카 겔(80 g 컬럼) 상 컬럼 크로마토그래피로써 정제하여 (3S, 4S, 6R, 7R)-12-(벤질옥시)-4-플루오로-6-메톡시-3-메틸-1, 11-디옥소-N-(2, 4, 6-트리플루오로벤질)-1, 4, 5, 6, 7, 11-헥사하이드로-3H-2, 7-메타노피리도[1, 2-a][1, 4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다: ES/MS m/z: C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 574.20, 관측치: 574.30.

[0575]

단계 3: (3S, 4S, 6R, 7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1, 11-디옥소-N-(2, 4, 6-트리플루오로벤질)-1, 4, 5, 6, 7, 11-헥사하이드로-3H-2, 7-메타노피리도[1, 2-a][1, 4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0576]

(3S, 4S, 6R, 7R)-12-(벤질옥시)-4-플루오로-6-메톡시-3-메틸-1, 11-디옥소-N-(2, 4, 6-트리플루오로벤질)-1, 4, 5, 6, 7, 11-헥사하이드로-3H-2, 7-메타노피리도[1, 2-a][1, 4]디아조닌-10-카르복사미드(556.5 mg, 0.970 mmol)를 톨루엔(0.25 mL) 및 트리플루오로아세트산(10 mL)에 용해하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 그리고 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(약 25 mL)에 용해한 후 포화 NaHCO<sub>3</sub>(약 25 mL)로 세척하였다. 두 층을 분리한 후, 수성 분획을 에틸 아세테이트(약 25 mL)로 추출하였다. 유기 분획을 염수로 세척하고, 합하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하였다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 0-10% 메탄올을 용리하는 실리카 겔(50 g 컬럼) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제해 생성물을 수득했다. 불순 생성물을 다시 에틸 아세테이트 중 0-10% 메탄올을 용리하는 실리카 겔(40 g 컬럼) 상 컬럼 크로마토그래피를 이용하여

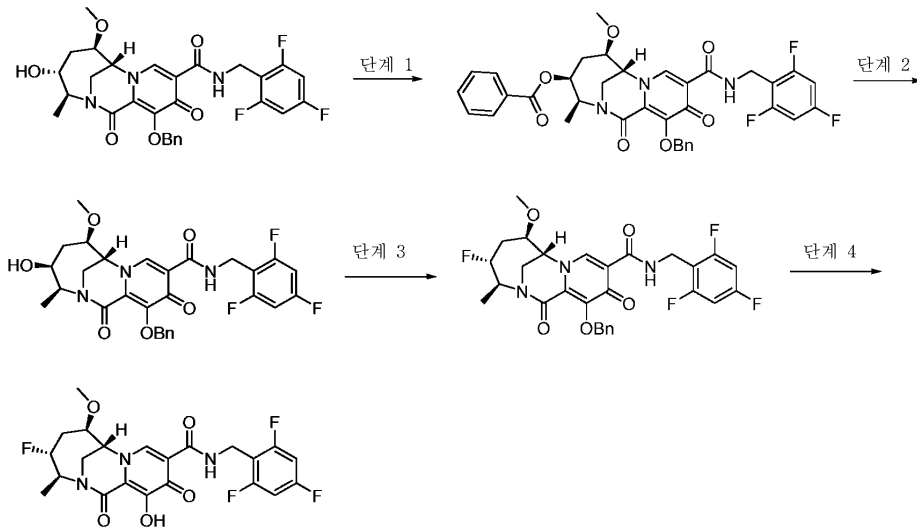
정제해 (3S,4S,6R,7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세트니트릴-d<sub>3</sub>) δ 10.62 (s, 1H), 10.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.01 - 4.70 (m, 2H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 15.1, 2.3 Hz, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.53 (ddd, J = 15.3, 8.4, 6.5 Hz, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세트니트릴-d<sub>3</sub>) δ -111.21 (ddd, J = 15.3, 9.1, 6.1 Hz), -113.91 (t, J = 7.0 Hz), -193.86 (ddd, J = 46.9, 31.9, 16.7 Hz); ES/MS m/z: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 484.15, 관측치: 484.20.

[0577]

실시예

38:

(3S,4R,6R,7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0578]

[0579]

단계 1: (3S,4S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-10-((2,4,6-트리플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-4-일 벤조에이트의 합성:

[0580]

(3S,4R,6R,7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 37에 따라 제조, 45 mg, 0.079 mmol)에, 2-메틸테트라하이드로푸란(1.6 mL), 다음 트리페닐포스핀(54 mg, 0.205 mmol), 다음 벤조산(25 mg, 0.205 mmol), 다음 디이소프로필아조디카르복실레이트(41 mg, 0.205 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 진공 중 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산)로 생성물을 수득하였다(임시로 입체화학 할당). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 676.23, 관측치: 676.13.

[0581]

단계 2: (3S,4S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0582]

(3S,4S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-10-((2,4,6-트리플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-4-일 벤조에이트(65 mg, 0.0962 mmol)에, 메탄올(2 mL), 다음 THF(2 mL), 다음 물(0.5 mL), 다음 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(40 mg, 0.962 mmol)를 첨가했다. 반응물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 중탄산나트륨 사이 분배하였다. 유기상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산)로 생성물을 수득하였다(임시로 입체화학 할당). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 6.72 - 6.61 (m, 2H), 5.50 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 2H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.76 (ddd, J = 15.4, 10.6, 1.5 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대해

계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 572.20, 관측치 572.16.

[0583] 단계 3: (3S,4R,6R,7R)-12-(벤질옥시)-4-플루오로-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

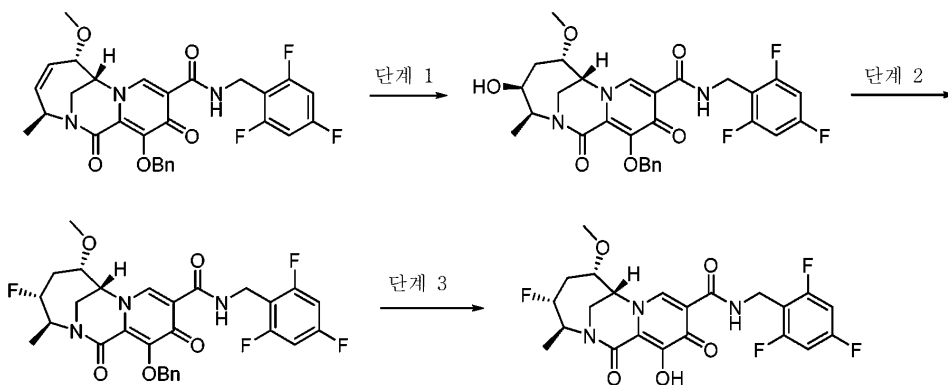
[0584] (3S,4S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(13 mg, 0.0227 mmol)에, DCM(1.3 mL), 다음 Deoxo-Fluor의 톨루엔 중 2.7 M 용액(0.020 mL, 0.0546 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응물을 빙냉 10% 수성 탄산칼륨에 서서히 첨가함으로써 켄칭한 다음 EtOAc로 추출했다. 유기층을 포화 수성 염화암모늄 다음 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 분취 박층 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc)로 생성물을 수득하였다(임시로 입체화학 할당). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 15.0, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.63 (dt, J = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 15.8, 2.8 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 574.20, 관측치: 574.14.

[0585] 단계 4: (3S,4R,6R,7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0586] (3S,4R,6R,7R)-12-(벤질옥시)-4-플루오로-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(7 mg)를 1:1 톨루엔:트리플루오로아세트산(0.48 mL)에 용해하였다. 생성된 용액을 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 아세트ونی트릴로 희석하고, 진공 중 농축하고, 얻은 미정제물을 역상 분취용 HPLC(아세트ونی트릴/물, 0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제하여 생성물을 수득하였다(임시로 입체화학 할당). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세트ونی트릴-d<sub>3</sub>) δ 10.31 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 9.1, 8.0 Hz, 2H), 5.00 - 4.73 (m, 2H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 15.1, 2.3 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.53 (ddd, J = 15.3, 8.2, 6.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H<sup>+</sup>, 이론치: 484.15, 관측치: 484.23.

[0587] 실시예 39:

(3S,4R,6S,7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0588] 단계 1:

((3S,4S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0590] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 1의 단계 2, 50 mg, 0.0903 mmol)에, 이소프로판올(2.5 mL), 다음 페닐실란(20 mg, 0.181 mmol), 다음 벤조산(25 mg, 0.205 mmol), 다음 트리스(2,2,6,6-테트라메틸-3,5-헵탄디오나토)망간(III)(1.6 mg, 0.0027 mmol)을 첨가했다. 반응물을 진공과 산소

사이에서 3회 순환한 다음, 격렬하게 45분 동안 20℃에서 산소 하에 교반한 후, 보다 많은 트리스(2,2,6,6-테트라메틸-3,5-헵탄디오나토)망간(III)(0.5 mg, 0.0009 mmol)을 첨가했다. 반응물을 격렬하게 산소 하에서 20℃에서 45분 동안 교반했다. 이어서, 1 N 수성 나트륨 티오설페이트를 첨가하고, 상들을 60분 동안 혼합했다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기상을 염수로 세척하고, MgSO4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산)로 생성물을 주요 부분입체 이성질체로서 수득하였다(임시로 입체화학 할당). <sup>1</sup>H NMR (400 Mhz, 클로로포름-d) δ 10.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 3H), 6.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.42 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 2H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.52 - 3.28 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.12 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 572.20, 관측치: 572.02.

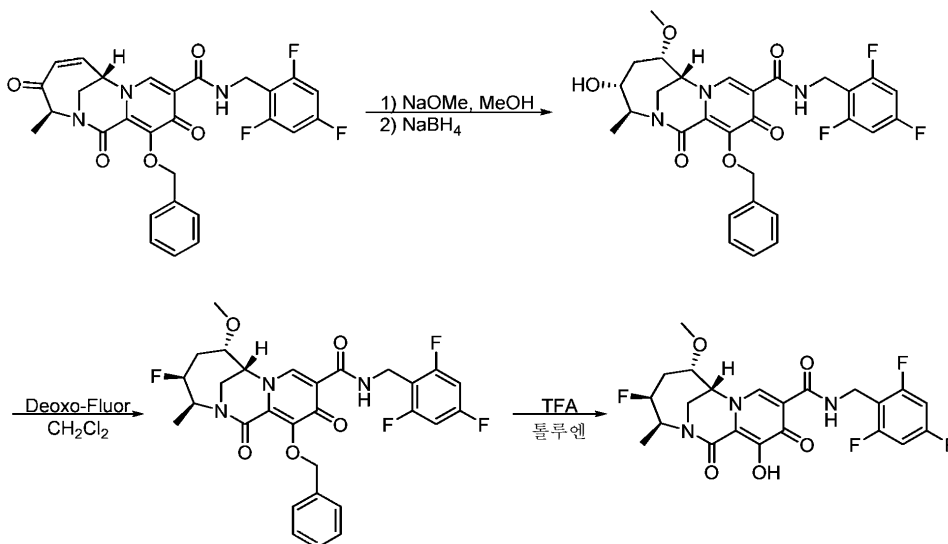
[0591] 단계s 2-3:

(3S,4R,6S,7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0592] (3S,4R,6S,7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를, (3S,4S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드로 출발하여, 실시예 38과 유사한 방식으로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Mhz, 아세토니트릴-d<sub>3</sub>) δ 10.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 (ddd, J = 48.0, 7.1, 4.9 Hz, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 2H), 4.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (ddd, J = 11.8, 5.1, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (dt, J = 15.1, 2.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.51 (ddd, J = 15.3, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대해 계산된 H+, 이론치: 484.15, 관측치: 484.11.

[0593] 실시예 40:

(3S,4S,6S,7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0594]

[0595] 단계 1: (3S,4R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0596] 메탄올(10 mL) 중 중간체 C(706.9 mg, 1.32 mmol)의 혼합물에, 0.5 M 나트륨 메톡사이드(3 mL, 1.5 mmol)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 50℃에서 교반했다. 2시간 후, 반응 혼합물을 0℃에서 교반하고, 디옥산 중 4 N HCl(0.375 mL, 1.5 mmol)를 첨가했다: ES/MS m/z: C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)에 대한 계산치: 570.19, 관측치: 570.30.

[0597] NaBH<sub>4</sub>(157 mg, 4.15 mmol)를 첨가하면서 상기 용액을 0℃에서 교반하였다. 0℃에서 30분 후, 반응 혼합물을 농

축하고, 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>에 용해시킨 후, 생성물을 에틸 아세테이트(x 2)로 추출했다. 유기 추출물을 염수(x 1)로 세척한 후, 유기 분획을 합하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고, 농축하였다. 잔류물을 20분에 걸쳐 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-5% 메탄올을 용리하는 실리카 겔(80 g 컬럼) 및 수중(0.1% TFA) 23-90% 아세토니트릴(0.1% TFA)을 용리하는 분취용 HPLC(컬럼, Gemini 5 um C18 110A, LC 컬럼 100 x 30 mm) 상 반복 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 합한 분획을, 포화 NaHCO<sub>3</sub>(약 1 mL) 첨가로 중화한 후, 용액을 농축해 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 얻어진 수성 혼합물을 EA(약 25 mL x 2)로 추출하고, 추출물을 염수(x 1)로 세척하고, 조합하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축해 (3S,4R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. ES/MS m/z: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)에 대한 계산치: 572.20, 관측치: 572.27.

[0598] 단계 2: (3S,4S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-4-플루오로-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

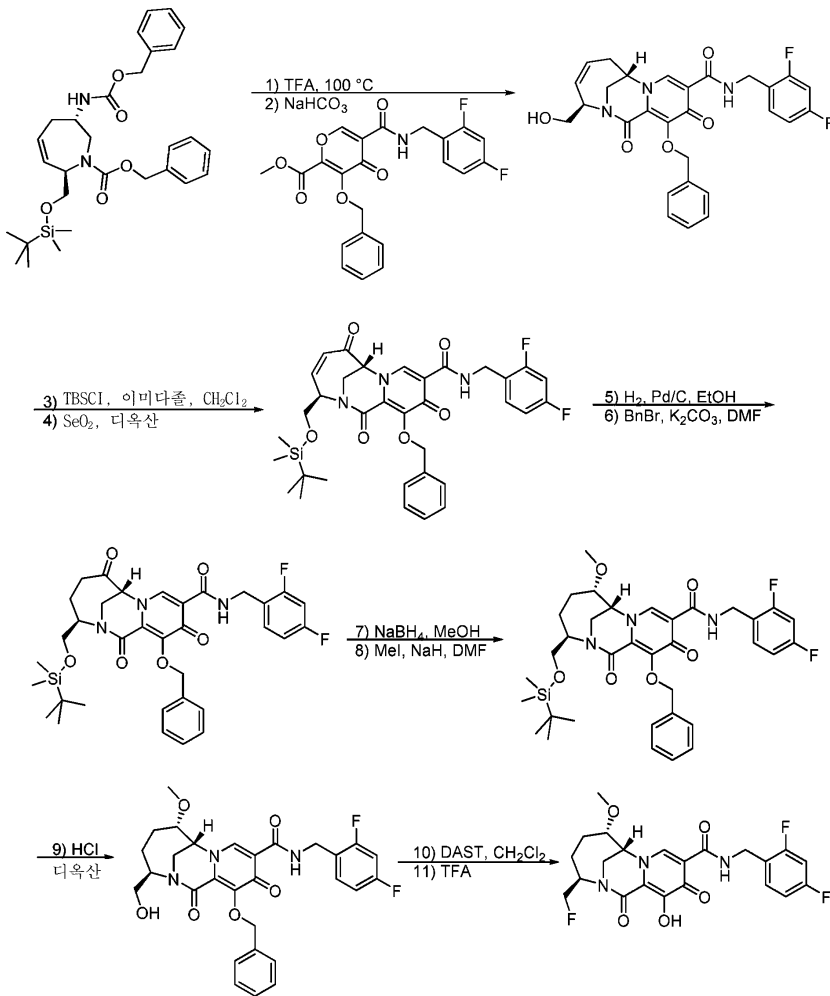
[0599] 톨루엔 중 2.7 M 비스(2-메톡시에틸)아미노설피 트리플루오라이드 용액(0.14 mL, 0.378 mmol)을 첨가하면서, (3S,4R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-4-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(81.8 mg, 0.143 mmol)의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL) 중의 용액을 0°C에서 교반했다. 30분 후, 포화 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고, NaHCO<sub>3</sub>(10 mL)를 첨가하면서 0°C로 냉각했다. 물을 첨가했다(20 mL). 생성물을 아세트산에틸(25 mL x 2)로 추출하였다. 추출물을 합한 후, 이것을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 농축했다. 잔류물을 헥산 중 20-100%EA를 용리하는 실리카 겔(12 g 컬럼 사용) 상 컬럼 크로마토그래피로써 정제해 (3S,4S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-4-플루오로-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득했다: ES/MS m/z: C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 574.20, 관측치: 574.30.

[0600] 단계 3: (3S,4S,6S,7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0601] (3S,4S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-4-플루오로-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(50.3 mg, 0.0877 mmol)를 톨루엔(0.02 mL) 및 트리플루오로아세트산(2 mL)에 용해하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 완전히 농축시키고, 잔류물을 20분에 걸쳐 수중(0.1% TFA) 20-65% 아세토니트릴(0.1% TFA)을 용리하는 분취용 HPLC(2 주입; 컬럼, Gemini 5 um C18 110A, LC 컬럼 100 x 30 mm)로 정제하였다. 합한 분획을 포화 NaHCO<sub>3</sub>(약 1 mL)의 첨가로 중화한 후 농축해 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 농축된 용액을 에틸 아세테이트(약 20 mL x 2)로 추출하였다. 추출된 분획을 염수(x 1)로 세척하고, 합하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하고, 진공 중 건조시켜, (3S,4S,6S,7R)-4-플루오로-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.39 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.74 - 6.59 (m, 2H), 4.97 (dt, J = 46.8, 6.4 Hz, 1H), 4.82 (dp, J = 19.9, 6.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 2H), 4.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 14.7, 2.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.68 (ddd, J = 16.0, 7.5, 5.1 Hz, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 1H), 1.41 (dd, J = 7.1, 2.6 Hz, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세토니트릴-d<sub>3</sub>) δ -111.29 (q, J = 7.8, 7.3 Hz), -113.92 (t, J = 7.1 Hz), -200.03 - -200.69 (m); ES/MS m/z: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 484.15, 관측치: 484.20.

[0602] 실시예 41: (3R,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-12-하이드록시-6-메톡시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드





[0603]

[0604]

단계 1-2: (3R,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0605]

(3R,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 중간체 B의 제조 절차에 따라 제조하되, 벤질 (3S,7R)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트를 제1 단계에 이용했다. ES/MS m/z: C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 522.18, 관측치: 522.20.

[0606]

단계 3-4: (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0607]

(3R,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(2971.9 mg, 5.70 mmol) 및 이미다졸(601.0 mg, 8.83 mmol)의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(45 mL) 중의 용액에, tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(1039.7 mg, 6.90 mmol)를 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 물(x 1)로 세척하고, 두 층을 분리하였다. 수성 분획을 에틸 아세테이트(x 1)로 추출한 후, 유기 분획을 합하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하였다. 잔류물을 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트를 용리하는 실리카 겔(120 g 컬럼) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. ES/MS m/z: C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si (M+H)에 대한 계산치: 636.27, 관측치: 636.30.

[0608]

(3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 중간체 B의 제조 절차에 따라 제조하되, (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-1,11-디



옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 이용했다. ES/MS m/z: C34H38F2N3O6Si (M+H)에 대한 계산치: 650.25, 관측치: 650.30.

[0609] 단계 5-6: (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-1,6,11-트리옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0610] (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(1420.6 mg, 2.19 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(151.3 mg)의 에탄올(30 mL) 중의 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기 하 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하고, 진공 중 30분 동안 건조시켰다. ES/MS m/z: C29H40F2N3O7Si (M+EtOH+H)에 대한 계산치: 608.26, 관측치: 608.30.

[0611] 벤질 브로마이드(0.35 mL, 2.94 mmol)를 첨가할 때, DMF(13 mL) 중 상기 잔류물 및 탄산칼륨(614.5 mg, 4.45 mmol)을 실온에서 교반하였다. 실온으로 밤새 교반 후, 반응 혼합물을 물(약 30 mL)로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트(x 2)로 추출하였다. 추출물을 물(x 1)로 세척한 후, 조합하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-10% 메탄올을 용리하는 실리카 겔(40 g 컬럼) 상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여, (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-1,6,11-트리옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다: ES/MS m/z: C34H42F2N3O7Si (M+H<sub>2</sub>O+H)에 대한 계산치: 670.28, 관측치: 670.30; C35H44F2N3O7Si (M+MeOH+H)에 대한 계산치: 684.29, 관측치: 684.40.

[0612] 단계 7-8: (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-메톡시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

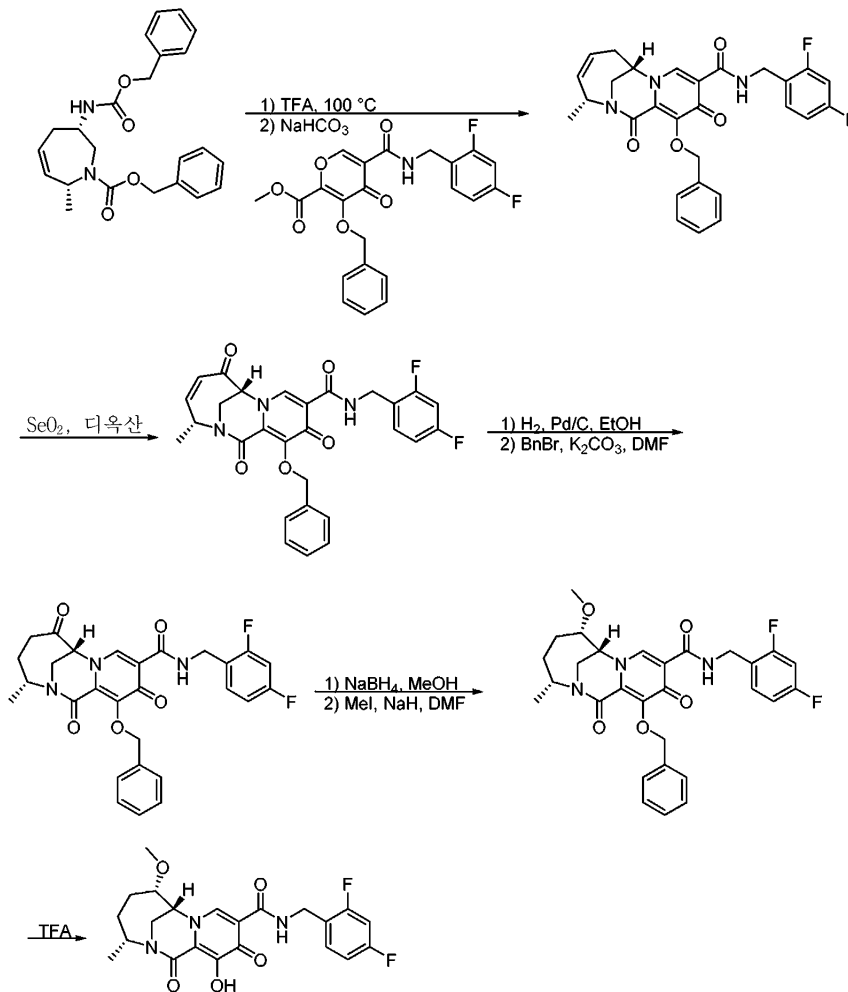
[0613] NaBH<sub>4</sub>(156.2 mg, 4.13 mmol)를 첨가하면서, (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-1,6,11-트리옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(1234.0 mg, 1.89 mmol)의 메탄올(18 mL) 중의 용액을 0°C에서 교반하였다. 0°C에서 1시간 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 물에 용해시킨 후 EtOAc(x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-10% 메탄올을 용리하는 실리카 겔(80 g 컬럼) 상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여, (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. ES/MS m/z: C34H42F2N3O6Si (M+H)에 대한 계산치: 654.28, 관측치: 654.30.

[0614] 60% 나트륨 하이드라이드 분산물(19.1 mg, 0.498 mmol)을 첨가하면서, 상기 생성물(221.3 mg, 0.338 mmol)의 DMF(2.25 mL) 중의 용액을 0°C에서 교반하였다. 0°C에서 20분 후, 요오도메탄(0.021 mL, 0.337 mmol) 용액을 첨가하였다. 0°C에서 1시간 후, 추가의 요오도메탄(0.021 mL, 0.337 mmol)을 반응 혼합물에 첨가했다. 0°C에서 약 1시간 후, 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트(x 2)로 추출하였다. 추출물을 물(x 1)로 세척한 후, 유기 분획을 조합하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-10% 메탄올을 용리하는 실리카 겔(120 g 컬럼) 상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축하고, 잔류물을 다시, 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트를 용리하는 실리카 겔(24 g 컬럼) 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 반응물과 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-메톡시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 혼합물을 수득하였다. ES/MS m/z: C35H44F2N3O6Si (M+H)에 대한 계산치: 668.30, 관측치: 668.30.

[0615] 단계 9: (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-6-메톡시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0616] 상기로부터의 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-메톡시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(333 mg, 0.494 mmol)를 디옥산 중 4 N HCl(3 mL)에 0°C 배스에서 용해하고, 0°C에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-15% 메탄올을 용리하는 실리카 겔(24 g 컬럼) 상 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제해 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-6-메톡시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. ES/MS m/z: C28H28F2N3O6 (M+H)에 대한 계산치: 554.21, 관측치: 554.30.

- [0617] 단계 10-11: (3R,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-12-하이드록시-6-메톡시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:
- [0618] (디에틸아미노)황 트리플루오라이드(0.05 mL, 0.378 mmol)를 첨가하면서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5 mL) 중 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-6-메톡시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(50.3 mg, 0.0909 mmol) 용액을 0℃에서 교반하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 교반하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>(5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석한 후, 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 20 mL)로 추출했다. 합한 추출물을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축해 미정제 생성물, (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-6-메톡시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. ES/MS m/z: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 556.21, 관측치: 556.30.
- [0619] 미정제 플루오르화 생성물을 트리플루오로아세트산(3 mL)에 용해하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 20분에 걸쳐 수중(0.1% TFA) 15-70% 아세토니트릴(0.1% TFA)를 용리하는 분취용 HPLC(컬럼, Gemini 5 um C18 110A, LC 컬럼 100 x 30 mm)로 잔류물을 정제해 (3R,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-12-하이드록시-6-메톡시-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.63 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.36 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 4.84 - 4.67 (m, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 3H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 15.5, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (dt, J = 15.5, 1.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.20 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.79 (m, 1H), 1.14 (dt, J = 13.9, 11.6 Hz, 1H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -76.43, -111.94 (p, J = 7.8 Hz), -114.64 - -114.87 (m); ES/MS m/z: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 466.16, 관측치: 466.20.
- [0620] 실시예 42: (3R,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0621]

[0622] 단계 1-2: (3R,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0623] (3R,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 중간체 B의 제조 절차에 따라 제조하되, 벤질 (3S,7R)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트를 제1 단계에서 이용했다. ES/MS m/z: C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 520.17, 관측치: 520.20.

[0624] 단계 3: (3R,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0625] (3R,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(0.637 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(70 mg)의 에탄올(10 mL) 중의 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 분위기 하 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하고, 30분 동안 진공 중 건조하였다.

[0626] 벤질 브로마이드(0.1 mg, 0.841 mmol)를 첨가할 때, 잔류물 및 탄산칼륨(179.0 mg, 1.3 mmol)을 DMF(3.8 mL) 중 실온에서 교반하였다. 하룻밤 후, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트(x 2)로 추출하였다. 추출물을 물(x 1)로 세척한 후, 조합하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하였다. 실리카 겔(40 g 컬럼) 상 핵산 중 20-100% 에틸 아세테이트를 용리하는 컬럼 크로마토그래피로써 잔류물을 정제해 (3R,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. ES/MS m/z: C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 522.18, 관측치: 522.20.

[0627] 단계 4: (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

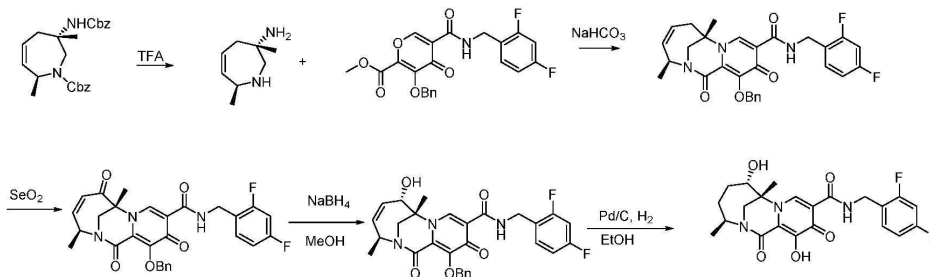
[0628] NaBH<sub>4</sub>(28.9 mg, 0.764 mmol)를 첨가하면서, 메탄올(3 mL) 중 (3R,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(125.1 mg, 0.24 mmol)의 용액을 0°C에서 교반하였다. 0°C에서 1시간 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 물(약 30 mL)에 용해한 후, 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔(24 g 컬럼) 상 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-20% 메탄올을 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제해 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다: ES/MS m/z: C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 524.20, 관측치: 524.30.

[0629] 60% 나트륨 하이드라이드 분산물(10.5 mg, 0.274 mmol)을 첨가하면서, 상기 알코올(73.2 mg, 0.140 mmol)의 DMF(1.5 mL) 중의 용액을 0°C에서 교반하였다. 0°C에서 20분 후, 요오도메탄(0.0104 mL 0.168 mmol), 0.21 mL, 0.337 mmol) 용액을 첨가하였다. 0°C에서 1시간 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 희석한 후, 생성물을 에틸 아세테이트(x 2)로 추출하고, 합한 추출물을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 농축하였다. 잔류물을 30분에 걸쳐 수중(0.1% TFA) 20-100% 아세토니트릴(0.1% TFA)을 용리하는 분취용 HPLC(컬럼, Gemini 5 um C18 110A, LC 컬럼 100 x 30 mm)로 정제하여 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. ES/MS m/z: C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 538.22, 관측치: 538.30.

[0630] 단계 5: (3R,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0631] (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(3.1 mg, 5.77 umol)를 트리플루오로아세트산(1 mL) 중 용해하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 20분에 걸쳐 수중(0.1% TFA) 15-70% 아세토니트릴(0.1% TFA)을 용리하는 분취용 HPLC(컬럼, Gemini 5 um C18 110A, LC 컬럼 100 x 30 mm)으로 정제해 (3R,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d<sub>3</sub>) δ 10.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.85 (m, 2H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 15.0, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (td, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 3.57 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 15.0, 2.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.67 (d, J = 7.2 Hz, 4H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세토니트릴-d<sub>3</sub>) δ -77.29, -114.23 (p, J = 7.4 Hz), -116.68 (q, J = 8.8, 8.2 Hz); ES/MS m/z: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)에 대한 계산치: 448.17, 관측치: 448.22.

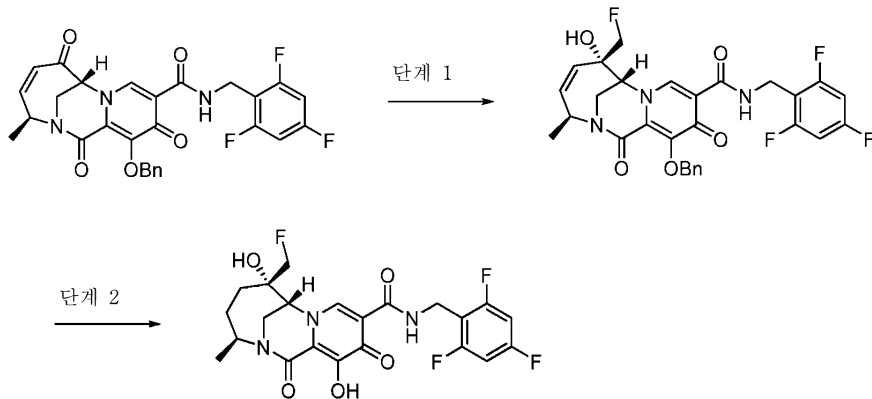
[0632] 실시예 43: (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6,12-디하이드록시-3,7-디메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조



[0633] (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6,12-디하이드록시-3,7-디메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(실시예 16)와 유사한 방식으로 제조하되, 벤질 (3S,7S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3,7-디메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트를 벤질 (3S,7S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 대신 이용했다. MS (m/z) 448.27 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.64 - 10.42 (m, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 6.96 - 6.58 (m, 2H), 4.99 - 4.32 (m, 2H), 3.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 14.9, 2.0 Hz,

2H), 2.14 - 1.76 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.45 - 1.07 (m, 3H).

[0635] 실시예 44: (3S,6S,7R)-6-(플루오로메틸)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드



[0636]

[0637] 단계 1: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-(플루오로메틸)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

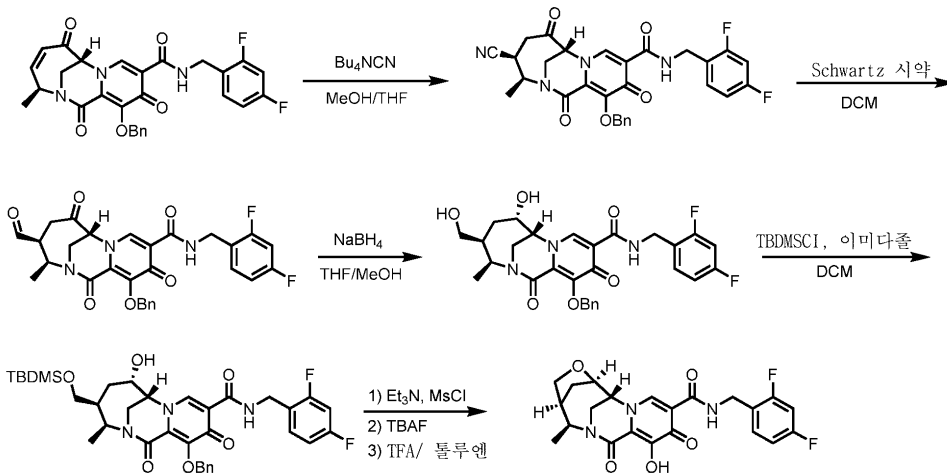
[0638] -78℃에서 냉각된 THF:Et<sub>2</sub>O(12 ml, 1:1, v/v)의 건조 혼합물 중 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(220 mg, 0.409 mmol)의 교반 용액에, 플루오로요오도메탄(164 mg, 2.5 eq.)을 첨가하였다. 이어서, MeLi-LiBr 복합물 용액(Et<sub>2</sub>O 중 1.5 M, 2 eq.)을 적가하였다. 5분 동안 -78℃에서 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(1 ml)로 켄칭하였다. 혼합물을 물(50 ml)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 진공 하 농축하였다. 미정제물 상 플래쉬 크로마토그래피로 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-(플루오로메틸)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드를 수득하였다. MS (*m/z*) 572.157[M+H]<sup>+</sup>.

[0639] 단계 2: (3S,6S,7R)-6-(플루오로메틸)-6,12-디하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 합성:

[0640] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-(플루오로메틸)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-N-(2,4,6-트리플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(5.8 mg, 0.0102 mmol)를, MeOH(5.0 mL) 중 실온에서 용해하고, 2 mg의 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(50 중량% 물)로 처리하였다. 혼합물을 탈기하고, 수소로 3회 플러싱한 후, 이것을 밤새 수소 빌룬 하 수소화하였다. 이어서, 반응물을 탈기하고, 질소로 플러싱하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축하고, 얻은 잔류물을 DMF에서 재용해하고, 여과하고 역상 HPLC로써 정제하였다. MS (*m/z*) 484.227 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.12 (s, 1H), 10.22 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.81 - 4.60 (m, 4H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 14.5, 5.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0641] 실시예 45: (3S,4S,7R,8R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-13-하이드록시-3-메틸-1,12-디옥소-1,4,5,7,8,12-헥사하이드로-3H-2,8:4,7-디메타노피리도[1,2-d][1,4,7]옥사디아제신-11-카르복사미드의 제조





[0642]

[0643]

단계 1: (3S,4S,7R)-12-(벤질옥시)-4-시아노-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0644]

(3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(512 mg, 0.985 mmol, 1 Eq)의 THF/MeOH(1:1)(18 mL) 중의 용액에, 테트라부틸암모늄 시아니드(397 mg, 1.48 mmol, 1.5 Eq)를 첨가하고, 생성 용액을 실온에서 2일간 교반하였다. EtOAc(20 mL)를 첨가하고, 생성 혼합물을 포화 수성 탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 진공중 농축하였다. 생성된 잔류물을 DCM 중 MeOH(0 내지 10%)의 구배를 이용한 실리카 겔 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물을 모체 케톤뿐 아니라 케톤 하이드레이트 및 메탄올을 가진 헤미케탈의 혼합물로서 수득하였다. 시아노기에 대한 알파 위치에서의 입체화학을, 단계 3 후 수득된 디올 생성물의 핵 오버하우저 효과 상관관계를 이용하여 2D NMR 분광법에 의해 할당하였다.

[0645]

단계 2: (3S,4S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-4-포르밀-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0646]

(3S,4S,7R)-12-(벤질옥시)-4-시아노-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(179 mg, 0.317 mmol, 1 Eq)의 DCM(5 mL) 중의 용액을 0°C로 N<sub>2</sub> 하에서 냉각시켰다. 비스(사이클로펜타디에닐)지르코늄(IV) 클로라이드 하이브라이드 (Schwartz 시약, 425 mg, 0.159 mmol, 5 Eq.)를 첨가하고, 생성 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반한 다음 15분 동안 실온에서 교반했다. 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 3회 추출했다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 진공 중 농축하였다. 임의의 Zr 종을 제거하도록 생성된 잔류물을 실리카의 플러그를 통해 DCM 중 MeOH(0 내지 20%)의 구배를 이용해 여과하여, 원하는 생성물을 모체 카르보닐뿐 아니라 카르보닐 하이드레이트, MeOH을 가진 헤미케탈 및 과잉환원 생성물의 혼합물로서 원하는 생성물을 수득하였다. 혼합물을 하기 단계 3에서 직접 이용하였다.

[0647]

단계 3: (3S,4S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-4-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0648]

0°C에서 단계 2(상기)로부터의 생성물 혼합물(169 mg, 0.298 mmol, 1 Eq)의 THF/MeOH(1:1)(12 mL) 중의 용액에, 나트륨 보로하이드라이드(22.5 mg, 0.596 mmol, 2 Eq)를 첨가하고, 생성 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반한 다음 진공 하 농축하였다. 물을 첨가하고, pH를 희석 아세트산의 첨가로 약 5로 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 진공 중 농축하였다. 얻어진 잔류물을 H<sub>2</sub>O 중 MeCN(40% 내지 80%, 0.1% TFA 함유)의 구배를 이용한 역상 분취용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제해 원하는 생성물을 수득하였다.

[0649]

단계 4: (3S,4S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[0650]

(3S,4S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-4-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-디옥소-

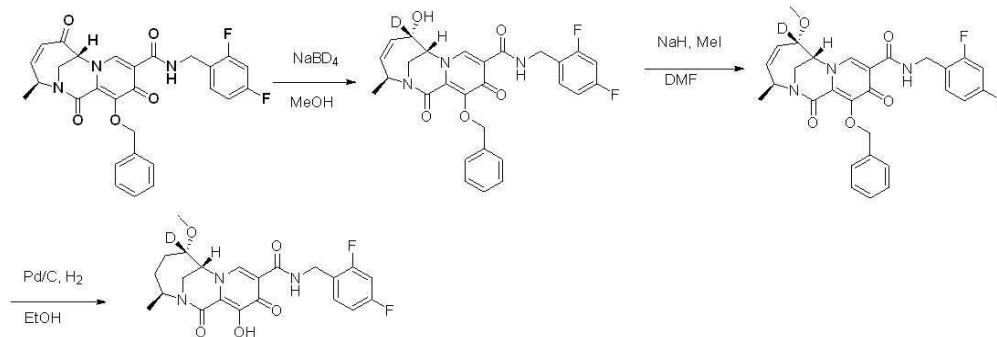


1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(15 mg, 0.027 mmol, 1 Eq) 의 DMF(1.0 mL) 중의 용액에, tert-부틸클로로디메틸실란(22.7 mg, 0.135 mmol, 5 Eq) 및 이머다졸(10 mg, 0.149 mmol, 5.5 Eq)을 첨가하고, 얻은 혼합물을 30분간 60°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이 분배하고, 층을 분리하였다. 수성층을 2회 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 진공 중 농축하였다. 잔류물을 단계 5에 추가 정제 없이 직접 이용하였다.

[0651] 단계 5: (3S,4S,7R,8R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-13-하이드록시-3-메틸-1,12-디옥소-1,4,5,7,8,12-헥사하이드로-3H-2,8:4,7-디메타노피리도[1,2-d][1,4,7]옥사디아제신-11-카르복사미드의 제조:

[0652] 단계 5로부터의 미정제 잔류물(0.0271 mmol, 1 Eq로 추정)의 DCM(6 mL) 중의 용액에, 트리에틸아민(22.7  $\mu$ L, 0.163 mmol, 6 Eq) 및 MsCl(6.29  $\mu$ L, 0.0813 mmol, 3 Eq)를 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 첨가하고, 얻은 용액을 실온에서 5분간 교반하였다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1.0 M, 0.569 mL, 0.569 mmol, 21 Eq)를 반응물에 직접 첨가하고, 얻은 용액을 밀봉된 바이알에서 45°C에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중 농축하고, 물과 EtOAc 사이 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 진공 중 농축하였다. 얻은 잔류물을 TFA/톨루엔(1:1)(2 mL)에 녹이고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중 농축하고, H<sub>2</sub>O 중 MeCN(10% 내지 90%, 0.1% TFA 함유)의 구배를 이용한 역상 분취용 고성능 액체 크로마토그래피 및 DCM 중 MeOH(0 내지 20%)의 구배를 이용한 순상 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제해 원하는 화합물을 수득하였다. MS (*m/z*) 446.200 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  10.63 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.40 (td, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 4.65 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.31 (dt, *J* = 4.9, 2.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 9.9, 1.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.0, 7.5 Hz, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 2H), 2.71 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.02 (dt, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0653] 실시예 46: (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-6-d-10-카르복사미드



[0654] 단계 1: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-6-d-10-카르복사미드의 제조:

[0656] (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트리옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-10-카르복사미드(100 mg, 0.192 mmol)의 MeOH(5 mL) 중의 용액에, 세륨(III) 클로라이드 헵타하이드레이트(717 mg, 0.192 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물에 나트륨 보로듀테라이드(4 mg, 0.096 mol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가함으로써 반응물을 켄칭하고, DCM으로 추출하고, 유기상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 이어서, 분리된 유기상을 여과하고, 농축하고, 다음 단계에 정제 없이 이용하였다.

[0657] 단계 2: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-6-d-10-카르복사미드의 제조:

[0658] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-6-d-10-카르복사미드(90 mg, 0.172 mmol)의 DMF(3 mL) 중의 용액에, 나트륨 하이드라이드(8.3 mg, 0.21 mmol, 60%) 및 요오도메탄(12.9  $\mu$ L, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>첨가로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 유

기상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 생성된 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.

[0659] 단계 3: (3S,6S,7R)-N-(2,4-디플루오로벤질)-12-하이드록시-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-6-d-10-카르복사미드의 제조:

[0660] (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-디플루오로벤질)-6-메톡시-3-메틸-1,11-디옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]디아조닌-6-d-10-카르복사미드(60 mg, 0.112 mmol)의 EtOH(3 mL) 중의 용액에, Pd/C(38 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 벌룬 부착 하 교반하였다. 반응 완료 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 0.1% TFA 함유하는 수중 4-100% ACN으로 용리하는 역상 HPLC로써 정제해 표제 화합물을 수득하였다. MS (*m/z*) 449.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 3H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.54 (dt, J = 14.6, 11.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (dd, J = 14.7, 11.6 Hz, 1H).

[0661] 실시예 47: HIV MT-4 항바이러스 및 세포독성 검정

[0662] MT-4 세포에서의 항바이러스 검정

[0663] 화합물을 MT-4 세포에서 HIV-1 (IIIB)의 복제를 억제하는 능력에 대해 하이스루풋(high-throughput) 384-웰 검정 포맷으로 테스트하였다. 화합물을 384-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 DMSO로 연속 희석(1:3)하고, 추가로 Biotek Micro Flow 및 Labcyte ECHO 어쿠스틱 디스펜서(acoustic dispenser)를 사용하여 완전 RPMI 배지(10% FBS, 1% P/S)로 200배 희석하였다. 각 플레이트는 음성(비약물 대조군) 및 5 μM AZT 양성 대조군과 함께, 8개 이하의 테스트 화합물을 함유하였다. MT-4 세포를 10 μL의 RPMI(모의 감염) 또는 HIV-1 IIIB 농축 바이러스 스톱의 새로운 1:250 희석액으로 사전 감염시켰다. 감염 MT-4 세포 및 비감염 MT-4 세포를 추가로 완전 RPMI 배지로 희석하여, Micro Flow 디스펜서를 사용하여 각 플레이트에 첨가하였다. 습윤되고 온도 제어된 인큐베이터(37°C)에서 5일 인큐베이션 후, Cell Titer Glo(Promega)를 검정 플레이트에 첨가하고, Envision 플레이트-판독기를 사용하여 화학발광을 판독하였다. EC<sub>50</sub> 값을 발광 신호의 50% 감소를 일으키는 화합물 농도로 정의하고, 곡선 적합을 생성하기 위해 S자형 용량-반응 모델을 사용하여 계산하였다.

[0664] MT-4 세포에서의 세포독성 검정

[0665] 비감염 MT-4 세포를 테스트 화합물을 함유하는 각 웰에 첨가한 것을 제외하고는, 상기와 같이 검정을 행하였다. 또한, 10 μM 퓨로마이신을 각 검정 플레이트의 마지막 컬럼에 첨가하여, 세포독성의 베이스 레벨을 평가하였다.

[0666] 실시예 48: HIV MT-4 혈청 이동 항바이러스 리포터 검정

[0667] 인간 혈청에 대한 단백질 결합의 양을 정량화하기 위해, 화합물을 DMSO에 (1:3) 연속 희석하고, Labcyte ECHO 로봇을 통해 384웰 검정 플레이트로 음향적으로(acoustically) 옮겼다. 각각의 플레이트는 음성 대조군 및 양성 대조군(DMSO, 각각 5 μM AZT)을 포함하는 최대 8개의 테스트 화합물을 함유하였다. 검정 플레이트를 이중으로 제조하고, CCM(세포 배양 배지) 또는 HS/CCM(인간 혈청/세포 배양 배지) 중 어느 하나에서 시험하였다. MT-4 세포를 처음에 37°C에서 2시간 동안 pLai RLuc 리포터 바이러스로 예비감염시키고, 이후 CCM(RPMI 배지, 10% FBS, 1% P/S) 또는 HS/CCM(RPMI 배지, 10% FBS, 50% HS, 1% P/S) 중 어느 하나에 추가로 희석하고, 후속하여 Biotek Micro Flow 디스펜서를 사용하여 각각의 플레이트에 첨가하였다. 습윤된 및 온도 제어된 인큐베이터(37°C)에서 72시간 인큐베이션한 후, Renilla Glo(Promega)를 모든 검정 플레이트에 첨가하고, Envision 플레이트-판독기를 사용하여 화학발광을 판독하였다. EC<sub>50</sub> 값을 발광 신호의 50% 감소를 일으키는 화합물 농도로 정의하고, 곡선 적합을 생성하기 위해 S자형 용량-반응 모델을 사용하여 계산하였다. 단백질 결합의 양을 결정하기 위해, EC<sub>50</sub>(HS/CCM) / EC<sub>50</sub>(CCM)을 나누어서 EC<sub>50</sub> 배수 이동(또는 EC<sub>50</sub> 이동)을 계산하였다.

[0668] 본 발명의 화합물은 하기 표 1에 나타낸 바와 같이 본 검정에서 항바이러스 활성을 보여준다. 따라서, 본원에 개시된 실시형태의 화합물은 HIV 바이러스의 증식을 치료하거나, AIDS를 치료하거나, AIDS 또는 ARC 증상의 발현을 지연시키는데 유용할 수 있다.

[0669] 실시예 49: 하이스루풋 마이크로솜 안정성 검정

[0670] 화합물의 대사 안정성을 인간 또는 래트 간(liver) 마이크로솜 검정(Corning)을 사용하여 평가하였다. 이러한 검정에서, 100% DMSO 중의 1 mM 농도의 화합물 10 nL을 Echo 550 어코스틱 리퀴드 디스펜서(acoustic liquid dispenser, Labcyte®)를 사용하여 384-웰 폴리프로필렌 플레이트에 분배하였다. 각 플레이트는 각각의 웰에 단일 테스트 화합물을 갖는 384웰을 포함하였다.

[0671] pH 7.4의 100 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 중의 2 mg/ml의 인간(Corning® Gentest™ Human Mixed Pooled Microsomes) 또는 래트(Corning® Gentest™ Rat [Sprague-Dawley] Pooled Liver Microsomes) 간 마이크로솜 용액을 *트리코더마 비리데*(*Trichoderma viride*)(Sigma-Aldrich)의 알라메티신(0.0225 mg/ml)과 15분 동안 얼음 상 인큐베이션 하였다. 이러한 용액 5 µL를 실온에서 15분간 인큐베이션한 후에, 개별 웰에 첨가하고, pH 7.4의 100 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2.6 mM NADP<sup>+</sup>, 6.6 mM 글루코스-6-포스페이트, 6.6 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.8 U/mL 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제, 0.1 mM 나트륨 시트레이트 및 6.8 mM 유리단 디포스페이트-글루쿠론산을 함유하는 보조인자의 5 µL NADPH 재생 용액(Corning® Gentest™ UGT Reaction Mix)을 보충하였다. 반응 개시 시의 분석 화합물의 최종 농도는 1 µM이었다. 반응물을 37°C에서 인큐베이션하고, 추가 분석을 위해 0, 5, 15, 30, 40, 50, 60 및 70분의 시점에서 수집하였다. 분석 화합물이 없는 반응물을 사용하여 백그라운드 데이터를 수집하였다.

[0672] 반응 수집 시점 시에, 샘플을 72% 아세트니트릴, 8% 메탄올, 0.1% 포름산, 19.9% 물 및 내부 표준물질(IS)의 용액 30 µL로 켄칭하였다. 반응 플레이트를 4°C에서 30분간 4,000 rcf의 속도로 원심분리기에서 회전시킨 후에, 10 µL의 켄칭된 반응물을 40 µL의 탈이온수로 희석하여 검정 플레이트를 얻었다.

[0673] C4 타입 A 고상 카트리지와 함께 애질런트(Agilent) QToF 6530 RapidFire 360 시스템을 사용하여, 사중극 비행 시간형 질량 분석계(quadrupole time-of-flight mass spectrometer)와 결합된 고상 추출을 사용하여 검정 플레이트를 분석하였다. 분석을 양이온화 또는 음이온화 모드로 행하였다. 이동상은 양이온화 모드에서 질량 분석계로 용리하기 위해 아세트니트릴 중 0.1% 포름산 및 고상 추출 카트리지 상으로 분석물을 로딩하기 위해 수중 0.1% 포름산을 함유하거나, 음이온화 모드에서 추출을 위해 아세트니트릴 중 0.1% 아세트산 및 로딩을 위해 수중 0.1% 아세트산을 함유하였다. 개별 화합물 대 IS에 대한 통합 카운트의 피크 면적비는 로그 대 시간의 반대수(semi-logarithmic) 차트로 표시되었다. 붕괴의 초기 선형 부분은 화합물 붕괴의 반감기를 유도하기 위해 선형 회귀 방정식에 피팅되었다.

[0674] 분석 화합물 대사에 대한 약리학적 파라미터를 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

파라미터	방정식
반감기	$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{-1 * 기울기}$
고유 클리어런스 (시험관내)	$Cl_{int, 시험관내} = \frac{\ln 2}{T_{1/2} * 농도}$
고유 클리어런스	$Cl_{int} = \frac{Cl_{int, 시험관내} * 간\ 질량 * 수율}{체중}$
예측 간 클리어런스	$Cl = \frac{Cl_{int} * Q_H}{Cl_{int} + Q_H}$
간 추출	$E = \frac{Cl}{Q_H} * 100\%$

[0675]

[0676] 여기서,

[0677] **시험관내 고유 클리어런스의 계산**

$$Cl_{int, 시험관내} = \frac{\ln 2}{반감기 * 농도}$$

[0678]

[0679] 농도는 반응물의 단백질 농도(mg/mL)를 나타낸다.

계통	농도
"혼합 보조인자" 간 마이크로솜 (+UDPGA +NADPH)	1.0 mg 단백질/mL

[0680]

[0681] **생체내 고유 클리어런스의 계산**

[0682] 이것은 전체 간 조직 질량에 대해 예측되는 값까지 시험관내 고유 클리어런스를 스케일링한다(단, 혈류량에 의한 제한은 없음). 상기 값은 간의 크기(종 의존적) 및 필요에 따라, 마이크로솜 단백질의 수율(종 비의존적으로 가정)에 따라 달라진다.

$$CL_{int} = \frac{CL_{int, 시험관내} * 간\ 질량 * 수율}{체중}$$

[0683]

기질	수율
마이크로솜 분획	45 mg/g 간

종	체중	간 중량
	kg	g
인간	70	1800

[0684]

[0685] **예측 클리어런스의 계산**

[0686] 간 클리어런스는 고유 클리어런스와 간 혈류량의 상호 관계에 따라 달라질 것이며, 다양한 접근법을 사용하여 시험관내 데이터로부터 예측될 수 있다.

$$CL = \frac{CL_{int} * Q_H}{CL_{int} + Q_H}$$

[0687]

종	간 혈류량
	L/hr/kg
인간	1.3

[0688]

[0689] **간 추출의 계산**

[0690] 이는 단순히 간 혈류량의 비율로 표시된 예측 클리어런스이다.

$$E = CL / Q_H * 100\%$$

[0691]

[0692] 본 화합물의 고유 클리어런스뿐 아니라 참조 화합물 A-F의 고유 클리어런스를 상기 절차에 따라 계산하였다.

이들 화합물의 결과는 하기 표 2에 나타낸다. 알 수 있듯이, 본 화합물은 참조 화합물 A-F보다 1.5 내지 3.6배 더 안정적이다.

[0693] [표 1]

	MT4 EC <sub>50</sub> (nM)	CC <sub>50</sub> (nM)	RLUC CCM (nM)	RLUC 50% HS (nM)	RLUC 시프트	HLM 안정성 L/h/Kg
1	1.5	34798	0.55	23	43	0.21
2	1.8	50000	0.53	40	76	0.15
3	1.5	16498	0.42	13	30	0.15
4	1.1	11167	0.34	7.5	22	0.14
5	1.8	50000	0.71	17	24	0.20
6	1.4	13013	0.50	87	174	0.29
7	1.2	9906	0.29	4.8	16	0.20
8	1.4	10671	0.34	34	100	0.22
9	1.0	4272	0.42	30	72	0.48
10	1.2	4015	0.28	22	79	0.40
11	1.5	38651	0.84	72	86	0.25
12	1.4	41294	0.61	47	76	0.15
13	1.5	15605	0.55	22	41	0.26
14	4.2	50000				0.16
15	7.9	28431	1.64	47	29	0.19
16	2.6	41407	1.14	52	46	0.11
17	3.0	31379	1.33	34	26	0.17
18	1.4	13441	0.55	5.3	10	0.73

[0694]

	MT4 EC <sub>50</sub> (nM)	CC <sub>50</sub> (nM)	RLUC CCM (nM)	RLUC 50% HS (nM)	RLUC 시프트	HLM 안정성 L/h/Kg
19	1.1	20000	0.38	2.4	6	0.47
20	2.8	30009				0.11
21	1.8	19331	0.52	3.4	7	0.37
22	1.7	8914.7				0.84
23	2.2	9790.3	0.47	22	47	0.7
24	2.2	11101				0.69
25	4.1	43655	0.82	15	18	0.58
26	4.4	44336	0.92	212	231	0.22
27	1.1	13601	0.35	28	80	0.88
28	4.1	24443	0.96	39	40	0.34
29	2.0	12998	0.74	23	30	0.11
30	2.1	7478.2				0.11
31	2.1	8226.7	0.36	16	45	0.18
32	1.9	34620	0.43	3.9	9	0.54
33	2.1	22780	0.36	9.4	26	0.35
34	0.9	15134	0.42	20	47	0.25
35	3.2	11712	1.45	4.3	3	0.62
36	2.6	27314	0.33	14	43	0.2
37	1.4	14802	0.65	191	294	0.17

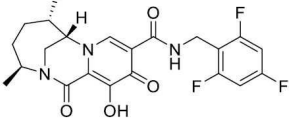
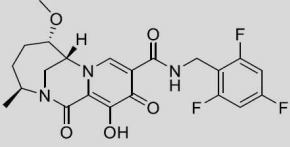
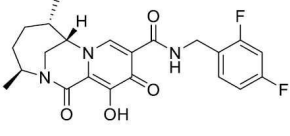
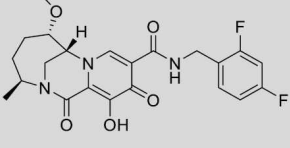
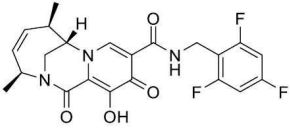
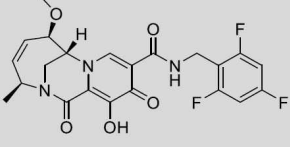
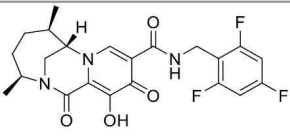
[0695]

	MT4 EC <sub>50</sub> (nM)	CC <sub>50</sub> (nM)	RLUC CCM (nM)	RLUC 50% HS (nM)	RLUC 시프트	HLM 안정성 L/h/Kg
38	1.8	25460	0.34	101	298	0.19
39	1.5	11708	1.5	257	171	0.28
40	1.1	19598	2.87	450	157	0.28
41	1.7	19370	0.56	28	50	0.11
42	1.9	50000	0.61	2.4	4	0.58
43	1.3	23608	0.71	97	137	0.29
44	4	44695	1.9	389	205	0.22
45	1.9	12404	0.46	0.86	2	0.17

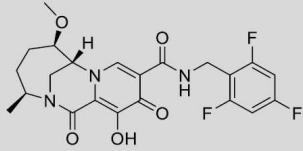
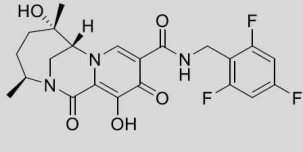
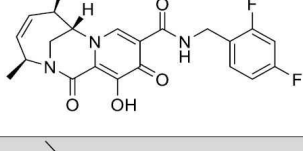
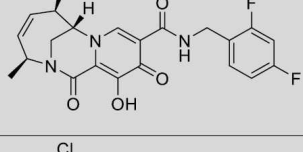
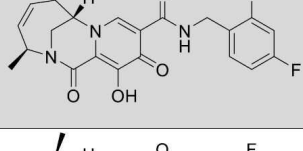
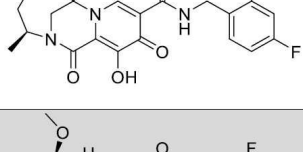
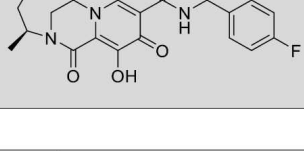
[0696]



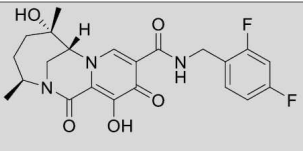
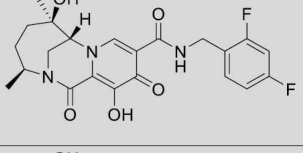
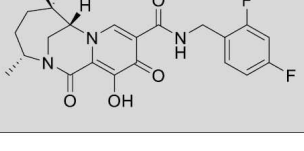
[0697] [표 2]

화합물	GS No.	구조	MS CI	MS CI 개선
A (186)	GS-1074961		0.68	
실시예 1	GS-1152221		0.21	화합물 A 에 비해 3.2 배
B (187)	GS-1075233		0.48	
실시예 3	GS-1153195		.15	화합물 B 에 비해 3.2 배
C (176)	GS-1073795		0.51	
실시예 4	GS-1153196		0.14	화합물 C 에 비해 3.6 배
D (174)	GS-1073699		0.68	

[0698]

실시예 6	GS-1155372		0.29	화합물 D에 비해 2.3 배
실시예 11	GS-1152096		0.25	화합물 D에 비해 2.7 배
E (177)	GS-1073796 (리트)		0.39	
실시예 7	GS-1156005		0.2	화합물 E에 비해 2.0 배
실시예 13	GS-1151383		0.26	화합물 E에 비해 1.5 배
F (175)	GS-1073701		0.49	
실시예 8	GS-1156006		.22	화합물 F에 비해 2.2 배

[0699]

실시예 12	GS-1152107		0.15	화합물 F에 비해 3.3 배
실시예 33	GS-1159776		0.35	
실시예 35	GS-1161234		0.62	

[0700]

[0701]

간행물, 특허, 및 특허 문헌을 포함한 모든 참고문헌은 개별적으로 참고로 포함된 것처럼 본원에 참고로 포함된다. 본 발명은 다양한 실시형태 및 기법에 대한 참조를 제공한다. 그러나, 본 발명의 사상 및 범주 내에 유지되면서 많은 변형 및 수정이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다. 설명은 청구된 특허 대상의 예시인 것으로 여겨지고, 예시된 특정 실시형태에 첨부된 청구항을 제한하도록 의도되지 않는다는 이해에 의해 이루어진다.