



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월13일
(11) 등록번호 10-2765467
(24) 등록일자 2025년02월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 215/44 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 215/46 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 215/44 (2013.01)
A61K 31/4709 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7030929
(22) 출원일자(국제) 2019년03월29일
심사청구일자 2022년03월28일
(85) 번역문제출일자 2020년10월27일
(65) 공개번호 10-2020-0138778
(43) 공개일자 2020년12월10일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2019/014042
(87) 국제공개번호 WO 2019/189778
국제공개일자 2019년10월03일
(30) 우선권주장
JP-P-2018-068816 2018년03월30일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
W02012143415 A1
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 20 항

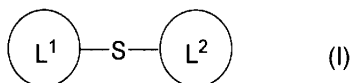
(73) 특허권자
교와 기린 가부시킴가이샤
일본국 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1쵸메 9방 2고
(72) 발명자
우치다, 겐지
일본 1000004 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1쵸메 9방 2고 교와 기린 가부시킴가이샤 혼샤 내
가와이, 료헤이
일본 1000004 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1쵸메 9방 2고 교와 기린 가부시킴가이샤 혼샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 이유리, 이석재, 김희진

(54) 발명의 명칭 **항암 활성을 갖는 화합물**

심사관 : 성다운

(57) 요약

항암 활성을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다. 하기 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 사용한다:



(식 중, L¹ 및 L²는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 식 (A) 내지 (F)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타내고, S는 식 (S1) 내지 (S18)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타낸다).

(52) CPC특허분류

A61K 31/4985 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 215/46 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 495/14 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

W02012150234 A1
W02013033268 A2
W02014140076 A1
W02015081284 A1
W02016097863 A1
W02017197056 A1
W02018111805 A1

(72) 발명자

야마모토, 게이스케

일본 1000004 도쿄토 치요다쿠 오테마치 1쵸메 9방
2고 료와 기린 가부시키키가이샤 혼샤 내

가나이, 도시미

일본 1000004 도쿄토 치요다쿠 오테마치 1쵸메 9방
2고 료와 기린 가부시키키가이샤 혼샤 내

이코타, 히데오

일본 1000004 도쿄토 치요다쿠 오테마치 1쵸메 9방
2고 료와 기린 가부시키키가이샤 혼샤 내

이마에다, 다카시

일본 1000004 도쿄토 치요다쿠 오테마치 1쵸메 9방
2고 료와 기린 가부시키키가이샤 혼샤 내

요시다, 게이

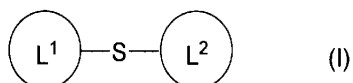
일본 1000004 도쿄토 치요다쿠 오테마치 1쵸메 9방
2고 료와 기린 가부시키키가이샤 혼샤 내

명세서

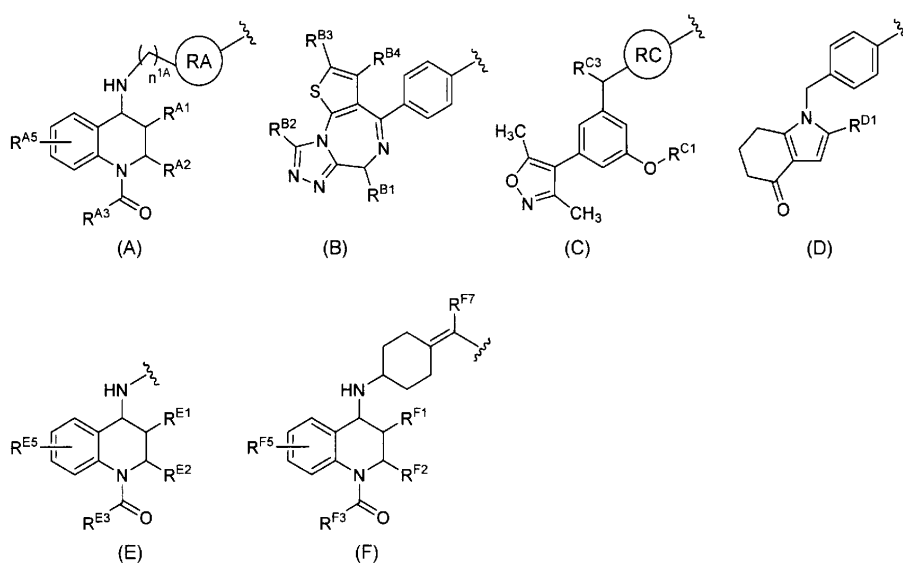
청구범위

청구항 1

하기 식 (I)로 표시되는, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[식 중, L^1 및 L^2 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 하기 식 (A) 내지 (F)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타내고, S는 하기 식 (S1) 내지 (S18)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타내며, 단 L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 하기 식 (A)로 표시되는 기를 나타낸다:



{식 중, 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

$\text{R}^{\text{A}1}$, $\text{R}^{\text{A}2}$ 및 $\text{R}^{\text{A}3}$ 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 C_{1-10} 알킬을 나타내고,

$\text{R}^{\text{A}5}$ 는

수소 원자,

할로젠,

아미노로 치환되고 있어도 되는 C_{1-10} 알킬,

아미노로 치환되고 있어도 되는 C_{2-6} 알케닐, 또는

테트라히드로피리디닐을 나타내고,

환 RA는 벤젠디일, 시클로알칸디일, 피리딘디일, 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타내고,

n 는 0 또는 1을 나타내고,

$\text{R}^{\text{B}1}$ 은

수소 원자,

히드록시, 메톡시 또는 디메틸아미노로 치환되고 있어도 되는 C₁₋₁₀ 알콕시카르보닐메틸,

히드록시로 치환되고 있어도 되는 시클로알킬옥시카르보닐메틸, 또는

-CH₂CONR^{B5}R^{B6} (식 중, R^{B5} 및 R^{B6}은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 C₁₋₁₀ 알킬을 나타내거나, 인접하는 질소 원자와 하나가 되어, 히드록시에틸로 치환되고 있어도 되는 탄소수 4 내지 6의 질소 함유 지방족 복소환기를 나타낸다)을 나타내고,

R^{B2}는 C₁₋₁₀ 알킬을 나타내고,

R^{B3} 및 R^{B4}는 각각 동일하거나 또는 상이하고, C₁₋₁₀ 알킬을 나타내고,

R^{C1}은 수소 원자, C₁₋₁₀ 알킬 또는 C₂₋₁₁ 알카노일을 나타내고,

R^{C3}은 수소 원자 또는 히드록시를 나타내고,

환 RC는 벤젠디일, 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타내고,

R^{D1}은

C₁₋₁₀ 알킬, 또는

히드록시 또는 디메틸아미노로 치환되고 있어도 되는 C₁₋₅ 알콕시카르보닐을 나타내고,

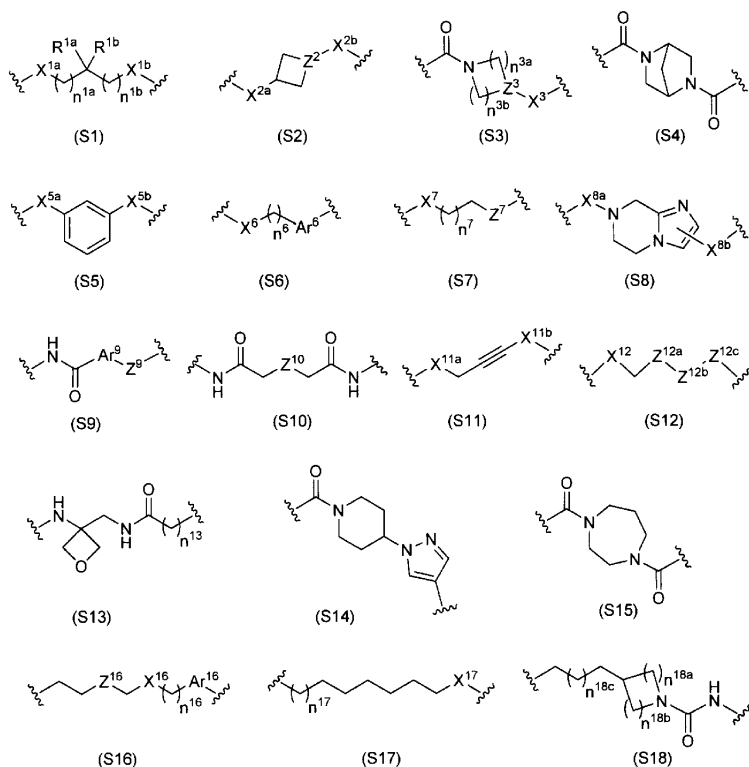
R^{E1} 및 R^{F1}은 R^{A1}과 동일한 의미이고,

R^{E2} 및 R^{F2}는 R^{A2}와 동일한 의미이고,

R^{E3} 및 R^{F3}은 R^{A3}과 동일한 의미이고,

R^{E5} 및 R^{F5}는 수소 원자이고, 그리고

R^{F7} 은 수소 원자 또는 할로젠을 나타낸다},



{식 중,

파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

n^{1a} 및 n^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고,

X^{1a} 및 X^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, (i) X^{1a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{1b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우, (ii) n^{1a} 및 n^{1b} 가 0이고, X^{1a} 가 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b} 가 $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우, 그리고 (iii) X^{1a} 가 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b} 가 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),

R^{1a} 및 R^{1b} 는 R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자 또는 C_{1-10} 알킬을 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 가 하나가 되어 카르보닐을 나타내고,

X^{2a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고,

X^{2b} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-CH_2-$ 를 나타내고(단, X^{2a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{2b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우를 제외한다),

Z^2 는 CH 또는 N을 나타내고(단, (i) Z^2 가 N이고, X^{2b} 가 $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 인 경우 및 (ii) Z^2 가 CH이고, X^{2b} 가 $-CH_2-$ 인 경우를 제외한다),

n^{3a} 및 n^{3b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타내고,

X^3 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 를 나타내고,

Z^3 은 CH 또는 N을 나타내고(단, (i) Z^3 이 N이고, X^3 이 $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 인 경우 및 (ii) Z^3 이 N이고, n^{3a} 또는 n^{3b} 가 1인 경우를 제외한다),

X^{5a} 및 X^{5b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고(단, X^{5a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{5b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우를 제외한다),

n^6 은 1 또는 2를 나타내고,

Ar^6 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일을 나타내고,

X^6 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-CH_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, (i) Ar^6 이 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^6 이 $-NH-SO_2-$ 인 경우 및 (ii) n^6 이 1이고, Ar^6 이 피라졸디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^6 이 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),

X^7 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,

n^7 은 1, 2 또는 3을 나타내고,

Z^7 은 S, SO 또는 SO_2 를 나타내고,

X^{8a} 는 $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고,

X^{8b} 는 결합, $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-CH(OH)-$ 를 나타내고,

Ar^9 는 트리아졸디일 또는 옥사졸디일을 나타내고,

Z^9 는 CH_2 또는 NH를 나타내고(단, (i) Ar^9 가 트리아졸디일이고, Z^9 가 NH인 경우 및 (ii) Ar^9 가 옥사졸디일이고, Z^9 가 CH_2 인 경우를 제외한다),

Z^{10} 은 O 또는 NH를 나타내고,

X^{11a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,

X^{11b} 는 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-C(=O)-$ 를 나타내고,

X^{12} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,

Z^{12a} 는 CH_2 또는 NH를 나타내고(단, X^{12} 가 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, Z^{12a} 가 NH인 경우를 제외한다),

Z^{12b} 는 CH_2 또는 O를 나타내고(단, Z^{12a} 가 NH이고, Z^{12b} 가 O인 경우를 제외한다),

Z^{12c} 는 결합, CH_2 또는 O를 나타내고(단, (i) Z^{12b} 가 O이고, Z^{12c} 가 O인 경우 및 (ii) Z^{12a} 가 NH이고, Z^{12c} 가 CH_2 또

는 0인 경우를 제외한다),

n^{13} 은 0, 1 또는 2를 나타내고,

n^{16} 은 1 또는 2를 나타내고,

Z^{16} 은 결합, CH_2 또는 0를 나타내고,

X^{16} 은 $-CH_2-O-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, Z^{16} 이 0이고, X^{16} 이 $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),

Ar^{16} 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일을 나타내고(단, (i) X^{16} 이 $-CH_2-O-$ 이고, Ar^{16} 이 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일인 경우 및 (ii) n^{16} 이 1이고, X^{16} 이 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, Ar^{16} 이 피라졸디일인 경우를 제외한다),

n^{17} 은 1 또는 2를 나타내고,

X^{17} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 그리고

n^{18a} , n^{18b} 및 n^{18c} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타낸다}.

청구항 2

제1항에 있어서, L^1 이 식 (A), (B), (C), (D) 또는 (F)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A), (B), (C) 또는 (D)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S1)로 표시되는 기이되, 단 L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 식 (A)로 표시되는 기를 나타내는, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S2)로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, L^1 이 식 (A), (B) 또는 (C)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S3)으로 표시되는 기이되, 단 L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 식 (A)로 표시되는 기를 나타내는, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S4) 또는 (S5)로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, L^1 이 식 (A), (B), (C) 또는 (D)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A), (B) 또는 (D)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기이되, 단 L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 식 (A)로 표시되는 기를 나타내는, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S7)로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S8)로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S9)로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S10)으로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S11)로 표시되는 기이되, 단 L^1 및 L^2 중 적어도 한쪽은 식 (A)로 표시되는 기를 나타내는, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

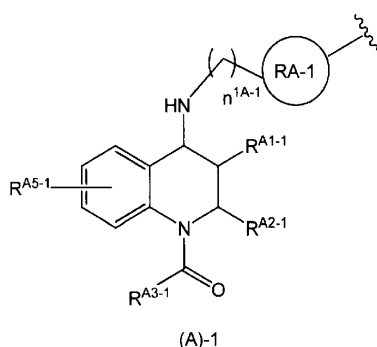
제1항에 있어서, L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S12), (S13), (S14) 또는 (S15)로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서, L^1 이 식 (E)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S16), (S17) 또는 (S18)로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (A)가 하기 식 (A)-1인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[식 중,

파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

R^{A1-1} 이 수소 원자를 나타내고,

R^{A2-1} 및 R^{A3-1} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고,

R^{A5-1} 이

수소 원자,

불소 원자,

아미노로 치환된 탄소수 1 내지 5의 알킬,

아미노로 치환된 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 또는

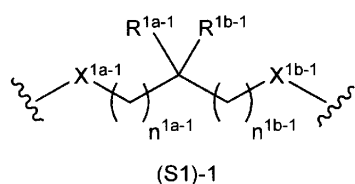
테트라히드로피리디닐을 나타내고,

환 RA-1은 벤젠디일, 시클로알칸디일, 피리딘디일 또는 피페리딘디일을 나타내고, 그리고

n^{1A-1} 은 0 또는 1을 나타낸다].

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, S가 하기 식 (S1)-1인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[식 중,

파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

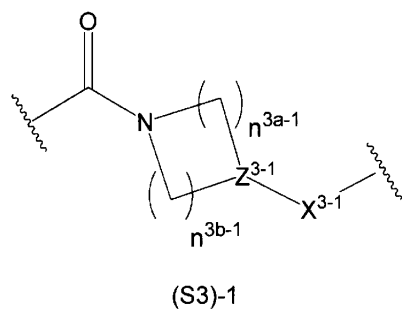
n^{1a-1} 및 n^{1b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고,

X^{1a-1} 및 X^{1b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, (i) X^{1a-1} 이 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{1b-1} 이 $-SO_2-NH-$ 인 경우, (ii) n^{1a-1} 및 n^{1b-1} 이 0이고, X^{1a-1} 이 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b-1} 이 $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우, 그리고 (iii) X^{1a-1} 이 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b-1} 이 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다), 그리고

R^{1a-1} 및 R^{1b-1} 은 R^{1a-1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{1b-1} 이 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내거나, 또는 R^{1a-1} 및 R^{1b-1} 이 하나가 되어 카르보닐을 나타낸다].

청구항 16

제1항 또는 제4항에 있어서, S가 하기 식 (S3)-1인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[식 중,

파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

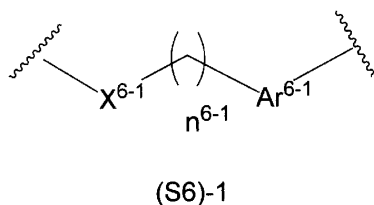
n^{3a-1} 및 n^{3b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타내고,

X^{3-1} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 를 나타내고, 그리고

Z^{3-1} 은 CH 또는 N을 나타낸다(단, (i) Z^{3-1} 이 N이고, X^{3-1} 이 $-NH-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 인 경우 및 (ii) Z^{3-1} 이 N이고, n^{3a-1} 또는 n^{3b-1} 이 1인 경우를 제외한다)].

청구항 17

제1항 또는 제6항에 있어서, S가 하기 식 (S6)-1인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[식 중,

파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

n^{6-1} 은 1 또는 2를 나타내고,

Ar^{6-1} 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일을 나타내고, 그리고

X^{6-1} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-CH_2-NH-$ 를 나타낸다(단, (i) n^{6-1} 이 1이고, Ar^{6-1} 이 피라졸디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^{6-1} 이 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-CH_2-NH-$ 인 경우를 제외한다)].

청구항 18

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 암의 치료를 위한 의약 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 추가로 담체를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 20

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 암의 예방제 또는 치료제.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원 특허출원은 2018년 3월 30일에 출원된 일본특허출원 제2018-68816호에 기초하는 우선권의 주장을 수반하는 것이며, 이날 본 출원의 전체 개시 내용은 인용하는 것에 의해 본원 발명의 개시의 일부가 된다.

[0002] 본 발명은 항암 활성을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 인간에 있어서는, 히스톤 단백질의 아세틸화 리신을 인식하는 46의 브로모도메인 단백질이 알려져 있다. 그 중 하나로서 BET(bromodomain and extra-terminal domain; 브로모도메인 및 말단외 도메인) 패밀리가 보고되어 있고, 히스톤 H3 및 H4의 아세틸 리신을 인식한다. BET 패밀리에 BRD(bromodomain containing protein; 브로모도메인 함유 단백질)2, BRD3, BRD4 및 BRDT(bromodomain testis specific protein; 브로모도메인 고환 특이적 단백질)가 알려져 있다. BET 패밀리 단백질은 N 말단에 2개의 브로모도메인(BD1, BD2)를 갖고, 배열은 패밀리 사이에서 강하게 보존되어 있다. 또한, BET 단백질은 암의 증식[비특허문헌 1 및 2 참조]이나 염증의 진전[비특허문헌 3 참조]에 관여하고 있는 것이 보고되어 있다.

[0004] BRD4는 유사 분열 염색체 상에 P-TEBb를 동원함으로써, 증식을 촉진하는 유전자의 발현을 향진한다. NUT-정중선 암증(NUT-midline carcinoma; NMC)에 있어서는, BRD4-NUT 융합 단백질에 의해 c-MYC 단백질의 발현 상승이

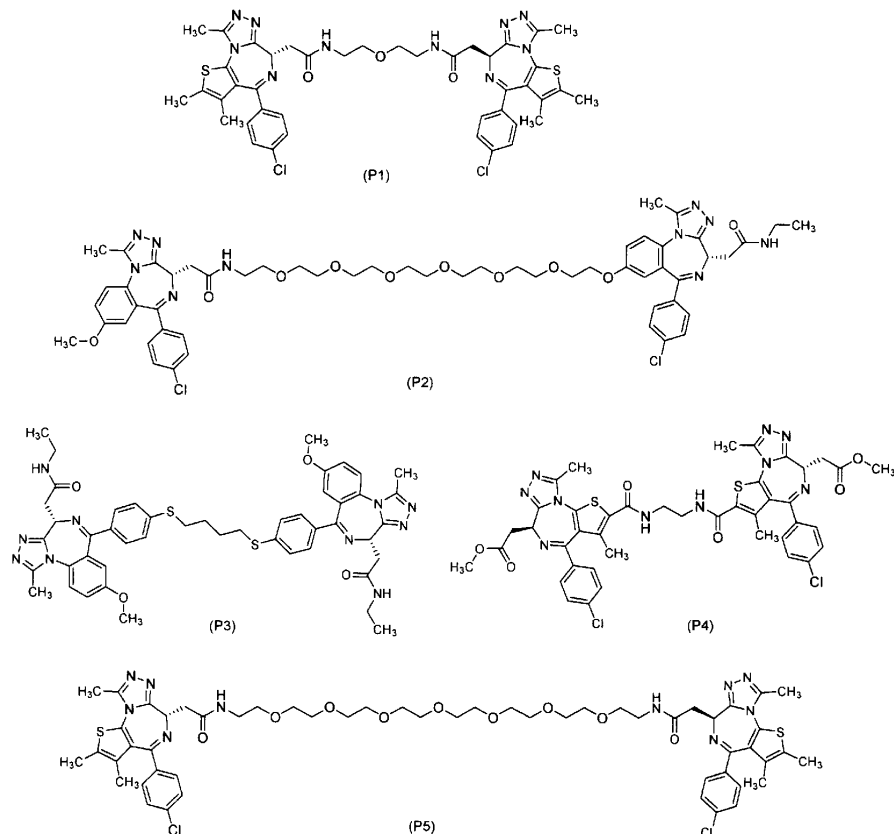
확인되어 있다[비특허문헌 4 참조]. 또한, 인간 다발성 골수종 유래 MM1.S 세포에 있어서 BET 저해약 JQ-1 처리에 의해 발현 저하되는 유전자 중에서, MYC 유전자의 발현 저하의 정도는 가장 현저한 레벨인 것도 보고되어 있다[비특허문헌 5 참조].

[0005]

대표적인 BET 저해제로서 RVX-208/아파베탈론(Apabetalone)[비특허문헌 6 참조], I-BET762/GSK-525762A[비특허문헌 7 참조], OTX-015/MK8628[비특허문헌 8 참조], CPI-0610[비특허문헌 9 참조], TEN-010[비특허문헌 10 참조], ABBV-075[비특허문헌 11 참조] 등의 임상 시험이 진행 중이다. 이들 약제 중, RVX-208 이외에는 암 치료 약으로서 개발되고 있다.

[0006]

또한, 근년 2가의 BET 저해제로서, BD1 및 BD2 도메인을 동시에 저해함으로써, 보다 강력한 BET 저해 활성을 나타내는 화합물도 보고되어 있다(비특허문헌 12 참조). 상기와 같은 2가의 BET 저해제로서는, 예를 들어 하기 식 (P1) 내지 (P5)로 표시되는 화합물 등이 알려져 있다(비특허문헌 12, 특허문헌 1, 2 및 3 참조).



[0007]

선행기술문헌

특허문헌

[0008]

- (특허문헌 0001) 국제공개 제2013/033268호 팸플릿
- (특허문헌 0002) 국제공개 제2015/081284호 팸플릿
- (특허문헌 0003) 국제공개 제2017/091673호 팸플릿

비특허문헌

[0009]

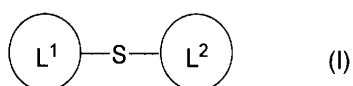
- (비특허문헌 0001) 네이처(Nature), 2011년, 제478권, p.524-528
- (비특허문헌 0002) 셀(Cell), 2011년, 제146권, p.904-917
- (비특허문헌 0003) 네이처(Nature), 2010년, 제468권, p.1119-1123

- (비특허문헌 0004) 캔서 리서치(Cancer Res.), 2003, 제63권, p.304-307
- (비특허문헌 0005) 셀(Cell), 2013년, 제153권, p.320-334
- (비특허문헌 0006) 프로시딩 오브 더 내셔널 아카데미 오브 사이언스(Proc. Natl. Acad. Sci.), 2013년, 제110권, p.19754-19759
- (비특허문헌 0007) 저널 오브 메디시널 케미스트리(J. Med. Chem.), 2013년, 제56권, p.7501-7515
- (비특허문헌 0008) 온코타겟(Oncotarget), 2015년, 제6권, p.17698-17712
- (비특허문헌 0009) 블러드(Blood), 2015년, 제126권, p.4255-4255
- (비특허문헌 0010) 몰레큘러 캔서 쉐라퓨틱(Mol. Cancer Ther.), 2015년, 제14권, A49
- (비특허문헌 0011) 캔서 리서치(Cancer Res.), 2016년, 제76권, p.4718-4718
- (비특허문헌 0012) 네이처 케미컬 바이올로지(Nat. Chem. Bio.), 2016년, 제112권, p.1089-1096

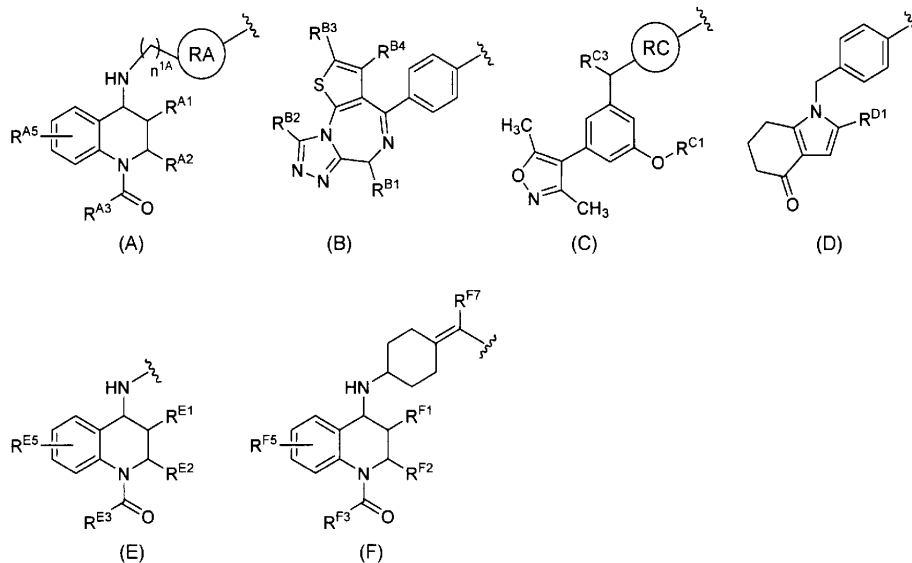
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명은 항암 활성을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 등을 제공한다.
- [0011] 근년 2가의 BET 저해제로서, BD1 및 BD2 도메인을 동시에 저해함으로써, 통상의 BET 저해제와 비교하여 보다 강력한 BET 저해 활성을 나타내는 화합물도 보고되어 있다. 그러나, 그의 약리 활성은 여전히 불충분해서 보다 강력한 약리 작용을 갖는 화합물이 요구되고 있다.
- [0012] 본 발명에서는, 리간드가 되는 2개의 BET 저해제를 특정한 결합 위치에서 특정한 구조의 스페이서로 결합시킴으로써, 강력한 BET 저해 작용을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 등을 발견하고 있다.
- [0013] 본 발명은, 이하의 (1) 내지 (56)에 관한 것이다.
- [0014] (1) 하기 식 (I)로 표시되는, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



- [0015]
- [0016] (식 중, L^1 및 L^2 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 하기 식 (A) 내지 (F)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타내고, S는 하기 식 (S1) 내지 (S18)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타낸다:



[0017]

[0018] R^{A1}, R^{A2} 및 R^{A3}은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고,

[0019] R^{A5}는 수소 원자, 할로젠, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알케닐, 치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로피리딘, 치환기를 갖고 있어도 되는 디히드로-1H-피롤릴 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로-1H-아제피닐을 나타내고,

[0020] 환 RA는 벤젠디일, 시클로알칸디일, 피리딘디일, 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타내고,

[0021] n^{1A}는 0 또는 1을 나타내고,

[0022] R^{B1}은 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐메틸, 치환기를 갖고 있어도 되는 시클로알킬 옥시카르보닐메틸 또는 -CH₂CONR^{B5} R^{B6} (식 중, R^{B5} 및 R^{B6}은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내거나, 인접하는 질소 원자와 하나가 되어 치환기를 갖고 있어도 되는 질소 함유 지방족 복소환기를 나타낸다)을 나타내고,

[0023] R^{B2}는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내고,

[0024] R^{B3} 및 R^{B4}는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 할로젠 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내고,

[0025] R^{C1}은 수소 원자, 저급 알킬 또는 저급 알카노일을 나타내고,

[0026] R^{C3}은 수소 원자 또는 히드록시를 나타내고,

[0027] 환 RC는 벤젠디일, 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타내고,

[0028] R^{D1}은 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐을 나타내고,

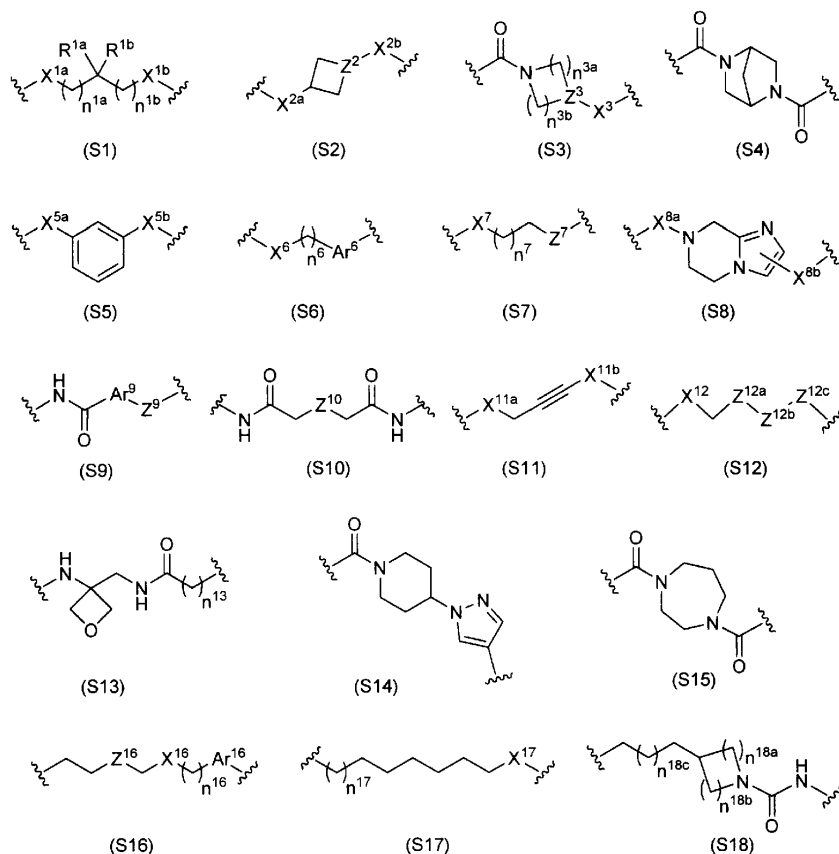
[0029] R^{E1} 및 R^{F1}은 R^{A1}과 동일한 의미이고,

[0030] R^{E2} 및 R^{F2}는 R^{A2}와 동일한 의미이고,

[0031] R^{E3} 및 R^{F3}은 R^{A3}과 동일한 의미이고,

[0032] R^{E5} 및 R^{F5}는 R^{A5}와 동일한 의미이고, 그리고

[0033] R^{F7} 은 수소 원자 또는 할로젠을 나타낸다),



[0034]

[0035] (식 중,

[0036] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0037] n^{1a} 및 n^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고,

[0038] X^{1a} 및 X^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,

[0039] R^{1a} 및 R^{1b} 는 R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 가 하나가 되어 카르보닐을 나타내고,

[0040] X^{2a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고,

[0041] X^{2b} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-CH_2-$ 을 나타내고,

[0042] Z^2 는 CH 또는 N을 나타내고,

[0043] n^{3a} 및 n^{3b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타내고,

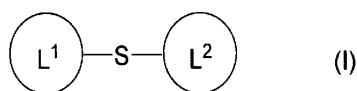
[0044] X^3 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 을 나타내고,

[0045] Z^3 은 CH 또는 N을 나타내고,

[0046] X^{5a} 및 X^{5b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고,

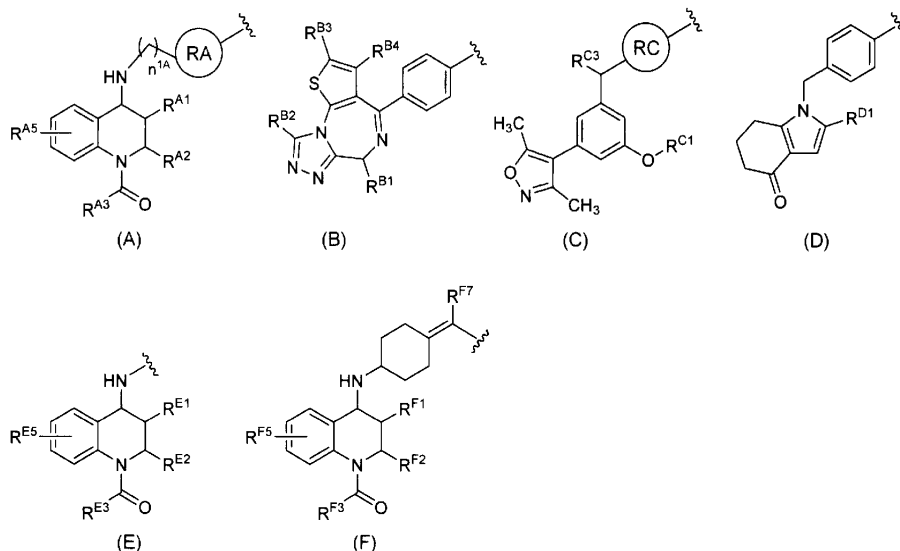
- [0047] n^6 은 1 또는 2를 나타내고,
- [0048] Ar^6 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일을 나타내고,
- [0049] X^6 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0050] X^7 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0051] n^7 은 1, 2 또는 3을 나타내고,
- [0052] Z^7 은 S, SO 또는 SO_2 를 나타내고,
- [0053] X^{8a} 는 $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고,
- [0054] X^{8b} 는 결합, $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-CH(OH)-$ 를 나타내고,
- [0055] Ar^9 는 트리아졸디일 또는 옥사졸디일을 나타내고,
- [0056] Z^9 는 CH_2 또는 NH를 나타내고,
- [0057] Z^{10} 은 O 또는 NH를 나타내고,
- [0058] X^{11a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0059] X^{11b} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-C(=O)-$ 를 나타내고,
- [0060] X^{12} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, SO_2-NH- , $-NH-SO_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0061] Z^{12a} 는 CH_2 또는 NH를 나타내고,
- [0062] Z^{12b} 는 CH_2 또는 O를 나타내고,
- [0063] Z^{12c} 는 결합, CH_2 또는 O를 나타내고,
- [0064] n^{13} 은 0, 1 또는 2를 나타내고,
- [0065] n^{16} 은 1 또는 2를 나타내고,
- [0066] Z^{16} 은 결합, CH_2 또는 O를 나타내고,
- [0067] X^{16} 은 $-CH_2-O-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0068] Ar^{16} 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일을 나타내고,
- [0069] n^{17} 은 1 또는 2를 나타내고,
- [0070] X^{17} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 그리고
- [0071] n^{18a} , n^{18b} 및 n^{18c} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타낸다)).

[0072] (2) 하기 식 (I)로 표시되는, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[0073]

[0074] (식 중, L^1 및 L^2 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 하기 식 (A) 내지 (F)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타내고, S는 하기 식 (S1) 내지 (S18)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타낸다:



[0075]

[0076] (식 중, 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

[0077] R^{A1} , R^{A2} 및 R^{A3} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고,

[0078] R^{A5} 는 수소 원자, 할로젠, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알케닐, 치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로피리딘, 치환기를 갖고 있어도 되는 디히드로-1H-피롤릴 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로-1H-아제피닐을 나타내고,

[0079] 환 RA는 벤젠디일, 시클로알칸디일, 피리딘디일, 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타내고,

[0080] n^{1A} 는 0 또는 1을 나타내고,

[0081] R^{B1} 은 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐메틸, 치환기를 갖고 있어도 되는 시클로알킬 옥시카르보닐메틸 또는 $-\text{CH}_2\text{CONR}^{\text{B5}}\text{R}^{\text{B6}}$ (식 중, R^{B5} 및 R^{B6} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내거나, 인접하는 질소 원자와 하나가 되어 치환기를 갖고 있어도 되는 질소 함유 지방족 복소환기를 나타낸다)을 나타내고,

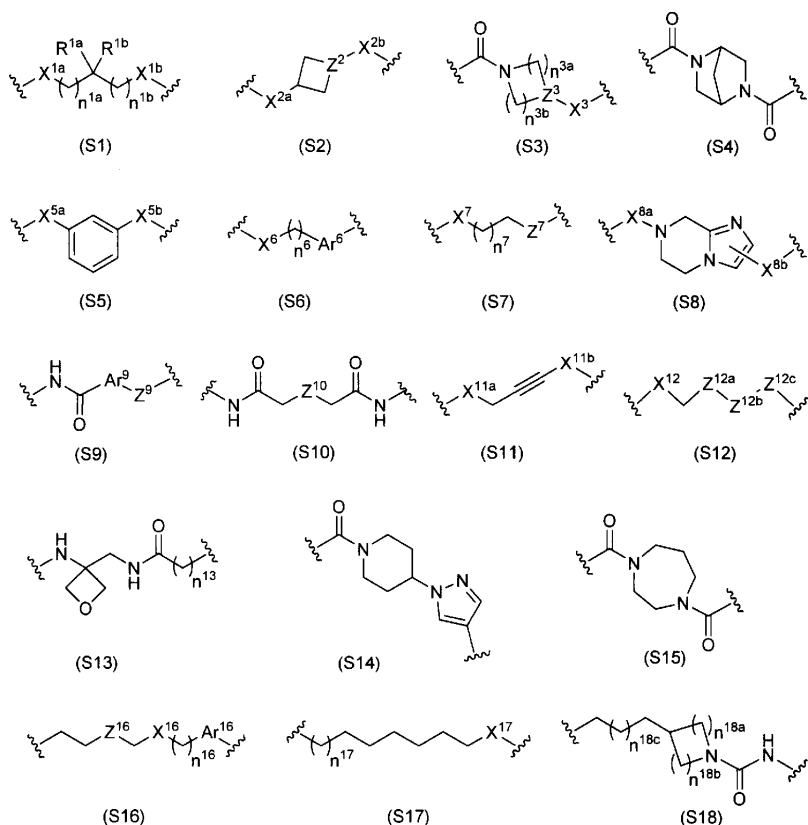
[0082] R^{B2} 는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내고,

[0083] R^{B3} 및 R^{B4} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 할로젠 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내고,

[0084] R^{C1} 은 수소 원자, 저급 알킬 또는 저급 알카노일을 나타내고,

[0085] R^{C3} 은 수소 원자 또는 히드록시를 나타내고,

- [0086] 환 RC는 벤젠디일, 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타내고,
- [0087] R^{D1} 은 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐을 나타내고,
- [0088] R^{E1} 및 R^{F1} 은 R^{A1} 과 동일한 의미이고,
- [0089] R^{E2} 및 R^{F2} 는 R^{A2} 와 동일한 의미이고,
- [0090] R^{E3} 및 R^{F3} 은 R^{A3} 과 동일한 의미이고,
- [0091] R^{E5} 및 R^{F5} 는 R^{A5} 와 동일한 의미이고, 그리고
- [0092] R^{F7} 은 수소 원자 또는 할로젠을 나타낸다),



- [0093] (식 중,
- [0094] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,
- [0095] n^{1a} 및 n^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고,
- [0096] X^{1a} 및 X^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, (i) X^{1a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{1b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우, (ii) n^{1a} 및 n^{1b} 가 0이고, X^{1a} 가 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b} 가 $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우, 그리고 (iii) X^{1a} 가 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b} 가 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),

- [0098] R^{1a} 및 R^{1b} 는 R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 가 하나가 되어 카르보닐을 나타내고,
- [0099] X^{2a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고,
- [0100] X^{2b} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-CH_2-$ 을 나타내고(단, X^{2a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{2b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우를 제외한다),
- [0101] Z^2 는 CH 또는 N을 나타내고(단, (i) Z^2 가 N이고, X^{2b} 가 $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 인 경우 및 (ii) Z^2 가 CH이고, X^{2b} 가 $-CH_2-$ 인 경우를 제외한다),
- [0102] n^{3a} 및 n^{3b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타내고,
- [0103] X^3 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 을 나타내고,
- [0104] Z^3 은 CH 또는 N을 나타내고(단, (i) Z^3 이 N이고, X^3 이 $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 인 경우 및 (ii) Z^3 이 N이고, n^{3a} 또는 n^{3b} 가 1인 경우를 제외한다),
- [0105] X^{5a} 및 X^{5b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고(단, X^{5a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{5b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우를 제외한다),
- [0106] n^6 은 1 또는 2를 나타내고,
- [0107] Ar^6 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일을 나타내고,
- [0108] X^6 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-CH_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, (i) Ar^6 이 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^6 이 $-NH-SO_2-$ 인 경우 및 (ii) n^6 이 1이고, Ar^6 이 피라졸디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^6 이 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),
- [0109] X^7 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0110] n^7 은 1, 2 또는 3을 나타내고,
- [0111] Z^7 은 S, SO 또는 SO_2 를 나타내고,
- [0112] X^{8a} 는 $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고,
- [0113] X^{8b} 는 결합, $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-CH(OH)-$ 를 나타내고,
- [0114] Ar^9 는 트리아졸디일 또는 옥사졸디일을 나타내고,
- [0115] Z^9 는 CH_2 또는 NH를 나타내고(단, (i) Ar^9 가 트리아졸디일이고, Z^9 가 NH인 경우 및 (ii) Ar^9 가 옥사졸디일이고, Z^9 가 CH_2 인 경우를 제외한다),
- [0116] Z^{10} 은 0 또는 NH를 나타내고,

- [0117] X^{11a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0118] X^{11b} 는 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-C(=O)-$ 를 나타내고,
- [0119] X^{12} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0120] Z^{12a} 는 CH_2 또는 NH 를 나타내고(단, X^{12} 가 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, Z^{12a} 가 NH 인 경우를 제외한다),
- [0121] Z^{12b} 는 CH_2 또는 O 를 나타내고(단, Z^{12a} 가 NH 이고, Z^{12b} 가 O 인 경우를 제외한다),
- [0122] Z^{12c} 는 결합, CH_2 또는 O 를 나타내고(단, (i) Z^{12b} 가 O 이고, Z^{12c} 가 O 인 경우 및 (ii) Z^{12a} 가 NH 이고, Z^{12c} 가 CH_2 또는 O 인 경우를 제외한다),
- [0123] n^{13} 은 0 , 1 또는 2 를 나타내고,
- [0124] n^{16} 은 1 또는 2 를 나타내고,
- [0125] Z^{16} 은 결합, CH_2 또는 O 를 나타내고,
- [0126] X^{16} 은 $-CH_2-O-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, Z^{16} 이 O 이고, X^{16} 이 $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),
- [0127] Ar^{16} 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일을 나타내고(단, (i) X^{16} 이 $-CH_2-O-$ 이고, Ar^{16} 이 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일인 경우 및 (ii) n^{16} 이 1 이고, X^{16} 이 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, Ar^{16} 이 피라졸디일인 경우를 제외한다),
- [0128] n^{17} 은 1 또는 2 를 나타내고,
- [0129] X^{17} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 그리고
- [0130] n^{18a} , n^{18b} 및 n^{18c} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2 를 나타낸다)).
- [0131] (3) L^1 이 식 (A), (B), (C), (D) 또는 (F)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A), (B), (C) 또는 (D)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S1)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.
- [0132] (4) L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S2)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.
- [0133] (5) L^1 이 식 (A), (B) 또는 (C)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S3)으로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.
- [0134] (6) L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S4) 또는 (S5)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.
- [0135] (7) L^1 이 식 (A), (B), (C) 또는 (D)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A), (B) 또는 (D)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.
- [0136] (8) L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식

(S7)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

[0137] (9) L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S8)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

[0138] (10) L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S9)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

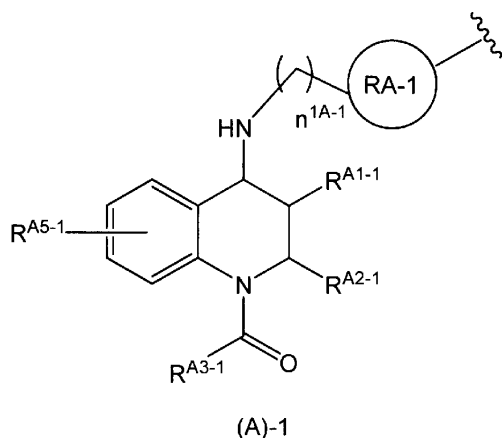
[0139] (11) L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S10)으로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

[0140] (12) L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S11)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

[0141] (13) L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S12), (S13), (S14) 또는 (S15)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

[0142] (14) L^1 이 식 (E)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S16), (S17) 또는 (S18)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

[0143] (15) 식 (A)가 하기 식 (A)-1인, (1) 내지 (14) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[0144]

[0145] (식 중,

[0146] 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

[0147] R^{A1-1} 이 수소 원자를 나타내고,

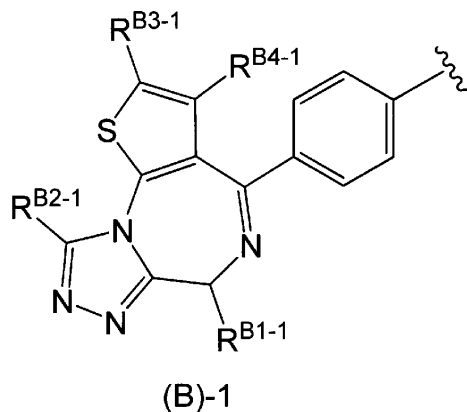
[0148] R^{A2-1} 및 R^{A3-1} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고,

[0149] R^{A5-1} 이 수소 원자, 불소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 내지 6의 알케닐 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로피리디닐을 나타내고,

[0150] 환 RA-1은 벤젠디일, 시클로알칸디일, 피리딘디일 또는 피페리딘디일을 나타내고, 그리고

[0151] n^{1A-1} 은 0 또는 1을 나타낸다).

[0152] (16) 식 (B)가 하기 식 (B)-1인, (1) 내지 (3), (5), (7) 내지 (9), (11) 및 (12) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[0153]

[0154] (식 중,

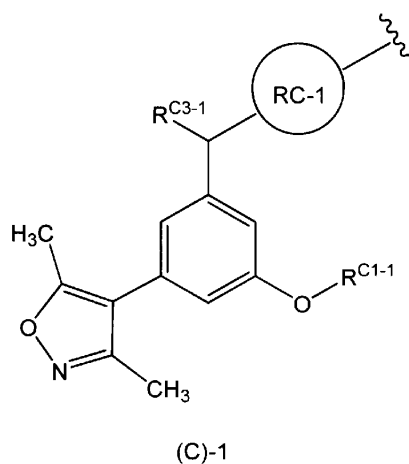
[0155] 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

[0156] R^{B1-1}은 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알콕시카르보닐메틸, 치환기를 갖고 있어도 되는 시클로알킬옥시카르보닐메틸 또는 -CH₂CONR^{B5-1}R^{B6-1}(식 중, R^{B5-1} 및 R^{B6-1}은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내거나, 인접하는 질소 원자와 하나가 되어 치환기를 갖고 있어도 되는 질소 함유 지방족 복소환기를 나타낸다)을 나타내고,

[0157] R^{B2-1}은 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고, 그리고

[0158] R^{B3-1} 및 R^{B4-1}은 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타낸다).

[0159] (17) 식 (C)가 하기 식 (C)-1인, (1), (2), (3), (5) 및 (7) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[0160]

[0161] (식 중,

[0162] 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

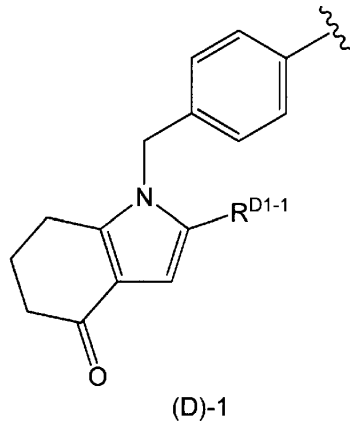
[0163] R^{C1-1}은 수소 원자를 나타내고,

[0164] R^{C3-1}은 수소 원자 또는 히드록시를 나타내고, 그리고

[0165] 환 RC-1은 벤젠디일 또는 피페리딘디일 나타낸다).

[0166] (18) 식 (D)가 하기 식 (D)-1인, (1) 내지 (3) 및 (7) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용

되는 염:

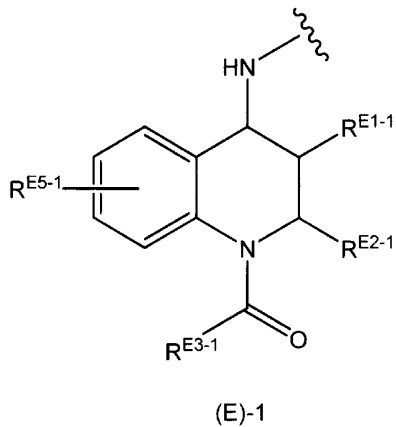


(식 중,

파선은 S와의 결합 부위를 나타내고, 그리고

R^{D1-1} 은 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알콕시카르보닐을 나타낸다).

(19) 식 (E)가 하기 식 (E)-1인, (1), (2) 및 (14) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(식 중,

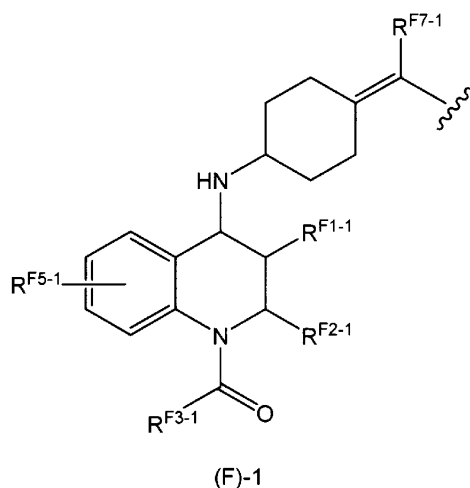
파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

R^{E1-1} 이 수소 원자를 나타내고,

R^{E2-1} 및 R^{E3-1} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고, 그리고

R^{E5-1} 이 수소 원자를 나타낸다).

[0178] (20) 식 (F)가 하기 식 (F)-1인, (1) 내지 (3) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[0179]

[0180]

[0181]

[0182]

[0183]

[0184]

[0185]

[0186]

(식 중,

파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

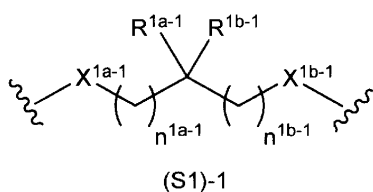
R^{F1-1} 이 수소 원자를 나타내고,

R^{F2-1} 및 R^{F3-1} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고,

R^{F5-1} 이 수소 원자를 나타내고, 그리고

R^{F7-1} 은 수소 원자 또는 불소 원자를 나타낸다).

(21) S가 하기 식 (S1)-1인, (1) 내지 (3) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[0187]

[0188]

[0189]

[0190]

[0191]

(식 중,

파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

n^{1a-1} 및 n^{1b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고,

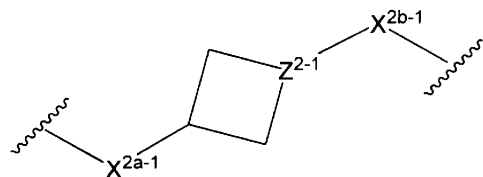
X^{1a-1} 및 X^{1b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, (i) X^{1a-1} 이 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{1b-1} 이 $-SO_2-NH-$ 인 경우, (ii) n^{1a-1} 및 n^{1b-1} 이 0이고, X^{1a-1} 이 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b-1} 이 $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우, 그리고 (iii) X^{1a-1} 이 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b-1} 이 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다), 그리고

[0192]

R^{1a-1} 및 R^{1b-1} 은 R^{1a-1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{1b-1} 이 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내거나, 또

는 R^{1a-1} 및 R^{1b-1} 이 하나가 되어 카르보닐을 나타낸다).

[0193] (22) S가 하기 식 (S2)-1인, (1), (2) 및 (4) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S2)-1

[0194]

[0195] (식 중,

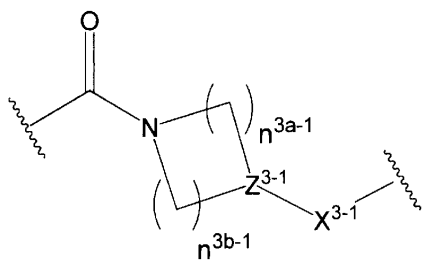
[0196] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0197] X^{2a-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고,

[0198] X^{2b-1} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-CH_2-$ 을 나타내고, 그리고

[0199] Z^{2-1} 은 CH 또는 N을 나타낸다(단, (i) Z^{2-1} 이 N이고, X^{2b-1} 이 $-NH-C(=O)-$ 인 경우 및 (ii) Z^{2-1} 이 CH이고, X^{2b-1} 이 $-CH_2-$ 인 경우를 제외한다).

[0200] (23) S가 하기 식 (S3)-1인, (1), (2) 및 (5) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S3)-1

[0201]

[0202] (식 중,

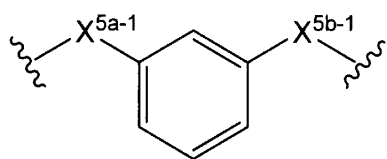
[0203] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0204] n^{3a-1} 및 n^{3b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타내고,

[0205] X^{3-1} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 를 나타내고, 그리고

[0206] Z^{3-1} 은 CH 또는 N을 나타낸다(단, (i) Z^{3-1} 이 N이고, X^{3-1} 이 $-NH-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 인 경우 및 (ii) Z^{3-1} 이 N이고, n^{3a-1} 또는 n^{3b-1} 이 1인 경우를 제외한다)).

[0207] (24) S가 하기 식 (S5)-1인, (1), (2) 및 (6) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S5)-1

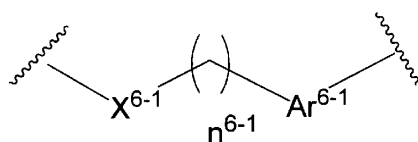
[0208]

[0209] (식 중,

[0210] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고, 그리고

[0211] X^{5a-1} 및 X^{5b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타낸다).

[0212] (25) S가 하기 식 (S6)-1인, (1), (2) 및 (7) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S6)-1

[0213]

[0214] (식 중,

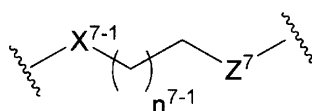
[0215] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0216] n^{6-1} 은 1 또는 2를 나타내고,

[0217] Ar^{6-1} 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일을 나타내고, 그리고

[0218] X^{6-1} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-CH_2-NH-$ 를 나타낸다(단, (i) n^{6-1} 이 1이고, Ar^{6-1} 이 피라졸디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^{6-1} 이 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-CH_2-NH-$ 인 경우를 제외한다)).

[0219] (26) S가 하기 식 (S7)-1인, (1), (2) 및 (8) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S7)-1

[0220]

[0221] (식 중,

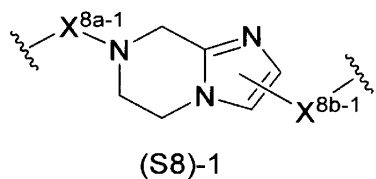
[0222] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0223] X^{7-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고,

[0224] n^{7-1} 은 1을 나타내고, 그리고

[0225] Z^{7-1} 은 S, SO 또는 SO₂를 나타낸다).

[0226] (27) S가 하기 식 (S8)-1인, (1), (2) 및 (9) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[0227]

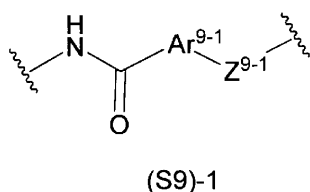
[0228] (식 중,

[0229] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0230] X^{8a-1} 은 -C(=O)- 또는 -CH₂-를 나타내고, 그리고

[0231] X^{8b-1} 은 결합, -C(=O)-, -CH₂- 또는 -CH(OH)-를 나타낸다).

[0232] (28) S가 하기 식 (S9)-1인, (1), (2) 및 (10) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[0233]

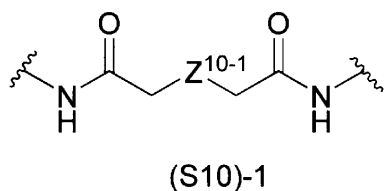
[0234] (식 중,

[0235] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0236] Ar^{9-1} 은 트리아졸디일 또는 옥사졸디일을 나타내고, 그리고

[0237] Z^{9-1} 은 CH₂ 또는 NH를 나타낸다(단, (i) Ar^{9-1} 이 트리아졸디일이고, Z^{9-1} 이 NH인 경우 및 (ii) Ar^{9-1} 이 옥사졸디일이고, Z^{9-1} 이 CH₂인 경우를 제외한다)).

[0238] (29) S가 하기 식 (S10)-1인, (1), (2) 및 (11) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



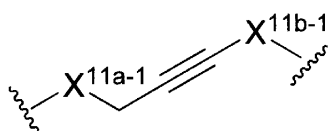
[0239]

[0240] (식 중,

[0241] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고, 그리고

[0242] Z^{10-1} 은 O 또는 NH를 나타낸다).

[0243] (30) S가 하기 식 (S11)-1인, (1), (2) 및 (12) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S11)-1

[0244]

[0245]

(식 중,

[0246]

파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0247]

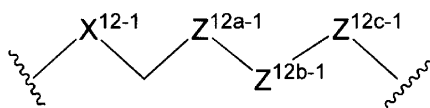
X^{11a-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 그리고

[0248]

X^{11b-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-C(=O)-$ 를 나타낸다).

[0249]

(31) S가 하기 식 (S12)-1인, (1), (2) 및 (13) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S12)-1

[0250]

[0251]

(식 중,

[0252]

파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0253]

X^{12-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고,

[0254]

Z^{12a-1} 은 CH_2 또는 NH 를 나타내고(단, X^{12-1} 이 $-C(=O)-NH-$ 이고, Z^{12a-1} 이 NH 인 경우를 제외한다),

[0255]

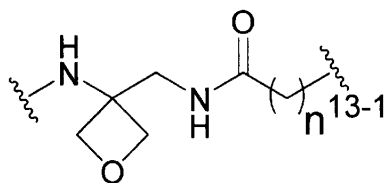
Z^{12b-1} 은 CH_2 또는 O 를 나타내고(단, Z^{12a-1} 이 NH 이고, Z^{12b-1} 이 O 인 경우를 제외한다), 그리고

[0256]

Z^{12c-1} 은 결합 또는 O 를 나타낸다(단, (i) Z^{12b-1} 이 O 이고, Z^{12c-1} 이 O 인 경우 및 (ii) Z^{12a-1} 이 NH 이고, Z^{12c-1} 이 O 인 경우를 제외한다)).

[0257]

(32) S가 하기 식 (S13)-1인, (1), (2) 및 (13) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S13)-1

[0258]

[0259]

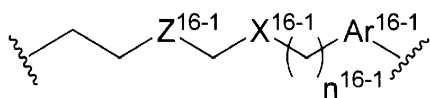
(식 중,

[0260]

파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고, 그리고

[0261] n^{13-1} 은 0 또는 2를 나타낸다).

[0262] (33) S가 하기 식 (S16)-1인, (1), (2) 및 (14) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S16)-1

[0263]

[0264] (식 중,

[0265] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

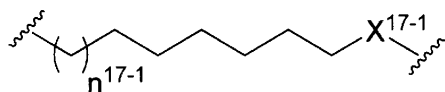
[0266] n^{16-1} 은 1 또는 2를 나타내고,

[0267] Z^{16-1} 은 결합, CH_2 또는 0를 나타내고,

[0268] X^{16-1} 은 $-CH_2-O-$ 또는 $-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 그리고

[0269] Ar^{16-1} 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일을 나타낸다(단, (i) X^{16-1} 이 $-CH_2-O-$ 이고, Ar^{16-1} 이 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일인 경우 및 (ii) n^{16-1} 이 1이고, X^{16-1} 이 $-C(=O)-NH-$ 이고, Ar^{16-1} 이 피라졸디일인 경우를 제외한다)).

[0270] (34) S가 하기 식 (S17)-1인, (1), (2) 및 (14) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S17)-1

[0271]

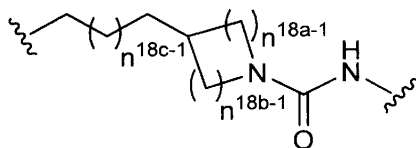
[0272] (식 중,

[0273] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0274] n^{17-1} 은 1 또는 2를 나타내고, 그리고

[0275] X^{17-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 를 나타낸다).

[0276] (35) S가 하기 식 (S18)-1인, (1), (2) 및 (14) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



(S18)-1

[0277]

[0278] (식 중,

- [0279] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고, 그리고
- [0280] n^{18a-1} 은 2를 나타내고, n^{18b-1} 은 2를 나타내고, n^{18c-1} 은 1을 나타낸다).
- [0281] (36) L^1 및 L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S1)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,
- [0282] 상기 식 (A) 중,
- [0283] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고, R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
- [0284] 상기 식 (S1) 중,
- [0285] n^{1a} 및 n^{1b} 가 1을 나타내고, X^{1a} 및 X^{1b} 가 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고, R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자를 나타낸다.
- [0286] (37) L^1 및 L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S1)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,
- [0287] 상기 식 (A) 중,
- [0288] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고, R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 시클로알칸디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
- [0289] 상기 식 (S1) 중,
- [0290] n^{1a} 및 n^{1b} 가 0을 나타내고,
- [0291] X^{1a} 및 X^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, X^{1a} 가 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b} 가 $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),
- [0292] R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자를 나타낸다.
- [0293] (38) L^1 및 L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S1)로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,
- [0294] 상기 식 (A) 중,
- [0295] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고, R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 피리딘디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
- [0296] 상기 식 (S1) 중,
- [0297] n^{1a} 및 n^{1b} 가 1을 나타내고,
- [0298] X^{1a} 및 X^{1b} 가 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고, 및
- [0299] R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자를 나타낸다.
- [0300] (39) L^1 및 L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S3)으로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,
- [0301] 상기 식 (A) 중,
- [0302] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고,

R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 시클로알칸디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
[0303] 상기 식 (S3) 중,

[0304] n^{3a} 및 n^{3b} 가 2를 나타내고, X^3 이 $-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, Z^3 이 N을 나타낸다.

[0305] (40) L^1 및 L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S3)으로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,

[0306] 상기 식 (A) 중,

[0307] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고, R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 시클로알칸디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고

[0308] 상기 식 (S3) 중,

[0309] n^{3a} 및 n^{3b} 가 1을 나타내고, X^3 이 $-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, Z^3 이 CH를 나타낸다.

[0310] (41) L^1 및 L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,

[0311] 상기 식 (A) 중,

[0312] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고, R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고

[0313] 상기 식 (S6) 중,

[0314] n^6 이 1을 나타내고, Ar⁶이 옥사디아졸디일을 나타내고, X^6 이 $-CH_2-NH-$ 를 나타낸다.

[0315] (42) L^1 및 L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,

[0316] 상기 식 (A) 중,

[0317] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고, R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고

[0318] 상기 식 (S6) 중,

[0319] n^6 이 1을 나타내고, Ar⁶이 트리아졸디일을 나타내고, X^6 이 $-CH_2-NH-$ 를 나타낸다.

[0320] (43) L^1 및 L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,

[0321] 상기 식 (A) 중,

[0322] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고, R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 시클로알칸디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고

[0323] 상기 식 (S6) 중,

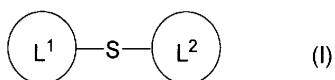
[0324] n^6 이 1을 나타내고, Ar⁶이 옥사디아졸디일을 나타내고, X^6 이 $-C(=O)-NH-$ 를 나타낸다.

[0325] (44) L^1 및 L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인, (1) 또는 (2)에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,

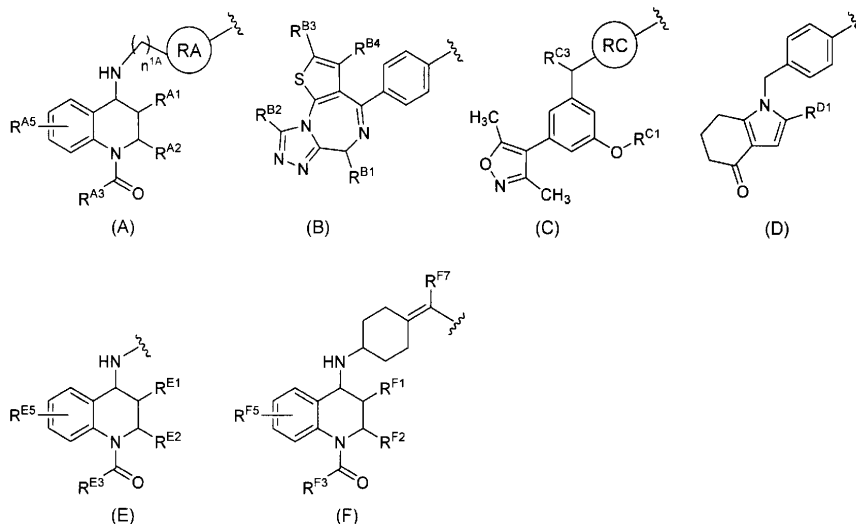
- [0326] 상기 식 (A) 중,
- [0327] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고, R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 시클로알칸디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
- [0328] 상기 식 (S6) 중,
- [0329] n^6 이 2를 나타내고, Ar^6 이 트리아졸디일을 나타내고, X^6 이 $-C(=O)-NH-$ 를 나타낸다.
- [0330] (45) (1) 내지 (44) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 의약 조성물.
- [0331] (46) 추가로 담체를 포함하는, (45)에 기재된 의약 조성물.
- [0332] (47) BET를 저해하기 위한, (45) 또는 (46)에 기재된 의약 조성물.
- [0333] (48) 암의 치료를 위한, (45) 또는 (46)에 기재된 의약 조성물.
- [0334] (49) (1) 내지 (44) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 치료 또는 예방 방법.
- [0335] (50) 암의 치료 또는 예방 방법인, (49)에 기재된 치료 또는 예방 방법.
- [0336] (51) 의약으로서 사용하기 위한, (1) 내지 (44) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.
- [0337] (52) 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, (1) 내지 (44) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.
- [0338] (53) 암의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, (1) 내지 (44) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 사용.
- [0339] (54) 암의 치료 또는 예방을 위한, (1) 내지 (44) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 사용.
- [0340] (55) (1) 내지 (44) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 의약.
- [0341] (56) (1) 내지 (44) 중 어느 것에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 암의 예방 또는 치료제.
- [0342] 본 발명에 의해, 항암 활성을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 등이 제공된다.
- [0343] 본 발명의 화합물은 상기 (1) 내지 (56)과 같이, 리간드가 되는 2개의 특정한 BET 저해제를 특정한 결합 위치에서 특정한 구조의 스페이서를 개재해서 결합시킴으로써, 강력한 BET 저해 작용을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0344] 본 발명에 따르면, 하기 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



- [0345]
- [0346] (식 중, L^1 및 L^2 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 하기 식 (A) 내지 (F)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타내고, S는 하기 식 (S1) 내지 (S18)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타낸다:



[0347]

[0348]

(식 중, 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

[0349]

R^{A1} , R^{A2} 및 R^{A3} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고,

[0350]

R^{A5} 는 수소 원자, 할로젠, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알케닐, 치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로피리디닐, 치환기를 갖고 있어도 되는 디히드로-1H-피롤릴 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로-1H-아제피닐을 나타내고,

[0351]

환 RA는 벤젠디일, 시클로알칸디일, 피리딘디일, 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타내고,

[0352]

n^{1A} 는 0 또는 1을 나타내고,

[0353]

R^{B1} 은 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐메틸, 치환기를 갖고 있어도 되는 시클로알킬 옥시카르보닐메틸 또는 $-CH_2CONR^{B5, B6}$ (식 중, R^{B5} 및 R^{B6} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내거나, 인접하는 질소 원자와 하나가 되어 치환기를 갖고 있어도 되는 질소 함유 지방족 복소환기를 나타낸다)을 나타내고,

[0354]

R^{B2} 는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내고,

[0355]

R^{B3} 및 R^{B4} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 할로젠 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내고,

[0356]

R^{C1} 은 수소 원자, 저급 알킬 또는 저급 알카노일을 나타내고,

[0357]

R^{C3} 은 수소 원자 또는 히드록시를 나타내고,

[0358]

환 RC는 벤젠디일, 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타내고,

[0359]

R^{D1} 은 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐을 나타내고,

[0360]

R^{E1} 및 R^{F1} 은 R^{A1} 과 동일한 의미이고,

[0361]

R^{E2} 및 R^{F2} 은 R^{A2} 와 동일한 의미이고,

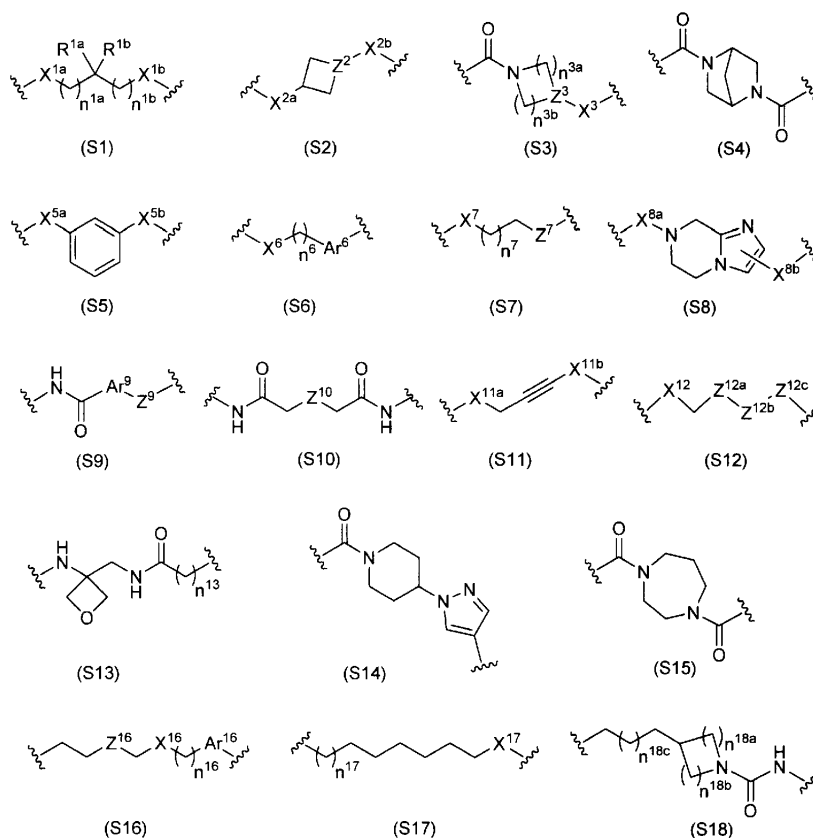
[0362]

R^{E3} 및 R^{F3} 은 R^{A3} 과 동일한 의미이고,

[0363]

R^{E5} 및 R^{F5} 은 R^{A5} 와 동일한 의미이고, 그리고

[0364] R^{F7} 은 수소 원자 또는 할로젠을 나타낸다),



[0365]

[0366] (식 중,

[0367] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0368] n^{1a} 및 n^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고,

[0369] X^{1a} 및 X^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,

[0370] R^{1a} 및 R^{1b} 는 R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 가 하나가 되어 카르보닐을 나타내고,

[0371] X^{2a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고,

[0372] X^{2b} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-CH_2-$ 을 나타내고,

[0373] Z^2 는 CH 또는 N을 나타내고,

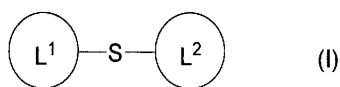
[0374] n^{3a} 및 n^{3b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타내고,

[0375] X^3 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 를 나타내고,

[0376] Z^3 은 CH 또는 N을 나타내고,

[0377] X^{5a} 및 X^{5b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고,

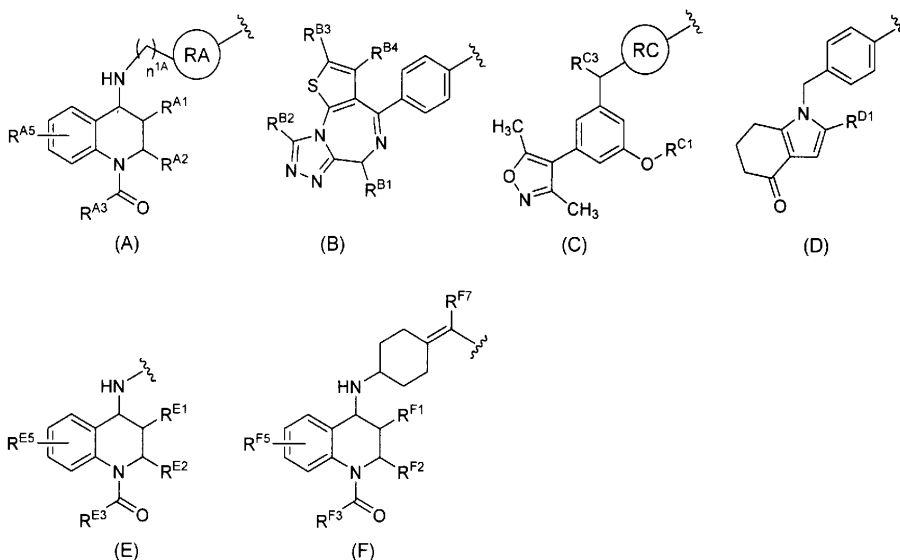
- [0378] n^6 은 1 또는 2를 나타내고,
- [0379] Ar^6 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일을 나타내고,
- [0380] X^6 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0381] X^7 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0382] n^7 은 1, 2 또는 3을 나타내고,
- [0383] Z^7 은 S, SO 또는 SO_2 를 나타내고
- [0384] X^{8a} 는 $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고,
- [0385] X^{8b} 는 결합, $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-CH(OH)-$ 를 나타내고,
- [0386] Ar^9 는 트리아졸디일 또는 옥사졸디일을 나타내고,
- [0387] Z^9 는 CH_2 또는 NH를 나타내고,
- [0388] Z^{10} 은 O 또는 NH를 나타내고,
- [0389] X^{11a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0390] X^{11b} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-C(=O)-$ 를 나타내고,
- [0391] X^{12} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, SO_2-NH- , $-NH-SO_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0392] Z^{12a} 는 CH_2 또는 NH를 나타내고,
- [0393] Z^{12b} 는 CH_2 또는 O를 나타내고,
- [0394] Z^{12c} 는 결합, CH_2 또는 O를 나타내고,
- [0395] n^{13} 은 0, 1 또는 2를 나타내고,
- [0396] n^{16} 은 1 또는 2를 나타내고,
- [0397] Z^{16} 은 결합, CH_2 또는 O를 나타내고,
- [0398] X^{16} 은 $-CH_2-O-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0399] Ar^{16} 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일을 나타내고,
- [0400] n^{17} 은 1 또는 2를 나타내고,
- [0401] X^{17} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 그리고
- [0402] n^{18a} , n^{18b} 및 n^{18c} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타낸다)).
- [0403] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 하기 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0404]

[0405]

(식 중, L^1 및 L^2 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 하기 식 (A) 내지 (F)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타내고, S는 하기 식 (S1) 내지 (S18)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타낸다:



[0406]

[0407]

(식 중, 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

[0408]

R^{A1} , R^{A2} 및 R^{A3} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고,

[0409]

R^{A5} 는 수소 원자, 할로젠, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알케닐, 치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로피리딘일, 치환기를 갖고 있어도 되는 디히드로-1H-피롤릴 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로-1H-아제피닐을 나타내고,

[0410]

환 RA는 벤젠디일, 시클로알칸디일, 피리딘디일, 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타내고,

[0411]

n^{1A} 는 0 또는 1을 나타내고,

[0412]

R^{B1} 은 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐메틸, 치환기를 갖고 있어도 되는 시클로알킬 옥시카르보닐메틸 또는 $-CH_2CONR^{B5}R^{B6}$ (식 중, R^{B5} 및 R^{B6} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내거나, 인접하는 질소 원자와 하나가 되어 치환기를 갖고 있어도 되는 질소 함유 지방족 복소환기를 나타낸다)을 나타내고,

[0413]

R^{B2} 는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내고,

[0414]

R^{B3} 및 R^{B4} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 할로젠 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬을 나타내고,

[0415]

R^{C1} 은 수소 원자, 저급 알킬 또는 저급 알카노일을 나타내고,

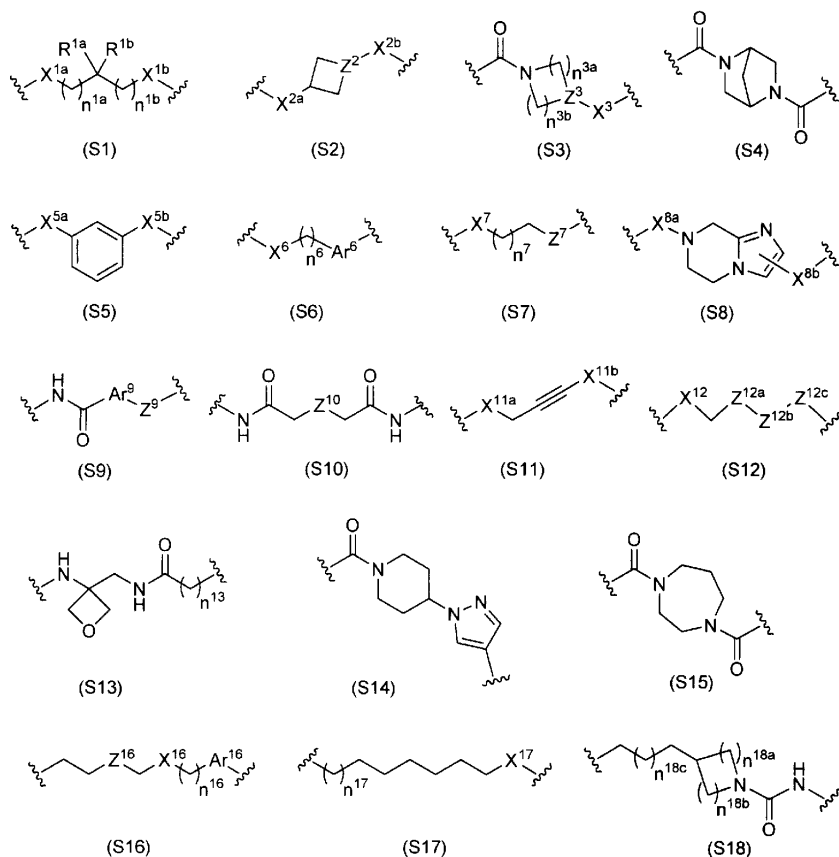
[0416]

R^{C3} 은 수소 원자 또는 히드록시를 나타내고,

[0417]

환 RC는 벤젠디일, 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타내고,

- [0418] R^{D1} 은 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐을 나타내고,
- [0419] R^{E1} 및 R^{F1} 은 R^{A1} 과 동일한 의미이고,
- [0420] R^{E2} 및 R^{F2} 는 R^{A2} 와 동일한 의미이고,
- [0421] R^{E3} 및 R^{F3} 은 R^{A3} 과 동일한 의미이고,
- [0422] R^{E5} 및 R^{F5} 는 R^{A5} 와 동일한 의미이고, 그리고
- [0423] R^{F7} 은 수소 원자 또는 할로젠을 나타낸다),



- [0424] (식 중,
- [0425] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,
- [0426] n^{1a} 및 n^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고,
- [0427] X^{1a} 및 X^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, (i) X^{1a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{1b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우, (ii) n^{1a} 및 n^{1b} 가 0이고, X^{1a} 가 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b} 가 $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우, 그리고 (iii) X^{1a} 가 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b} 가 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),
- [0428] R^{1a} 및 R^{1b} 는 R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 가 하나

가 되어 카르보닐을 나타내고,

[0430] X^{2a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고,

[0431] X^{2b} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-CH_2-$ 를 나타내고(단, X^{2a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{2b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우를 제외한다),

[0432] Z^2 는 CH 또는 N을 나타내고(단, (i) Z^2 가 N이고, X^{2b} 가 $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 인 경우 및 (ii) Z^2 가 CH이고, X^{2b} 가 $-CH_2-$ 인 경우를 제외한다),

[0433] n^{3a} 및 n^{3b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타내고,

[0434] X^3 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 을 나타내고,

[0435] Z^3 은 CH 또는 N을 나타내고(단, (i) Z^3 이 N이고, X^3 이 $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 인 경우 및 (ii) Z^3 이 N이고, n^{3a} 또는 n^{3b} 가 1인 경우를 제외한다),

[0436] X^{5a} 및 X^{5b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고(단, X^{5a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{5b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우를 제외한다),

[0437] n^6 은 1 또는 2를 나타내고,

[0438] Ar^6 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일을 나타내고,

[0439] X^6 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-CH_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, (i) Ar^6 이 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^6 이 $-NH-SO_2-$ 인 경우 및 (ii) n^6 이 1이고, Ar^6 이 피라졸디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^6 이 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),

[0440] X^7 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,

[0441] n^7 은 1, 2 또는 3을 나타내고,

[0442] Z^7 은 S, SO 또는 SO_2 를 나타내고

[0443] X^{8a} 는 $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고,

[0444] X^{8b} 는 결합, $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-CH(OH)-$ 를 나타내고,

[0445] Ar^9 는 트리아졸디일 또는 옥사졸디일을 나타내고,

[0446] Z^9 는 CH_2 또는 NH를 나타내고(단, (i) Ar^9 가 트리아졸디일이고, Z^9 가 NH인 경우 및 (ii) Ar^9 가 옥사졸디일이고, Z^9 가 CH_2 인 경우를 제외한다),

[0447] Z^{10} 은 O 또는 NH를 나타내고,

[0448] X^{11a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,

- [0449] X^{11b} 는 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-C(=O)-$ 를 나타내고,
- [0450] X^{12} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고,
- [0451] Z^{12a} 는 CH_2 또는 NH 를 나타내고(단, X^{12} 가 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, Z^{12a} 가 NH 인 경우를 제외한다),
- [0452] Z^{12b} 는 CH_2 또는 O 를 나타내고(단, Z^{12a} 가 NH 이고, Z^{12b} 가 O 인 경우를 제외한다),
- [0453] Z^{12c} 는 결합, CH_2 또는 O 를 나타내고(단, (i) Z^{12b} 가 O 이고, Z^{12c} 가 O 인 경우 및 (ii) Z^{12a} 가 NH 이고, Z^{12c} 가 CH_2 또는 O 인 경우를 제외한다),
- [0454] n^{13} 은 0, 1 또는 2를 나타내고,
- [0455] n^{16} 은 1 또는 2를 나타내고,
- [0456] Z^{16} 은 결합, CH_2 또는 O 를 나타내고,
- [0457] X^{16} 은 $-CH_2-O-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고(단, Z^{16} 이 O 이고, X^{16} 이 $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),
- [0458] Ar^{16} 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일을 나타내고(단, (i) X^{16} 이 $-CH_2-O-$ 이고, Ar^{16} 이 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일인 경우 및 (ii) n^{16} 이 1이고, X^{16} 이 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, Ar^{16} 이 피라졸디일인 경우를 제외한다),
- [0459] n^{17} 은 1 또는 2를 나타내고,
- [0460] X^{17} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 그리고
- [0461] n^{18a} , n^{18b} 및 n^{18c} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타낸다)).
- [0462] 이하, 일반식 (I)로 표시되는 화합물을 화합물 (I)이라고 한다. 다른 식 번호의 화합물에 대해서도 마찬가지이다.
- [0463] 본 명세서에 있어서, 저급 알킬로서는 예를 들어 직쇄 또는 분지상의 탄소수 1 내지 10의 알킬을 들 수 있고, 보다 구체적으로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등을 들 수 있다.
- [0464] 본 명세서에 있어서, 저급 알콕시카르보닐메틸로서는 예를 들어 C_{1-10} (탄소수 1 내지 10의) 알콕시카르보닐메틸을 들 수 있고, 보다 구체적으로는 메톡시카르보닐메틸, 에톡시카르보닐메틸, 프로폭시카르보닐메틸, 이소프로폭시카르보닐메틸, 부톡시카르보닐메틸, 이소부톡시카르보닐메틸, sec-부톡시카르보닐메틸, tert-부톡시카르보닐메틸, 펜톡시카르보닐메틸, 이소펜톡시카르보닐메틸, 네오펜톡시카르보닐메틸, 헥실옥시카르보닐메틸, 헵톡시카르보닐메틸, 옥톡시카르보닐메틸, 노닐옥시카르보닐메틸, 도실옥시카르보닐메틸 등을 들 수 있고, 바람직하게는 tert-부톡시카르보닐메틸이다.
- [0465] 본 명세서에 있어서, 할로겐으로서는 불소, 염소, 브롬, 요오드의 각 원자를 의미한다.
- [0466] 본 명세서에 있어서, 저급 알카노일로서는 예를 들어 C_{2-11} (탄소수 2 내지 11의) 알카노일을 들 수 있다.
- [0467] R^{A1} , R^{A2} 및 R^{A3} 에 있어서의 저급 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.
- [0468] R^{A5} 에 있어서의 저급 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의

알킬이고, 더욱 바람직하게는 프로필이다.

- [0469] R^{A5} 에 있어서의 저급 알케닐은 바람직하게는 탄소수 2 내지 6의 알케닐이고, 보다 바람직하게는 탄소수 2 내지 4의 알케닐이고, 더욱 바람직하게는 프로페닐이다.
- [0470] R^{A2-1} 및 R^{A3-1} 에 있어서의 탄소수 1 내지 5의 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 보다 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.
- [0471] R^{A5-1} 에 있어서의 탄소수 1 내지 5의 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 더욱 바람직하게는 프로필이다.
- [0472] R^{A5-1} 에 있어서의 탄소수 2 내지 6의 알케닐은 바람직하게는 탄소수 2 내지 4의 알케닐이고, 보다 바람직하게는 프로페닐이다.
- [0473] 환 RA 및 환 RA-1에 있어서의 시클로알칸디일은 바람직하게는 탄소수 3 내지 8의 시클로알칸디일이고, 보다 바람직하게는 시클로부탄디일 또는 시클로헥산디일이다.
- [0474] R^{B1} 에 있어서의 저급 알콕시카르보닐메틸은 바람직하게는 탄소수가 1 내지 10인 알콕시카르보닐메틸이고, 보다 바람직하게는 에톡시카르보닐메틸, 프로폭시카르보닐메틸 또는 부톡시카르보닐메틸(바람직하게는, tert-부톡시카르보닐메틸)이다.
- [0475] R^{B1} 및 R^{B1-1} 에 있어서의 시클로알킬옥시카르보닐메틸은 바람직하게는 탄소수가 3 내지 8인 시클로알킬옥시카르보닐메틸이고, 보다 바람직하게는 시클로헥실옥시카르보닐메틸이다.
- [0476] R^{B1-1} 에 있어서의 탄소수 1 내지 5의 알콕시카르보닐메틸은 바람직하게는 에톡시카르보닐메틸, 프로폭시카르보닐메틸 또는 부톡시카르보닐메틸(바람직하게는, tert-부톡시카르보닐메틸)이다.
- [0477] R^{B5} 및 R^{B6} 에 있어서의 저급 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 더욱 바람직하게는 에틸이다.
- [0478] R^{B5-1} 및 R^{B6-1} 에 있어서의 저급 알킬은 탄소수 1 내지 5, 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 보다 바람직하게는 에틸이다.
- [0479] R^{B5} 및 R^{B6} 그리고 R^{B5-1} 및 R^{B6-1} 의 「인접하는 질소 원자와 하나가 되어 치환기를 갖고 있어도 되는 질소 함유 지방족 복소환기를 나타낸다」에 있어서의 질소 함유 지방족 복소환기는, 바람직하게는 탄소수 4 내지 6의 질소 함유 지방족 복소환기며, 보다 바람직하게는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린이고, 더욱 바람직하게는 피페라진이다.
- [0480] R^{B2} 에 있어서의 저급 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸이다.
- [0481] R^{B2-1} 에 있어서의 탄소수 1 내지 5의 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 보다 바람직하게는 메틸이다.
- [0482] R^{B3} 및 R^{B4} 에 있어서의 할로젠은 바람직하게는 불소 원자 또는 염소 원자이다.
- [0483] R^{B3} 및 R^{B4} 에 있어서의 저급 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸이다.
- [0484] R^{B3-1} 및 R^{B4-1} 에 있어서의 탄소수 1 내지 5의 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 보다 바람직하게는 메틸이다.
- [0485] R^{C1} 에 있어서의 저급 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

- [0486] R^{C1} 에 있어서의 저급 알카노일은 바람직하게는 탄소수 2 내지 11의 알카노일이고, 보다 바람직하게는 탄소수 2 내지 5의 알카노일이고, 더욱 바람직하게는 아세틸이다.
- [0487] R^{D1} 에 있어서의 저급 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 더욱 바람직하게는 에틸이다.
- [0488] R^{D1-1} 에 있어서의 탄소수 1 내지 5의 알킬은 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 보다 바람직하게는 에틸이다.
- [0489] R^{D1} 에 있어서의 저급 알콕시카르보닐은 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알콕시카르보닐, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알콕시카르보닐이고, 더욱 바람직하게는 에톡시카르보닐 또는 메톡시카르보닐이다.
- [0490] R^{D1-1} 에 있어서의 탄소수 1 내지 5의 알콕시카르보닐은 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알콕시카르보닐이고, 보다 바람직하게는 에톡시카르보닐 또는 메톡시카르보닐이다.
- [0491] R^{F7} 에 있어서의 할로젠은 바람직하게는 불소 원자이다.
- [0492] R^{1b} 에 있어서의 저급 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 3의 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 프로필(바람직하게는, 이소프로필)이다.
- [0493] R^{A5} 및 R^{A5-1} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬」 및 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 푸릴, 티오펜일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기이고, 바람직하게는 아미노이다.
- [0494] R^{A5} 및 R^{A5-1} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알케닐」 및 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 내지 6의 알케닐」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 푸릴, 티오펜일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기이고, 바람직하게는 아미노이다.
- [0495] R^{A5} 및 R^{A5-1} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로피리디닐」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 비치환이다.
- [0496] R^{A5} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 디히드로-1H-피롤릴」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 비치환이다.
- [0497] R^{A5} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로-1H-아제피닐」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 비치환이다.
- [0498] R^{B1} 및 R^{B1-1} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐메틸」 및 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알콕시카르보닐메틸」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로,

시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 푸릴, 티오펜일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기이고, 바람직하게는 히드록시, 메톡시 또는 디메틸아미노이고, 비치환인 경우도 바람직하다.

[0499] R^{B1} 및 R^{B1-1} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 시클로알킬옥시카르보닐메틸」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일 및 디에틸카르바모일 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기이고, 바람직하게는 히드록시이다.

[0500] R^{B5} 및 R^{B6} 그리고 R^{B5-1} 및 R^{B6-1} 의 「인접하는 질소 원자와 하나가 되어 치환기를 갖고 있어도 되는 질소 함유 지방족 복소환기를 나타낸다」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 메틸, 에틸, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 히드록시메틸, 히드록시에틸 및 히드록시프로필 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기이고, 바람직하게는 히드록시에틸이다.

[0501] R^{B2} 및 R^{B2-1} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬」 및 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 푸릴, 티오펜일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 비치환이다.

[0502] R^{B3} 및 R^{B4} 그리고 R^{B3-1} 및 R^{B4-1} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬」 및 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 푸릴, 티오펜일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기이고, 바람직하게는 불소 원자 또는 시아노다. R^{B3} 및 R^{B4} 그리고 R^{B3-1} 및 R^{B4-1} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬」 및 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬」로는, 특히 바람직하게는 각각 비치환의 저급 알킬 및 비치환의 탄소수 1 내지 5의 알킬이다.

[0503] R^{D1} 및 R^{D1-1} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬」 및 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 푸릴, 티오펜일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 비치환이다.

[0504] R^{D1} 및 R^{D1-1} 의 「치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐」 및 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알콕시카르보닐」에 있어서의 치환기는, 예를 들어 할로젠, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 푸릴, 티오펜일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기이고, 바람직하게는 히드록시 또는 디메틸아미노이고, 비치환인 경우도 바

람직하다.

[0505] 상기 식 (S1)에 있어서의 X^{1a} 및 X^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 바람직하게는 (i) X^{1a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{1b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우, (ii) n^{1a} 및 n^{1b} 가 0이고, X^{1a} 가 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b} 가 $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우, 그리고 (iii) X^{1a} 가 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b} 가 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다.

[0506] 여기서, X^{1a} 의 좌측의 결합손이 L^1 과 결합하고, X^{1b} 의 우측 결합손이 L^2 와 결합한다. 예를 들어, 하기 표 1의 화합물 번호 1a는 L^1 과 $X^{1a}(-C(=O)-NH-)$ 의 좌측의 결합손이 결합해서 $L^1-C(=O)-NH-$ 가 되고, 또한 L^2 와 $X^{1b}(-NH-C(=O)-)$ 의 우측의 결합손이 결합해서 $-NH-C(=O)-L^2$ 가 되어 형성된 화합물이다. 이하에 대해서도 마찬가지이다.

[0507] 상기 식 (S2)에 있어서의 X^{2a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고, X^{2b} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-CH_2-$ 을 나타내고, 바람직하게는 X^{2a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{2b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우를 제외한다. 상기와 마찬가지이지만, X^{2a} 의 좌측의 결합손이 L^1 과 결합하고, X^{2b} 의 우측의 결합손이 L^2 와 결합한다.

[0508] 상기 식 (S3)에 있어서의 X^3 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-CH_2-$ 를 나타낸다. 상기와 마찬가지이지만, X^3 의 우측의 결합손이 L^2 와 결합한다.

[0509] 상기 식 (S5)에 있어서의 X^{5a} 및 X^{5b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-SO_2-$ 를 나타내고, 바람직하게는 X^{5a} 가 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{5b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 경우를 제외한다. 상기와 마찬가지이지만, X^{5a} 의 좌측의 결합손이 L^1 과 결합하고, X^{5b} 의 우측의 결합손이 L^2 와 결합한다.

[0510] 상기 식 (S6)에 있어서의 X^6 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-CH_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 바람직하게는 (i) Ar^6 이 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^6 이 $-NH-SO_2-$ 인 경우 및 (ii) n^6 이 1이고, Ar^6 이 피라졸디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^6 이 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다. 상기와 마찬가지이지만, X^6 의 좌측의 결합손이 L^1 과 결합한다.

[0511] 상기 식 (S7)에 있어서의 X^7 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타낸다. 상기와 마찬가지이지만, X^7 의 좌측의 결합손이 L^1 과 결합한다.

[0512] 상기 식 (S8)에 있어서의 X^{8a} 는 $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고, X^{8b} 는 결합, $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-CH(OH)-$ 를 나타낸다. 상기와 마찬가지이지만, X^{8a} 의 좌측의 결합손이 L^1 과 결합하고, X^{8b} 의 우측의 결합손이 L^2 와 결합한다.

[0513] 상기 식 (S11)에 있어서의 X^{11a} 는 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, X^{11b} 는 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-C(=O)-$ 를 나타낸다. 상기와 마찬가지이지만, X^{11a} 의 좌측의 결합손이 L^1 과 결합하고, X^{11b} 의 우측의 결합손이 L^2 와 결합한다.

- [0514] 상기 식 (S12)에 있어서의 X^{12} 는 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타낸다. 상기과 마찬가지로이지만, X^{11a} 의 좌측의 결합손이 L^1 과 결합한다.
- [0515] 상기 식 (S16)에 있어서의 X^{16} 은 $-CH_2-O-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 바람직하게는 Z^{16} 이 0이고, X^{16} 이 $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다. 상기과 마찬가지로이지만, X^{16} 의 좌측의 결합손이 Z^{16} 등을 개재해서 L^1 과 결합한다.
- [0516] 상기 식 (S17)에 있어서의 X^{17} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 를 나타낸다. 상기과 마찬가지로이지만, X^{17} 의 우측의 결합손이 L^2 와 결합한다.
- [0517] 일반식 (I)에 있어서 L^1 및 L^2 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 식 (A) 내지 (F)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기를 나타내고, 바람직하게는 L^1 및 L^2 중 적어도 어느 쪽이든 한쪽이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기이고, 보다 바람직하게는 L^1 및 L^2 중 적어도 어느 쪽이든 한쪽이 식 (A)로 표시되는 기이다.
- [0518] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 일반식 (I)에 있어서 L^1 및 L^2 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 식 (A), (B), (C) 또는 (D)로 표시되는 기인 경우, S는 식 (S1) 내지 (S15)로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 식으로 표시되는 기인 것이 바람직하다.
- [0519] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 일반식 (I)에 있어서 L^1 또는 L^2 가 식 (E)로 표시되는 기인 경우, S는 식 (S16), (S17) 또는 (S18)로 표시되는 기인 것이 바람직하다.
- [0520] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 일반식 (I)에 있어서 L^1 이 식 (F)로 표시되는 기인 경우, S는 하기의 어느 것으로 표현되는 기인 것이 바람직하다:
- [0521] X^{1a} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 식 (S1)로 표시되는 기,
- [0522] X^{2a} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 식 (S2)로 표시되는 기,
- [0523] 식 (S3)으로 표시되는 기,
- [0524] 식 (S4)로 표시되는 기,
- [0525] X^{5a} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 식 (S5)로 표시되는 기,
- [0526] X^6 이 $-C(=O)-NH-$ 인 식 (S6)으로 표시되는 기,
- [0527] X^7 이 $-C(=O)-NH-$ 인 식 (S7)로 표시되는 기,
- [0528] X^{8a} 가 $-C(=O)-$ 인 식 (S8)로 표시되는 기,
- [0529] X^{11a} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 식 (S11)로 표시되는 기,
- [0530] X^{12} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 식 (S12)로 표시되는 기,
- [0531] 식 (S14)로 표시되는 기 또는
- [0532] 식 (S15)로 표시되는 기.
- [0533] 본 발명의 다른 바람직한 형태에 따르면, 일반식 (I)에 있어서 L^2 가 식 (F)로 표시되는 기인 경우, S는 하기의 어느 것으로 표현되는 기이다:
- [0534] X^{1b} 가 $-NH-C(=O)-$ 인 식 (S1)로 표시되는 기,

- [0535] X^{2b} 가 -NH-C(=O)-인 식 (S2)로 표시되는 기,
- [0536] X^3 이 -NH-C(=O)-인 식 (S3)으로 표시되는 기,
- [0537] 식 (S4)로 표시되는 기,
- [0538] X^{5b} 가 -NH-C(=O)-인 식 (S5)로 표시되는 기,
- [0539] n^{13} 이 0인 식 (S13)으로 표시되는 기,
- [0540] 식 (S15)로 표시되는 기 또는
- [0541] X^{17} 이 -NH-C(=O)-인 식 (S17)로 표시되는 기.
- [0542] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A), (B), (C), (D) 또는 (F)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A), (B), (C) 또는 (D)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S1)로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0543] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1), 식 (A5) 또는 식 (A15))로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S1)로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0544] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S2)로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0545] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A), (B) 또는 (C)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S3)으로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0546] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1) 또는 식 (A5))로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1) 또는 식 (A5))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S3)으로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0547] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S4) 또는 (S5)로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0548] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A), (B), (C) 또는 (D)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A), (B) 또는 (D)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0549] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1) 또는 식 (A5))로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1) 또는 식 (A5))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0550] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S7)로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0551] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S8)로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이

제공된다.

[0552] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S9)로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

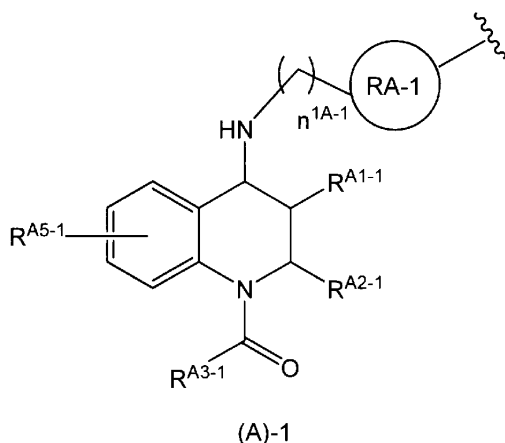
[0553] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S10)으로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0554] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S11)로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다. 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A) 또는 (B)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S11)로 표시되는 기이며, 해당 식 (S11)로 표시되는 기는 X^{11b} 가 $-C(=O)-$ 인 기이며, L^2 에 있어서의 해당 식 (A)로 표시되는 기는 환 RA가 피페리딘 디일, 아제티딘 디일, 피롤리딘 디일 또는 호모피페리딘 디일인 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0555] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S12), (S13), (S14) 또는 (S15)로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0556] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 이 식 (E)로 표시되는 기를 나타내고, L^2 가 식 (A)로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S16), (S17) 또는 (S18)로 표시되는 기인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0557] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, 식 (A)가 하기 식 (A)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0558]

[0559] (식 중,

[0560] 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

[0561] R^{A1-1} 이 수소 원자를 나타내고,

[0562] R^{A2-1} 및 R^{A3-1} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고(바람직하게는, R^{A2-1} 이 메틸을 나타내고, R^{A3-1} 이 에틸을 나타낸다),

[0563] R^{A5-1} 이 수소 원자, 불소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬(바람직하게는, 아미노로 치환

되고 있어도 되는 탄소수 1 내지 3의 알킬, 보다 바람직하게는, 아미노로 치환된 프로필), 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 내지 6의 알케닐(바람직하게는, 아미노로 치환되고 있어도 되는 프로페닐, 보다 바람직하게는, 아미노로 치환된 프로페닐) 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 테트라히드로피리딘(바람직하게는, 테트라히드로피리딘)을 나타내고,

[0564] 환 RA-1은 벤젠디일, 시클로알칸디일(바람직하게는, 시클로부탄디일 또는 시클로헥산디일), 피리딘디일 또는 피페리딘디일을 나타내고, 그리고

[0565] n^{1A-1} 은 0 또는 1(바람직하게는, 0)을 나타낸다).

[0566] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, 식 (A)가 상기 식 (A)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며, 상기 식 (A)-1 중,

[0567] 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

[0568] R^{A1-1} 이 수소 원자를 나타내고,

[0569] R^{A2-1} 및 R^{A3-1} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고(바람직하게는, R^{A2-1} 이 메틸을 나타내고, R^{A3-1} 이 에틸을 나타낸다),

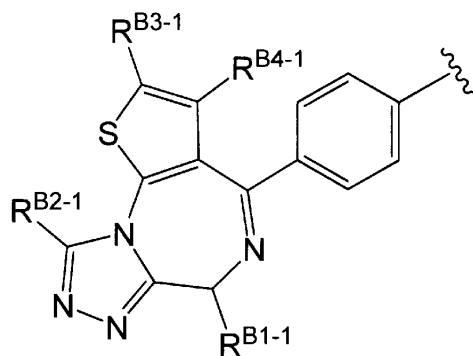
[0570] R^{A5-1} 이 수소 원자를 나타내고,

[0571] 환 RA-1은 벤젠디일, 시클로헥산디일 또는 피리딘디일을 나타내고, 그리고

[0572] n^{1A-1} 은 0 또는 1(바람직하게는, 0)을 나타내는,

[0573] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0574] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, 식 (B)가 하기 식 (B)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(B)-1

[0575]

[0576] (식 중,

[0577] 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

[0578] R^{B1-1} 은 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알콕시카르보닐메틸(바람직하게는, 치환기를 갖고 있어도 되는 에톡시카르보닐메틸(보다 바람직하게는, 히드록시로 치환된 에톡시카르보닐, 메톡시로 치환된 에톡시카르보닐 또는 디메틸아미노로 치환된 에톡시카르보닐), 치환기를 갖고 있어도 되는 프로폭시카르보닐메틸(보다 바람직하게는, 메톡시로 치환된 프로폭시카르보닐메틸) 또는 부톡시카르보닐메틸(보다 바람직하게는, tert-부톡시카르보닐메틸)), 치환기를 갖고 있어도 되는 시클로알킬옥시카르보닐메틸(바람직하게는, 치환기를 갖고 있어도 되는 시클로헥실옥시카르보닐메틸(보다 바람직하게는, 히드록시로 치환된 시클로헥실메틸)) 또는 $-CH_2CONR^{B5-1}R^{B6-1}$ (식 중, R^{B5-1} 및 R^{B6-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬

을 나타내거나(바람직하게는, R^{B5-1} 이 수소 원자, R^{B5-1} 이 에틸을 나타내거나), 인접하는 질소 원자와 하나가 되어 치환기를 갖고 있어도 되는 질소 함유 지방족 복소환기(바람직하게는, 피페라진)를 나타낸다)을 나타내고,

[0579] R^{B2-1} 은 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬(바람직하게는, 메틸)을 나타내고, 그리고

[0580] R^{B3-1} 및 R^{B4-1} 은 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬(바람직하게는, 메틸)을 나타낸다).

[0581] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, 식 (B)가 상기 식 (B)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며, 상기 식 (B)-1 중,

[0582] 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

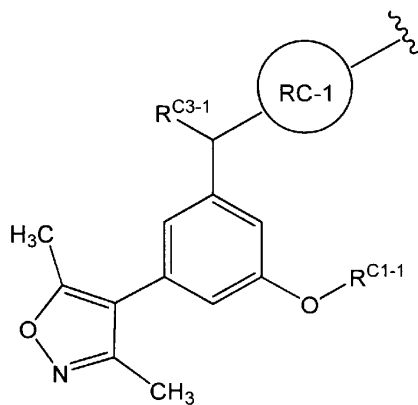
[0583] R^{B1-1} 은 tert-부톡시카르보닐메틸을 나타내고,

[0584] R^{B2-1} 은 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬(바람직하게는, 메틸)을 나타내고, 그리고

[0585] R^{B3-1} 및 R^{B4-1} 은 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬(바람직하게는, 메틸)을 나타내는,

[0586] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0587] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, 식 (C)가 하기 식 (C)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(C)-1

[0588]

[0589] (식 중,

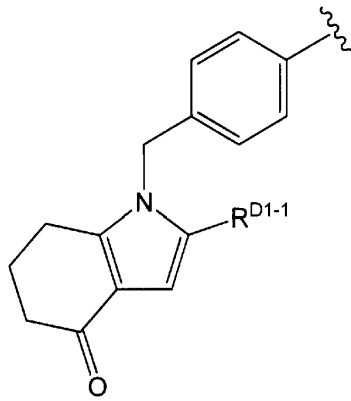
[0590] 파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

[0591] R^{C1-1} 은 수소 원자를 나타내고,

[0592] R^{C3-1} 은 수소 원자 또는 히드록시를 나타내고, 그리고

[0593] 환 RC-1은 벤젠디일 또는 피페리딘디일(바람직하게는, R^{C3-1} 이 수소 원자인 경우에는 환 RC-1이 피페리딘디일이고, R^{C3-1} 이 히드록시인 경우에는 환 RC-1이 벤젠디일이다)을 나타낸다).

[0594] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, 식 (D)가 하기 식 (D)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(D)-1

[0595]

[0596]

[0597]

[0598]

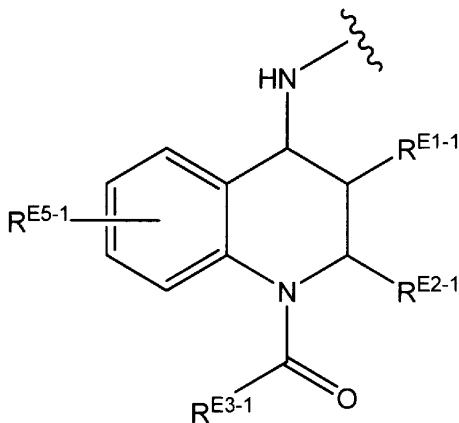
[0599]

(식 중,

파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

R^{D1-1} 은 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알킬(바람직하게는, 에틸) 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 내지 5의 알콕시카르보닐(바람직하게는, 히드록시로 치환된 에톡시카르보닐, 디에틸아미노로 치환된 에톡시카르보닐 또는 비치환의 메톡시카르보닐)을 나타낸다).

본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, 식 (E)가 하기 식 (E)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(E)-1

[0600]

[0601]

[0602]

[0603]

[0604]

[0605]

[0606]

(식 중,

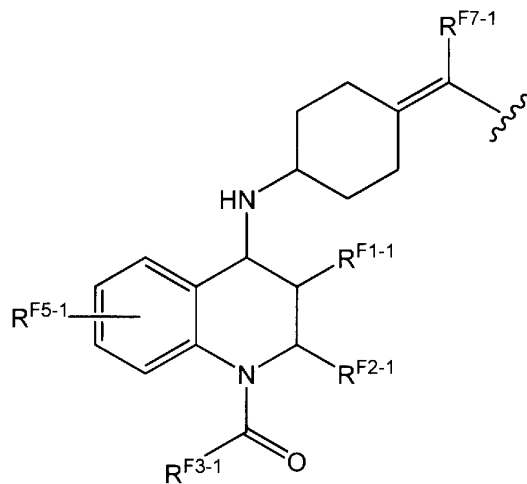
파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

R^{E1-1} 이 수소 원자를 나타내고,

R^{E2-1} 및 R^{E3-1} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고(바람직하게는, R^{E2-1} 이 메틸을 나타내고, R^{E3-1} 이 에틸을 나타내고), 그리고

R^{E5-1} 이 수소 원자를 나타낸다).

본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, 식 (F)가 하기 식 (F)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(F)-1

[0607]

[0608]

[0609]

[0610]

[0611]

[0612]

[0613]

[0614]

[0615]

[0616]

[0617]

[0618]

[0619]

[0620]

[0621]

[0622]

[0623]

[0624]

[0625]

[0626]

[0627]

[0628]

[0629]

[0630]

[0631]

[0632]

[0633]

[0634]

[0635]

(식 중,

파선은 S와의 결합 부위를 나타내고,

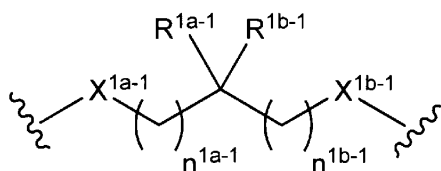
R^{F1-1} 이 수소 원자를 나타내고,

R^{F2-1} 및 R^{F3-1} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고(바람직하게는, R^{F2-1} 이 메틸을 나타내고, R^{F3-1} 이 에틸을 나타내고),

R^{F5-1} 이 수소 원자를 나타내고, 그리고

R^{F7-1} 은 수소 원자 또는 불소 원자를 나타낸다).

본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S1)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S1)-1

(식 중,

파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

n^{1a-1} 및 n^{1b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고,

X^{1a-1} 및 X^{1b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ (단, (i) X^{1a-1} 이 $-NH-SO_2-$ 이고, X^{1b-1} 이 $-SO_2-NH-$ 인 경우, (ii) n^{1a-1} 및 n^{1b-1} 이 0이고, X^{1a-1} 이 $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b-1} 이 $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우, 그리고 (iii) X^{1a-1} 이 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b-1} 이 $-O-C(=S)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-O-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다)을 나타내고, 바람직하게는 X^{1a-1} 및 X^{1b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고,

-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)- 또는 -NH-C(=O)-NH-(단, (i) X^{1a} 가 -NH-C(=O)-NH-이고, X^{1b} 가 -NH-C(=O)-NH-인 경우, 그리고 (ii) n^{1a} 및 n^{1b} 가 0이고, X^{1a} 가 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-NH-이고, X^{1b} 가 -NH-C(=O)-인 경우를 제외한 다)을 나타내고, 보다 바람직하게는 X^{1a} 가 -NH-C(=O)- 또는 -NH-C(=O)-NH-를 나타내고, X^{1b} 가 -C(=O)-NH-를 나타내고, 그리고

[0620] R^{1a-1} 및 R^{1b-1} 은 R^{1a-1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{1b-1} 이 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬(바람직하게는, 메틸 또는 이소프로필)을 나타내거나, 또는 R^{1a-1} 및 R^{1b-1} 이 하나가 되어 카르보닐을 나타낸다).

[0621] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 상기 식 (S1)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며, 상기 식 (S1)-1 중,

[0622] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

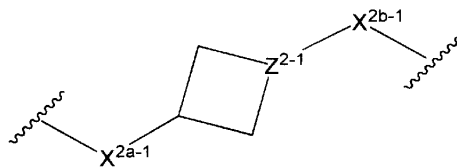
[0623] n^{1a-1} 및 n^{1b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고,

[0624] X^{1a-1} 및 X^{1b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- 또는 -NH-C(=O)-NH-(단, (i) X^{1a-1} 이 -NH-SO₂-이고, X^{1b-1} 이 -SO₂-NH-인 경우, (ii) n^{1a-1} 및 n^{1b-1} 이 0이고, X^{1a-1} 이 -C(=O)-NH-, -SO₂-NH-, -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-NH-이고, X^{1b-1} 이 -NH-C(=O)-, -NH-SO₂-, -NH-C(=O)-O- 또는 -NH-C(=O)-NH-인 경우, 그리고 (iii) X^{1a-1} 이 -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- 또는 -NH-C(=O)-NH-이고, X^{1b-1} 이 -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- 또는 -NH-C(=O)-NH-인 경우를 제외한다)을 나타내고, 바람직하게는 X^{1a-1} 및 X^{1b-1} 은 각각 동일하거나 또는 상이하고, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)- 또는 -NH-C(=O)-NH-(단, (i) X^{1a} 가 -NH-C(=O)-NH-이고, X^{1b} 가 -NH-C(=O)-NH-인 경우, 그리고 (ii) n^{1a} 및 n^{1b} 가 0이고, X^{1a} 가 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-NH-이고, X^{1b} 가 -NH-C(=O)-인 경우를 제외한 다)을 나타내고, 보다 바람직하게는 X^{1a} 가 -NH-C(=O)- 또는 -NH-C(=O)-NH-를 나타내고, X^{1b} 가 -C(=O)-NH-를 나타내고, 그리고

[0625] R^{1a-1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{1b-1} 이 수소 원자 나타내는,

[0626] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0627] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S2)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S2)-1

[0628]

[0629] (식 중,

[0630] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

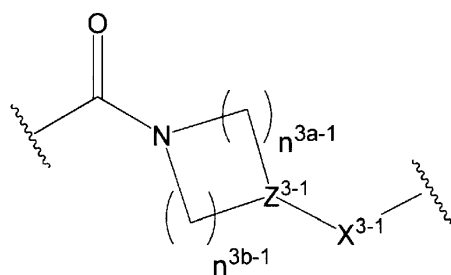
[0631] X^{2a-1} 은 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-를 나타내고,

[0632] X^{2b-1} 은 -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)- 또는 -CH₂-을 나타내고, 그리고

[0633] Z^{2-1} 은 CH 또는 N을 나타낸다(단, (i) Z^{2-1} 이 N이고, X^{2b-1} 이 -NH-C(=O)-인 경우 및 (ii) Z^{2-1} 이 CH이고, X^{2b-1} 이

-CH₂-인 경우를 제외한다).

[0634] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S3)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S3)-1

[0635]

[0636] (식 중,

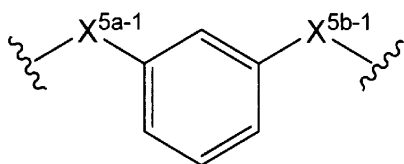
[0637] 파선은 L¹ 또는 L²와의 결합 부위를 나타내고,

[0638] n^{3a-1} 및 n^{3b-1}은 각각 동일하거나 또는 상이하고, 1 또는 2를 나타내고,

[0639] X³⁻¹은 -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -NH-C(=O)-NH- 또는 -NH-CH₂- (바람직하게는, -C(=O)-NH-)을 나타내고, 그리고

[0640] Z³⁻¹은 CH 또는 N을 나타낸다(단, (i) Z³⁻¹이 N이고, X³⁻¹이 -NH-C(=O)-, -NH-C(=O)-NH- 또는 -NH-CH₂-인 경우 및 (ii) Z³⁻¹이 N이고, n^{3a-1} 또는 n^{3b-1}이 1인 경우를 제외한다)).

[0641] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S5)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S5)-1

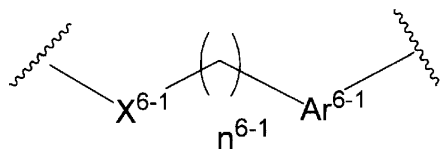
[0642]

[0643] (식 중,

[0644] 파선은 L¹ 또는 L²와의 결합 부위를 나타내고, 그리고

[0645] X^{5a-1} 및 X^{5b-1}은 각각 동일하거나 또는 상이하고, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)- 또는 -NH-SO₂- (바람직하게는, X^{5a}가 -C(=O)-NH- 또는 -NH-SO₂-이고, X^{5b}가 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-)를 나타낸다).

[0646] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S6)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S6)-1

[0647]

[0648]

[0649]

[0650]

[0651]

[0652]

[0653]

(식 중,

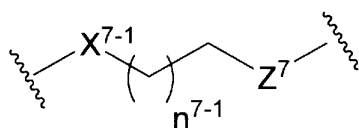
파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

n^{6-1} 은 1 또는 2를 나타내고,

Ar^{6-1} 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일, 피라졸디일, 티오펜디일 또는 테트라히드로피리딘디일을 나타내고, 그리고

X^{6-1} 은 $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-CH_2-NH-$ 를 나타낸다(단, (i) n^{6-1} 이 1이고, Ar^{6-1} 이 피라졸디일 또는 테트라히드로피리딘디일이고, X^{6-1} 이 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-CH_2-NH-$ 인 경우를 제외한다)).

본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S7)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S7)-1

[0654]

[0655]

[0656]

[0657]

[0658]

[0659]

[0660]

(식 중,

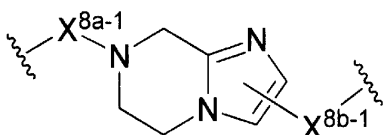
파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

X^{7-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고,

n^{7-1} 은 1을 나타내고, 그리고

Z^{7-1} 은 S, SO 또는 SO_2 를 나타낸다).

본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S8)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S8)-1

[0661]

[0662]

[0663]

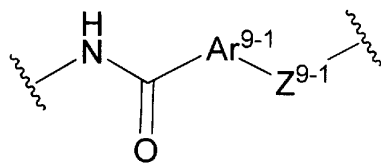
(식 중,

파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0664] X^{8a-1} 은 $-C(=O)-$ 또는 $-CH_2-$ 을 나타내고, 그리고

[0665] X^{8b-1} 은 결합, $-C(=O)-$, $-CH_2-$ 또는 $-CH(OH)-$ 를 나타낸다).

[0666] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S9)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S9)-1

[0667]

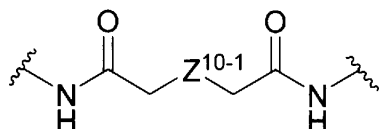
[0668] (식 중,

[0669] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0670] Ar^{9-1} 은 트리아졸디일 또는 옥사졸디일을 나타내고, 그리고

[0671] Z^{9-1} 은 CH_2 또는 NH 를 나타낸다(단, (i) Ar^{9-1} 이 트리아졸디일이고, Z^{9-1} 이 NH 인 경우 및 (ii) Ar^{9-1} 이 옥사졸디일이고, Z^{9-1} 이 CH_2 인 경우를 제외한다)).

[0672] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S10)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S10)-1

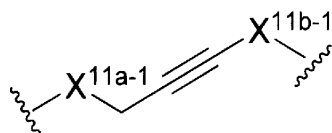
[0673]

[0674] (식 중,

[0675] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고, 그리고

[0676] Z^{10-1} 은 O 또는 NH 를 나타낸다).

[0677] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S11)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S11)-1

[0678]

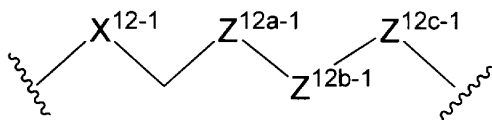
[0679] (식 중,

[0680] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0681] X^{11a-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 그리고

[0682] X^{11b-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-C(=O)-$ 를 나타낸다).

[0683] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S12)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S12)-1

[0684]

[0685] (식 중,

[0686] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

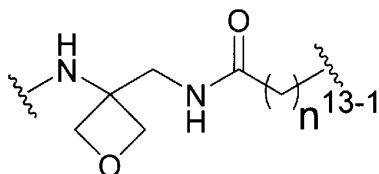
[0687] X^{12-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고,

[0688] Z^{12a-1} 은 CH_2 또는 NH 를 나타내고(단, X^{12-1} 이 $-C(=O)-NH-$ 이고, Z^{12a-1} 이 NH 인 경우를 제외한다),

[0689] Z^{12b-1} 은 CH_2 또는 O 를 나타내고(단, Z^{12a-1} 이 NH 이고, Z^{12b-1} 이 O 인 경우를 제외한다), 그리고

[0690] Z^{12c-1} 은 결합 또는 O 를 나타낸다(단, (i) Z^{12b-1} 이 O 이고, Z^{12c-1} 이 O 인 경우 및 (ii) Z^{12a-1} 이 NH 이고, Z^{12c-1} 이 O 인 경우를 제외한다)).

[0691] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S13)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S13)-1

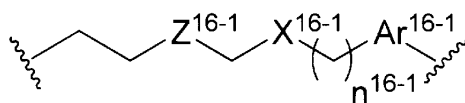
[0692]

[0693] (식 중,

[0694] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고, 그리고

[0695] n^{13-1} 은 0 또는 2를 나타낸다).

[0696] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S16)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S16)-1

[0697]

[0698] (식 중,

[0699] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

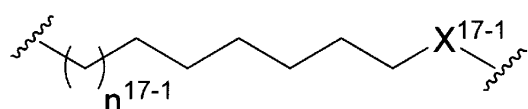
[0700] n^{16-1} 은 1 또는 2를 나타내고,

[0701] Z^{16-1} 은 결합, CH_2 또는 0를 나타내고,

[0702] X^{16-1} 은 $-CH_2-O-$ 또는 $-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, 그리고

[0703] Ar^{16-1} 은 트리아졸디일, 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일을 나타낸다(단, (i) X^{16-1} 이 $-CH_2-O-$ 이고, Ar^{16-1} 이 옥사디아졸디일 또는 피라졸디일인 경우 및 (ii) n^{16-1} 이 1이고, X^{16-1} 이 $-C(=O)-NH-$ 이고, Ar^{16-1} 이 피라졸디일인 경우를 제외한다)).

[0704] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S17)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S17)-1

[0705]

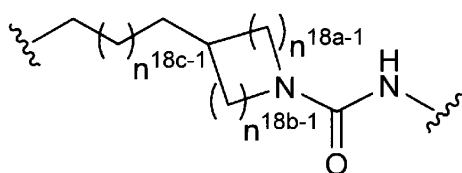
[0706] (식 중,

[0707] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고,

[0708] n^{17-1} 은 1 또는 2를 나타내고, 그리고

[0709] X^{17-1} 은 $-C(=O)-NH-$ 를 나타낸다).

[0710] 본 발명의 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, S가 하기 식 (S18)-1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



(S18)-1

[0711]

[0712] (식 중,

[0713] 파선은 L^1 또는 L^2 와의 결합 부위를 나타내고, 그리고

[0714] n^{18a-1} 은 2를 나타내고, n^{18b-1} 은 2를 나타내고, n^{18c-1} 은 1을 나타낸다).

[0715] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 및 L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S1)로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,

[0716] 상기 식 (A) 중,

[0717] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고

(바람직하게는, R^{A2} 가 메틸을 나타내고, R^{A3} 이 에틸을 나타내고), R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고

[0718] 상기 식 (S1) 중,

[0719] n^{1a} 및 n^{1b} 가 1을 나타내고, X^{1a} 및 X^{1b} 가 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내 고, R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자를 나타내는,

[0720] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0721] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 및 L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1) 또는 (A5))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S1)로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,

[0722] 상기 식 (A) 중,

[0723] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고 (바람직하게는, R^{A2} 가 메틸을 나타내고, R^{A3} 이 에틸을 나타내고), R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 시클로알칸디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고

[0724] 상기 식 (S1) 중,

[0725] n^{1a} 및 n^{1b} 가 0을 나타내고,

[0726] X^{1a} 및 X^{1b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ (바람직하게는, $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$)을 나타내고(단, X^{1a} 가 $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 이고, X^{1b} 가 $-NH-C(=O)-$ 또는 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 경우를 제외한다),

[0727] R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자를 나타내는,

[0728] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0729] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 및 L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1) 또는 (A15))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S1)로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,

[0730] 상기 식 (A) 중,

[0731] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고 (바람직하게는, R^{A2} 가 메틸을 나타내고, R^{A3} 이 에틸을 나타내고), R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 피리딘디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고

[0732] 상기 식 (S1) 중,

[0733] n^{1a} 및 n^{1b} 가 1을 나타내고,

[0734] X^{1a} 및 X^{1b} 가 각각 동일하거나 또는 상이하고, $-C(=O)-NH-$ 또는 $-NH-C(=O)-$ 를 나타내고, 및

[0735] R^{1a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{1b} 가 수소 원자를 나타내는,

[0736] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0737] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 및 L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1) 또는 (A5))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S3)으로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,

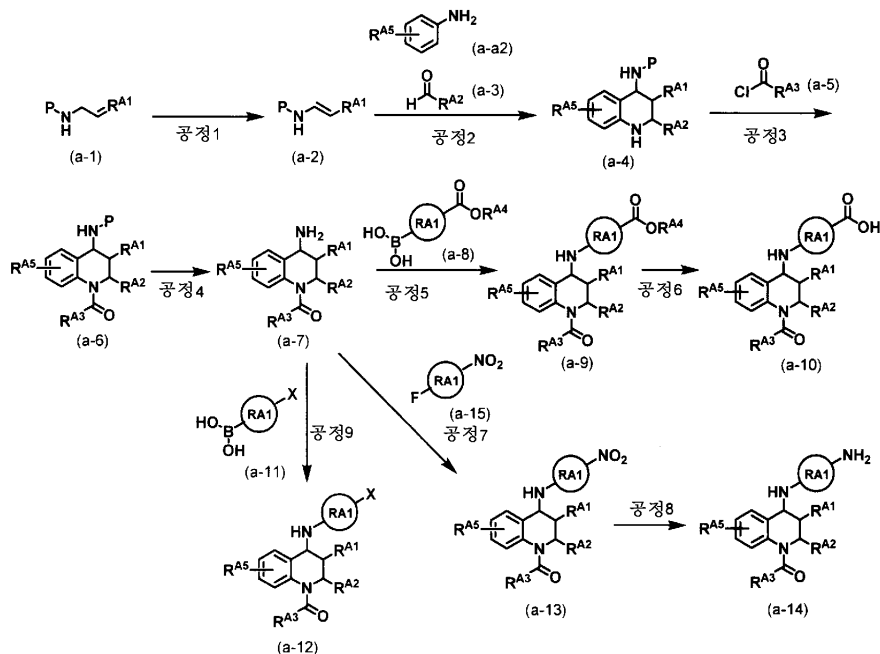
- [0738] 상기 식 (A) 중,
- [0739] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고 (바람직하게는, R^{A2} 가 메틸을 나타내고, R^{A3} 이 에틸을 나타내고), R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 시클로알칸디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
- [0740] 상기 식 (S3) 중,
- [0741] n^{3a} 및 n^{3b} 가 2를 나타내고, X^3 이 $-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, Z^3 이 N을 나타내는,
- [0742] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0743] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 및 L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1) 또는 (A5))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S3)으로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,
- [0744] 상기 식 (A) 중,
- [0745] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고 (바람직하게는, R^{A2} 가 메틸을 나타내고, R^{A3} 이 에틸을 나타내고), R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 시클로알칸디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
- [0746] 상기 식 (S3) 중,
- [0747] n^{3a} 및 n^{3b} 가 1을 나타내고, X^3 이 $-C(=O)-NH-$ 를 나타내고, Z^3 이 CH를 나타내는,
- [0748] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0749] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 및 L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,
- [0750] 상기 식 (A) 중,
- [0751] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고 (바람직하게는, R^{A2} 가 메틸을 나타내고, R^{A3} 이 에틸을 나타내고), R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
- [0752] 상기 식 (S6) 중,
- [0753] n^6 이 1을 나타내고, Ar^6 이 옥사디아졸디일을 나타내고, X^6 이 $-CH_2-NH-$ 를 나타내는,
- [0754] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0755] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 및 L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,
- [0756] 상기 식 (A) 중,
- [0757] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고 (바람직하게는, R^{A2} 가 메틸을 나타내고, R^{A3} 이 에틸을 나타내고), R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
- [0758] 상기 식 (S6) 중,
- [0759] n^6 이 1을 나타내고, Ar^6 이 트리아졸디일을 나타내고, X^6 이 $-CH_2-NH-$ 를 나타내는,

- [0760] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0761] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 및 L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1) 또는 (A5))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,
- [0762] 상기 식 (A) 중,
- [0763] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고 (바람직하게는, R^{A2} 가 메틸을 나타내고, R^{A3} 이 에틸을 나타내고), R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 시클로알칸디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
- [0764] 상기 식 (S6) 중,
- [0765] n^6 이 1을 나타내고, Ar^6 이 옥사디아졸디일을 나타내고, X^6 이 $-C(=O)-NH-$ 를 나타내는,
- [0766] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0767] 본 발명의 보다 바람직한 양태에 의하면, 상기 식 (I) 중, L^1 및 L^2 가 식 (A)(바람직하게는, 식 (A1) 또는 (A5))로 표시되는 기를 나타내고, 또한 S가 식 (S6)으로 표시되는 기인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이며,
- [0768] 상기 식 (A) 중,
- [0769] R^{A1} 이 수소 원자를 나타내고, R^{A2} 및 R^{A3} 이 각각 동일하거나 또는 상이하고, 탄소수 1 내지 5의 알킬을 나타내고 (바람직하게는, R^{A2} 가 메틸을 나타내고, R^{A3} 이 에틸을 나타내고), R^{A5} 가 수소 원자를 나타내고, 환 RA가 벤젠디일 또는 시클로알칸디일을 나타내고, n^{1A} 는 0을 나타내고, 그리고
- [0770] 상기 식 (S6) 중,
- [0771] n^6 이 2를 나타내고, Ar^6 이 트리아졸디일을 나타내고, X^6 이 $-C(=O)-NH-$ 를 나타내는,
- [0772] 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0773] 화합물 (I)의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 약학적으로 허용되는 산 부가염, 금속염, 암모늄염, 유기 아민 부가염, 아미노산 부가염 등을 포함한다. 화합물 (I)의 약학적으로 허용되는 산 부가염으로서는, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 질산염, 황산염, 인산염 등의 무기산염, 아세트산염, 옥살산염, 말레산염, 푸마르산염, 시트르산염, 벤조산염, 메탄술폰산염 등의 유기산염 등을 들 수 있고, 약학적으로 허용되는 금속염으로서는, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 마그네슘염, 칼슘염 등의 알칼리 토류 금속염, 알루미늄염, 아연염 등을 들 수 있고, 약학적으로 허용되는 암모늄염으로서는, 예를 들어 암모늄, 테트라메틸암모늄 등의 염을 들 수 있고, 약학적으로 허용되는 유기 아민 부가염으로서는, 예를 들어 모르폴린, 피페리딘 등의 부가염을 들 수 있고, 약학적으로 허용되는 아미노산 부가염으로서는, 예를 들어 리신, 글리신, 페닐알라닌, 아스파르트산, 글루탐산 등의 부가염을 들 수 있다.
- [0774] 본 발명의 화합물은 약리학적인 활성에 머무르지 않고, 물리적인 안정성, 생리적 조건 하에서의 안정성, 생체에 대한 안전성 등, 의약 조성물 또는 암의 치료 또는 예방제에 요구되는 다양한 평가 항목 중 1개 혹은 그 이상의 항목에 대해서 바람직한 성질을 갖는 화합물을 의미한다.
- [0775] 화합물 (I)의 제조법
- [0776] 다음에 화합물 (I)의 제조법에 대해서 설명한다.
- [0777] 또한 이하에 나타내는 제조법에 있어서, 정의한 기가 해당 제조법의 조건 하에서 변화되거나 또는 해당 제조법을 실시하기에 부적절한 경우, 유기 합성 화학에서 상용되는 보호기의 도입 및 제거 방법[예를 들어, 프로텍티브 그룹스 · 인 · 오가닉 · 신서시스 제3판(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition), 그린(T.W.Greene)저, John Wiley & Sons Inc.(1999년) 등에 기재된 방법] 등을 사용함으로써, 목적 화합물을 제조할 수 있다. 또한, 필요에 따라 치환기 도입 등의 반응 공정의 순서를 바꿀 수도 있다.

[0778] 우선은 화합물 (I) 중 리간드에 상응하는 L^1 또는 L^2 의 화학 구조를 갖는 화합물의 제조법에 대해서 설명한다.

[0779] [제조법 1]

[0780] 식 (A) 중 환 RA가 환 RA1이고, n^{1A} 가 0인 화학 구조를 갖고, (i) 파선부에 카르복시가 결합한 화합물 (a-10), (ii) 파선부에 아미노가 결합한 화합물 (a-14) 및 (iii) 파선부에 할로겐이 결합한 화합물 (a-12)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[0781]

[0782] (식 중, R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} 및 R^{A5} 는 상기와 동일한 의미이고, X는 할로젠을 나타내고, R^{A4} 는 저급 알킬을 나타내고, 환 RA1은 벤젠디일 또는 피리딘디일을 나타내고, P는 예를 들어 tert-부톡시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(Cbz), p-메톡시벤질(PMB) 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[0783] (공정 1)

[0784] 화합물 (a-2)는 화합물 (a-1) 및 0.001당량 내지 0.5당량의 로듐 촉매를, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0785] 로듐 촉매로서는, 예를 들어 트리스(트리페닐포스핀)카르보닐 수소화 로듐 등을 들 수 있다.

[0786] 용매로서는, 예를 들어 테트라히드로푸란(THF), 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[0787] 화합물 (a-1)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.118, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0788] (공정 2)

[0789] 화합물 (a-4)는, 화합물 (a-a2), 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-3)을, 촉매량의 염화비스무트(III)의 존재 하, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0790] 용매로서는, 예를 들어 THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

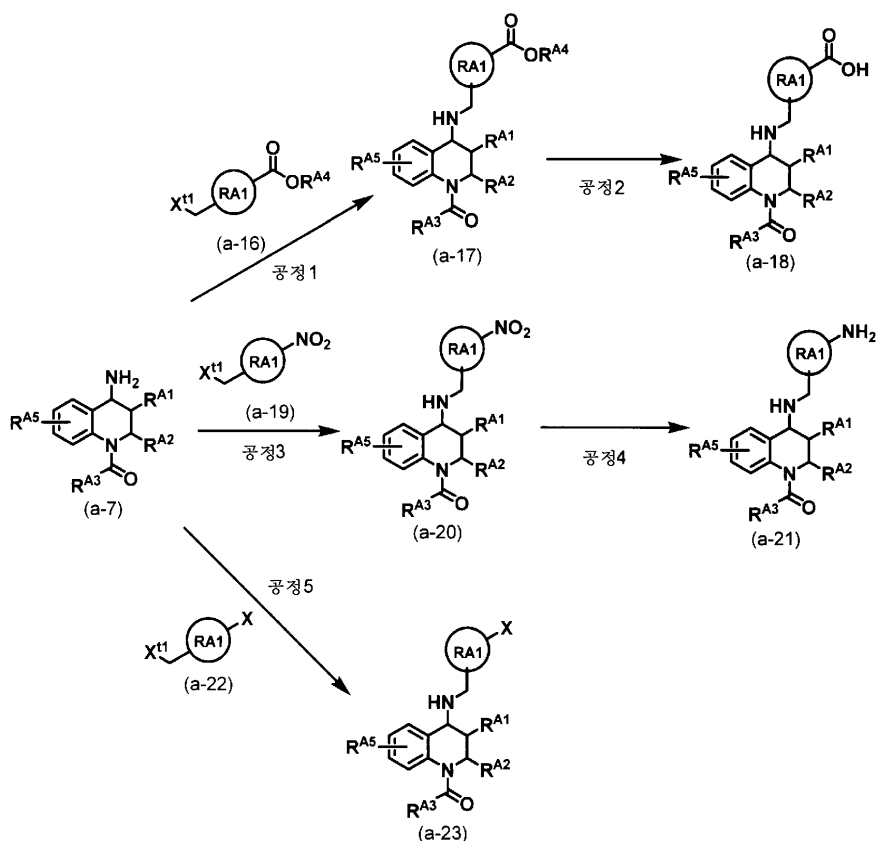
[0791] 화합물 (a-3)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 15권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0792] 화합물 (a-a2)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

- [0793] (공정 3)
- [0794] 화합물 (a-6)은, 화합물 (a-4) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-5)를, 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0795] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, 수소화칼륨, 리튬다이소프로필아미드(LDA), 리튬비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨메톡시드, 칼륨메톡시드, 칼륨tert-부톡시드, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 1,8-디아자비스클로[5.4.0]-7-운데센(DBU), 트리에틸아민, N,N-다이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노 피리딘 등을 들 수 있다.
- [0796] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), N-메틸피롤리돈(NMP), 디메틸설폭시드(DMSO), THF, 아세트니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0797] 화합물 (a-5)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.101, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0798] (공정 4)
- [0799] 화합물 (a-7)은, 화합물 (a-6)에 있어서의 P가 예를 들어 Boc인 경우, 화합물 (a-6)을 1당량 내지 대과잉량의 산의 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0800] 산으로서는, 예를 들어 염산, 황산, 트리플루오로아세트산, 트리플루오로메탄술포산, 비스(트리플루오로메탄술포닐)이미드 등을 들 수 있다.
- [0801] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, 톨루엔, THF, 아세트니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0802] 또한 화합물 (a-7)은, 화합물 (a-6)에 있어서의 P가 예를 들어 Cbz인 경우, 화합물 (a-6)을 0.001당량 내지 0.5 당량의 팔라듐 촉매의 존재 하, 수소 분위기 하에서, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0803] 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 팔라듐탄소, 수산화팔라듐 등을 들 수 있다.
- [0804] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세트산에틸, THF, 1,4-디옥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0805] 또한 화합물 (a-7)은, 화합물 (a-6)에 있어서의 P가 예를 들어 PMB인 경우, 화합물 (a-6)을 1당량 내지 5당량의 산화제 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 또한, P가 Boc 또는 Cbz인 경우와 마찬가지로 방법에 의해서도 제조할 수 있다.
- [0806] 산화제로서는, 예를 들어 2,3-디클로로-5,6-디시아노-p-벤조퀴논(DDQ), 질산세륨(IV)암모늄(CAN) 등을 들 수 있다.
- [0807] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0808] (공정 5)
- [0809] 화합물 (a-9)는, 화합물 (a-7), 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-8) 및 0.001당량 내지 2당량의 구리 촉매(II)를, 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 산소 분위기 하에서, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0810] 구리 촉매로서는, 예를 들어 아세트산구리(II), 염화구리(II), 산화구리(II), 황산구리 5수화물 등을 들 수 있다.
- [0811] 염기로서는, 예를 들어 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, DBU, 트리에틸아민, N,N-다이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.
- [0812] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, THF, 아세트니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는

혼합해서 사용할 수 있다.

- [0813] 화합물 (a-8)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.97, 마루젠 가부시킴이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0814] (공정 6)
- [0815] 화합물 (a-10)은, 화합물 (a-9)를 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0816] 염기로서는, 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 인산칼륨 등을 들 수 있다.
- [0817] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴, 물 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0818] (공정 7)
- [0819] 화합물 (a-13)은, 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-15)를, 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0820] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, 수소화칼륨, LDA, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨메톡시드, 칼륨메톡시드, 칼륨tert-부톡시드, 탄산칼륨, 수산화나트륨, DBU, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.
- [0821] 용매로서는, 예를 들어 DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0822] 화합물 (a-15)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 17권, p.396, 마루젠 가부시킴이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0823] (공정 8)
- [0824] 화합물 (a-14)는, 화합물 (a-13)을 0.001당량 내지 0.5당량의 팔라듐 촉매의 존재 하, 수소 분위기 하에서, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0825] 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 팔라듐탄소, 수산화팔라듐 등을 들 수 있다.
- [0826] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세트산에틸, THF, 1,4-디옥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0827] (공정 9)
- [0828] 화합물 (a-12)는, 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-11)을 사용하여 제조법 1의 공정 5와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [0829] 화합물 (a-11)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.97, 마루젠 가부시킴이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0830] [제조법 1-2]
- [0831] 식 (A) 중 환 RA가 환 RA1이고, n^{1A} 가 1인 화학 구조를 갖고, (i) 파선부에 카르복시가 결합한 화합물 (a-18), (ii) 파선부에 아미노가 결합한 화합물 (a-21) 및 (iii) 파선부에 할로젠이 결합한 화합물 (a-23)은 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[0832]

[0833] (식 중, R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} 및 R^{A5} 는 상기와 동일한 의미이고, R^{A4} 는 저급 알킬을 나타내고, X^{t1} 은 할로젠을 나타내고, 환 RA1은 벤젠디일 또는 피리딘디일을 나타낸다)

[0834] (공정 1)

[0835] 화합물 (a-17)은, 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-16)을, 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0836] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, 수소화칼륨, LDA, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨메톡사이드, 칼륨메톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 탄산칼륨, 수산화나트륨, DBU, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.

[0837] 용매로서는, 예를 들어 DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 클로로포름 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[0838] 화합물 (a-16)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.377, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0839] (공정 2)

[0840] 화합물 (a-18)은 화합물 (a-17)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0841] (공정 3)

[0842] 화합물 (a-20)은, 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-19)를 사용하여, 제조법 1-2의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0843] 화합물 (a-19)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.377, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0844] (공정 4)

[0845] 화합물 (a-21)은 화합물 (a-20)을 사용하여, 제조법 1의 공정 8과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

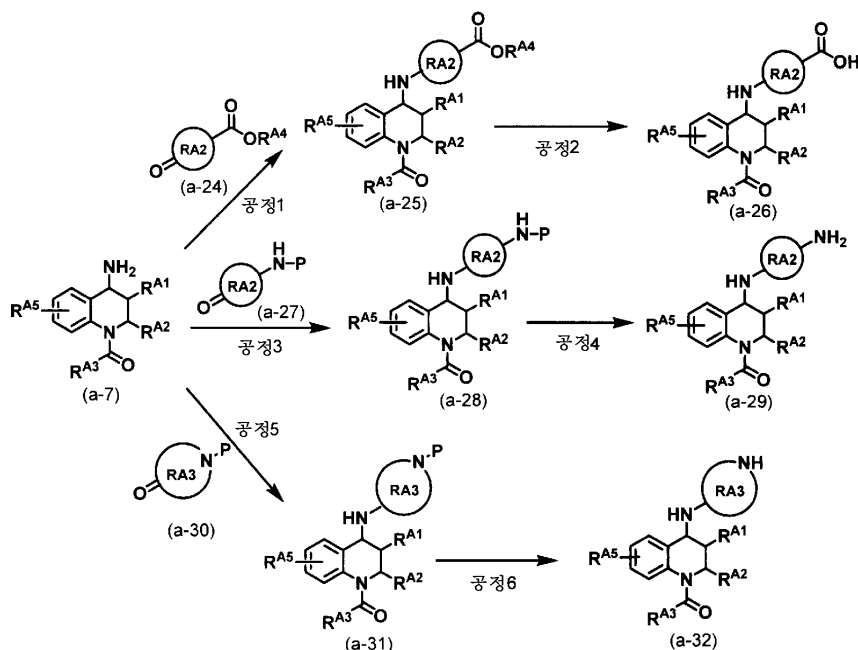
[0846] (공정 5)

[0847] 화합물 (a-23)은, 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-22)를 사용하여, 제조법 1-2의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0848] 화합물 (a-22)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.377, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0849] [제조법 1-3]

[0850] 식 (A) 중 환 RA가 환 RA2이고, n^{1A} 가 0인 화학 구조를 갖고, (i) 파선부에 카르복시가 결합한 화합물 (a-26) 및 (ii) 파선부에 아미노가 결합한 화합물 (a-29), 그리고 식 (A)로 표시되는 화합물 중, 환 RA가 환 RA3인 화합물 (a-32)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[0851]

[0852] (식 중, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A5} 및 P는 상기와 동일한 의미이고, R^{A4}는 저급 알킬을 나타내고, 환 RA2는 시클로알칸디일을 나타내고, 환 RA3은 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타낸다)

[0853] (공정 1)

[0854] 화합물 (a-25)는, 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-24)를 1당량 내지 5당량의 환원제 및 1당량 내지 5당량의 산 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응 시킴으로써 제조할 수 있다.

[0855] 환원제로서는, 수소화붕소나트륨, 시아노수소화붕소나트륨 및 나트륨트리아세톡시보로히드라이드 등을 들 수 있다.

[0856] 산으로서는, 염산, 트리플루오로아세트산, 아세트산 등을 들 수 있다.

[0857] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[0858] 화합물 (a-24)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 15권, p.153, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0859] (공정 2)

[0860] 화합물 (a-26)은 화합물 (a-25)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0861] (공정 3)

[0862] 화합물 (a-28)은, 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-27)을 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0863] 화합물 (a-27)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 15권, p.153, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0864] (공정 4)

[0865] 화합물 (a-29)는 화합물 (a-28)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0866] (공정 5)

[0867] 화합물 (a-31)은 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-30)을 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

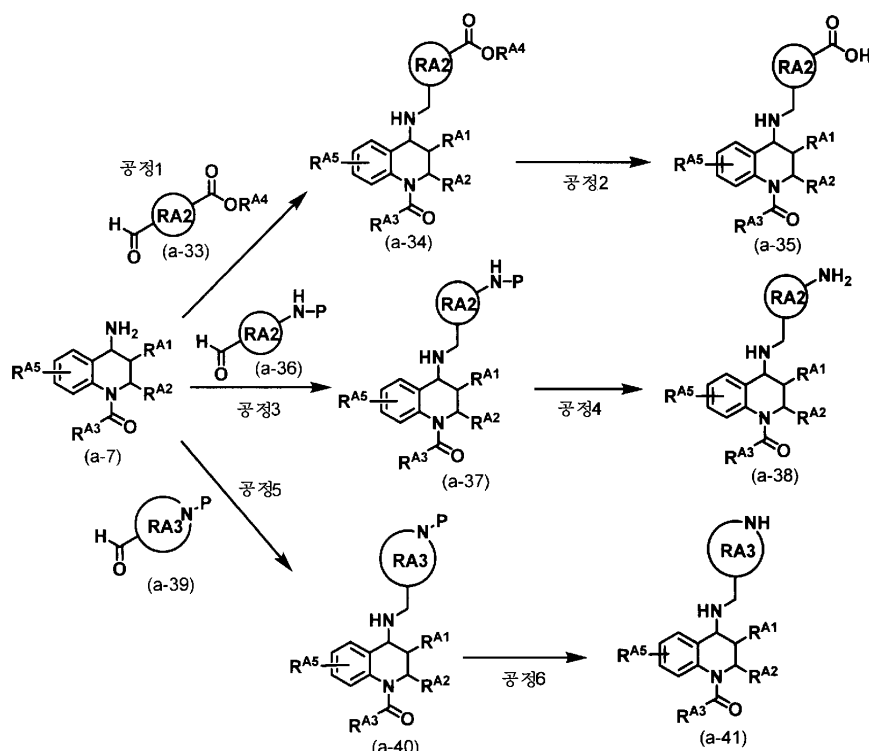
[0868] 화합물 (a-30)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 15권, p.153, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0869] (공정 6)

[0870] 화합물 (a-32)는 화합물 (a-31)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0871] [제조법 1-4]

[0872] 식 (A) 중 환 RA가 환 RA2이고, n^{1A} 가 1인 화학 구조를 갖고, (i) 파선부에 카르복시가 결합한 화합물 (a-35) 및 (ii) 파선부에 아미노가 결합한 화합물 (a-38), 그리고 식 (A)로 표시되는 화합물 중, 환 RA가 환 RA3인 화합물 (a-41)은 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[0873]

[0874] (식 중, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A5} 및 P는 상기와 동일한 의미이고, R^{A4}는 저급 알킬을 나타내고, 환 RA2는 시클로알칸디일을 나타내고, 환 RA3은 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타낸다)

[0875] (공정 1)

[0876] 화합물 (a-34)는 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-33)을 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬

가지로 하여 제조할 수 있다.

[0877] 화합물 (a-33)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 15권, p.1, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0878] (공정 2)

[0879] 화합물 (a-35)는 화합물 (a-34)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0880] (공정 3)

[0881] 화합물 (a-37)은 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-36)을 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0882] 화합물 (a-36)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 15권, p.1, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0883] (공정 4)

[0884] 화합물 (a-38)은 화합물 (a-37)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0885] (공정 5)

[0886] 화합물 (a-40)은 화합물 (a-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (a-39)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

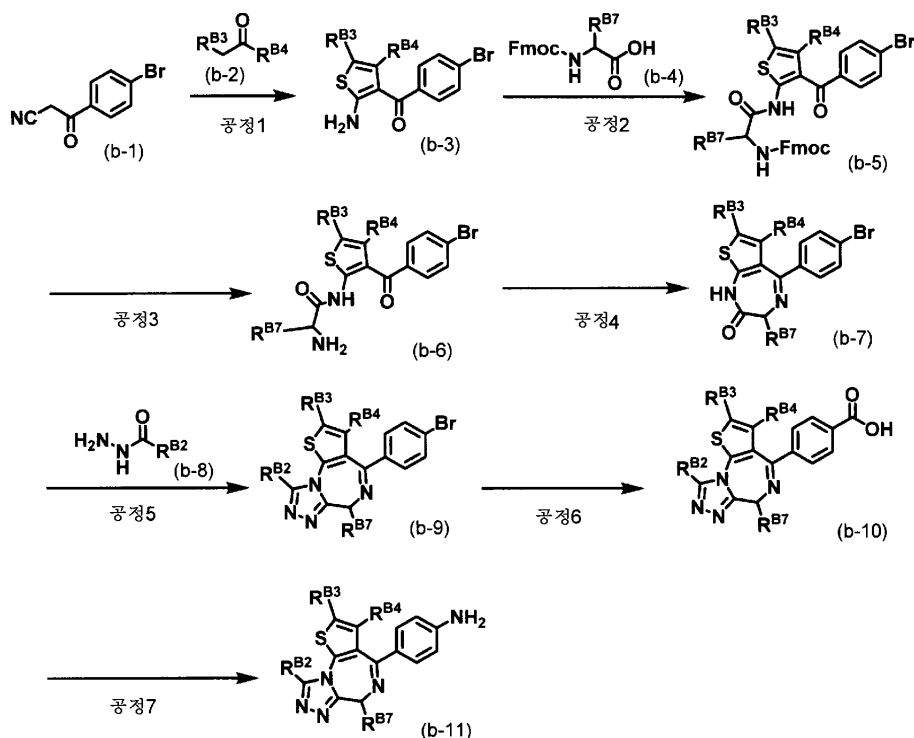
[0887] 화합물 (a-39)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 15권, p.1, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0888] (공정 6)

[0889] 화합물 (a-41)은 화합물 (a-40)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다

[0890] [제조법 2]

[0891] 식 (B) 중, R^{B1} 이 R^{B7} 인 화학 구조를 갖고, (i) 파선부에 브로모가 결합한 화합물 (b-9), (ii) 파선부에 카르복시가 결합한 화합물 (b-10) 및 (iii) 파선부에 아미노가 결합한 화합물 (b-11)은 이하의 공정에 따라 각각 제조할 수 있다.

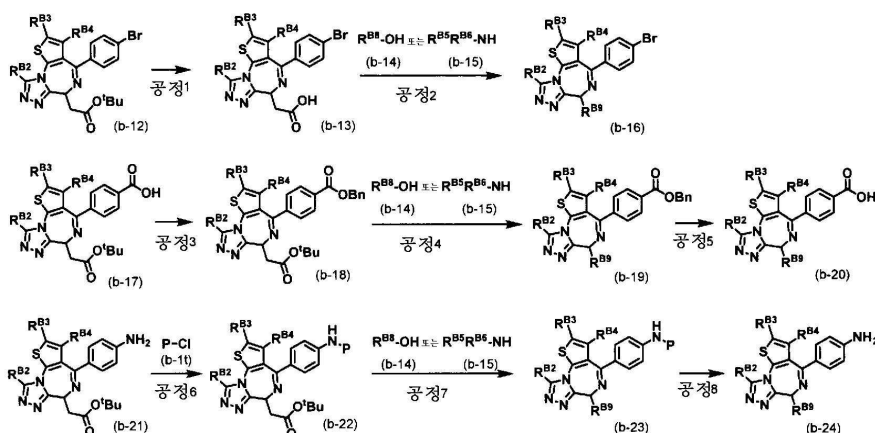


[0892]

- [0893] (식 중, R^{B2} , R^{B3} 및 R^{B4} 는 상기와 동일한 의미이고, R^{B7} 은 수소 원자 및 tert-부톡시카르보닐메틸을 나타내고, Fmoc은 9-플루오렌메틸옥시카르보닐을 나타낸다)
- [0894] (공정 1)
- [0895] 화합물 (b-3)은, 화합물 (b-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (b-2)를, 1당량 내지 5당량의 황 및 0.25당량 내지 5당량의 염기 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응 시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0896] 염기로서는, 예를 들어 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 등을 들 수 있다.
- [0897] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0898] 화합물 (b-1)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.517, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0899] 화합물 (b-2)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 15권, p.153, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0900] (공정 2)
- [0901] 화합물 (b-5)는, 화합물 (b-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (b-4)를, 1당량 내지 대과잉량의 축합제의 존재 하, 필요에 따라 1당량 내지 대과잉량의 첨가제의 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0902] 축합제로서는, 예를 들어 디시클로헥실카르보디이미드(DCC), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산염(EDC), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄6불화인산염(HATU), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄6불화인산염(COMU) 등을 들 수 있다.
- [0903] 첨가제로서는, 예를 들어 1-히드록시벤조트리아졸 · 1수화물(HOBt), 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.
- [0904] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, DMF, DMA, THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0905] 화합물 (b-4)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.175, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0906] (공정 3)
- [0907] 화합물 (b-6)은, 화합물 (b-5)를 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0908] 염기로서는, 예를 들어 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 등을 들 수 있다.
- [0909] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0910] (공정 4)
- [0911] 화합물 (b-7)은, 화합물 (b-6)을 1당량 내지 대과잉량의 산의 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0912] 산으로서는, 예를 들어 아세트산, 포름산, 염산, 황산마그네슘 등을 들 수 있다.
- [0913] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 톨루엔 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0914] (공정 5)
- [0915] 화합물 (b-9)는, 화합물 (b-7) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (b-8)을, 1당량 내지 대과잉량의 염기 및 1당량 내지 5당량의 인산에스테르 존재 하, 용매 중, -78℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120

시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

- [0916] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, 수소화칼륨, LDA, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨메톡시드, 칼륨메톡시드, 칼륨tert-부톡시드, 탄산칼륨, 수산화나트륨, DBU, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.
- [0917] 인산에스테르로서는, 예를 들어 클로로인산디에틸, 클로로인산디메틸 등을 들 수 있다.
- [0918] 용매로서는, 예를 들어 DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0919] 화합물 (b-8)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.406, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0920] (공정 6)
- [0921] 화합물 (b-10)은 화합물 (b-9)를, 0.001당량 내지 0.5당량의 팔라듐 촉매, 0.001당량 내지 0.5당량의 인 배위자 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 일산화탄소 분위기 하에서, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0922] 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 아세트산팔라듐, 염화팔라듐, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), 2염화비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 2염화[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) 등을 들 수 있다.
- [0923] 인 배위자로서는, 예를 들어 트리페닐포스핀, 트리부틸포스핀, 비스(디페닐포스피노)프로판, 비스(디페닐포스피노)부탄, 비스(디페닐포스피노)페로센 등을 들 수 있다.
- [0924] 염기로서는 예를 들어 수소화나트륨, 수소화칼륨, LDA, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨메톡시드, 칼륨메톡시드, 칼륨tert-부톡시드, 탄산칼륨, 수산화나트륨, DBU, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.
- [0925] 용매로서는, 예를 들어 DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 톨루엔, 물 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0926] (공정 7)
- [0927] 화합물 (b-11)은 화합물 (b-10)을, 1당량 내지 5당량의 디페닐인산아지드 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0928] 염기로서는, 예를 들어 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 인산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, DBU, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.
- [0929] 용매로서는, 예를 들어 THF, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 톨루엔, 물 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [0930] [제조법 T2]
- [0931] 식 (B) 중 R^{B1} 이 R^{B9} 인 화학 구조를 갖고, (i) 파선부에 브로모가 결합한 화합물 (b-16), (ii) 파선부에 카르복시가 결합한 화합물 (b-20) 및 (iii) 파선부에 아미노가 결합한 화합물 (b-24)는 이하의 공정에 따라 각각 제조할 수 있다.



[0932]

[0933] (식 중, R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} 및 R^{B6} 은 상기와 동일한 의미이고, R^{B8} 은 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알킬 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 시클로알킬을 나타내고, R^{B9} 는 치환기를 갖고 있어도 되는 저급 알콕시카르보닐메틸, 치환기를 갖고 있어도 되는 시클로알킬옥시카르보닐메틸 또는 $-CH_2CONR^{B5, B6}$ 을 나타내고, tBu 는 tert-부틸을 나타내고, Bn은 벤질을 나타내고, P는 예를 들어 Cbz, Fmoc 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[0934] (공정 1)

[0935] 화합물 (b-13)은, 화합물 (b-12)를 사용하여 1당량 내지 대과잉량의 산의 존재 하, 무용매로 또는 용매 중, 0℃와 150℃ 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0936] 화합물 (b-12)는 제조법 2의 공정 5에서 얻어지는 화합물 (b-9) 중 R^{B7} 이 tert-부톡시카르보닐메틸인 화합물이다.

[0937] 산으로서는, 예를 들어 염산, 황산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 사염화티타늄, 3불화붕소 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.

[0938] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 아세트산에틸, 아세토니트릴, 디에틸에테르, THF, 1,2-디메톡시에탄(DME), 1,4-디옥산, DMF, DMA, NMP 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.

[0939] (공정 2)

[0940] 화합물 (b-16)은, 화합물 (b-13) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (b-14) 또는 화합물 (b-15)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0941] 화합물 (b-14)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0942] 화합물 (b-15)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0943] (공정 3)

[0944] 화합물 (b-18)은, 화합물 (b-17) 및 1당량 내지 10당량의 벤질브로마이드를 1당량 내지 10당량의 염기 존재 하, 무용매로 또는 용매 중, -20℃와 150℃ 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0945] 화합물 (b-17)은, 제조법 2의 공정 6에서 얻어지는 화합물 (b-10) 중 R^{B7} 이 tert-부톡시카르보닐메틸인 화합물이다.

[0946] 염기로서는, 예를 들어 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 나트륨메톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘, DBU 등을 들 수 있다.

[0947] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 아세트산에틸,

아세트오니트릴, THF, DME, 1,4-디옥산, DMF, DMA, NMP, 피리딘 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.

[0948] (공정 4)

[0949] 화합물 (b-19)는, 화합물 (b-18) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (b-14) 또는 화합물 (b-15)를 사용하여, 공정 1 및 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0950] (공정 5)

[0951] 화합물 (b-20)은, 화합물 (b-19)을 0.001당량 내지 0.5당량의 팔라듐 촉매의 존재 하, 수소 분위기 하에서, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0952] 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 팔라듐탄소, 수산화팔라듐 등을 들 수 있다.

[0953] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세트산에틸, THF, 1,4-디옥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[0954] (공정 6)

[0955] 화합물 (b-22)는, 화합물 (b-21) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (b-1t)를 1당량 내지 10당량의 염기 존재 하, 무용매로 또는 용매 중, -20℃와 150℃ 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0956] 화합물 (b-1t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.3, p.167(1955) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0957] 화합물 (b-21)은 제조법 2의 공정 7에서 얻어지는 화합물 (b-11) 중 R^{B7}이 tert-부톡시카르보닐메틸인 화합물이다.

[0958] 염기로서는, 예를 들어 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 칼륨tert-부톡시드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘, DBU, 4-디메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.

[0959] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 아세트산에틸, 아세트오니트릴, 디에틸에테르, THF, DME, 1,4-디옥산, DMF, DMA, NMP, 피리딘, 물 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.

[0960] (공정 7)

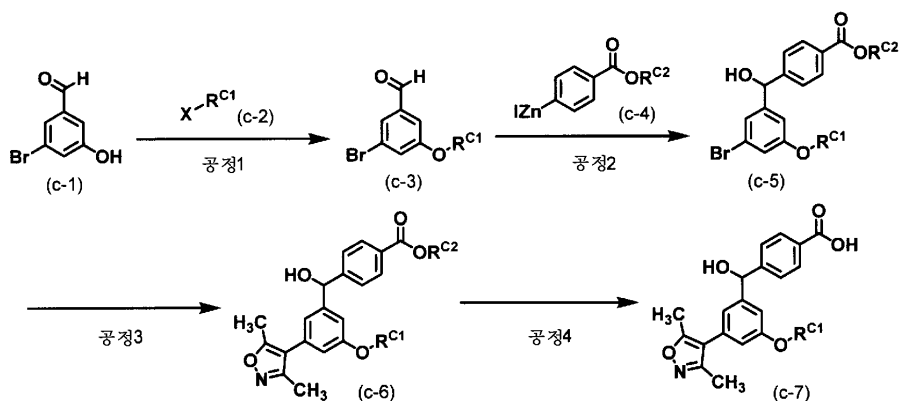
[0961] 화합물 (b-23)은, 화합물 (b-22) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (b-14) 또는 화합물 (b-15)를 사용하여, 공정 1 및 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0962] (공정 8)

[0963] 화합물 (b-24)는, 화합물 (b-23)에 있어서의 P가 예를 들어 Cbz인 경우, 공정 5와 마찬가지로 하여 제조할 수 있고, 화합물 (b-23)에 있어서의 P가 예를 들어 Fmoc인 경우, 제조법 2의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0964] [제조법 3]

[0965] 식 (C) 중 R^{C3}이 히드록시이며, 환 RC가 벤젠디일인 화학 구조를 갖고, 파선부에 카르복시가 결합한 화합물 (c-7)은 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[0966]

[0967] (식 중, R^{C1} 은 상기와 동일한 의미이고, X는 할로젠을 나타내고, R^{C2} 는 저급 알킬을 나타낸다)

[0968] (공정 1)

[0969] 화합물 (c-3)은, 화합물 (c-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (c-2)를 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0970] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, 수소화칼륨, 부틸리튬, LDA, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨메톡사이드, 칼륨메톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 탄산칼륨, 수산화나트륨, DBU, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.

[0971] 용매로서는, 예를 들어 DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[0972] 화합물 (c-2)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.341, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0973] (공정 2)

[0974] 화합물 (c-5)는, 화합물 (c-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (c-4)를, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0975] 용매로서는, 예를 들어 THF, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 톨루엔 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[0976] 화합물 (c-4)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.78, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0977] (공정 3)

[0978] 화합물 (c-6)은, 화합물 (c-5) 및 1당량 내지 5당량의 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)이소옥사졸을, 0.001당량 내지 0.5당량의 팔라듐 촉매 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0979] 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 아세트산팔라듐, 염화팔라듐, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2염화비스(트리페닐포스핀)팔라듐, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 등을 들 수 있다.

[0980] 염기로서는 예를 들어 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 인산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, DBU, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.

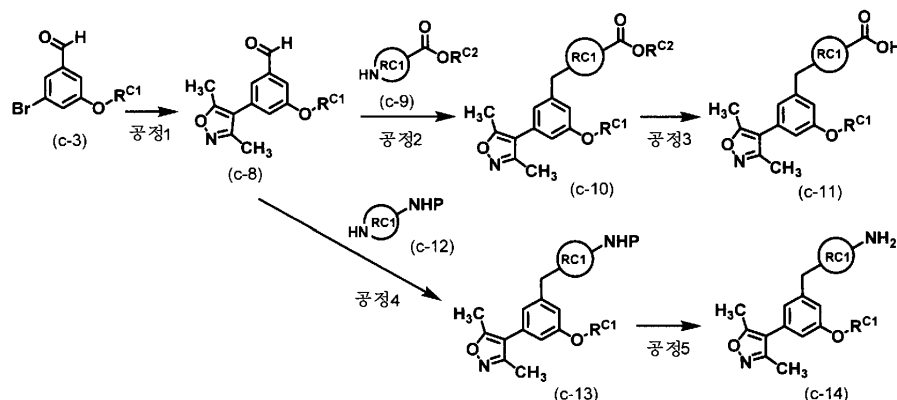
[0981] 용매로서는, 예를 들어 DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 톨루엔, 물 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[0982] (공정 4)

[0983] 화합물 (c-7)은 화합물 (c-6)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0984] [제조법 Y4]

[0985] 식 (C) 중 R^{C3} 이 수소 원자이며, 환 RC가 환 RC1인 화학 구조를 갖고, (i) 파선부에 카르복시가 결합한 화합물 (c-11) 및 (ii) 파선부에 아미노가 결합한 화합물 (c-14)는 이하의 공정에 따라 각각 제조할 수 있다.



[0986]

[0987] (식 중, R^{C1} 및 R^{C2} 는 상기와 동일한 의미이고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타내고, 환 RC1은 피페리딘디일, 아제티딘디일, 피롤리딘디일 또는 호모피페리딘디일을 나타낸다. 또한, 환 RC1을 형성하는 하나의 2급 아민이 화합물 (c-8)과의 반응점이 된다.)

[0988] (공정 1)

[0989] 화합물 (c-8)은 화합물 (c-3)을 사용하여, 제조법 3의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0990] (공정 2)

[0991] 화합물 (c-10)은 화합물 (c-8) 및 1당량 내지 5당량의 (c-9)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0992] 화합물 (c-9)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0993] (공정 3)

[0994] 화합물 (c-11)은 화합물 (c-10)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0995] (공정 4)

[0996] 화합물 (c-13)은 화합물 (c-8) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (c-12)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

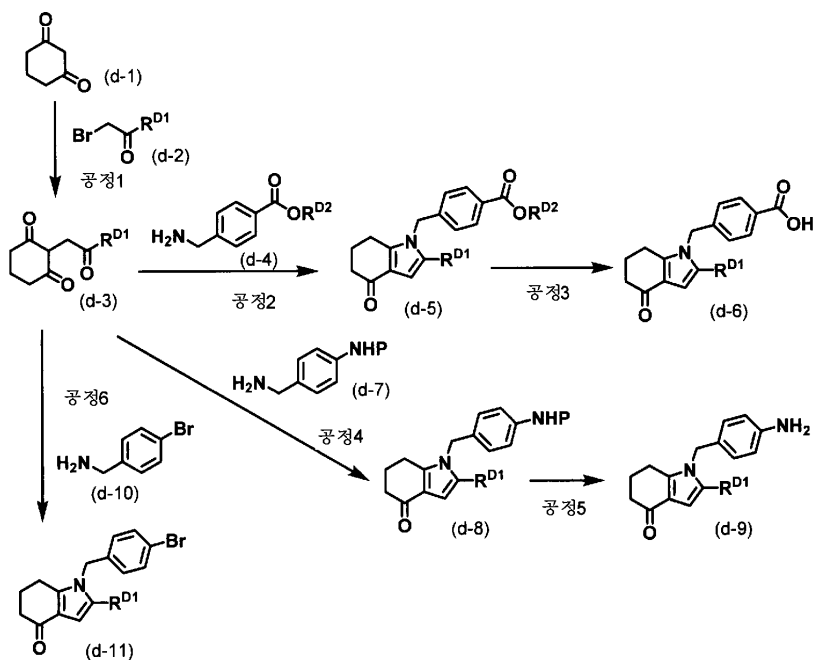
[0997] 화합물 (c-12)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0998] (공정 5)

[0999] 화합물 (c-14)는 화합물 (c-13)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1000] [제조법 4]

[1001] 식 (D)로 표시되는 화학 구조를 갖고, (i) 파선부에 카르복시가 결합한 화합물 (d-6), (ii) 파선부에 아미노가 결합한 화합물 (d-9) 및 (iii) 파선부에 브로모가 결합한 화합물 (d-11)은 이하의 공정에 따라 각각 제조할 수 있다.



[1002]

[1003] (식 중, R^{D1} 은 상기과 동일한 의미이고, R^{D2} 는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1004] (공정 1)

[1005] 화합물 (d-3)은, 시클로헥산-1,3-디온 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (d-2)를 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1006] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, 수소화칼륨, LDA, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨메톡사이드, 칼륨메톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 탄산칼륨, 수산화나트륨, DBU, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.

[1007] 용매로서는, 예를 들어 DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1008] 화합물 (d-2)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1009] (공정 2)

[1010] 화합물 (d-5)는, 화합물 (d-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (d-4)를 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1011] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, 수소화칼륨, LDA, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨메톡사이드, 칼륨메톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 탄산칼륨, 수산화나트륨, DBU, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다.

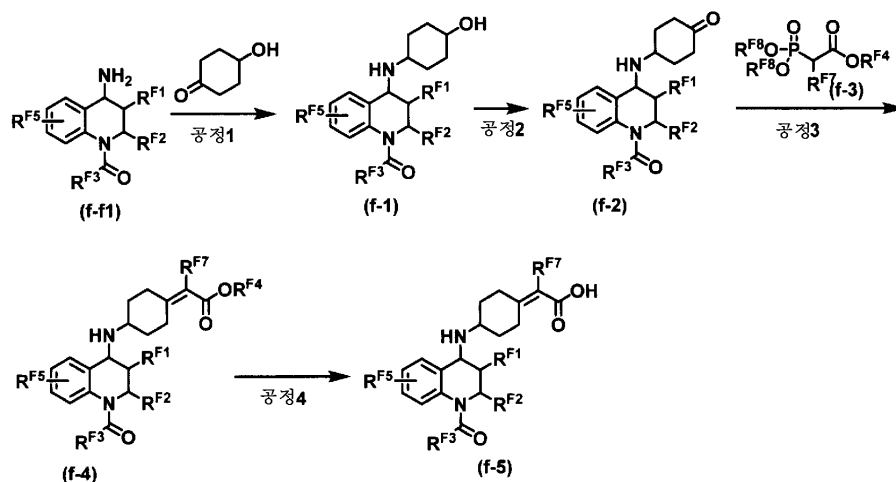
[1012] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1013] 화합물 (d-4)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1014] (공정 3)

[1015] 화합물 (d-6)은 화합물 (d-5)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

- [1016] (공정 4)
- [1017] 화합물 (d-8)은 화합물 (d-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (d-7)을 사용하여, 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1018] 화합물 (d-7)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1019] (공정 5)
- [1020] 화합물 (d-9)는 화합물 (d-8)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1021] (공정 6)
- [1022] 화합물 (d-11)은 화합물 (d-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (d-10)을 사용하여, 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1023] 화합물 (d-10)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1024] [제조법 Y5]
- [1025] 식 (E)로 표시되는 화학 구조를 갖고, 파선부에 수소 원자가 결합한 화합물 (e-1)은 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 얻을 수 있다.
- [1026] [제조법 Y6]
- [1027] 식 (F)로 표시되는 화학 구조를 갖고, 파선부에 카르복시가 결합한 화합물 (f-5)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



- [1028]
- [1029] (식 중, R^{F1} , R^{F2} , R^{F3} , R^{F5} 및 R^{F7} 은 상기와 동일한 의미이고, R^{F4} 및 R^{F8} 은 각각 저급 알킬을 나타낸다)
- [1030] (공정 1)
- [1031] 화합물 (f-1)은 화합물 (f-f1) 및 1당량 내지 10당량의 4-히드록시시클로헥산-1-온을 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1032] 화합물 (f-f1)은 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 얻을 수 있다.
- [1033] (공정 2)
- [1034] 화합물 (f-2)는 화합물 (f-1)을, 1당량 내지 5당량의 산화제 존재 하, 용매 중, $-20^{\circ}C$ 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1035] 산화제로서는, 예를 들어 데스-마틴 피아이오디난(DMP), DMSO/염화옥살릴, 삼산화황-피리딘 등을 들 수 있다.
- [1036] 용매로서는, 예를 들어 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 아세트산에틸, 아세토니트릴, 디

에틸에테르, THF, DME, 1,4-디옥산, DMF, DMA, NMP, DMSO 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1037] (공정 3)

[1038] 화합물 (f-4)는 1당량 내지 5당량의 화합물 (f-3) 및 1당량 내지 5당량의 염기를, 용매 중, -78℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 30분간 반응시킨 후, 반응 혼합물에 화합물 (f-2)를 첨가하고, -78℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1039] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, 칼륨tert-부톡시드, LDA, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, DBU 등을 들 수 있다.

[1040] 용매로서는, 예를 들어 THF, DME, 헥사메틸인산트리아미드(HMPA) 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1041] 화합물 (f-3)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제4판, 24권, p.243, 마루젠 가부시기가이샤(1994년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1042] (공정 4)

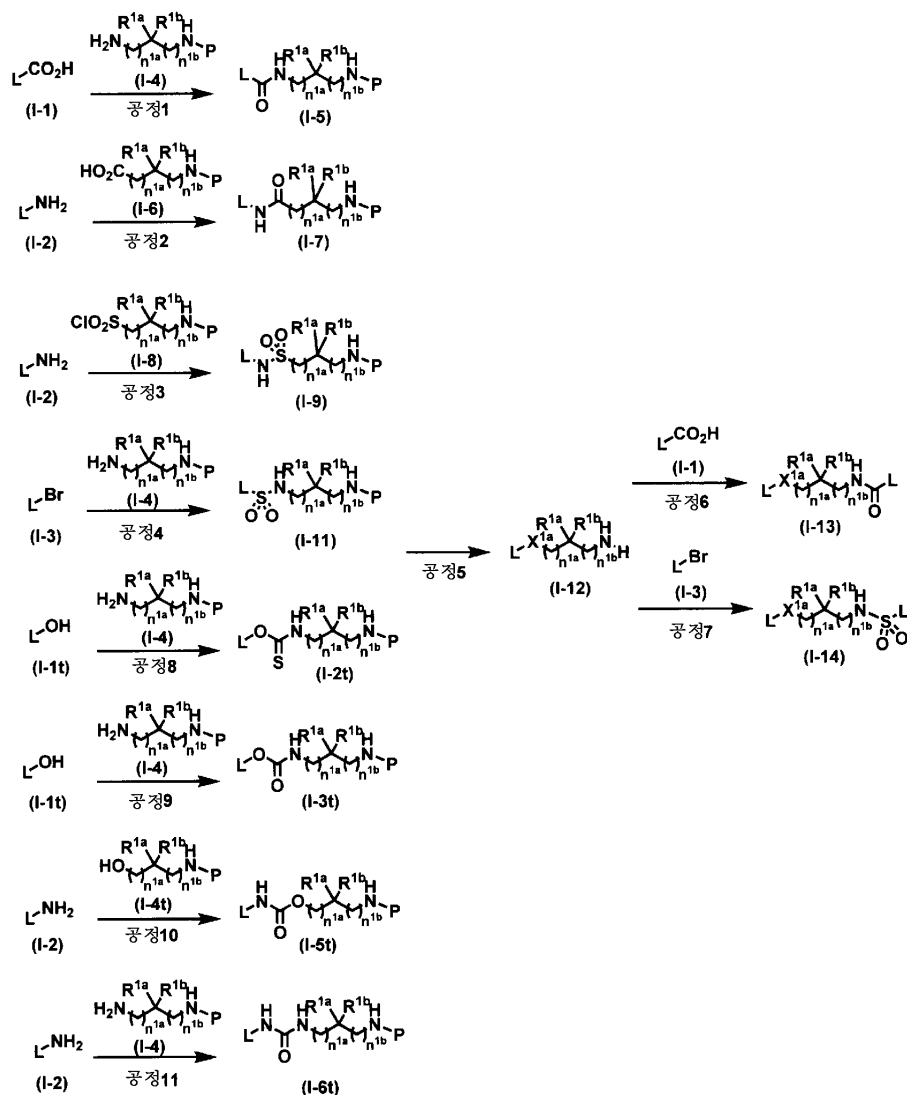
[1043] 화합물 (f-5)는 화합물 (f-4)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1044] 이어서, 상기 제조법 1, 제조법 1-2, 제조법 1-3, 제조법 1-4, 제조법 2, 제조법 T2, 제조법 3, 제조법 Y4, 제조법 4 또는 제조법 Y6에서 얻어지는 화합물 (a-10), (a-12), (a-14), (a-18), (a-21), (a-23), (a-26), (a-29), (a-32), (a-35), (a-38), (a-41), (b-9), (b-10), (b-11), (b-16), (b-20), (b-24), (c-7), (c-11), (c-14), (d-6), (d-9), (d-11), (e-1), (f-1) 및/또는 (f-5)를 사용한 화합물 (I)의 제조법을 설명한다.

[1045] 여기서, 화합물 (a-10), (a-18), (a-26), (a-35), (b-10), (b-20), (c-7), (c-11), (d-6) 및 (f-5)를 통합해서 L-CO₂H(I-1)로 나타내기로 한다. 마찬가지로, 화합물 (a-14), (a-21), (a-29), (a-38), (b-11), (b-24), (c-14) 및 (d-9)를 L-NH₂(I-2)로 나타내고, 화합물 (a-12) 및 (a-23) 중 X가 브로모로 표현되는 화합물, 그리고 (b-9), (b-16) 및 (d-11)을 L-Br(I-3)로 나타내기로 한다.

[1046] [제조법 5]

[1047] S가 식 (S1)인 화합물 (I) 중, (i) X^{1b}가 -NH-C(=O)-인 화합물 (I-13) 및 (ii) X^{1b}가 -NH-SO₂-인 화합물 (I-14)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1048]

[1049] (식 중, R^{1a} , R^{1b} , n^{1a} , n^{1b} 및 X^{1a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1050] (공정 1)

[1051] 화합물 (I-5)는 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-4)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1052] 화합물 (I-4)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1053] (공정 2)

[1054] 화합물 (I-7)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-6)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1055] 화합물 (I-6)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1056] (공정 3)

[1057] 화합물 (I-9)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-8)을, 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, $-20^{\circ}C$ 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1058] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘 등을 들 수 있

다.

- [1059] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [1060] 화합물 (I-8)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1061] (공정 4)
- [1062] 화합물 (I-11)은, (i) 화합물 (I-3)을 1당량 내지 5당량의 4-메톡시페닐메탄티올, 0.001당량 내지 3당량의 팔라듐 촉매, 0.001당량 내지 3당량의 인 배위자 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, 실온과 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시키고, 이어서 (ii) 얻어진 화합물을 1당량 내지 5당량의 트리클로로이소시아누르산, 1당량 내지 대과잉량의 화합물 (I-4)의 존재 하, 용매 중, -20℃와 실온 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1063] (i)에서 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 등을 들 수 있다.
- [1064] (i)에서 사용하는 인 배위자로서는, 예를 들어 크산트포스(xantphos) 등을 들 수 있다.
- [1065] (i)에서 사용하는 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 칼륨tert-부톡시드, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등을 들 수 있다.
- [1066] (i)에서 사용하는 용매로서는, 예를 들어 DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴, 1,4-디옥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [1067] (ii)에서 사용하는 용매로서는, 예를 들어 아세토니트릴, 물 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [1068] (공정 5)
- [1069] 화합물 (I-12)는 화합물 (I-5), (I-7), (I-9), (I-11), (I-2t), (I-3t), (I-5t) 또는 (I-6t)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1070] (공정 6)
- [1071] 화합물 (I-13)은 화합물 (I-12) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1072] (공정 7)
- [1073] 화합물 (I-14)는 화합물 (I-12) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1074] (공정 8)
- [1075] 화합물 (I-2t)는, 화합물 (I-1t), 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-4) 및 1당량 내지 10당량의 티오퀴르보닐 시약을, 1당량 내지 10당량의 염기 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1076] 티오퀴르보닐 시약으로서, 예를 들어 티오포스젠, 1,1-티오퀴르보닐디이미다졸 등을 들 수 있다.
- [1077] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.
- [1078] 용매로서는, 예를 들어 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 아세트산에틸, 아세토니트릴, 디에틸에테르, THF, DMF, NMP, 피리딘 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.
- [1079] 화합물 (I-1t)는, 제조법 YS12-1의 공정 1에서 얻어지는 화합물 (Iy-58) 및 제조법 Y6의 공정 1에서 얻어지는 화합물 (f-1)을 통합하여, 화합물 (I-1t)로 나타내기로 한다.
- [1080] (공정 9)
- [1081] 화합물 (I-3t)는, 화합물 (I-1t), 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-4) 및 1당량 내지 10당량의 카르보닐 시약을,

1당량 내지 10당량의 염기 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120 시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1082] 카르보닐 시약으로서, 예를 들어 포스젠, 1,1-카르보닐디이미다졸(CDI) 등을 들 수 있다.

[1083] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.

[1084] 용매로서는, 예를 들어 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 아세트산에틸, 아세토니트릴, 디에틸에테르, THF, DMF, NMP, 피리딘 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.

[1085] (공정 10)

[1086] 화합물 (I-5t)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-4t)를 사용하여, 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

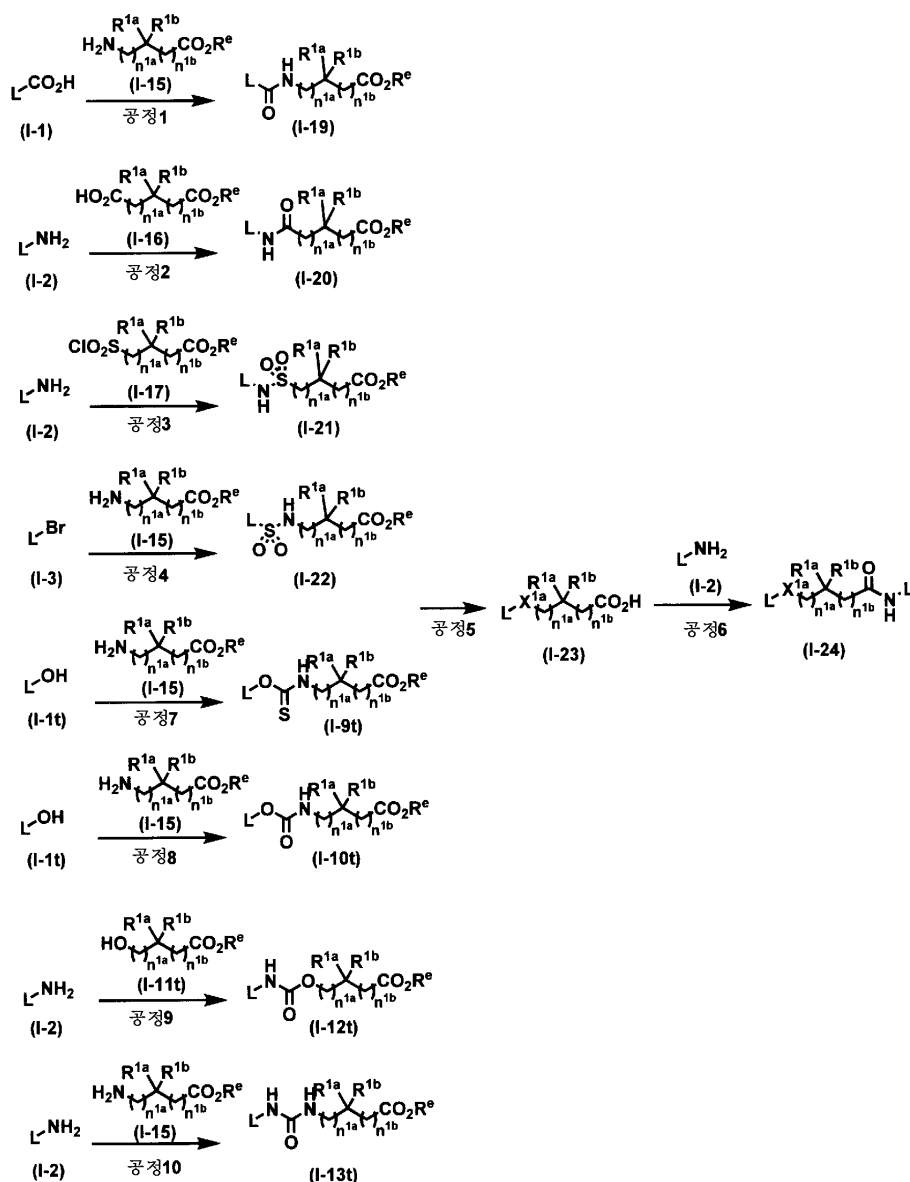
[1087] 화합물 (I-4t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1088] (공정 11)

[1089] 화합물 (I-6t)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-4)를 사용하여, 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1090] [제조법 6]

[1091] S가 식 (S1)인 화합물 (I) 중, X^{1b} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (I-24)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1092]

[1093] (식 중, R^{1a} , R^{1b} , n^{1a} , n^{1b} 및 X^{1a} 는 상기와 동일한 의미이고, L 은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타낸다)

[1094] (공정 1)

[1095] 화합물 (I-19)는 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-15)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1096] 화합물 (I-15)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

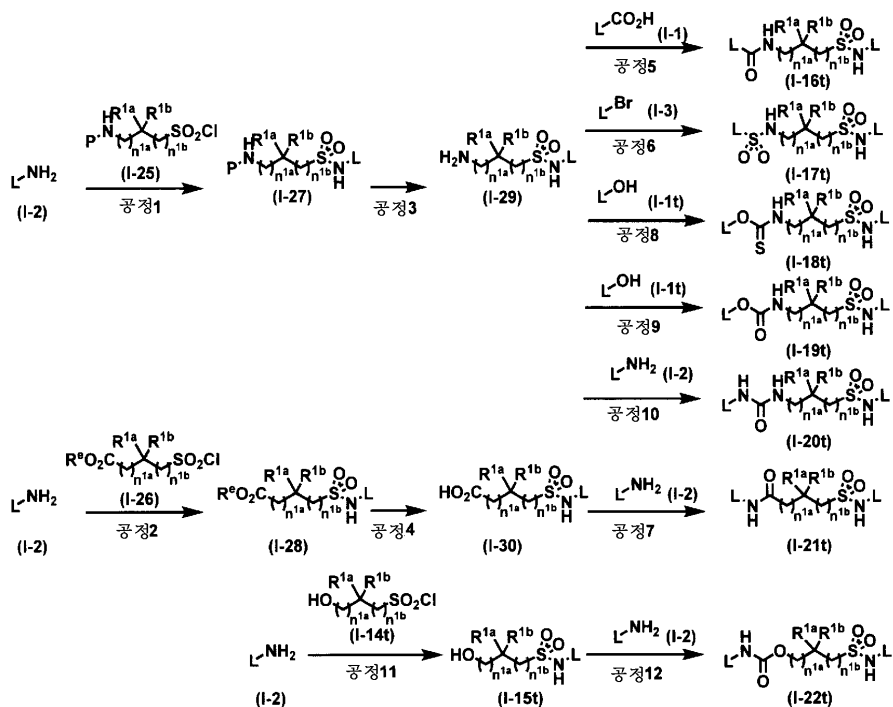
[1097] (공정 2)

[1098] 화합물 (I-20)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-16)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1099] 화합물 (I-16)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1100] (공정 3)

- [1101] 화합물 (I-21)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-17)을 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1102] 화합물 (I-17)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1103] (공정 4)
- [1104] 화합물 (I-22)는 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-15)를 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1105] (공정 5)
- [1106] 화합물 (I-23)은 화합물 (I-19), (I-20), (I-21), (I-22), (I-9t), (I-10t), (I-12t) 또는 (I-13t)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1107] (공정 6)
- [1108] 화합물 (I-24)는 화합물 (I-23) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1109] (공정 7)
- [1110] 화합물 (I-9t)는 화합물 (I-1t) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-15)를 사용하여, 제조법 5의 공정 8과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1111] (공정 8)
- [1112] 화합물 (I-10t)는 화합물 (I-1t) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-15)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1113] (공정 9)
- [1114] 화합물 (I-12t)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-11t)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1115] 화합물 (I-11t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.1, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1116] (공정 10)
- [1117] 화합물 (I-13t)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-15)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1118] [제조법 7]
- [1119] S가 식 (S1)인 화합물 (I) 중, X^{1b} 가 $-SO_2-NH-$ 이고, (i) X^{1a} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (I-16t), (ii) X^{1a} 가 $-SO_2-NH-$ 인 화합물 (I-17t), (iii) X^{1a} 가 $-O-C(=S)-NH-$ 인 화합물 (I-18t), (iv) X^{1a} 가 $-O-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (I-19t), (v) X^{1a} 가 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (I-20t), (vi) X^{1a} 가 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물 (I-21t) 및 (vii) X^{1a} 가 $-NH-C(=O)-O-$ 인 화합물 (I-22t)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1120]

[1121] (식 중, R^{1a} , R^{1b} , n^{1a} 및 n^{1b} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^c 는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1122] (공정 1)

[1123] 화합물 (I-27)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-25)를 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1124] 화합물 (I-25)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1125] (공정 2)

[1126] 화합물 (I-28)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-26)을 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1127] 화합물 (I-26)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1128] (공정 3)

[1129] 화합물 (I-29)는 화합물 (I-27)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1130] (공정 4)

[1131] 화합물 (I-30)은 화합물 (I-28)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1132] (공정 5)

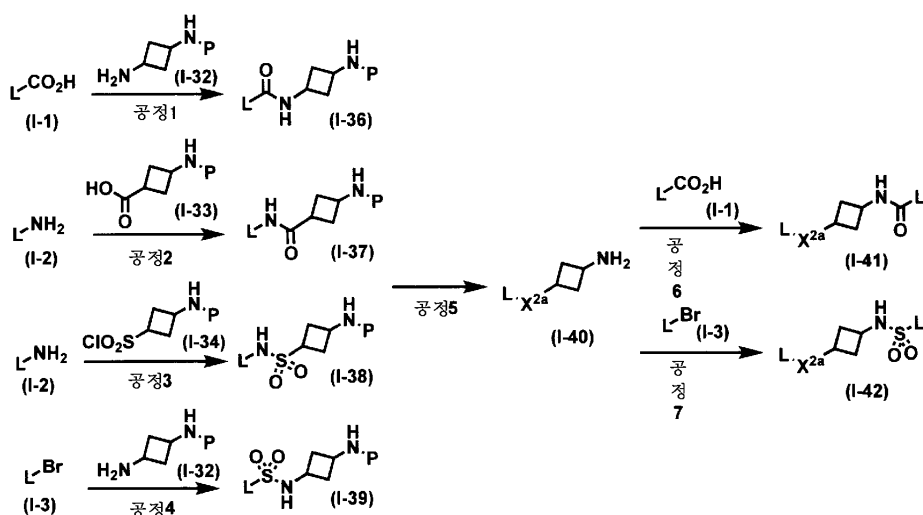
[1133] 화합물 (I-16t)는 화합물 (I-29) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1134] (공정 6)

[1135] 화합물 (I-17t)는 화합물 (I-29) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1136] (공정 7)

- [1137] 화합물 (I-21t)는 화합물 (I-30) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1138] (공정 8)
- [1139] 화합물 (I-18t)는 화합물 (I-29) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1t)를 사용하여, 제조법 5의 공정 8과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1140] (공정 9)
- [1141] 화합물 (I-19t)는 화합물 (I-29) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1t)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1142] (공정 10)
- [1143] 화합물 (I-20t)는 화합물 (I-29) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1144] (공정 11)
- [1145] 화합물 (I-15t)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-14t)를 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1146] 화합물 (I-14t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1147] (공정 12)
- [1148] 화합물 (I-22t)는 화합물 (I-15t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1149] [제조법 8]
- [1150] S가 식 (S2)인 화합물 (I) 중, Z^2 가 CH이며, (i) X^{2b} 가 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물 (I-41) 및 (ii) X^{2b} 가 $-NH-SO_2-$ 인 화합물 (I-42)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



- [1151]
- [1152] (식 중, X^{2a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)
- [1153] (공정 1)
- [1154] 화합물 (I-36)은 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-32)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1155] 화합물 (I-32)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시킴이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1156] (공정 2)

[1157] 화합물 (I-37)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-33)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1158] 화합물 (I-33)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시킴이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1159] (공정 3)

[1160] 화합물 (I-38)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-34)를 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1161] 화합물 (I-34)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1162] (공정 4)

[1163] 화합물 (I-39)는 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-32)를 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1164] (공정 5)

[1165] 화합물 (I-40)은 화합물 (I-36), (I-37), (I-38) 또는 (I-39)를 사용해서 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1166] (공정 6)

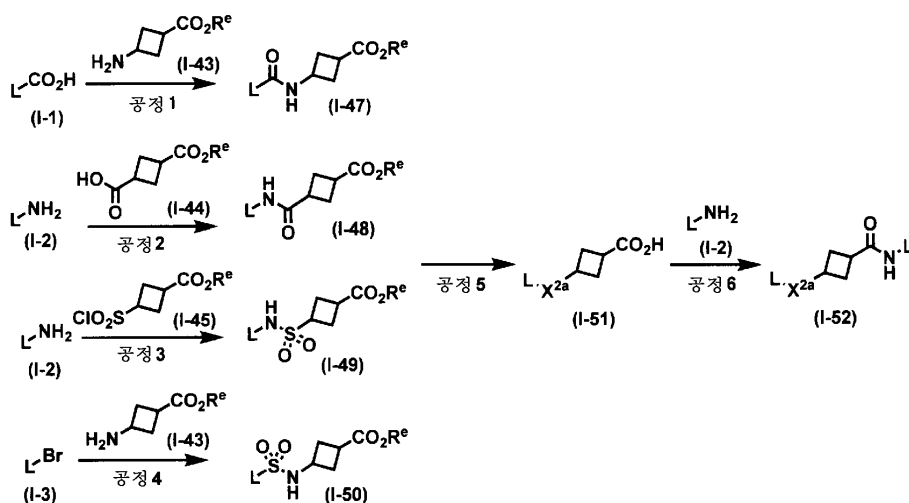
[1167] 화합물 (I-41)은 화합물 (I-40) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1168] (공정 7)

[1169] 화합물 (I-42)는 화합물 (I-40) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1170] [제조법 9]

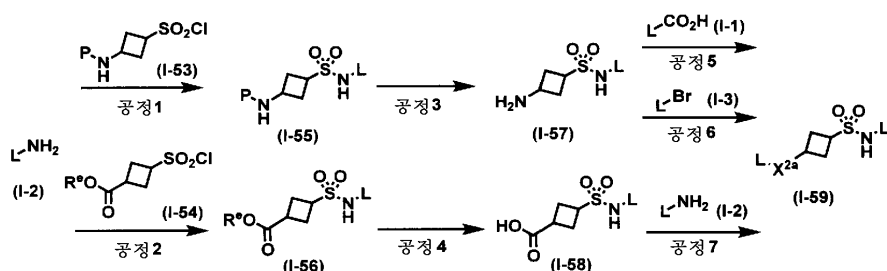
[1171] S가 식 (S2)인 화합물 (I) 중, Z^2 가 CH이고, X^{2b} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (I-52)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1172]

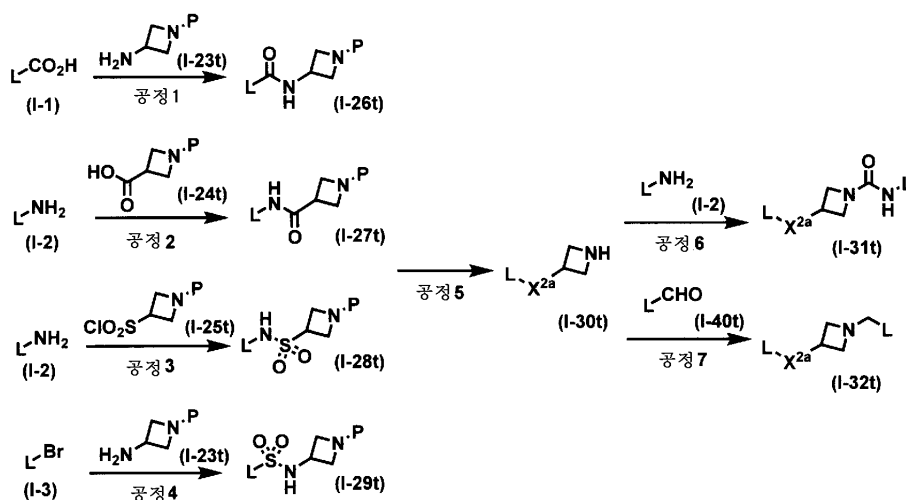
[1173] (식 중, X^{2a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타낸다)

- [1174] (공정 1)
- [1175] 화합물 (I-47)은 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-43)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1176] 화합물 (I-43)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1177] (공정 2)
- [1178] 화합물 (I-48)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-44)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1179] 화합물 (I-44)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1180] (공정 3)
- [1181] 화합물 (I-49)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-45)를 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1182] 화합물 (I-45)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1183] (공정 4)
- [1184] 화합물 (I-50)은 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-43)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1185] (공정 5)
- [1186] 화합물 (I-51)은 화합물 (I-47), (I-48), (I-49) 또는 (I-50)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1187] (공정 6)
- [1188] 화합물 (I-52)는 화합물 (I-51)과 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용해서 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1189] [제조법 10]
- [1190] S가 식 (S2)인 화합물 (I) 중, Z^2 가 CH이고, X^{2b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 화합물 (I-59)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



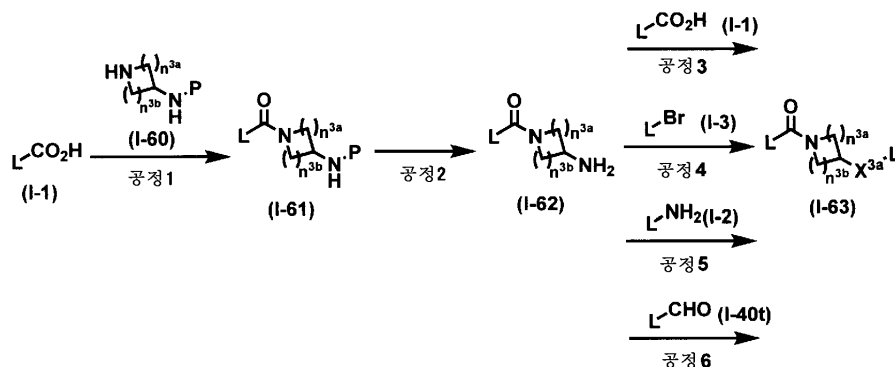
- [1191]
- [1192] (식 중, X^{2a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)
- [1193] (공정 1)
- [1194] 화합물 (I-55)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-53)을 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

- [1195] 화합물 (I-53)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1196] (공정 2)
- [1197] 화합물 (I-56)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-54)를 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1198] 화합물 (I-54)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1199] (공정 3)
- [1200] 화합물 (I-57)은 화합물 (I-55)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1201] (공정 4)
- [1202] 화합물 (I-58)은 화합물 (I-56)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1203] (공정 5)
- [1204] 화합물 (I-59) 중 X^{2a} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-57) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1205] (공정 6)
- [1206] 화합물 (I-59) 중 X^{2a} 가 $-SO_2-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-57) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1207] (공정 7)
- [1208] 화합물 (I-59) 중 X^{2a} 가 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물은 화합물 (I-58) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1209] [제조법 YS2]
- [1210] S가 식 (S2)인 화합물 (I) 중, Z^2 가 N이고, (i) X^{2b} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (I-31t) 및 (ii) X^{2b} 가 $-CH_2-$ 인 화합물 (I-32t)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



- [1211]
- [1212] (식 중, X^{2a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)
- [1213] (공정 1)

- [1214] 화합물 (I-26t)는 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-23t)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1215] 화합물 (I-23t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시킴가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1216] (공정 2)
- [1217] 화합물 (I-27t)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-24t)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1218] 화합물 (I-24t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시킴가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1219] (공정 3)
- [1220] 화합물 (I-28t)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-25t)를 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1221] 화합물 (I-25t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1222] (공정 4)
- [1223] 화합물 (I-29t)는 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-23t)를 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1224] (공정 5)
- [1225] 화합물 (I-30t)는 화합물 (I-26t), 화합물 (I-27t), 화합물 (I-28t) 또는 화합물 (I-29t)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1226] (공정 6)
- [1227] 화합물 (I-31t)는 화합물 (I-30t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1228] (공정 7)
- [1229] 화합물 (I-32t)는 화합물 (I-30t)와 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1230] 화합물 (I-40t)는 제조법 17의 공정 10에 의해 얻을 수 있다.
- [1231] [제조법 11]
- [1232] S가 식 (S3)인 화합물 (I) 중, Z^3 이 CH이고, X^{3a} 이 X^{3a} 인 화합물 (I-63)은 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



- [1233]
- [1234] (식 중, n^{3a} 및 n^{3b} 는 상기와 동일한 의미이고, L 은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, X^{3a} 는 $-NH-C(=O)-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-$

C(=O)-NH- 또는 -NHCH₂-을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1235] (공정 1)

[1236] 화합물 (I-61)은 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-60)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1237] 화합물 (I-60)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1238] (공정 2)

[1239] 화합물 (I-62)는 화합물 (I-61)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1240] (공정 3)

[1241] 화합물 (I-63) 중 X^{3a}가 -NH-C(=O)-인 화합물은 화합물 (I-62) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1242] (공정 4)

[1243] 화합물 (I-63) 중 X^{3a}가 -NH-SO₂-인 화합물은 화합물 (I-62) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1244] (공정 5)

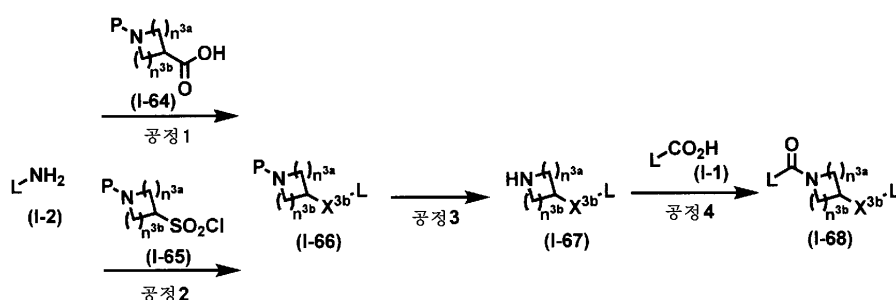
[1245] 화합물 (I-63) 중 X^{3a}가 -NH-C(=O)-NH-인 화합물은 화합물 (I-62) 및 1당량 내지 5당량의 화합물(I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1246] (공정 6)

[1247] 화합물 (I-63) 중 X^{3a}가 -NHCH₂-인 화합물은 화합물 (I-62) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1248] [제조법 12]

[1249] S가 식 (S3)인 화합물 (I) 중, Z³이 CH이고, X³이 X^{3b}인 화합물 (I-68)은 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1250]

[1251] (식 중, n^{3a} 및 n^{3b}는 상기와 동일한 의미이고, L은 L¹ 또는 L²를 나타내고, X^{3b}는 -C(=O)-NH- 또는 -SO₂-NH-를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1252] (공정 1)

[1253] 화합물 (I-66) 중 X^{3b}가 -C(=O)-NH-인 화합물은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-64)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1254] 화합물 (I-64)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1255] (공정 2)

[1256] 화합물 (I-66) 중 X^{3b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-65)를 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1257] 화합물 (I-65)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1258] (공정 3)

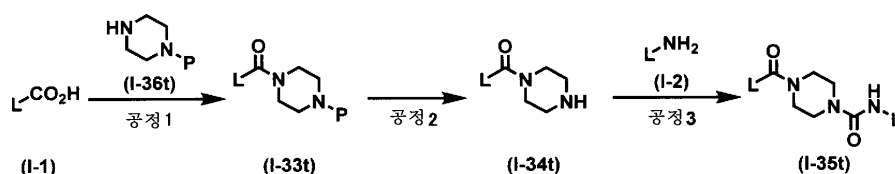
[1259] 화합물 (I-67)은 화합물 (I-66)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1260] (공정 4)

[1261] 화합물 (I-68)은 화합물 (I-67) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1262] [제조법 YS3]

[1263] S가 식 (S3)인 화합물 (I) 중, Z^3 이 N이고, X^3 이 $-C(=O)-NH-$ 이고, n^{3a} 및 n^{3b} 가 2인 화합물 (I-35t)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1264]

[1265] (식 중, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1266] (공정 1)

[1267] 화합물 (I-33t)는 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-36t)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1268] 화합물 (I-36t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1269] (공정 2)

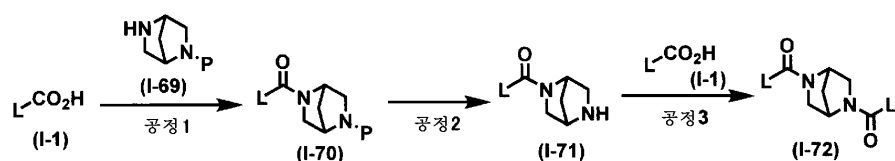
[1270] 화합물 (I-34t)는 화합물 (I-33t)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1271] (공정 3)

[1272] 화합물 (I-35t)는 화합물 (I-34t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1273] [제조법 13]

[1274] S가 식 (S4)인 화합물 (I)은 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1275]

[1276] (식 중, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1277] (공정 1)

[1278] 화합물 (I-70)은 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-69)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1279] 화합물 (I-69)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시킴이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1280] (공정 2)

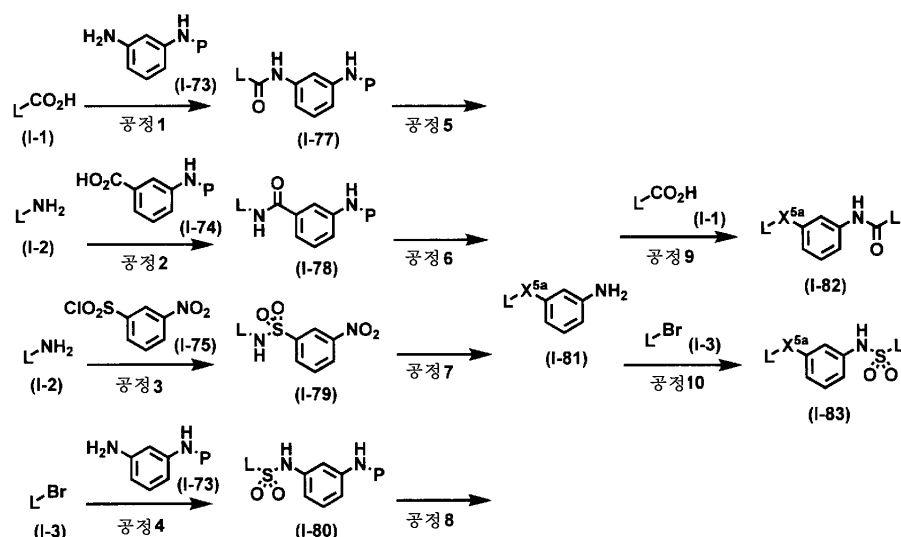
[1281] 화합물 (I-71)은 화합물 (I-70)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1282] (공정 3)

[1283] 화합물 (I-72)는 화합물 (I-71) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1284] [제조법 14]

[1285] S가 식 (S5)인 화합물 (I) 중, (i) X^{5b} 가 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물 (I-82) 및 (ii) X^{5b} 가 $-NH-SO_2-$ 인 화합물 (I-83)은 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1286]

[1287] (식 중, X^{5a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1288] (공정 1)

[1289] 화합물 (I-77)은 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-73)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1290] 화합물 (I-73)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시킴이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1291] (공정 2)

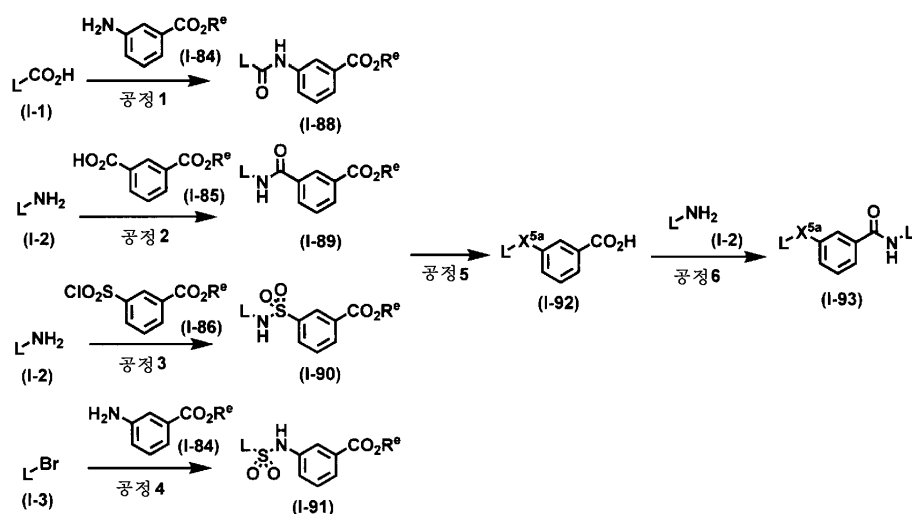
[1292] 화합물 (I-78)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-74)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1293] 화합물 (I-74)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시킴이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1294] (공정 3)

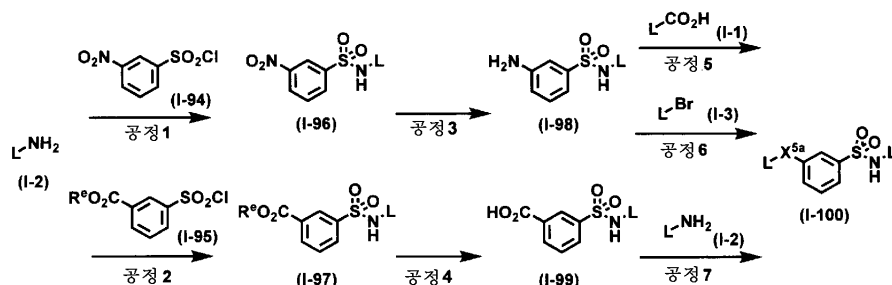
[1295] 화합물 (I-79)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-75)를 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

- [1296] 화합물 (I-75)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1297] (공정 4)
- [1298] 화합물 (I-80)은 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-73)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1299] (공정 5)
- [1300] 화합물 (I-81) 중 X^{5a} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물은, 화합물 (I-77)을 사용하여 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1301] (공정 6)
- [1302] 화합물 (I-81) 중 X^{5a} 가 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물은, 화합물 (I-78)을 사용하여 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1303] (공정 7)
- [1304] 화합물 (I-81) 중 X^{5a} 가 $-NH-SO_2-$ 인 화합물은, 화합물 (I-79)를 사용하여 제조법 1의 공정 8과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1305] (공정 8)
- [1306] 화합물 (I-81) 중 X^{5a} 가 $-SO_2-NH-$ 인 화합물은, 화합물 (I-80)을 사용하여 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1307] (공정 9)
- [1308] 화합물 (I-82)는 화합물 (I-81) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1309] (공정 10)
- [1310] 화합물 (I-83)은 화합물 (I-81) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1311] [제조법 15]
- [1312] S가 식 (S5)인 화합물 (I) 중, X^{5b} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (I-93)은 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1313]

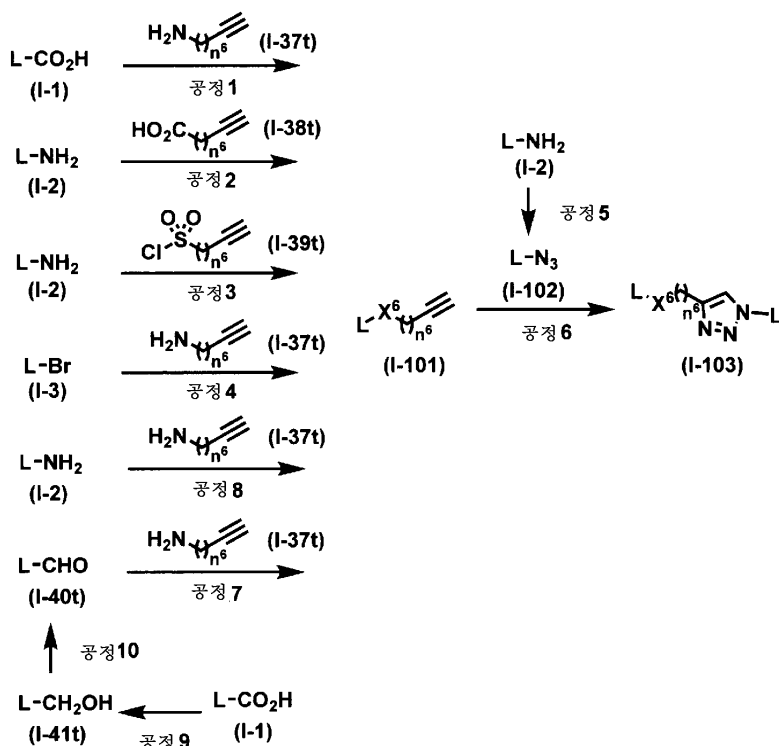
- [1314] (식 중, X^{5a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타낸다)
- [1315] (공정 1)
- [1316] 화합물 (I-88)은 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-84)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1317] 화합물 (I-84)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1318] (공정 2)
- [1319] 화합물 (I-89)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-85)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1320] 화합물 (I-85)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1321] (공정 3)
- [1322] 화합물 (I-90)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-86)을 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1323] 화합물 (I-86)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1324] (공정 4)
- [1325] 화합물 (I-91)은 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-84)를 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1326] (공정 5)
- [1327] 화합물 (I-92)는 화합물 (I-88), (I-89), (I-90) 또는 (I-91)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1328] (공정 6)
- [1329] 화합물 (I-93)은 화합물 (I-92) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1330] [제조법 16]
- [1331] S가 식 (S5)인 화합물 (I) 중, X^{5b} 가 $-SO_2-NH-$ 인 화합물 (I-100)은 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



- [1332]
- [1333] (식 중, X^{5a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타낸다)
- [1334] (공정 1)
- [1335] 화합물 (I-96)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-94)를 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

- [1336] 화합물 (I-94)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1337] (공정 2)
- [1338] 화합물 (I-97)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-95)를 사용하여, 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1339] 화합물 (I-95)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1340] (공정 3)
- [1341] 화합물 (I-98)은 화합물 (I-96)을 사용하여, 제조법 1의 공정 8과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1342] (공정 4)
- [1343] 화합물 (I-99)는 화합물 (I-97)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1344] (공정 5)
- [1345] 화합물 (I-100) 중 X^{5a} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물은, 화합물 (I-98) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1346] (공정 6)
- [1347] 화합물 (I-100) 중 X^{5a} 가 $-SO_2-NH-$ 인 화합물은, 화합물 (I-98) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1348] (공정 7)
- [1349] 화합물 (I-100) 중 X^{5a} 가 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물은, 화합물 (I-99) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1350] [제조법 17]

[1351] S가 식 (S6)인 화합물 (I) 중 Ar^6 이 트리아졸인 화합물 (I-103)은 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1352]

[1353] (식 중, X^6 및 n^6 은 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타낸다)

[1354] (공정 1)

[1355] 화합물 (I-101) 중 X^6 이 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-37t)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1356] 화합물 (I-37t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1357] (공정 2)

[1358] 화합물 (I-101) 중 X^6 이 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-38t)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1359] 화합물 (I-38t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1360] (공정 3)

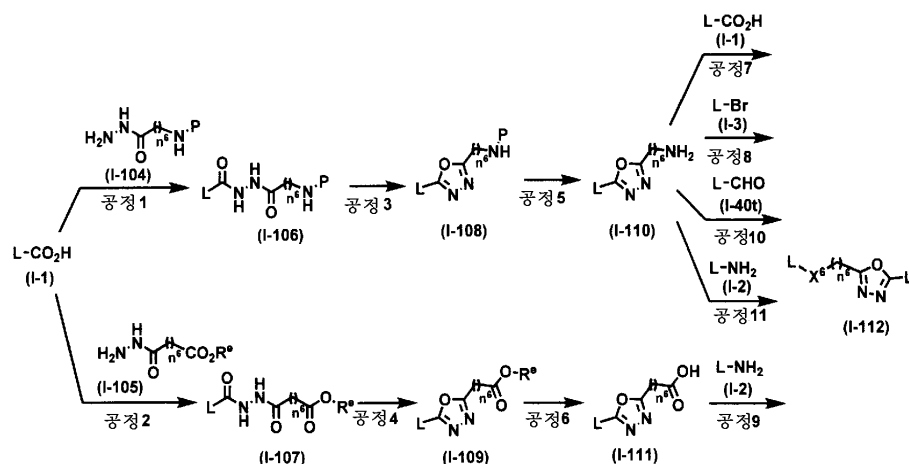
[1361] 화합물 (I-101) 중 X^6 이 $-NH-SO_2-$ 인 화합물은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-39t)를 사용하여 제조법 5의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1362] 화합물 (I-39t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571(1963) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1363] (공정 4)

[1364] 화합물 (I-101) 중 X^6 이 $-SO_2-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-37t)를 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

- [1365] (공정 5)
- [1366] 화합물 (I-102)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 아지드화제를, 필요에 따라 1당량 내지 5당량의 첨가제 존재 하, 용매 중, 실온과 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1367] 아지드화제로서는, 예를 들어 2-아지드-1,3-디메틸이미다졸리늄헥사플루오로포스페이트(ADMP) 등을 들 수 있다.
- [1368] 첨가제로서는, 예를 들어 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 트리에틸아민 등을 들 수 있다.
- [1369] 용매로서는, 예를 들어 디클로로메탄, 아세토니트릴, THF 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [1370] (공정 6)
- [1371] 화합물 (I-103)은 화합물 (I-101) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-102)를, 0.001당량 내지 2당량의 구리 촉매 및 0.001당량 내지 2당량의 L-아스코르브산나트륨의 존재 하, 용매 중, 실온과 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1372] 구리 촉매로서는, 예를 들어 황산구리 5수화물 등을 들 수 있다.
- [1373] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴, 물, 1,4-디옥산, s-부탄올 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [1374] (공정 7)
- [1375] 화합물 (I-101) 중 X^6 이 $-CH_2-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-40t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-37t)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1376] (공정 8)
- [1377] 화합물 (I-101) 중 X^6 이 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-37t)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1378] (공정 9)
- [1379] 화합물 (I-41t)는 화합물 (I-1)을 1당량 내지 10당량의 환원제 존재 하, 용매 중, $-78^{\circ}C$ 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1380] 환원제로서는, 예를 들어 수소화알루미늄리튬, 수소화다이소부틸알루미늄, 수소화비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 나트륨, 보란디메틸술피드 착체, 수소화붕소리튬, 수소화붕소나트륨 등을 들 수 있다.
- [1381] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 아세토니트릴, 디에틸에테르, THF, DME, 1,4-디옥산, DMF, DMA, NMP 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.
- [1382] (공정 10)
- [1383] 화합물 (I-40t)는 화합물 (I-41t)를 1당량 내지 10당량의 산화제 존재 하, 용매 중, $-20^{\circ}C$ 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1384] 산화제로서는, 예를 들어 이산화망간, DMP, 삼산화황-피리딘, DMSO/염화옥살릴 등을 들 수 있다.
- [1385] 용매로서는, 예를 들어 디클로로메탄, THF, DME, 1,4-디옥산, DMF, DMA, NMP, DMSO 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.
- [1386] [제조법 18]
- [1387] S가 식 (S6)인 화합물 (I) 중 Ar^6 이 1,3,4-옥사디아졸디일인 화합물 (I-112)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1388]

[1389] (식 중, X⁶ 및 n⁶은 상기와 동일한 의미이고, L은 L¹ 또는 L²를 나타내고, R^e는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1390] (공정 1)

[1391] 화합물 (I-106)은 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-104)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1392] 화합물 (I-104)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.406, 마루젠 가부시카이가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1393] (공정 2)

[1394] 화합물 (I-107)은 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-105)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1395] 화합물 (I-105)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.406, 마루젠 가부시카이가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1396] (공정 3)

[1397] 화합물 (I-108)은 화합물 (I-106)을 사용하여, 1당량 내지 5당량의 트리페닐포스핀, 1당량 내지 5당량의 사염화 탄소 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, 실온과 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분 간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1398] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, DBU, 피리딘 등을 들 수 있다.

[1399] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, DMF, DMA, NMP, THF, 아세토니트릴, 1,4-디옥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1400] (공정 4)

[1401] 화합물 (I-109)는 화합물 (I-107)을 사용하여, 제조법 18의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1402] (공정 5)

[1403] 화합물 (I-110)은 화합물 (I-108)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1404] (공정 6)

[1405] 화합물 (I-111)은 화합물 (I-109)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1406] (공정 7)

[1407] 화합물 (I-112) 중 X⁶이 -C(=O)-NH-인 화합물은 화합물 (I-110) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1408] (공정 8)

[1409] 화합물 (I-112) 중 X^6 이 $-SO_2-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-110) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1410] (공정 9)

[1411] 화합물 (I-112) 중 X^6 이 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물은 화합물 (I-111) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1412] (공정 10)

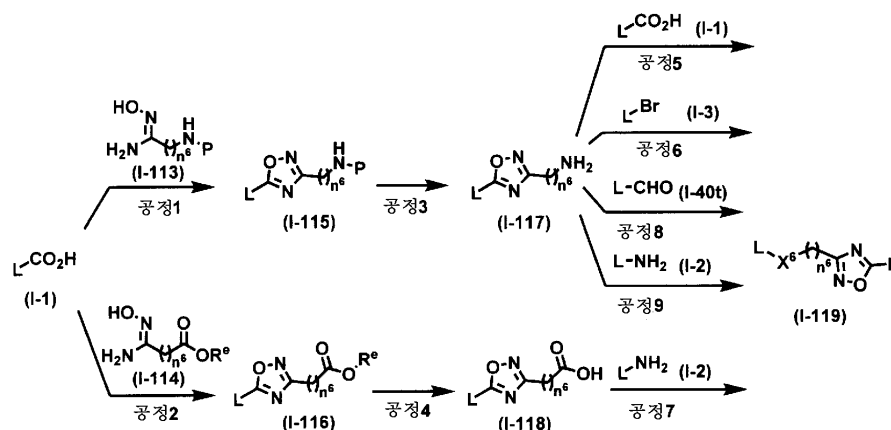
[1413] 화합물 (I-112) 중 X^6 이 $-CH_2-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-110) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1414] (공정 11)

[1415] 화합물 (I-112) 중 X^6 이 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-110) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1416] [제조법 19]

[1417] S가 식 (S6)인 화합물 (I) 중 Ar^6 이 1,2,4-옥사디아졸디일인 화합물 (I-119)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1418]

[1419] (식 중, X^6 및 n^6 은 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1420] (공정 1)

[1421] 화합물 (I-115)는 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-113)을, 1당량 내지 대과잉량의 촉합제 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, 60℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

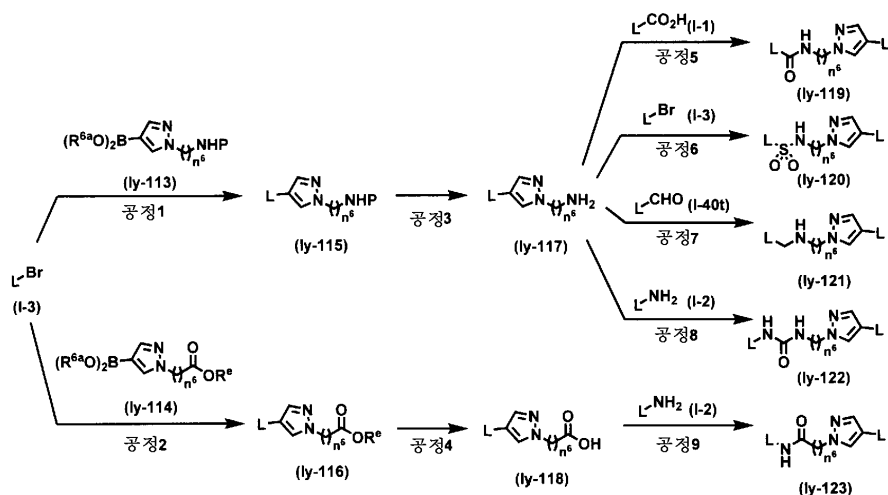
[1422] 촉합제로서는, 예를 들어 DCC, EDC, HATU, COMU 등을 들 수 있다.

[1423] 염기로서는, 예를 들어 tri에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.

[1424] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1425] 화합물 (I-113)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Chemical Reviews, Volume 62, Issue 2, p.155(1962) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

- [1426] (공정 2)
- [1427] 화합물 (I-116)은 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-114)를 사용하여, 제조법 19의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1428] 화합물 (I-114)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Chemical Reviews, Volume 62, Issue 2, p.155(1962) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1429] (공정 3)
- [1430] 화합물 (I-117)은 화합물 (I-115)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1431] (공정 4)
- [1432] 화합물 (I-118)은 화합물 (I-116)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1433] (공정 5)
- [1434] 화합물 (I-119) 중 X^6 이 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-117) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1435] (공정 6)
- [1436] 화합물 (I-119) 중 X^6 이 $-SO_2-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-117) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1437] (공정 7)
- [1438] 화합물 (I-119) 중 X^6 이 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물은 화합물 (I-118) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1439] (공정 8)
- [1440] 화합물 (I-119) 중 X^6 이 $-CH_2-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-117) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1441] (공정 9)
- [1442] 화합물 (I-119) 중 X^6 이 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 화합물은 화합물 (I-117) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1443] [제조법 YS6-1]
- [1444] S가 식 (S6)인 화합물 (I) 중, Ar^6 이 피라졸디일이고, (i) X^6 이 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (Iy-119), (ii) X^6 이 $-SO_2-NH-$ 인 화합물 (Iy-120), (iii) X^6 이 $-CH_2-NH-$ 인 화합물 (Iy-121), (iv) X^6 이 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (Iy-122) 및 (v) X^6 이 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물 (Iy-123)은 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1445]

[1446] (식 중, n^6 은 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타내고, R^{6a} 는 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1447] (공정 1)

[1448] 화합물 (Iy-115)는 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-113)을 사용하여, 제조법 3의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1449] 화합물 (Iy-113)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.95, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1450] (공정 2)

[1451] 화합물 (Iy-116)은 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-114)를 사용하여, 제조법 3의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1452] 화합물 (Iy-114)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.95, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1453] (공정 3)

[1454] 화합물 (Iy-117)은 화합물 (Iy-115)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1455] (공정 4)

[1456] 화합물 (Iy-118)은 화합물 (Iy-116)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1457] (공정 5)

[1458] 화합물 (Iy-119)는 화합물 (Iy-117) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1459] (공정 6)

[1460] 화합물 (Iy-120)은 화합물 (Iy-117) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

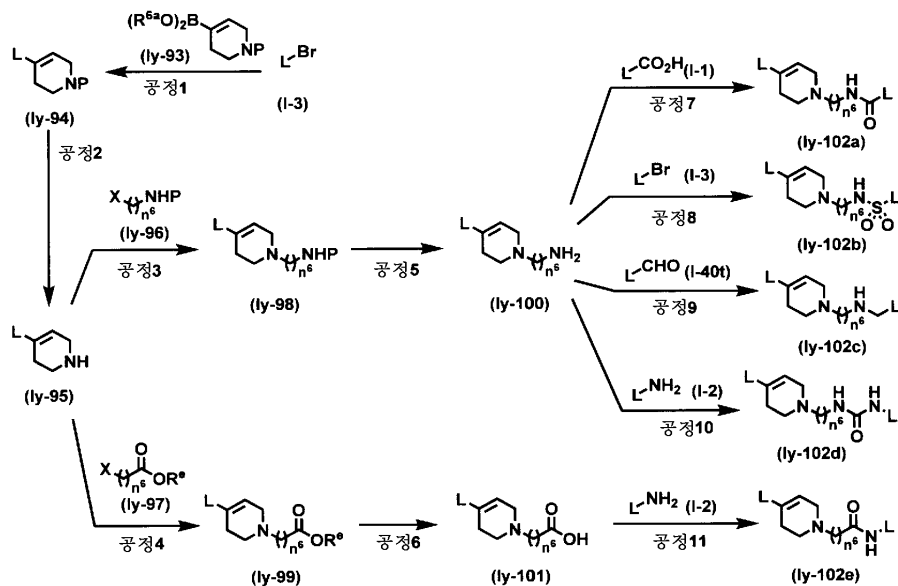
[1461] (공정 7)

[1462] 화합물 (Iy-121)은 화합물 (Iy-117) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1463] (공정 8)

[1464] 화합물 (Iy-122)는 화합물 (Iy-117) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

- [1465] (공정 9)
- [1466] 화합물 (Iy-123)은 화합물 (Iy-118) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1467] [제조법 YS6-2]
- [1468] S가 식 (S6)인 화합물 (I) 중, Ar⁶이 테트라히드로피리딘디일이고, (i) X⁶이 -C(=O)-NH-인 화합물 (Iy-102a), (ii) X⁶이 -SO₂-NH-인 화합물 (Iy-102b), (iii) X⁶이 -CH₂-NH-인 화합물 (Iy-102c), (iv) X⁶이 -NH-C(=O)-NH-인 화합물 (Iy-102d) 및 (v) X⁶이 -NH-C(=O)-인 화합물 (Iy-102e)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



- [1469]
- [1470] (식 중, n⁶은 상기와 동일한 의미이고, L은 L¹ 또는 L²를 나타내고, R^c는 저급 알킬을 나타내고, R^{6a}는 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고, X는 할로젠을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)
- [1471] (공정 1)
- [1472] 화합물 (Iy-94)는 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-93)을 사용하여, 제조법 3의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1473] 화합물 (Iy-93)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.95, 마루젠 가부시카이가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1474] (공정 2)
- [1475] 화합물 (Iy-95)는 화합물 (Iy-94)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1476] (공정 3)
- [1477] 화합물 (Iy-98)은 화합물 (Iy-95) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-96)을 사용하여, 제조법 1-2의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1478] 화합물 (Iy-96)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시카이가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1479] (공정 4)
- [1480] 화합물 (Iy-99)는 화합물 (Iy-95) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-97)을 사용하여, 제조법 1-2의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1481] 화합물 (Iy-97)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권,

p.374, 마루젠 가부시키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1482] (공정 5)

[1483] 화합물 (Iy-100)은 화합물 (Iy-98)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1484] (공정 6)

[1485] 화합물 (Iy-101)은 화합물 (Iy-99)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1486] (공정 7)

[1487] 화합물 (Iy-102a)는 화합물 (Iy-100) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1488] (공정 8)

[1489] 화합물 (Iy-102b)는 화합물 (Iy-100) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1490] (공정 9)

[1491] 화합물 (Iy-102c)는 화합물 (Iy-100) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1492] (공정 10)

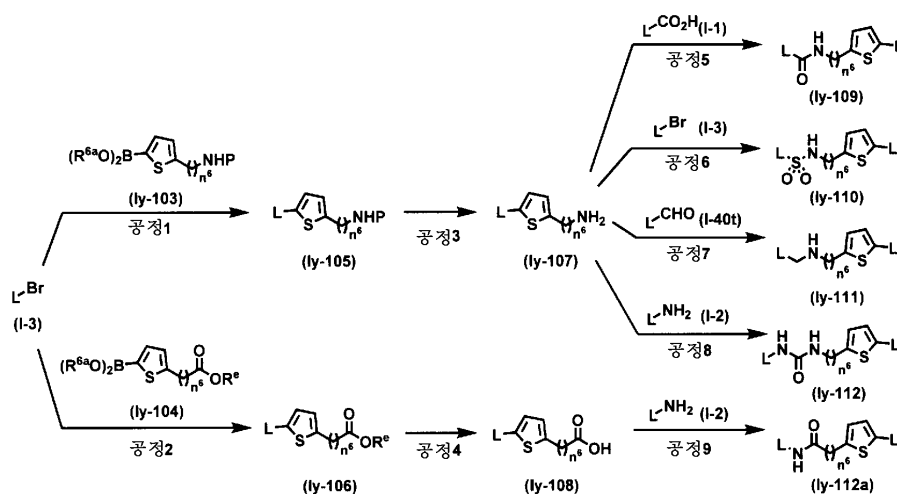
[1493] 화합물 (Iy-102d)는 화합물 (Iy-100) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1494] (공정 11)

[1495] 화합물 (Iy-102e)는 화합물 (Iy-101) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1496] [제조법 YS6-3]

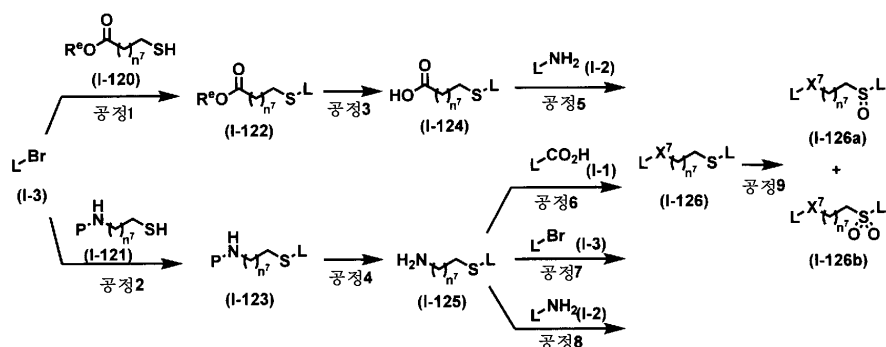
[1497] S가 식 (S6)인 화합물 (I) 중, Ar^6 이 티오펜디일이고, (i) X^6 이 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (Iy-109), (ii) X^6 이 $-SO_2-NH-$ 인 화합물 (Iy-110), (iii) X^6 이 $-CH_2-NH-$ 인 화합물 (Iy-111), (iv) X^6 이 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (Iy-112) 및 (v) X^6 이 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물 (Iy-112a)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1498]

[1499] (식 중, n^6 은 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타내고, R^{6a} 는 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

- [1500] (공정 1)
- [1501] 화합물 (Iy-105)는 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-103)을 사용하여, 제조법 3의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1502] 화합물 (Iy-103)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.95, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1503] (공정 2)
- [1504] 화합물 (Iy-106)은 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-104)를 사용하여, 제조법 3의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1505] 화합물 (Iy-104)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.95, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1506] (공정 3)
- [1507] 화합물 (Iy-107)은 화합물 (Iy-105)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1508] (공정 4)
- [1509] 화합물 (Iy-108)은 화합물 (Iy-106)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1510] (공정 5)
- [1511] 화합물 (Iy-109)는 화합물 (Iy-107) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1512] (공정 6)
- [1513] 화합물 (Iy-110)은 화합물 (Iy-107) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1514] (공정 7)
- [1515] 화합물 (Iy-111)은 화합물 (Iy-107) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1516] (공정 8)
- [1517] 화합물 (Iy-112)는 화합물 (Iy-107) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1518] (공정 9)
- [1519] 화합물 (Iy-112a)는 화합물 (Iy-108) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1520] [제조법 20]
- [1521] 화합물 (I) 중 S가 식 (S7)인 화합물 (I-126), 화합물 (I-126a) 및 화합물 (I-126b)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1522]

[1523] (식 중, X^7 및 n^7 은 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1524] (공정 1)

[1525] 화합물 (I-122)는 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-120)을, 0.001당량 내지 3당량의 팔라듐 촉매, 0.001당량 내지 3당량의 인 배위자 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, 실온과 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1526] 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 $Pd_2(dba)_3$ 등을 들 수 있다.

[1527] 인 배위자로서는, 예를 들어 크산트포스 등을 들 수 있다.

[1528] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 칼륨tert-부톡시드, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등을 들 수 있다.

[1529] 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴, 1,4-디옥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1530] 화합물 (I-120)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.3, p.363(1955) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1531] (공정 2)

[1532] 화합물 (I-123)은 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-121)을 사용하여, 제조법 20의 공정 1과 마찬가지로 하여 얻을 수 있다.

[1533] 화합물 (I-121)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, Organic Syntheses, Coll. Vol.3, p.363(1955) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 제조할 수 있다.

[1534] (공정 3)

[1535] 화합물 (I-124)는 화합물 (I-122)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1536] (공정 4)

[1537] 화합물 (I-125)는 화합물 (I-123)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1538] (공정 5)

[1539] 화합물 (I-126) 중 X^7 이 -NH-C(=O)-인 화합물은 화합물 (I-124) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1540] (공정 6)

[1541] 화합물 (I-126) 중 X^7 이 -C(=O)-NH-인 화합물은 화합물 (I-125) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1542] (공정 7)

[1543] 화합물 (I-126) 중 X^7 이 $-\text{SO}_2\text{-NH-}$ 인 화합물은 화합물 (I-125) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1544] (공정 8)

[1545] 화합물 (I-126) 중 X^7 이 $-\text{NH-C(=O)-NH-}$ 인 화합물은 화합물 (I-125) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1546] (공정 9)

[1547] 화합물 (I-126a) 및 (I-126b)는 화합물 (I-126)을 1당량 내지 10당량의 산화제 존재 하, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

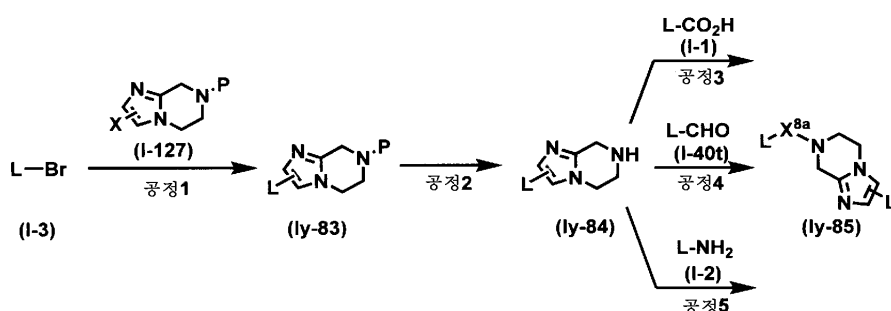
[1548] 산화제로서는, 예를 들어 메타클로로과벤조산(m-CPBA), 과산화벤조일, 과아세트산, 과산화수소수, 과요오드산나트륨 등을 들 수 있다.

[1549] 용매로서는, 예를 들어 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.

[1550] 또한, 화합물 (I-126a) 및 (I-126b)는 예를 들어 산화제의 당량수, 온도 등의 반응 조건 등을 조절함으로써 한 쪽이 선택적으로 얻어지는 경우도, 그들이 혼합물로서 얻어지는 경우도 있다.

[1551] [제조법 YS-8-1]

[1552] S가 식 (S8)인 화합물 (I) 중 X^{8b} 가 결합인 화합물 (Iy-85)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1553]

[1554] (식 중, X^{8a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, X는 할로젠을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1555] (공정 1)

[1556] 화합물 (Iy-83)은, (i) 화합물 (I-3)을 1당량 내지 5당량의 비스(피나콜라토)디보론, 0.001당량 내지 3당량의 팔라듐 촉매, 필요에 따라 0.001당량 내지 3당량의 인 배위자 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, 실온과 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시키고, 이어서 (ii) 얻어진 화합물을 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-127), 0.001당량 내지 3당량의 팔라듐 촉매, 필요에 따라 0.001당량 내지 3당량의 인 배위자 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, 실온과 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

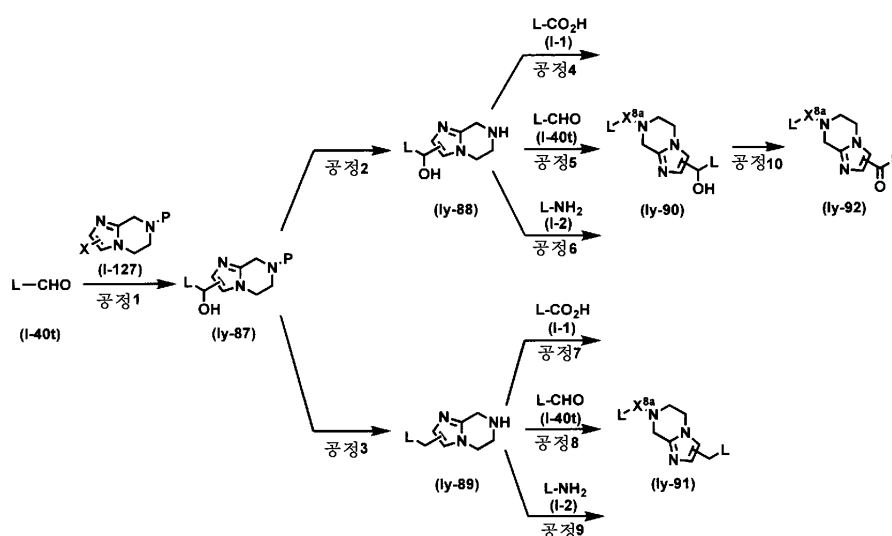
[1557] (i)에서 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 Pd(dppf)Cl_2 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 등을 들 수 있다.

[1558] (i)에서 사용하는 인 배위자로서는, 예를 들어 트리스클로헥실포스핀 등을 들 수 있다.

[1559] (i)에서 사용하는 염기로서는, 예를 들어 아세트산칼륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 인산칼륨 등을 들 수 있다.

[1560] (i)에서 사용하는 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 물 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

- [1561] (ii)에서 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 Pd(dppf)Cl_2 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 등을 들 수 있다.
- [1562] (ii)에서 사용하는 인 배위자로서는, 예를 들어 트리페닐포스핀, 트리스클로헥실포스핀 등을 들 수 있다.
- [1563] (ii)에서 사용하는 염기로서는, 예를 들어 아세트산칼륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 인산칼륨 등을 들 수 있다.
- [1564] (ii)에서 사용하는 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 물 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [1565] 화합물 (I-127)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.341, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1566] (공정 2)
- [1567] 화합물 (Iy-84)는 화합물 (Iy-83)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1568] (공정 3)
- [1569] 화합물 (Iy-85) 중 X^{8a} 가 $-\text{C}(=\text{O})-$ 인 화합물은 화합물 (Iy-84) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1570] (공정 4)
- [1571] 화합물 (Iy-85) 중 X^{8a} 가 $-\text{CH}_2-$ 인 화합물은 화합물 (Iy-84) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1572] (공정 5)
- [1573] 화합물 (Iy-85) 중 X^{8a} 가 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 인 화합물은 화합물 (Iy-84) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1574] [제조법 YS-8-2]
- [1575] S가 식 (S8)인 화합물 (I) 중, (i) X^{8b} 가 $-\text{C}(=\text{O})-$ 인 화합물 (Iy-92), (ii) X^{8b} 가 $-\text{CH}_2-$ 인 화합물 (Iy-91) 및 (iii) X^{8b} 가 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 인 화합물 (Iy-90)은 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



- [1576]
- [1577] (식 중, X^{8a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, X는 할로젠을 나타내고, P는 Boc, Cbz 등의 아민의 보호기를 나타낸다)
- [1578] (공정 1)

- [1579] 화합물 (Iy-87)은, 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-127) 및 1당량 내지 10당량의 유기 금속 시약을, 용매 중, -78°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서 5분간 내지 24시간 반응시킨 후, 반응 혼합물에 화합물 (I-40t)를 첨가하고, -78°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1580] 유기 금속 시약으로서는, 예를 들어 n-부틸리튬, s-부틸리튬, t-부틸리튬, 이소프로필마그네슘클로라이드-염화리튬 등을 들 수 있다. 이들 유기 금속 시약은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.7(Li), p.59(Mg), 마루젠 가부시키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1581] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 디에틸에테르, THF, DME, 1,4-디옥산, 헥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.
- [1582] (공정 2)
- [1583] 화합물 (Iy-88)은 화합물 (Iy-87)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1584] (공정 3)
- [1585] 화합물 (Iy-89)는 화합물 (Iy-87)에 있어서의 P가 예를 들어 Boc인 경우, 화합물 (Iy-87)을 1당량 내지 대과잉량의 산 및 1당량 내지 대과잉량의 환원제 존재 하, 무용매로 또는 용매 중, 실온과 150°C 사이의 온도에서 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1586] 산으로서는, 예를 들어 염산, 황산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술포산, 메탄술포산, 사염화티타늄, 3불화붕소 등을 들 수 있다.
- [1587] 환원제로서는, 예를 들어 트리에틸실란, 디에틸실란, 트리페닐실란 등을 들 수 있다.
- [1588] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 디클로로메탄, THF, DME, 1,4-디옥산, 디클로로에탄 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.
- [1589] 또한, 화합물 (Iy-89)는 화합물 (Iy-87)에 있어서의 P가 예를 들어 Cbz인 경우, 화합물 (Iy-87)을 0.001당량 내지 0.5당량의 팔라듐 촉매 및 1당량 내지 대과잉량의 산 존재 하, 수소 분위기 하에서, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1590] 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 팔라듐탄소, 수산화팔라듐 등을 들 수 있다.
- [1591] 산으로서는, 예를 들어 염산, 황산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술포산, 메탄술포산 등을 들 수 있다.
- [1592] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세트산에틸, THF, 1,4-디옥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.
- [1593] (공정 4)
- [1594] 화합물 (Iy-90) 중 X^{8a} 가 $-\text{C}(=\text{O})-$ 인 화합물은, 화합물 (Iy-88) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1595] (공정 5)
- [1596] 화합물 (Iy-90) 중 X^{8a} 가 $-\text{CH}_2-$ 인 화합물은, 화합물 (Iy-88) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1597] (공정 6)
- [1598] 화합물 (Iy-90) 중 X^{8a} 가 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 인 화합물은, 화합물 (Iy-88) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1599] (공정 7)
- [1600] 화합물 (Iy-91) 중 X^{8a} 가 $-\text{C}(=\text{O})-$ 인 화합물은, 화합물 (Iy-89) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여

제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1601] (공정 8)

[1602] 화합물 (Iy-91) 중 X^{8a} 가 $-CH_2-$ 인 화합물은, 화합물 (Iy-89) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1603] (공정 9)

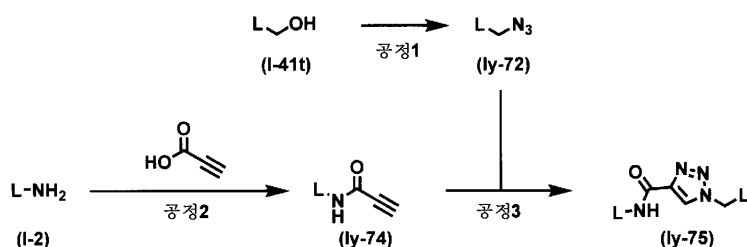
[1604] 화합물 (Iy-91) 중 X^{8a} 가 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물은, 화합물 (Iy-89) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1605] (공정 10)

[1606] 화합물 (Iy-92)는 화합물 (Iy-90)을 사용하여, 제조법 Y6의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1607] [제조법 YS9-1]

[1608] S가 식 (S9)인 화합물 (I) 중 Ar^9 가 트리아졸디일이고, Z^9 가 $-CH_2-$ 인 화합물 (Iy-75)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1609]

[1610] (식 중, L은 L^1 또는 L^2 를 나타낸다)

[1611] (공정 1)

[1612] 화합물 (Iy-72)는 화합물 (I-41t)를 1당량 내지 10당량의 디페닐인산아지드 및 대과잉량의 염기 존재 하, 용매 중, 실온과 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1613] 염기로서는, 예를 들어 칼륨tert-부톡시드, 탄산칼륨, 수산화나트륨, DBU, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.

[1614] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 디클로로에탄, THF, 1,4-디옥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1615] (공정 2)

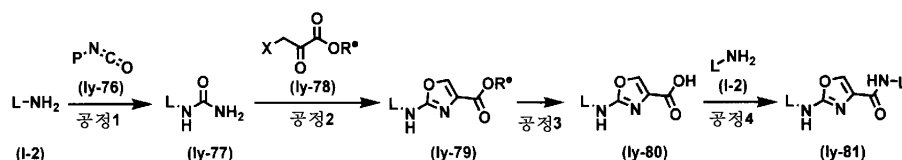
[1616] 화합물 (Iy-74)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 10당량의 프로피올산을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1617] (공정 3)

[1618] 화합물 (Iy-75)는 화합물 (Iy-74) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-72)를 사용하여, 제조법 17의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1619] [제조법 YS9-2]

[1620] S가 식 (S9)인 화합물 (I) 중 Ar^9 가 옥사졸디일이고, Z^9 가 $-NH-$ 인 화합물 (Iy-81)은 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1621]

[1622] (식 중, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, X는 할로젠을 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타내고, P는 트리메틸실릴, $-C(=O)-CCl_3$ 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1623] (공정 1)

[1624] 화합물 (Iy-77)은 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (Iy-76)을, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1625] 화합물 (Iy-76)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제4판, 20권, p.473, 마루젠 가부시기가이샤(2001년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1626] 용매로서는, 예를 들어 디클로로메탄, 톨루엔, 아세토니트릴, THF, 1,4-디옥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.

[1627] (공정 2)

[1628] 화합물 (Iy-79)는 화합물 (Iy-77) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (Iy-78)을, 용매 중, -20°C 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1629] 화합물 (Iy-78)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 15권, p.153, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1630] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 아세토니트릴, 에탄올, 1,4-디옥산, DMF, DMA, NMP 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.

[1631] (공정 3)

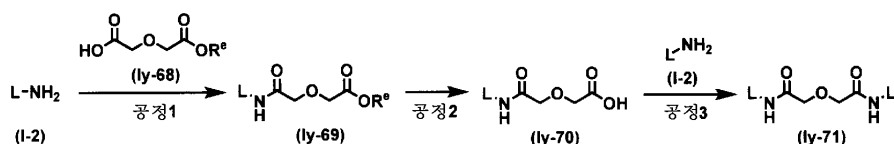
[1632] 화합물 (Iy-80)은 화합물 (Iy-79)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1633] (공정 4)

[1634] 화합물 (Iy-81)은 화합물 (Iy-80) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1635] [제조법 YS10-1]

[1636] S가 식 (S10)인 화합물 (I) 중 Z^{10} 이 -O-인 화합물 (Iy-71)은, 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1637]

[1638] (식 중, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타낸다)

[1639] (공정 1)

[1640] 화합물 (Iy-69)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-68)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1641] 화합물 (Iy-68)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1642] (공정 2)

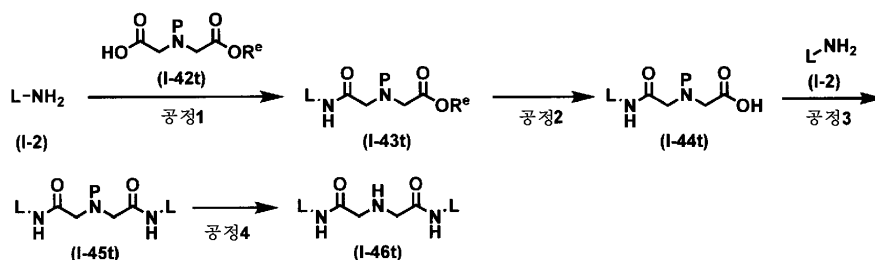
[1643] 화합물 (Iy-70)은 화합물 (Iy-69)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1644] (공정 3)

[1645] 화합물 (Iy-71)은 화합물 (Iy-70) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1646] [제조법 YS10-2]

[1647] S가 식 (S10)인 화합물 (I) 중 Z^{10} 이 -NH-인 화합물 (I-46t)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1648]

[1649] (식 중, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB, Fmoc 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1650] (공정 1)

[1651] 화합물 (I-43t)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-42t)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1652] 화합물 (I-42t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시킴이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1653] (공정 2)

[1654] 화합물 (I-44t)는 화합물 (I-43t)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1655] (공정 3)

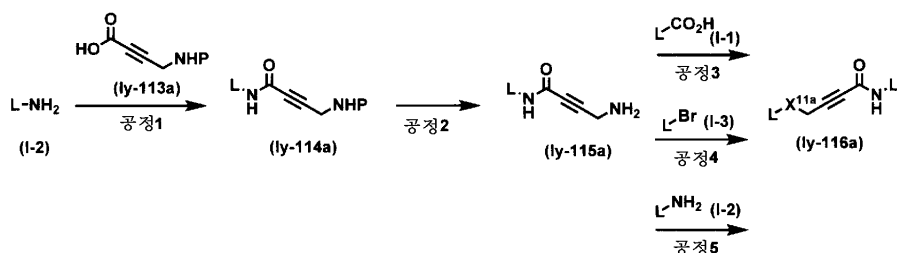
[1656] 화합물 (I-45t)는 화합물 (I-44t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1657] (공정 4)

[1658] 화합물 (I-46t)는 화합물 (I-45t)에 있어서의 P가 예를 들어 Boc, Cbz, PMB인 경우, 화합물 (I-45t)를 사용하여 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있고, 화합물 (I-45t)에 있어서의 P가 예를 들어 Fmoc인 경우, 화합물 (I-45t)를 사용하여, 제조법 2의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

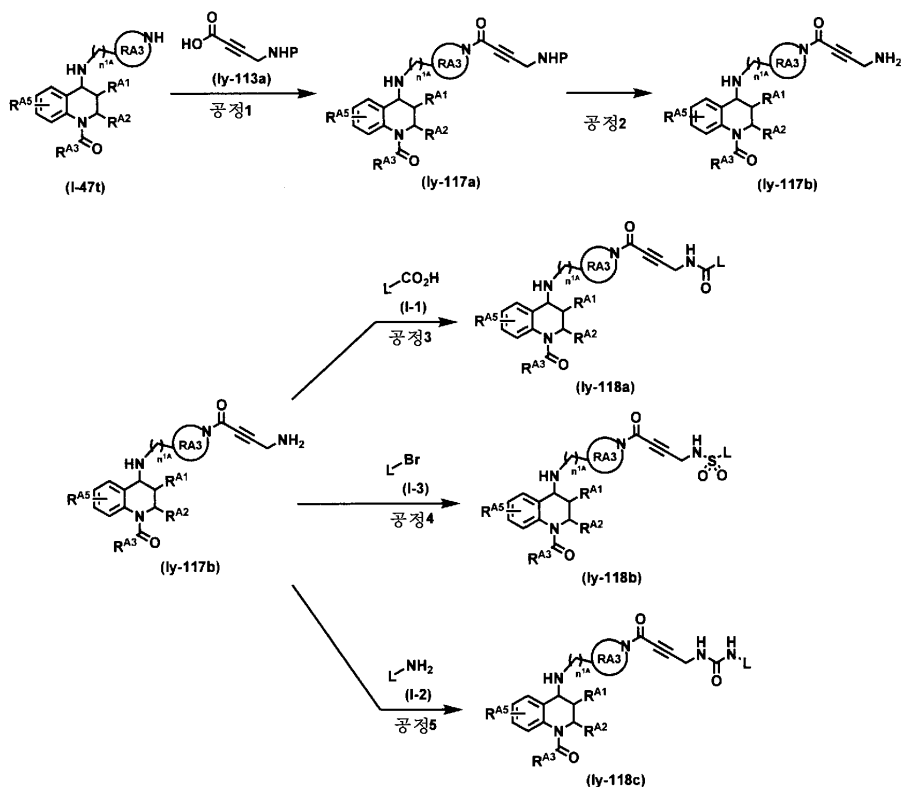
[1659] [제조법 YS11-1]

[1660] S가 식 (S11)인 화합물 (I) 중 X^{11b} 가 -C(=O)-NH-인 화합물 (Iy-116a)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1661]

- [1662] (식 중, X^{11a} 는 상기와 동일한 의미이고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)
- [1663] (공정 1)
- [1664] 화합물 (Iy-114a)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-113a)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1665] 화합물 (Iy-113a)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1666] (공정 2)
- [1667] 화합물 (Iy-115a)는 화합물 (Iy-114a)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1668] (공정 3)
- [1669] 화합물 (Iy-116a) 중 X^{11a} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물은, 화합물 (Iy-115a) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1670] (공정 4)
- [1671] 화합물 (Iy-116a) 중 X^{11a} 가 $-SO_2-NH-$ 인 화합물은, 화합물 (Iy-115a) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1672] (공정 5)
- [1673] 화합물 (Iy-116a) 중 X^{11a} 가 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 화합물은, 화합물 (Iy-115a) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1674] [제조법 YS11-2]
- [1675] L^1 이 (A)이며, S가 식 (S11)인 화합물 (I) 중 환 RA가 환 RA3이고, X^{11b} 가 $-C(=O)-$ 이며, (i) X^{11a} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (Iy-118a), (ii) X^{11a} 가 $-SO_2-NH-$ 인 화합물 (Iy-118b) 및 (iii) X^{11a} 가 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (Iy-118c)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1676]

[1677] (식 중, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A5}, n^{1A} 및 환 RA3은 상기와 동일한 의미이고, L은 L²를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다. 또한, 환 RA3을 형성하는 하나의 2급 아민이 화합물 (Iy-113a)와의 반응점이 된다)

[1678] (공정 1)

[1679] 화합물 (Iy-117a)는 화합물 (I-47t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-113a)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1680] 화합물 (I-47t)는, 제조법 1-3의 공정 6에서 얻어지는 화합물 (a-32) 및 제조법 1-4의 공정 6에서 얻어지는 화합물 (a-41)을 통합하여, 화합물 (I-47t)로 나타내기로 한다.

[1681] 화합물 (Iy-113a)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1682] (공정 2)

[1683] 화합물 (Iy-117b)는 화합물 (I-117a)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1684] (공정 3)

[1685] 화합물 (Iy-118a)는 화합물 (Iy-117b) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1686] (공정 4)

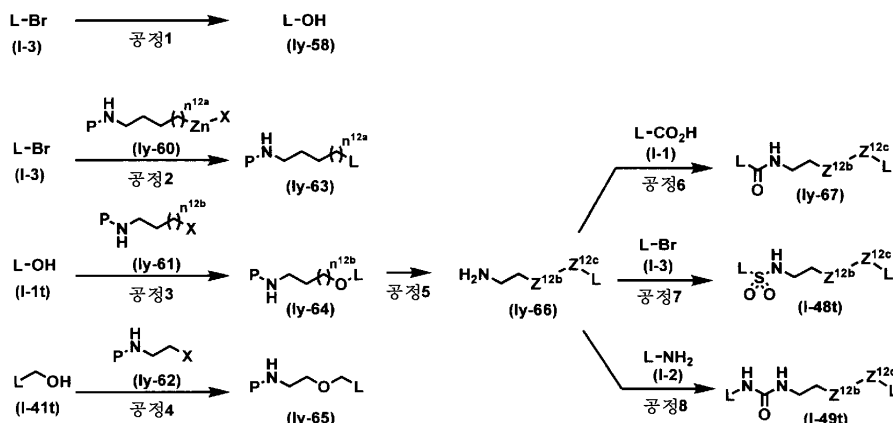
[1687] 화합물 (Iy-118b)는 화합물 (Iy-117b) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1688] (공정 5)

[1689] 화합물 (Iy-118c)는 화합물 (Iy-117b) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1690] [제조법 YS12-1]

[1691] S가 식 (S12)인 화합물 (I) 중 Z^{12a} 가 CH_2 이고, (i) X^{12} 가 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (Iy-67), (ii) X^{12} 가 $-SO_2-NH-$ 인 화합물 (I-48t) 및 (iii) X^{12} 가 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (I-49t)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1692]

[1693] (식 중, Z^{12b} 및 Z^{12c} 는 상기와 동일한 의미이고, n^{12a} 및 n^{12b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, X는 할로젠을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1694] (공정 1)

[1695] 화합물 (Iy-58)은, (i) 화합물 (I-3)을, 1당량 내지 5당량의 비스(피나콜라토)디보론, 0.001당량 내지 3당량의 팔라듐 촉매, 필요에 따라 0.001당량 내지 3당량의 인 배위자 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, 실온과 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서 5분간 내지 120시간 반응시키고, 이어서 (ii) 얻어진 화합물을, 1당량 내지 대과잉량의 산화제의 존재 하, 용매 중, $-20^\circ C$ 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1696] (i)에서 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ 등을 들 수 있다.

[1697] (i)에서 사용하는 인 배위자로서는, 예를 들어 트리시클로헥실포스핀 등을 들 수 있다.

[1698] (i)에서 사용하는 염기로서는, 예를 들어 아세트산칼륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 인산칼륨 등을 들 수 있다.

[1699] (i)에서 사용하는 용매로서는, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, DMF, DMA, NMP, DMSO, THF, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 물 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1700] (ii)에서 사용하는 산화제로서는, 예를 들어 과산화수소수, 과붕소산나트륨 등을 들 수 있다.

[1701] (ii)에서 사용하는 용매로서는, 예를 들어 THF, 1,4-디옥산, 물 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1702] (공정 2)

[1703] 화합물 (Iy-63)은 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (Iy-60)을, 0.001당량 내지 3당량의 팔라듐 촉매 및 필요에 따라 0.001당량 내지 3당량의 인 배위자 존재 하, 용매 중, $-20^\circ C$ 와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

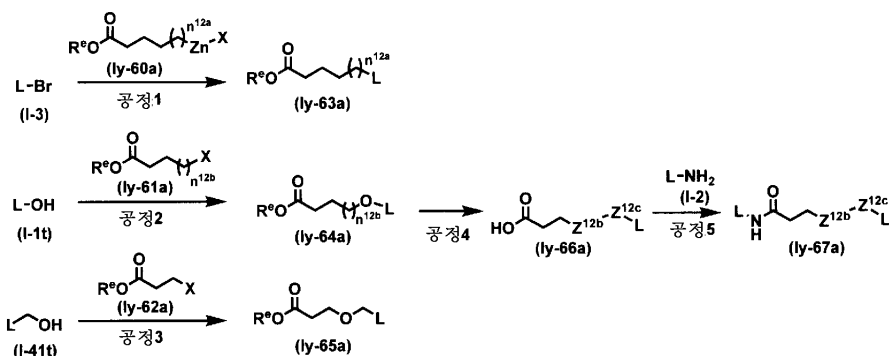
[1704] 화합물 (Iy-60)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.77, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1705] 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ 등을 들 수 있다.

[1706] 인 배위자로서는, 예를 들어 트리시클로헥실포스핀, 2-디시클로헥실포스피노-2', 6'-디메톡시비페닐(SPhos) 등을 들 수 있다.

[1707] 용매로서는, THF, DMF, DMA, NMP 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.

- [1708] (공정 3)
- [1709] 화합물 (Iy-64)는 화합물 (I-1t)를 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-61) 및 1당량 내지 대과잉량의 염기의 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1710] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, 칼륨tert-부톡시드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, DBU, 탄산칼륨, 탄산세슘 등을 들 수 있다.
- [1711] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 디에틸에테르, THF, DME, 1,4-디옥산, DMF, DMA, NMP, 피리딘, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.
- [1712] 화합물 (Iy-61)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시카이가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1713] 화합물 (I-1t)는, 공정 1에서 얻어지는 화합물(Iy-58) 및 제조법 Y6의 공정 1에서 얻어지는 화합물 (f-1)을 통합하여, 화합물 (I-1t)로 나타내기로 한다.
- [1714] (공정 4)
- [1715] 화합물 (Iy-65)는, 화합물 (I-41t) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (Iy-62)를 1당량 내지 10당량의 염기 존재 하, 용매 중, -20℃와 150℃ 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [1716] 화합물 (Iy-62)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시카이가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1717] 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨, 칼륨tert-부톡시드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, DBU 등을 들 수 있다.
- [1718] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 디에틸에테르, THF, DME, 1,4-디옥산, DMF, DMA, NMP, 피리딘 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.
- [1719] 화합물 (I-41t)는 제조법 17의 공정 9에 의해 얻을 수 있다.
- [1720] (공정 5)
- [1721] 화합물 (Iy-66)은 화합물 (Iy-63), 화합물 (Iy-64) 또는 화합물 (Iy-65)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1722] (공정 6)
- [1723] 화합물 (Iy-67)은 화합물 (Iy-66) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1724] (공정 7)
- [1725] 화합물 (I-48t)는 화합물 (Iy-66) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1726] (공정 8)
- [1727] 화합물 (I-49t)는 화합물 (Iy-66) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1728] [제조법 YS12-2]
- [1729] S가 식 (S12)인 화합물 (I) 중 Z^{12a} 가 CH_2 이고, X^{12} 가 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물 (Iy-67a)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1730]

[1731] (식 중, Z^{12b} 및 Z^{12c} 는 상기와 동일한 의미이고, n^{12a} 및 n^{12b} 는 각각 동일하거나 또는 상이하고, 0 또는 1을 나타내고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, X는 할로겐을 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타낸다)

[1732] (공정 1)

[1733] 화합물 (Iy-63a)는 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-60a)를 사용하여, 제조법 YS12-1의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1734] 화합물 (Iy-60a)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.77, 마루젠 가부시카이가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1735] (공정 2)

[1736] 화합물 (Iy-64a)는 화합물 (I-1t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-61a)를 사용하여, 제조법 YS12-1의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1737] 화합물 (Iy-61a)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시카이가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1738] 화합물 (I-1t)는, 제조법 YS12-1의 공정 1에서 얻어지는 화합물(Iy-58) 및 제조법 Y6의 공정 1에서 얻어지는 화합물 (f-1)을 통합하여, 화합물 (I-1t)로 나타내기로 한다.

[1739] (공정 3)

[1740] 화합물 (Iy-65a)는 화합물 (I-41t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-62a)를 사용하여, 제조법 YS12-1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1741] 화합물 (Iy-62a)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시카이가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1742] 화합물 (I-41t)는 제조법 17의 공정 9에 의해 얻을 수 있다.

[1743] (공정 4)

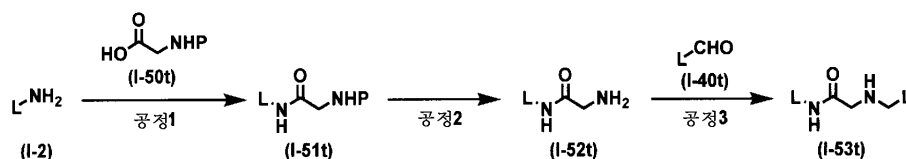
[1744] 화합물 (Iy-66a)는 화합물 (Iy-63a), 화합물 (Iy-64a) 또는 화합물 (Iy-65a)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1745] (공정 5)

[1746] 화합물 (Iy-67a)는 화합물 (Iy-66a) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1747] [제조법 YS12-3]

[1748] S가 식 (S12)인 화합물 (I) 중 Z^{12a} 가 NH인 화합물 (I-53t)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1749]

[1750] (식 중, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1751] (공정 1)

[1752] 화합물 (I-51t)는 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-50t)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1753] 화합물 (I-50t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.175, 마루젠 가부시키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1754] (공정 2)

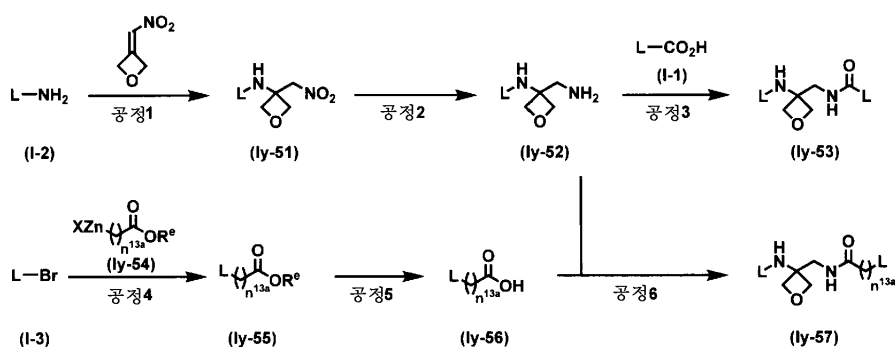
[1755] 화합물 (I-52t)는 화합물 (I-51t)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1756] (공정 3)

[1757] 화합물 (I-53t)는 화합물 (I-52t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-40t)를 사용하여, 제조법 1-3의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1758] [제조법 YS13]

[1759] S가 식 (S13)인 화합물 (I) 중, (i) n^{13} 이 0인 화합물 (Iy-53) 및 (ii) n^{13} 이 n^{13a} 인 화합물 (Iy-57)은 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1760]

[1761] (식 중, n^{13a} 는 1 또는 2를 나타내고, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, X는 할로젠을 나타내고, R^e 는 저급 알킬을 나타낸다)

[1762] (공정 1)

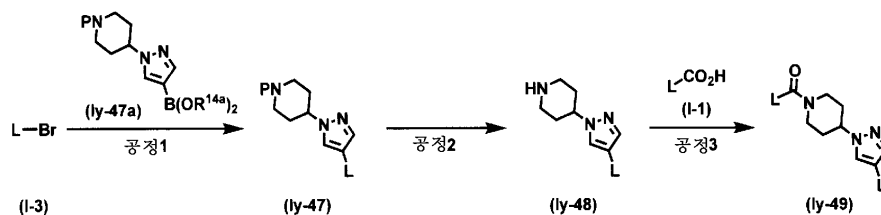
[1763] 화합물 (Iy-51)은, 화합물 (I-2) 및 1당량 내지 10당량의 3-(니트로메틸렌)옥세탄을 대과잉량의 염기 존재 하, 용매 중, -20°C 와 150°C 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[1764] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, DBU 등을 들 수 있다.

[1765] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 디에틸에테르, THF, DME, 1,4-디옥산 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용된다.

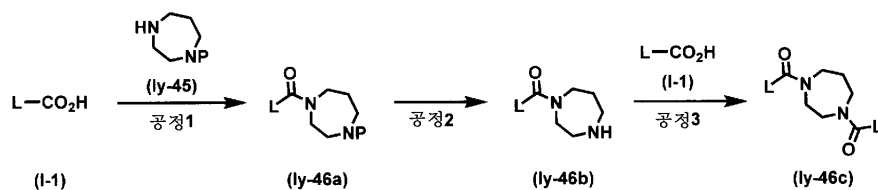
[1766] (공정 2)

- [1767] 화합물 (Iy-52)는 화합물 (Iy-51)을 사용하여, 제조법 1의 공정 8과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1768] (공정 3)
- [1769] 화합물 (Iy-53)은 화합물 (Iy-52) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1770] (공정 4)
- [1771] 화합물 (Iy-55)는 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-54)를 사용하여, 제조법 YS12-1의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1772] 화합물 (Iy-54)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.77, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1773] (공정 5)
- [1774] 화합물 (Iy-56)은 화합물 (Iy-55)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1775] (공정 6)
- [1776] 화합물 (Iy-57)은 화합물 (Iy-52) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-56)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1777] [제조법 YS14]
- [1778] 화합물 (I) 중 S가 식 (S14)인 화합물 (Iy-49)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



- [1779]
- [1780] (식 중, L은 L^1 또는 L^2 를 나타내고, R^{14a} 는 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)
- [1781] (공정 1)
- [1782] 화합물 (Iy-47)은 화합물 (I-3) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-47a)를 사용하여, 제조법 3의 공정 3과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1783] 화합물 (Iy-47a)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 18권, p.95, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1784] (공정 2)
- [1785] 화합물 (Iy-48)은 화합물 (Iy-47)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1786] (공정 3)
- [1787] 화합물 (Iy-49)는 화합물 (Iy-48) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1788] [제조법 YS15]

[1789] 화합물 (I) 중 S가 식 (S15)로 표시되는 화합물 (Iy-46c)는 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1790]

[1791] (식 중, L은 L¹ 또는 L²를 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1792] (공정 1)

[1793] 화합물 (Iy-46a)는 화합물 (I-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-45)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1794] 화합물 (Iy-45)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권, p.351, 마루젠 가부시기가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1795] (공정 2)

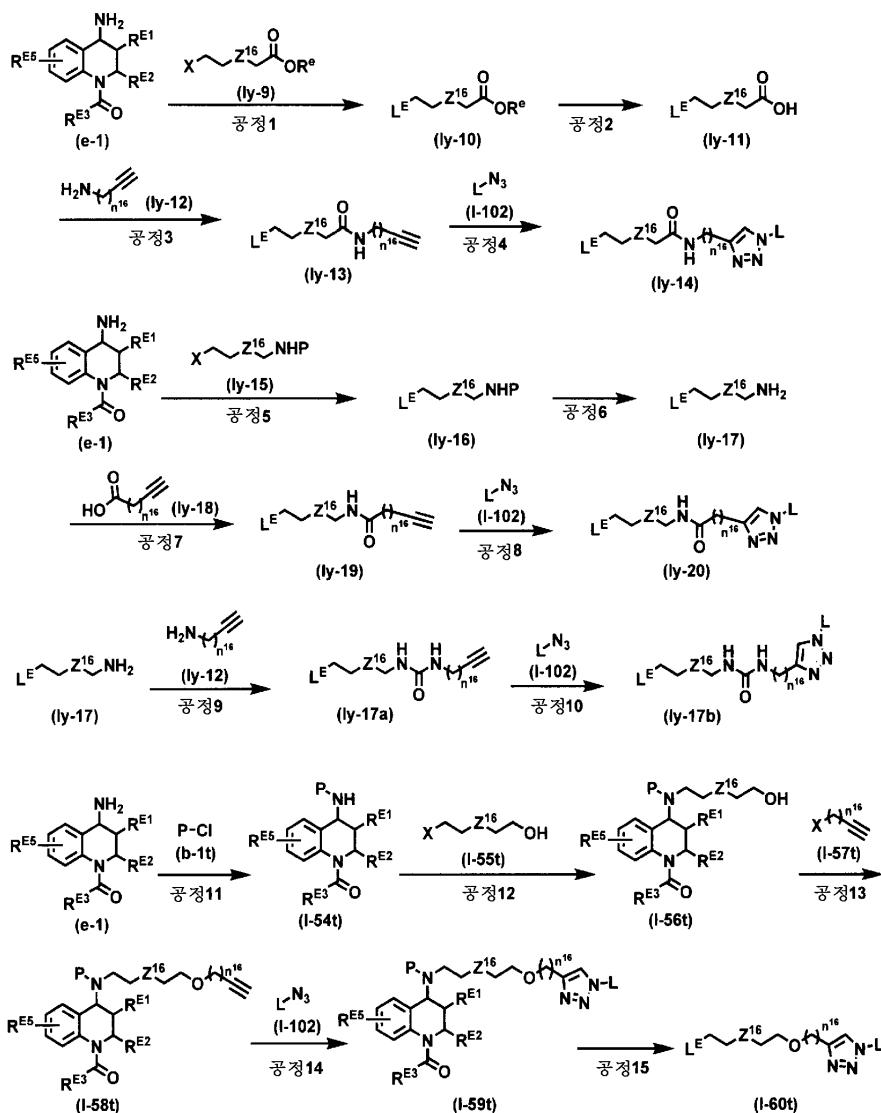
[1796] 화합물 (Iy-46b)는 화합물 (Iy-46a)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1797] (공정 3)

[1798] 화합물 (Iy-46c)는 화합물 (Iy-46b) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1799] [제조법 YS16-1-2]

[1800] L¹이 L^E이고, S가 식 (S16)인 화합물 (I) 중 Ar¹⁶이 트리아졸디일이고, (i) X¹⁶이 -C(=O)-NH-인 화합물 (Iy-14), (ii) X¹⁶이 -NH-C(=O)-인 화합물 (Iy-20), (iii) X¹⁶이 -NH-C(=O)-NH-인 화합물 (Iy-17b) 및 (iv) X¹⁶이 -CH₂-O-인 화합물 (I-60t)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1801]

[1802] (식 중, R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E5} , n^{16} 및 Z^{16} 은 상기와 동일한 의미이고, L^E 는 식 (E)로 표시되는 기이며, L은 L^2 를 나타내고, X는 할로젠을 나타내고, R^c 는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB, 2-니트로벤젠술포닐(Ns) 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

[1803] (공정 1)

[1804] 화합물 (Iy-10)은 화합물 (e-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-9)를 사용하여, 제조법 1-2의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1805] 화합물 (e-1)은 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 얻을 수 있다.

[1806] 화합물 (Iy-9)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시킴이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[1807] (공정 2)

[1808] 화합물 (Iy-11)은 화합물 (Iy-10)을 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1809] (공정 3)

[1810] 화합물 (Iy-13)은 화합물 (Iy-11) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-12)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[1811] 화합물 (Iy-12)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 14권,

p.351, 마루젠 가부시킴가이사(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.

- [1812] (공정 4)
- [1813] 화합물 (Iy-14)는 화합물 (Iy-13) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-102)를 사용하여, 제조법 17의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1814] (공정 5)
- [1815] 화합물 (Iy-16)은 화합물 (e-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-15)를 사용하여, 제조법 1-2의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1816] 화합물 (Iy-15)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시킴가이사(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1817] (공정 6)
- [1818] 화합물 (Iy-17)은 화합물 (Iy-16)을 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1819] (공정 7)
- [1820] 화합물 (Iy-19)는 화합물 (Iy-17) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-18)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1821] 화합물 (Iy-18)은 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 16권, p.1, 마루젠 가부시킴가이사(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1822] (공정 8)
- [1823] 화합물 (Iy-20)은 화합물 (Iy-19) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-102)를 사용하여, 제조법 17의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1824] (공정 9)
- [1825] 화합물 (Iy-17a)는 화합물 (Iy-17) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-12)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1826] (공정 10)
- [1827] 화합물 (Iy-17b)는 화합물 (Iy-17a) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-102)를 사용하여, 제조법 17의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1828] (공정 11)
- [1829] 화합물 (I-54t)는 화합물 (e-1) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (b-1t)를 사용하여, 제조법 T2의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1830] (공정 12)
- [1831] 화합물 (I-56t)는, 화합물 (I-54t) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-55t)를 사용하여, 제조법 1-2의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1832] 화합물 (I-55t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시킴가이사(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1833] (공정 13)
- [1834] 화합물 (I-58t)는 화합물 (I-56t) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-57t)를 사용하여, 제조법 YS12-1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1835] 화합물 (I-57t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시킴가이사(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1836] (공정 14)
- [1837] 화합물 (I-59t)는 화합물 (I-58t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-102)를 사용하여, 제조법 17의 공정 6과 마

참가지로 하여 제조할 수 있다.

[1838] (공정 15)

[1839] 화합물 (I-60t)는, 화합물 (I-59t)에 있어서의 P가 예를 들어 Ns인 경우, 화합물 (I-59t)를 1당량 내지 10당량의 티올 및 1당량 내지 대과잉량의 염기 존재 하, 용매 중, -20℃와 사용하는 용매의 비점 사이의 온도에서, 5분간 내지 120시간 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

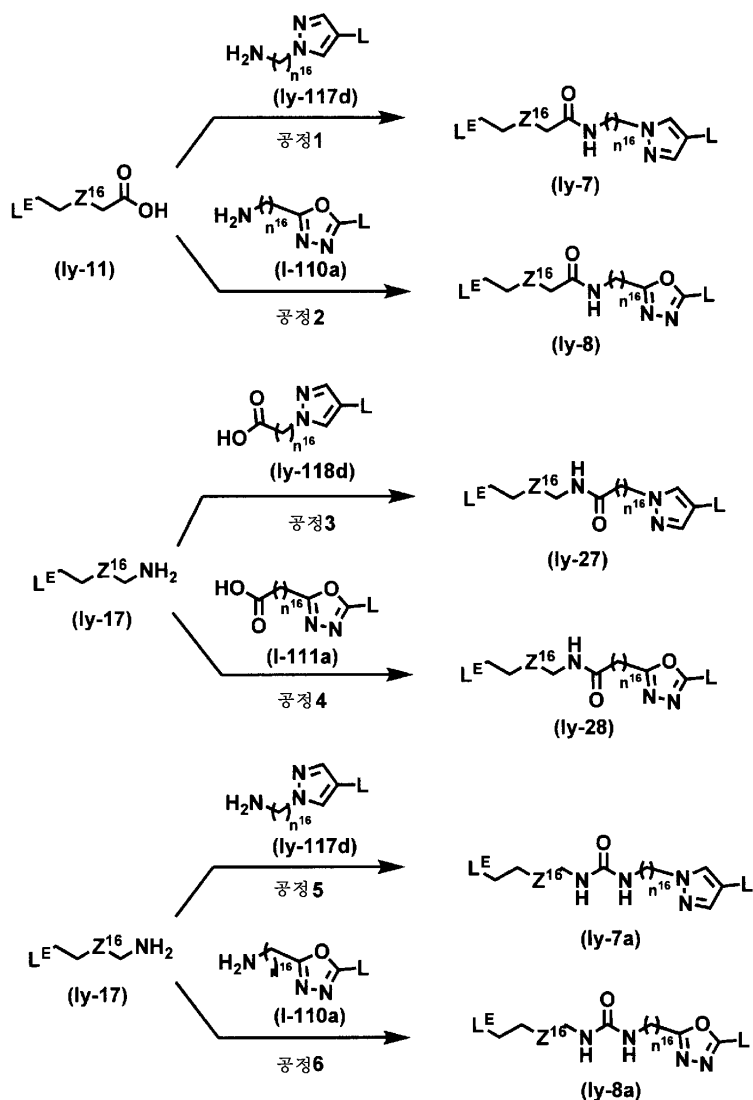
[1840] 티올로서는, 예를 들어 티오펜올, 머캅토아세트산, 2-머캅토에탄올 등을 들 수 있다.

[1841] 염기로서는, 예를 들어 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등을 들 수 있다.

[1842] 용매로서는, 예를 들어 아세토니트릴, DMF, DMSO 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 또는 혼합해서 사용할 수 있다.

[1843] [제조법 YS16-2-2]

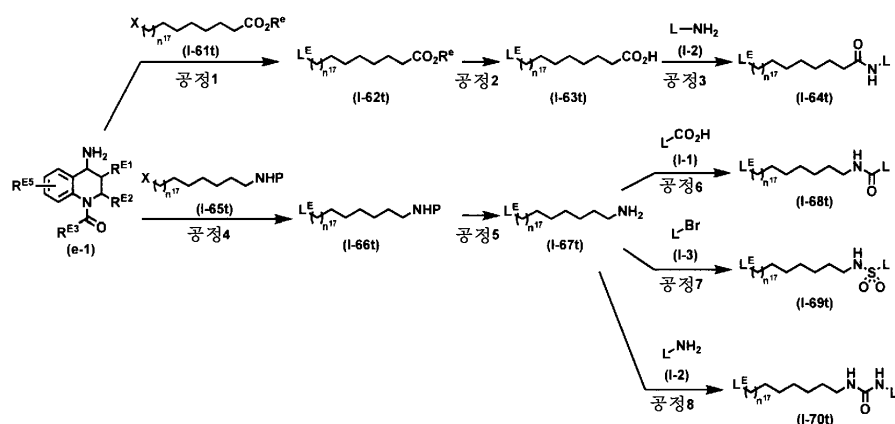
[1844] S가 식 (S16)인 화합물 (I) 중 Ar^{16} 이 피라졸디일이고, (i) X^{16} 이 -C(=O)-NH-인 화합물 (Iy-7), (ii) X^{16} 이 -NH-C(=O)-인 화합물 (Iy-27) 및 (iii) X^{16} 이 -NH-C(=O)-NH-인 화합물 (Iy-7a), 그리고 Ar^{16} 이 옥사디아졸디일이고, (i) X^{16} 이 -C(=O)-NH-인 화합물 (Iy-8), (ii) X^{16} 이 -NH-C(=O)-인 화합물 (Iy-28) 및 (iii) X^{16} 이 -NH-C(=O)-NH-인 화합물 (Iy-8a)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



[1845]

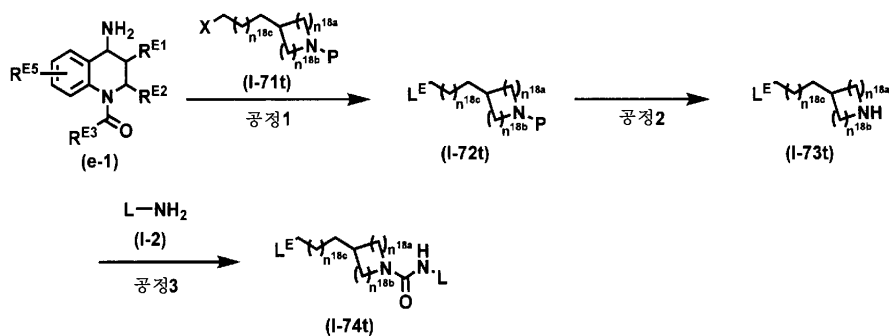
[1846] (식 중, n^{16} 및 Z^{16} 은 상기와 동일한 의미이고, L^E 는 식 (E)로 표시되는 기이며, L은 L^2 를 나타낸다)

- [1847] (공정 1)
- [1848] 화합물 (Iy-7)은 화합물 (Iy-11) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-117d)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1849] 화합물 (Iy-117d)는 제조법 YS6-1의 공정 3과 마찬가지로 하여 얻을 수 있다.
- [1850] (공정 2)
- [1851] 화합물 (Iy-8)은 화합물 (Iy-11) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-110a)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1852] 화합물 (I-110a)는 제조법 18의 공정 5와 마찬가지로 하여 얻을 수 있다.
- [1853] (공정 3)
- [1854] 화합물 (Iy-27)은 화합물 (Iy-17) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-118d)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1855] 화합물 (Iy-118d)는 제조법 YS6-1의 공정 4와 마찬가지로 하여 얻을 수 있다.
- [1856] (공정 4)
- [1857] 화합물 (Iy-28)은 화합물 (Iy-17) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-111a)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1858] 화합물 (I-111a)는 제조법 18의 공정 6과 마찬가지로 하여 얻을 수 있다.
- [1859] (공정 5)
- [1860] 화합물 (Iy-7a)는 화합물 (Iy-17) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (Iy-117d)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1861] (공정 6)
- [1862] 화합물 (Iy-8a)는 화합물 (Iy-17) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-110a)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1863] [제조법 YS17]
- [1864] L^1 이 L^E 이고, S가 식 (S17)인 화합물 (I) 중, (i) X^{17} 이 $-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (I-64t), (ii) X^{17} 이 $-NH-C(=O)-$ 인 화합물 (I-68t), (iii) X^{17} 이 $-NH-SO_2-$ 인 화합물 (I-69t) 및 (iv) X^{17} 이 $-NH-C(=O)-NH-$ 인 화합물 (I-70t)는 각각 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.



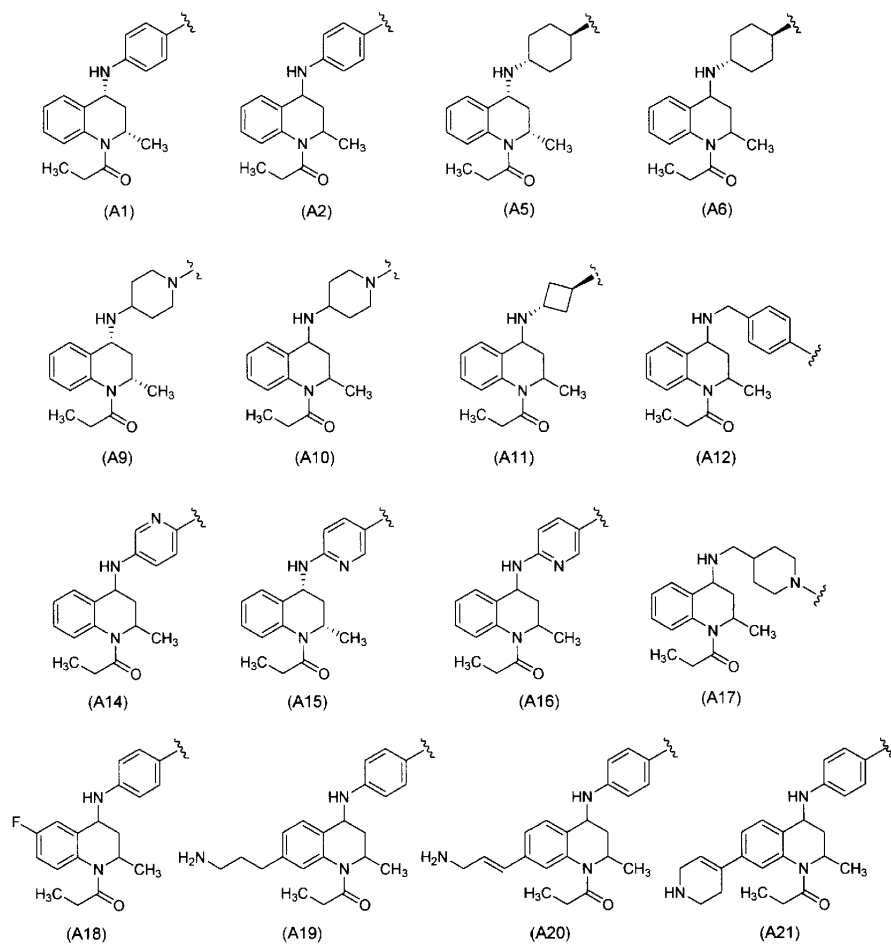
- [1865]
- [1866] (식 중, R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E5} , n^{17} 은 상기와 동일한 의미이고, L^E 는 식 (E)로 표시되는 기이며, L은 L^2 를 나타내고, X는 할로젠을 나타내고, R^E 는 저급 알킬을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

- [1867] (공정 1)
- [1868] 화합물 (I-62t)는 화합물 (e-1) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-61t)를 사용하여, 제조법 1-2의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1869] 화합물 (I-61t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1870] (공정 2)
- [1871] 화합물 (I-63t)는 화합물 (I-62t)를 사용하여, 제조법 1의 공정 6과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1872] (공정 3)
- [1873] 화합물 (I-64t)는 화합물 (I-63t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1874] (공정 4)
- [1875] 화합물 (I-66t)는 화합물 (e-1) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-65t)를 사용하여, 제조법 1-2의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1876] 화합물 (I-65t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시키키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1877] (공정 5)
- [1878] 화합물 (I-67t)는 화합물 (I-66t)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1879] (공정 6)
- [1880] 화합물 (I-68t)는 화합물 (I-67t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-1)을 사용하여, 제조법 2의 공정 2와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1881] (공정 7)
- [1882] 화합물 (I-69t)는 화합물 (I-67t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-3)을 사용하여, 제조법 5의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1883] (공정 8)
- [1884] 화합물 (I-70t)는 화합물 (I-67t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물 (I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1885] [제조법 YS18]
- [1886] L^1 이 L^E 이고, S가 식 (S18)인 화합물 (I)은 이하의 공정에 따라 제조할 수 있다.

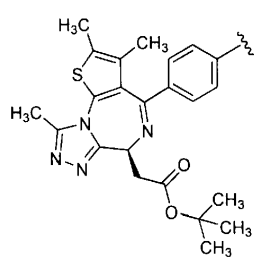


- [1887]
- [1888] (식 중, R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E5}, n^{18a}, n^{18b} 및 n^{18c}는 상기와 동일한 의미이고, L^E는 식 (E)로 표시되는 기이며, L은 L²를 나타내고, X는 할로젠을 나타내고, P는 Boc, Cbz, PMB 등의 아민의 보호기를 나타낸다)

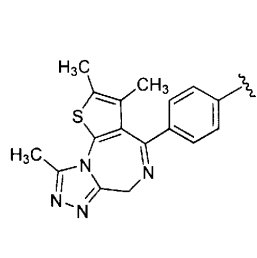
- [1889] (공정 1)
- [1890] 화합물 (I-72t)는 화합물 (e-1) 및 1당량 내지 10당량의 화합물 (I-71t)를 사용하여, 제조법 1-2의 공정 1과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1891] 화합물 (I-71t)는 시판품으로서 얻어지거나, 또는 공지된 방법[예를 들어, 실험 화학 강좌, 제5판, 13권, p.374, 마루젠 가부시키가이샤(2004년) 등] 혹은 그들에 준한 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [1892] (공정 2)
- [1893] 화합물 (I-73t)는 화합물 (I-72t)를 사용하여, 제조법 1의 공정 4와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1894] (공정 3)
- [1895] 화합물 (I-74t)는 화합물 (I-73t) 및 1당량 내지 5당량의 화합물(I-2)를 사용하여, 제조법 5의 공정 9와 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.
- [1896] 상기 화합물 (I)의 제조법에 있어서의 각종 관능기의 변환은 공지된 방법[예를 들어, 컴프리헨시브 · 오가닉 · 트랜스포메이션 제2판(Comprehensive Organic Transformations 2nd edition), R.C. 라로크(Larock)저, Vch Verlagsgesellschaft Mbh(1999년) 등에 기재된 방법]으로 또는 그들에 준해서 행할 수도 있다.
- [1897] 상기 각 제조법에 있어서의 중간체 및 목적 화합물은 유기 합성 화학에서 상용되는 분리 정제법, 예를 들어 여과, 추출, 세정, 건조, 농축, 재결정, 각종 크로마토그래피 등에 부쳐서 단리 정제할 수 있다. 또한, 중간체에 있어서는 특별히 정제하지 않고 다음 반응에 제공하는 것도 가능하다.
- [1898] 화합물 (I) 중에는 기하 이성체, 광학 이성체 등의 입체 이성체, 호변 이성체 등이 존재할 수 있는 것도 있는데, 본 발명은 이들을 포함하여 모든 가능한 이성체 및 그들의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 하기 표 2의 화합물 번호 2c 및 2d는 각각 광학 이성체이지만, 이들은 모두 본 발명의 화합물 (I)의 범위에 포함된다.
- [1899] 화합물 (I) 중의 각 원자의 일부 또는 전부는 각각 대응하는 동위체 원자로 치환되고 있어도 되고, 본 발명은 이들 동위체 원자로 치환된 화합물도 포함한다. 예를 들어, 화합물 (I) 중의 수소 원자의 일부 또는 전부는 원자량 2의 수소 원자(중수소 원자)여도 된다.
- [1900] 화합물 (I) 중의 각 원자의 일부 또는 전부가 각각 대응하는 동위체 원자로 치환된 화합물은, 시판 중인 빌딩블록을 사용하여 상기 각 제조법과 마찬가지로 방법으로 제조할 수 있다. 또한, 화합물 (I) 중의 수소 원자의 일부 또는 전부가 중수소 원자로 치환된 화합물은, 예를 들어 1) 과산화중수소를 사용하여, 염기성 조건 하에 카르복실산 등을 중수소화하는 방법(미국특허 제3849458호 명세서 참조), 2) 이리듐 착체를 촉매로서 사용하고, 중수를 중수소원으로서 사용해서 알코올, 카르복실산 등을 중수소화하는 방법[저널 · 오브 · 아메리칸 · 케미컬 · 소사이어티(J. Am. Chem. Soc.), Vol.124, No.10, 2092(2002) 참조], 3) 팔라듐카본을 촉매로서 사용하고, 중수소원으로서 중수소 가스만을 사용해서 지방산을 중수소화하는 방법[리피즈(LIPIDS), Vol.9, No.11, 913(1974) 참조], 4) 백금, 팔라듐, 로듐, 루테튬, 이리듐 등의 금속을 촉매로서 사용하고, 중수 또는 중수 및 중수소 가스를 중수소원으로서 사용해서 아크릴산, 아크릴산메틸, 메타크릴산, 메타크릴산메틸 등을 중수소화하는 방법(일본특허공개 평5-19536호 공보, 일본특허공개 소61-277648호 공보 및 일본특허공개 소61-275241호 공보 참조), 5) 팔라듐, 니켈, 구리 또는 아크로산구리 등의 촉매를 사용하고, 중수를 중수소원으로서 사용하여, 아크릴산, 메타크릴산메틸 등을 중수소화하는 방법(일본특허공개 소63-198638호 공보 참조) 등을 사용해서 합성할 수도 있다.
- [1901] 화합물 (I)의 염을 취득하고 싶을 때, 화합물 (I)이 염의 형태로 얻어질 때는 그대로 정제하면 되고, 또한 유리의 형태로 얻어질 때는 화합물 (I)을 적당한 용매에 용해 또는 현탁하고, 산 또는 염기를 가함으로써 염을 형성시켜서 단리, 정제하면 된다.
- [1902] 또한, 화합물 (I) 및 그의 약학적으로 허용되는 염은 물 또는 각종 용매와의 부가물의 형태로 존재하는 경우도 있는데, 이들 부가물도 본 발명에 포함된다.
- [1903] 화합물 (I)은 바람직하게는 하기 표 1 내지 15에 기재된 화합물이다. 또한 표 중, L^1 또는 L^2 로서 기재되어 있는 A1, A2, A5, A6, A9, A10, A11, A12, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, C1, C2, D1, D2, D3, D4, E1, F1 및 F2는 각각 이하의 구조이다.



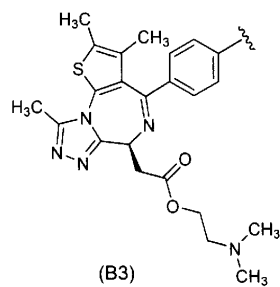
[1904]



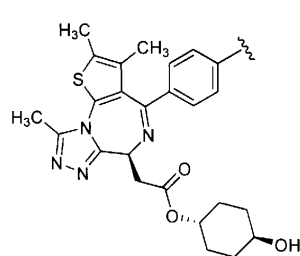
(B1)



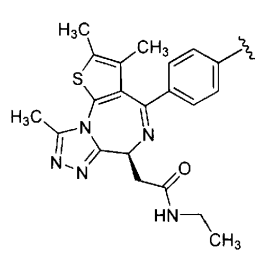
(B2)



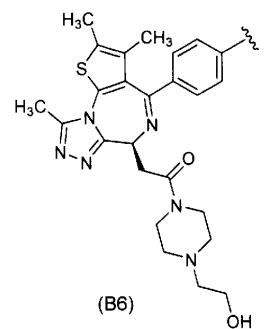
(B3)



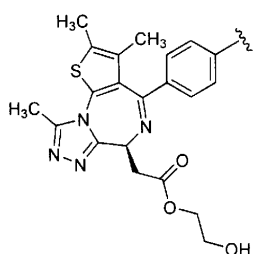
(B4)



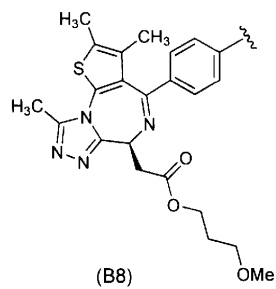
(B5)



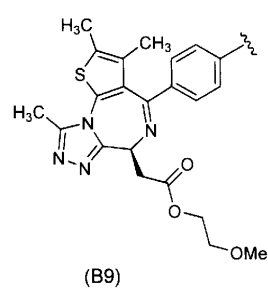
(B6)



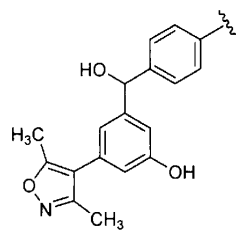
(B7)



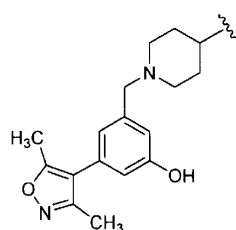
(B8)



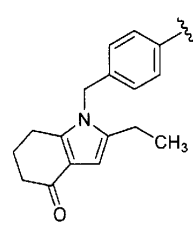
(B9)



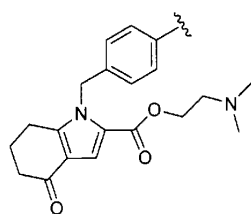
(C1)



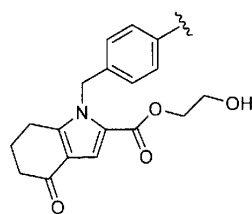
(C2)



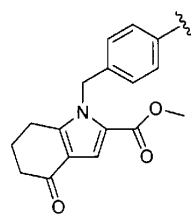
(D1)



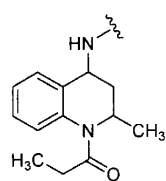
(D2)



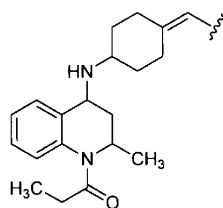
(D3)



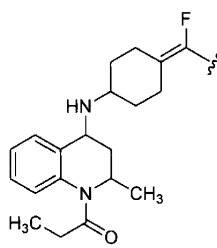
(D4)



(E1)



(F1)



(F2)

[1905]

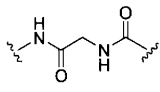
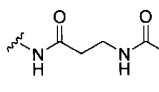
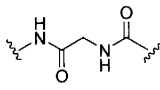
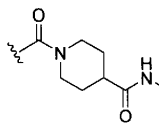
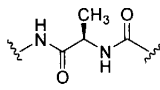
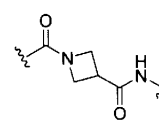
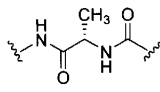
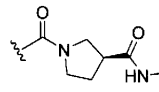
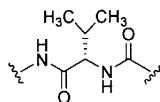
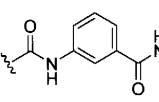
[1906]

표 1

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
1a	A1	A1		1h	A1	B1	
1b	B1	B1		1i	B1	B1	
1c	A2	A2		1j	A1	A1	
1d	A2	C1		1k	A1	A1	
1e	A2	D1		1l	A1	A1	
1f	A2	B2		1m	B2	A1	
1g	A2	A2		1n	A1	B1	
				1o	A1	B1	

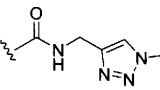
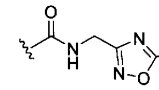
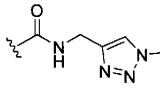
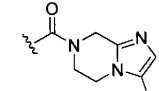
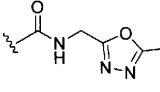
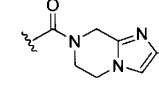
[1907]

표 2

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
2a	A2	A2		2f	A2	A1	
2b	B1	B1		2g	A1	A2	
2c	A2	A1		2h	A1	A2	
2d	A2	A1		2i	A1	A2	
2e	A2	A1		2j	A1	A2	

[1908]

표 3

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
3a	A1	A1		3d	A1	A1	
3b	B1	B1		3e	A1	A1	
3c	A1	A1		3f	A1	A1	

[1909]

표 4

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
4a	A2	A2		4d	A1	A1	
4b	A2	A2		4e	A2	A1	
4c	A2	A1		4f	A1	A1	

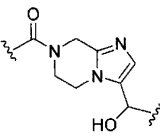
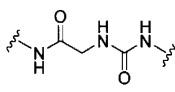
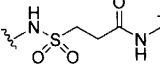
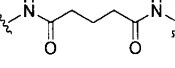
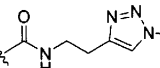
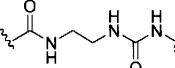
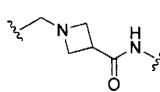
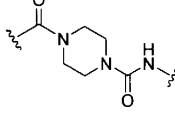
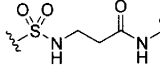
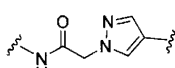
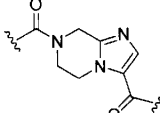
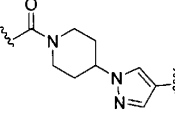
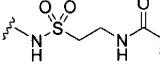
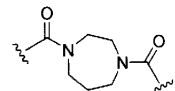
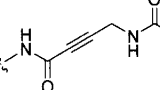
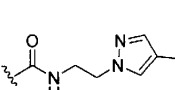
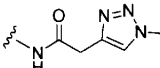
[1910]

표 5

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
5a	A1	A1		5j	A1	A1	
5b	A1	A1		5k	A1	A1	
5c	A1	A1		5l	A1	A1	
5d	A1	A1		5m	A1	A1	
5e	A1	A1		5n	A1	A1	
5f	A1	A1		5o	A1	A1	
5g	A1	A1		5p	A1	A1	
5h	A1	A1		5q	A1	A1	
5i	A1	A1		5r	A1	A1	

[1911]

표 6

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
6a	A1	A1		6j	A2	A2	
6b	A1	A1		6k	A1	A1	
6c	A1	A1		6l	A1	A2	
6d	A1	A1		6m	A1	A2	
6e	A1	A1		6n	A2	A1	
6f	A1	A1		6o	A1	A1	
6g	A1	A1		6p	A1	A1	
6h	A1	A1		6q	A1	A1	
6i	A2	A2					

[1912]

표 7

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
7a	A1	A5		7j	A5	A1	
7b	A6	A1		7k	A6	A1	
7c	A5	A1		7l	A6	A1	
7d	A6	A1		7m	A6	A1	
7e	A6	A1		7n	A6	A1	
7f	A5	A1		7o	A5	A1	
7g	A1	A5		7p	A5	A1	
7h	A5	A1		7q	A5	A1	
7i	A6	A1		7r	A6	A1	

[1913]

표 8

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
8a	A5	A1		8j	A5	A1	
8b	A5	A1		8k	A6	A1	
8c	A5	A1		8l	A6	A1	
8d	A6	A1		8m	A5	A1	
8e	A6	A1		8n	A6	A1	
8f	A6	A1		8o	A6	A1	
8g	A1	A6		8p	A5	A1	
8h	A6	A1		8q	A6	A1	
8i	A6	A1		8r	A1	A5	

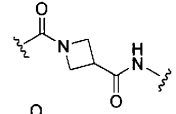
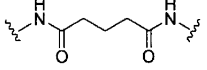
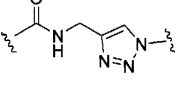
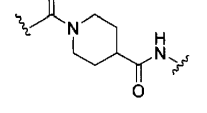
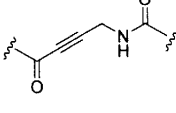
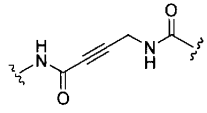
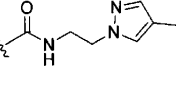
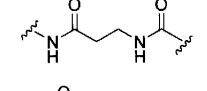
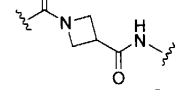
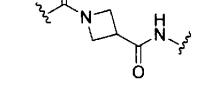
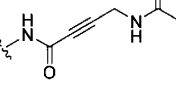
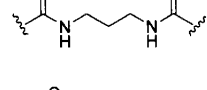
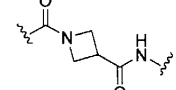
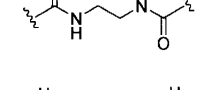
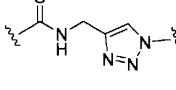
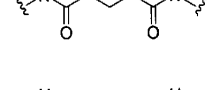
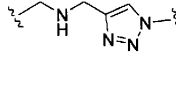
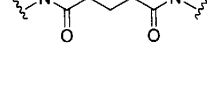
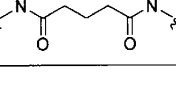
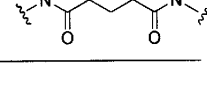
[1914]

표 9

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
9a	A6	A1		9d	A5	A6	
9b	A6	A1		9h	A5	A1	
9c	A6	A1					

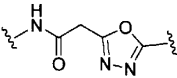
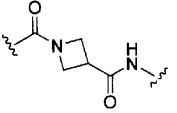
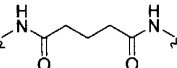
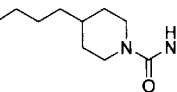
[1915]

표 10

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
10a	A9	A1		10l	A14	A1	
10b	A10	A1		10m	A1	A16	
10c	A9	A1		10n	A16	A1	
10d	A10	A1		10o	A16	A1	
10e	A10	A1		10p	A17	A1	
10f	A11	A1		10q	A18	A18	
10g	A12	A1		10r	A18	A18	
10h	A12	A1		10s	A19	A1	
10j	A1	A16		10t	A20	A1	
10k	A15	A1		10u	A21	A1	

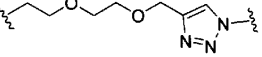
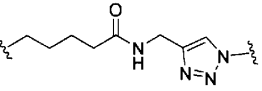
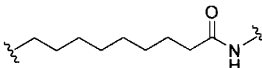
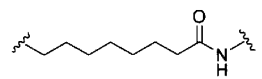
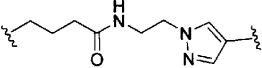
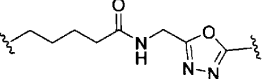
[1916]

표 11

화합물 번호	L ¹	L ²	S
12a	C2	A1	
12b	C2	A1	
12c	C2	A1	
12d	E1	A1	

[1917]

표 12

화합물 번호	L ¹	L ²	S
12e	E1	A1	
12f	E1	A1	
12g	E1	A1	
12h	E1	A1	
12i	E1	A1	
12j	E1	A1	

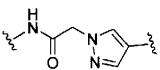
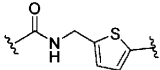
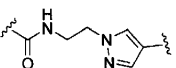
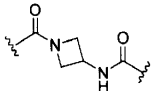
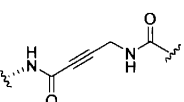
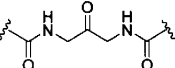
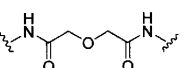
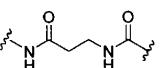
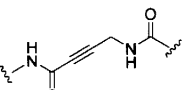
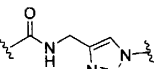
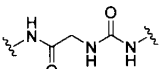
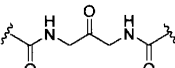
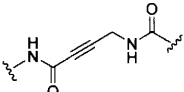
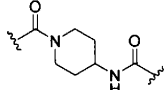
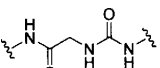
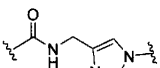
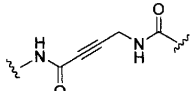
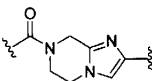
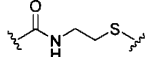
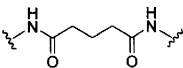
[1918]

표 13

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
13a	B3	A1		13g	B7	A1	
13b	B3	A1		13h	B8	A1	
13c	B3	A1		13i	B1	A2	
13d	B4	A1		13j	B1	A1	
13e	B5	A1					
13f	B6	A1					

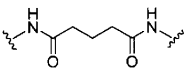
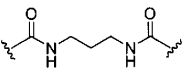
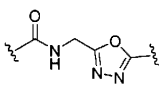
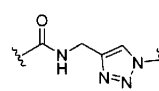
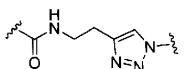
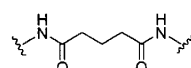
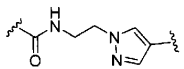
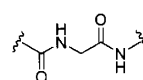
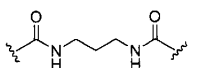
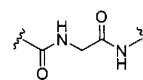
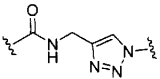
[1919]

표 14

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
14a	B2	A1		14j	A1	B2	
14b	B2	A1		14k	B2	A1	
14c	A6	B2		14l	B2	A1	
14d	B2	A1		14m	B2	A1	
14e	B2	B2		14n	B2	A1	
14f	A1	B2		14o	B2	B2	
14g	B2	A1		14p	B2	B1	
14h	B2	A1		14q	A1	B2	
14i	A1	B2		14r	B2	A1	
				14s	B2	A1	
				14t	B2	A2	

[1920]

표 15

화합물 번호	L ¹	L ²	S	화합물 번호	L ¹	L ²	S
15a	D2	A1		15g	D4	A1	
15b	D2	A1		15h	A1	D1	
15c	D2	A1		15i	D1	A2	
15d	D2	A1		15j	F1	A1	
15e	D2	A1		15k	F2	A1	
15f	D1	A1					

[1921]

[1922]

화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 그대로 단독으로 투여하는 것도 가능하지만, 통상 각종 의약 제제로서 제공하는 것이 바람직하다. 또한, 이들 의약 제제는 동물 또는 인간, 바람직하게는 인간에게 사용되는 것이다.

[1923]

본 발명에 관한 의약 제제는 활성 성분으로서 화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 단독으로 또는 임의의 다른 치료를 위한 유효 성분과의 혼합물로서 함유할 수 있다. 또한, 이들 의약 제제는 활성 성분을 약학적으로 허용되는 1종 또는 그 이상의 담체(예를 들어, 희석제, 용제, 부형제 등)와 함께 혼합하고, 제제학의 기술 분야에 있어서 잘 알려져 있는 임의의 방법에 의해 제조된다.

[1924]

투여 경로로서는, 치료 시에 있어서 가장 효과적인 것을 사용하는 것이 바람직하고, 경구 또는 예를 들어 정맥 내 등의 비경구를 들 수 있다.

[1925]

투여 형태로서는, 예를 들어 정제, 주사제 등을 들 수 있다.

[1926]

경구 투여에 적당한 예를 들어 정제 등은 유당 등의 부형제, 전분 등의 붕괴제, 스테아르산마그네슘 등의 활택제, 히드록시프로필셀룰로오스 등의 결합제 등을 사용해서 제조할 수 있다.

[1927]

비경구 투여에 적당한 예를 들어 주사제 등은 염 용액, 포도당 용액 또는 염수와 포도당 용액의 혼합액 등의 희석제 또는 용제 등을 사용해서 제조할 수 있다.

[1928]

화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 투여량 및 투여 횟수는 투여 형태, 환자의 연령, 체중, 치료해야 할 증상의 성질 혹은 중증도 등에 따라 다르지만, 통상 경구의 경우 성인 1인당 0.01 내지 1000mg, 바람직하게는 0.05 내지 100mg의 범위에서, 1일 1회 내지 수회 투여한다. 정맥 내 투여 등의 비경구 투여의 경우 성인 1인당 0.001 내지 1000mg, 바람직하게는 0.01 내지 100mg를 1일 1회 내지 수회 투여한다. 그러나, 이들 투여량 및 투여 횟수에 관해서는 전술한 다양한 조건에 의해 변동된다.

[1929]

본 발명의 다른 양태에 의하면, 화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 의약 조성물이 제공되고, 이 의약 조성물에는 담체를 포함하고 있어도 된다. 본 발명의 의약 조성물은 상기 의약 제제와 마찬가지로 투여 경로, 투여 형태 등으로서 사용된다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 포함되어도 되는 담체는 상기 의약 제제와 마찬가지로, 희석제, 용제, 부형제 등이어도 된다. 또한, 본 발명의 의약 조성물은 바람직하게는 BET를 저해하기 위해서, 또는 암의 치료 또는 예방을 위해서 사용되고, 보다 바람직하게는 암의 치료 또는 예방을 위

해서 사용된다. 여기서 예방이란, 질환의 병태 또는 그의 생물학적 징후의 전망 또는 중증도를 실질적으로 감소시키거나, 또는 그러한 병태 또는 그의 생물학적 징후의 발증을 지연시키는 것 등을 말한다. 이하의 예방에 있어서도 마찬가지이다.

[1930] 본 발명의 다른 양태에 의하면, 화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염(바람직하게는, 예방상 또는 치료상 안전하며 유효한 양의 화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염)을 대상(바람직하게는, 그것을 필요로 하는 대상)에 투여하는 것을 포함하는 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 이 대상에는 인간 이외의 동물도 포함되지만, 바람직하게는 인간이다. 이하의 대상에 있어서도 마찬가지이다. 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 바람직하게는 BET를 저해하기 위해서, 또는 암의 치료 또는 예방을 위해서 사용되고, 보다 바람직하게는 암의 치료 또는 예방을 위해서 사용된다.

[1931] 본 발명의 다른 양태에 의하면, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[1932] 본 발명의 다른 양태에 의하면, BET 저해에 사용하기 위한 또는 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한(바람직하게는, 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한) 화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[1933] 본 발명의 다른 양태에 의하면, BET를 저해하기 위한, 또는 암의 치료 또는 예방을 위한(바람직하게는, 암의 치료 또는 예방을 위한) 약제의 제조를 위한 화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 사용이 제공된다.

[1934] 본 발명의 다른 양태에 의하면, BET를 저해하기 위한, 또는 암의 치료 또는 예방을 위한(바람직하게는, 암의 치료 또는 예방을 위한) 화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 사용이 제공된다.

[1935] 본 발명의 다른 양태에 의하면, 화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약이 제공된다.

[1936] 본 발명의 다른 양태에 의하면, 화합물 (I) 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, BET 저해제, 또는 암의 예방 또는 치료제(바람직하게는, 암의 예방 또는 치료제)가 제공된다.

[1937] 실시예

[1938] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명의 범위는 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[1939] 화합물 (I) 중 대표적인 화합물의 약리 작용에 대해서 시험예에 보다 구체적으로 설명한다.

[1940] [시험예 1] 세포 생존 저해 효과

[1941] SU-DHL-4 세포(Code No. ACC 495, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)는 37℃, 탄산 가스 인큐베이터(95% 공기, 5% CO₂)를 사용하여, 최종 농도 10vol%가 되는 양의 비등화 소 태아 혈청(FBS: Code No. 10099-148, Thermo Fisher Scientific) 및 최종 농도 1vol%가 되는 양의 페니실린/스트렙토마이신 용액(PS: Code No. 15140-122, Thermo Fisher Scientific)을 첨가한 RPMI1640 배지(Code No. 11875-093, Thermo Fisher Scientific)에서 배양했다. 20-40mL의 용량에서 1×10⁶ 세포/mL 이하의 세포 농도를 유지하도록, 주에 2회의 간격으로 계대했다.

[1942] 배양한 SU-DHL-4 세포를 투명한 384-웰 플레이트(Code No. 781182, Greiner bio-one)에 2000세포/웰로 파종했다. 파종 후에, 37℃, 탄산 가스 인큐베이터 안에서 18 내지 25시간 전배양했다. 이어서, 피검 화합물의 1, 0.1 또는 0.01mmol/L DMSO 용액을 제조하고, 상기 FBS와 PS를 포함하는 RPMI1640 배지 안에서 최종 농도의 200배가 되도록 9단계의 희석 계열을 제작하고, 각 웰에 1/200 용량 첨가했다. 이때, DMSO의 최종 농도가 0.1vol%가 되도록 조정했다. 피검 화합물을 첨가 후, 37℃, 탄산 가스 인큐베이터 안에서 72시간 배양했다. 이어서 각 웰에, 인산 완충 생리 식염수(PBS)로 2배 또는 4배 희석한 Cell Counting Kit-8(Code No. CK04, DOJINDO) 용액을 0.020mL씩 첨가했다. 37℃, 탄산 가스 인큐베이터 안에서 2 내지 3시간 정색 반응시키고, SpectraMax 340PC(Molecular Devices)를 사용하여 파장 450nm에 있어서의 흡광도를 측정했다. 이하의 식에 의해 세포 생존 저해율을 산출하고, 90%의 세포 생존 저해율을 나타내는 피검 화합물의 농도(IC₉₀값)를 산출했다.

[1943] 세포 생존 저해율(%)=100-(A-B)/(C-B)×100

[1944] A: 피검 화합물을 첨가한 웰의 흡광도

- [1945] B: 세포를 첨가하지 않은 웰의 흡광도
- [1946] C: 피검 화합물을 첨가하지 않은 웰의 흡광도
- [1947] 그 결과는, 이하의 표에 나타난 바와 같았다.

표 16

화합물 번호	SU-DHL-4 세포 생존 저해율 IC ₉₀ (nmol/L)
1a	5.21
1b	1.78
1c	7.85
1d	38.0
1e	39.8
1f	4.78
1g	10.6
1h	0.27
1i	0.54
1j	33.1
1k	0.55
1l	0.04
1m	0.53
1n	0.49
1o	3.18
2a	2.12
2b	1.52
2c	29.1
2d	26.6
2e	16.3
2f	0.23
2g	0.63
2h	0.03
2i	1.84
2j	0.36
3a	0.04
3b	0.18
3c	0.11
3d	0.11
3e	0.12
3f	0.33
4a	0.45
4b	5.87

[1948]

4c	4.03
4d	13.0
4e	0.34
4f	1.19
5a	2.15
5b	39.56
5c	63.60
5d	0.67
5e	5.93
5f	24.73
5g	2.53
5h	0.12
5i	4.49
5j	0.08
5k	7.48
5l	36.95
5m	0.59
5n	8.83
5o	0.14
5p	2.68
5q	0.11
5r	1.78
6a	0.89
6b	0.10
6c	0.83
6d	5.08
6e	4.31
6f	0.11
6g	0.31
6h	0.003
6i	0.11
6j	0.13
6k	0.15
6l	0.35
6m	0.12

[1949]

6n	0.13
6o	0.14
6p	41.54
6q	0.45
7a	10.83
7b	1.51
7c	7.00
7d	25.87
7e	20.42
7f	3.20
7g	7.56
7h	5.47
7i	0.33
7j	63.96
7k	0.62
7l	0.28
7m	20.30
7n	13.86
7o	1.15
7p	0.79
7q	0.24
7r	0.38
8a	0.87
8b	13.90
8c	0.26
8d	0.14
8e	0.20
8f	1.14
8g	0.01
8h	1.14
8i	2.69
8j	0.50
8k	0.26
8l	0.04
8m	0.11

[1950]

8n	1. 17
8o	0. 49
8p	14. 99
8q	19. 01
8r	0. 47
9a	1. 68
9b	3. 18
9c	12. 36
9d	0. 93
9h	7. 16
10a	2. 40
10b	0. 60
10c	0. 13
10d	3. 42
10e	3. 59
10f	0. 92
10g	1. 15
10h	0. 35
10j	1. 73
10k	0. 93
10l	1. 08
10m	30. 87
10n	0. 01
10o	1. 48
10p	47. 49
10q	9. 88
10r	9. 16
10s	21. 69
10t	26. 33
10u	15. 92
12a	1. 01
12b	4. 35
12c	0. 56
12d	34. 92
12e	73. 65

[1951]

12f	0.42
12g	31.08
12h	3.92
12i	3.68
12j	17.40
13a	0.49
13b	3.50
13c	7.36
13d	1.19
13e	3.33
13f	11.62
13g	1.70
13h	0.34
13i	3.37
13j	0.31
14a	0.04
14b	0.12
14c	0.34
14d	0.16
14e	0.26
14f	0.31
14g	0.03
14h	0.34
14i	0.03
14j	0.74
14k	1.80
14l	0.60
14m	1.45
14n	0.05
14o	30.87
14p	1.27
14q	0.17
14r	1.47
14s	2.20
14t	1.17

[1952]

15a	0.34
15b	1.07
15c	0.30
15d	0.16
15e	33.97
15f	0.04
15g	5.03
15h	2.32
15i	0.88
15j	0.52
15k	0.32
비교 화합물1	2557.75
비교 화합물2	>10000

[1953]

[1954]

이상과 같이, 피검 화합물로 대표되는 본 발명의 화합물 (I)은 SU-DHL-4 세포에 대하여 강한 세포 생존 저해 효과를 나타냈다. 또한, 그 저해율은 공지된 비교 화합물 1 및 2와 비교하여 훨씬 강했다. 따라서, 본 발명의 화합물 (I)은 암을 예방 또는 치료하기 위해서 유용한 것을 알 수 있다.

[1955]

또한, 비교 화합물 1은 특허문헌 2에 실시예 14로서 기재되어 있는 화합물이며, 비교 화합물 2는 특허문헌 3에 MT1로서 기재되어 있는 화합물이다. 해당 비교 화합물은 각각의 특허문헌에 기재된 방법에 따라서 합성하고, 본 시험에 사용했다.

[1956]

[시험예 2] MYC mRNA의 발현 억제 효과

[1957]

SU-DHL-4 세포는 37℃, 탄산 가스 인큐베이터(95% 공기, 5% CO₂)를 사용하여, 최종 농도 10vol%가 되는 양의 FBS 및 최종 농도 1vol%가 되는 양의 PS를 첨가한 RPMI1640 배지에서 배양했다. 20-40mL의 용량에서 1×10⁶ 세포/mL 이하의 세포 농도를 유지하도록, 주에 2회의 간격으로 계대했다.

[1958]

배양한 SU-DHL-4 세포를 투명한 6-웰 플레이트(Code No. 140675, Thermo Fisher Scientific)에 6×10⁵ 세포/웰로 파종했다. 파종 후에, 37℃, 탄산 가스 인큐베이터 안에서 18 내지 25시간 전배양했다. 이어서, 피검 화합물의 0.1mmol/L DMSO 용액을 제조하고, 상기 FBS와 PS를 포함하는 RPMI1640 배지 안에서 최종 농도의 200배가 되도록 희석하고, 각 웰에 1/200 용량 첨가했다. 이때, DMSO의 최종 농도가 0.1vol%가 되도록 조정했다. 피검 화합물을 첨가 후, 37℃, 탄산 가스 인큐베이터 안에서 6시간 배양했다.

[1959]

이어서 원심 분리를 해서 세포를 회수하고, mRNA의 추출에 사용했다. 세포로부터의 mRNA 추출은 Maxwell^(R) 16 LEV simplyRNA Purification Kits(Code No. AS1270, Promega)를 사용해서 행하였다. mRNA 회수 프로토콜은 키트 첨부 메이커 권장 프로토콜에 따라 행하였다.

[1960]

회수한 mRNA 0.001mg를 SuperScript IV VILO Master Mix with ezDNase Enzyme(Code No. 11766050, Thermo Fisher Scientific)에 의해 cDNA화했다. cDNA화는 키트 첨부 메이커 권장 프로토콜에 따라 0.020mL의 반응액 안에서 행하고, GeneAmp^(R) PCR System 9700(Applied Biosystems)을 사용했다. cDNA화한 샘플은 RNase Free Water(Code No. 10977-023, Thermo Fisher Scientific)를 0.180mL 첨가함으로써 10배 희석하고, 정량 리얼타임 폴리메라아제 연쇄 반응(qRT-PCR)에 사용했다. qRT-PCR의 검량선용에는, DMSO를 피검 화합물로 한 cDNA 샘플에 RNase Free Water를 0.08mL 첨가함으로써 5배 희석했다. 또한 단계적으로 5배 희석을 2점 제작하고, 이 3샘플을 검량선용 샘플로 했다.

[1961]

qRT-PCR에는 이하의 시약을 사용했다. TaqMan Gene Expression Assays, Inventoried(Primer probe: Code. No. 4331182, Thermo Fisher Scientific, Assay ID: (i) MYC: Hs00153408_m1, (ii) ACTB: Hs01060665_g1, (iii) GAPDH: Hs04420697_g1, (iv) HPRT1: Hs02800695_m1), 2X TaqManR Fast Universal PCR Master Mix, no AmpEraseR UNG(Master Mix: Code. No. 4367846, Thermo Fisher Scientific).

[1962]

Primer probe(0.001mL), Master Mix(0.010mL), 물(0.004mL) 및 상기의 희석된 cDNA 샘플(0.005mL)을 혼합하고,

qRT-PCR 해석을 행하였다. qRT-PCR 해석은 QuantStudio 7 Flex(Thermo Fisher Scientific) 또는 7500 Fast Real-Time PCR(Applied Biosystems)을 사용하여, Fast 모드로 측정하고 해석했다. MYC 유전자의 발현량은 하우스키핑 유전자로서 ACTB, GAPDH, HPRT1을 정량하고, 이하의 식으로 보정함으로써, 피검 화합물을 100nmol/L의 농도로 작용시켰을 때의 MYC의 mRNA의 발현 억제율(%)을 산출했다.

[1963] 보정한 MYC 발현량=A/B

[1964] A: MYC의 발현량

[1965] B: ACTB, GAPDH 및 HPRT1의 발현량의 상승 평균

[1966] 보정 후의 값을 사용하여, 피검 화합물을 첨가하지 않은 웰에 대한 MYC 발현 억제율을 이하의 식으로 산출했다.

[1967] MYC 발현 억제율(%)=100-C/D×100

[1968] C: 피검 화합물을 첨가한 웰의 보정한 MYC 발현량

[1969] D: 피검 화합물을 첨가하지 않은 웰의 보정한 MYC 발현량

[1970] 그 결과는, 이하의 표에 나타내는 대로였다.

표 17

화합물 번호	MYC mRNA 발현 억제율 (%)
1a	96.7
1b	98.4
1c	97.3
1k	98.6
1l	98.5
2d	80.0
2f	98.6
2h	98.2
3a	98.1
3e	98.3
4a	98.4
4d	98.3
4e	98.4
5d	97.5
5h	97.3
5j	96.8
5q	97.2
5r	96.7
6h	97.2
6k	97.0
6m	97.0
7h	97.5
7o	97.4
7p	97.9
7q	97.4
8g	96.6
8j	97.2
8r	96.7
9d	98.0
10b	96.6
10g	97.2
10k	97.0
12a	98.5

[1971]

12b	97.8
12c	97.8
12f	97.9
12h	96.5
13a	97.6
13d	97.2
13h	97.4
14a	97.1
14d	97.4
14e	96.7
14f	97.3
14p	97.6
15a	97.6
15d	96.9
15f	97.2
15k	97.4
비교 화합물 1	61.7
비교 화합물 2	57.7

[1972]

[1973]

이상과 같이, 피검 화합물로 대표되는 본 발명의 화합물 (I)은 MYC mRNA의 발현을 강하게 억제했다. 또한, 그 억제율은 공지된 비교 화합물 1 및 2와 비교하여 훨씬 강했다. 따라서, 본 발명의 화합물 (I)은 암을 예방 또는 치료하기 위해서 유용한 것을 알 수 있다.

[1974]

또한, 비교 화합물 1은 특허문헌 2에 실시예 14로서 기재되어 있는 화합물이며, 비교 화합물 2는 특허문헌 3에 MT1로서 기재되어 있는 화합물이다. 해당 비교 화합물은 각각의 특허문헌에 기재된 방법에 따라서 합성하고, 본 시험에 사용했다.

[1975]

[시험예 3] SCID 마우스 DLBCL주 SU-DHL-4 피하 이식 모델에 대한 항종양 효과

[1976]

PBS와 matrigel(CORNING Code No. 354234)을 1:1로 혼합한 용액에 현탁한 1×10^7 세포의 DLBCL주 SU-DHL-4(Code No. ACC 495, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)를 웅성 SCID 마우스의 복부측 피하에 이식했다. 이식 18일 후, 체중 및 종양 직경을 측정하고, 이하의 식에 의해 종양 체적을 산출한 후, 각 군의 평균 종양 체적이 동등해지도록 2군(n=5)으로 군 분류를 실시했다. 군 분류 및 측정에는 E-workbook software(ID Business Solutions)를 사용했다.

[1977]

$$[\text{종양 체적}(\text{mm}^3)] = [\text{종양의 긴 직경}(\text{mm})] \times [\text{종양의 짧은 직경}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

[1978]

시험은 용매 투여군, 화합물 1a 투여군(화합물 투여군)의 2군으로 행하였다. 화합물 1a 투여군에는, 화합물 1a를 최종 농도가 0.6mg/mL가 되도록 30% DMSO/3% Tween 80/생리 식염수에 용해한 용액을 5mL/kg으로(3mg/kg), 주에 5회, 2주일 미정맥 내 투여 했다. 용매 투여군에는, 30% DMSO/3% Tween 80/생리 식염수를 5mL/kg로, 화합물 1a 투여군과 같은 스케줄로 미정맥 내 투여했다. 시험 개시 후, 체중 및 종양 직경을 주 2회 측정했다. 각 측정일의 종양 체적은 상기의 식으로 산출했다. 종양 증식률(이하, V/V0이라 기재한다)은 각 측정일의 종양 체적 V를 시험 개시일(Day0)의 종양 체적 V0으로 나눔으로써 산출했다. T/C는 각 군의 V/V0의 평균값(T)을 용매 투여군의 평균값(C)으로 나눔으로써 산출했다.

[1979]

그 결과를 이하의 표에 나타냈다(n=5의 평균값을 나타냈다).

표 18

측정일	종양 체적 (mm ³)		V/V0	
	용매 투여군	화합물 투여군	용매 투여군	화합물 투여군
Day0	245.49	246.14	1.00	1.00
Day3	396.59	284.29	1.62	1.15
Day7	654.80	326.25	2.68	1.29
Day10	923.83	214.74	3.80	0.85
Day14	1288.10	224.55	5.30	0.89
Day18	1951.98	325.61	8.00	1.30

측정일	T/C		체중 (g)	
	용매 투여군	화합물 투여군	용매 투여군	화합물 투여군
Day0	1.00	1.00	24.14	24.56
Day3	1.00	0.71	23.87	25.36
Day7	1.00	0.48	23.98	25.44
Day10	1.00	0.22	23.66	25.14
Day14	1.00	0.17	23.71	25.74
Day18	1.00	0.16	23.53	26.23

[1980]

[1981]

이상과 같이, 화합물 1a 투여군의 종양 체적, 종양 증식률 및 T/C는 용매 투여군과 비교해서 작았다. 반면에, 화합물 1a 투여군에 의한 체중 감소는 확인되지 않았다. 즉, 화합물 1a는 SU-DHL-4 피하 이식 종양에 대하여 강한 항종양 효과를 나타냈다. 따라서, 피검 화합물로 대표되는 본 발명의 화합물 (I)은 암의 치료약으로서 유용한 것을 알 수 있었다.

[1982]

이하의 참고예 및 실시예에서 사용되는 프로톤 핵자기 공명 스펙트럼(¹H NMR)은 300MHz 또는 400MHz로 측정된 것이며, 화합물 및 측정 조건에 의해 교환성 프로톤이 명료하게는 관측되지 않는 경우가 있다. 또한, 시그널의 다중도의 표기로서는 통상 사용되는 것을 사용하지만, br은 외견상 폭이 넓은 시그널인 것을 나타낸다. 또한, 합성한 각 화합물의 명명에는 필요에 따라 ChemBioDraw Ultra version 14.0을 사용했다.

[1983]

[참고예 1]

[1984]

4-([(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노)벤조산

[1985]

(공정 1)

[1986]

아닐린(25.0g, 268.82mmol)을 아세트니트릴(200mL)에 용해하고, 아세트알데히드(15mL, 268.8mmol), 염화비스무트(III)(8.5g, 26.9mmol) 및 N-비닐포름아미드(22.67mL, 322.6mmol)를 첨가하고, 실온에서 36시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸)로 정제함으로써, N-[(2S*,4R*)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]포름아미드(18.0g)를 얻었다.

[1987]

(공정 2)

[1988]

공정 1에서 얻어진 N-[(2S*,4R*)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]포름아미드(18.0g, 94.7mmol)를 디클로로메탄(100mL)에 용해하고, 피리딘(30.5mL, 379.0mmol), 프로피오닐클로라이드(8.3mL, 94.7mmol)를 첨가하고, 0℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 디클로로메탄으로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=19/1)로 정제함으로써, N-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]포름아미드(15.0g)를 얻었다.

- [1989] (공정 3)
- [1990] 공정 2에서 얻어진 N-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]포름아미드(15.0g, 61.0mmol)를 메탄올(100mL)에 용해하고, 빙냉 하, 염산(5mol/L, 18mL)을 첨가하고, 70℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=19/1)로 정제함으로써, 1-[(2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(9.0g, 3공정 토탈 수율 15%)을 얻었다.
- [1991] (공정 4)
- [1992] 공정 3에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(5.0g, 22.9mmol)을 디클로로메탄(100mL)에 용해하고, [4-(메톡시카르보닐)페닐]보론산(12.3g, 68.8mmol), 트리에틸아민(12.9mL, 91.7mmol) 및 아세트산구리(II)(6.2g, 34.4mmol)를 첨가하고, 산소 분위기 하에서, 실온에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=7/3)로 정제함으로써, 메틸4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조에이트(2.1g, 18%)를 얻었다.
- [1993] (공정 5)
- [1994] 공정 4에서 얻어진 메틸4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조에이트(2.1g, 5.84mmol)를 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)(Chiralcel OX-H(250x30mm, 5u), CO₂/메탄올=60/40, 유속 90.0g/min, 유지 시간(rt)=7.5min)로 정제함으로써, 메틸4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조에이트(750mg, 36%)를 얻었다.
- [1995] SFC(Chiralpak AD-H(250x4.6mm, 5u), 메탄올/CO₂=25/75, 유속 3.0ml/min): rt=5.38min
- [1996] (공정 6)
- [1997] 공정 4에서 얻어진 메틸4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조에이트(410mg, 1.16mmol)를 메탄올(6.0mL)에 용해하고, 수산화나트륨 수용액(4mol/L, 1.45mL)을 첨가하고, 50℃에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 염산(1mol/L)을 첨가하고, 클로로포름으로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축함으로써, 4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(390mg, 99%)을 얻었다.
- [1998] (공정 7)
- [1999] 공정 5에서 얻어진 메틸4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조에이트(2.0g, 5.67mmol)를 사용하여, 공정 6과 마찬가지로 하여, 4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(1.92g, 100%)을 얻었다.
- [2000] ESI-MS m/z: 337(M-H)⁻, ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.08-1.23(m, 6H), 1.23-1.40(m, 1H),
- [2001] 2.32-2.46(m, 1H), 2.52-2.77(m, 2H), 4.21-4.46(m, 2H), 4.87-5.03(m, 1H),
- [2002] 6.56-6.66(m, 2H), 7.09-7.34(m, 4H), 7.88-7.99(m, 2H).
- [2003] [참고예 2]
- [2004] 1-{(2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온
- [2005] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(15.0g, 68.8mmol) 및 (4-브로모페닐)보론산(13.76g, 68.81mmol)을 사용하여, 참고예 1의 공정 4와 마찬가지로 하여, 1-{(2S*,4R*)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(15.0g)을 얻었다. 얻어진 1-{(2S*,4R*)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(15.0g)을 SFC((R, R)Whelk-01(250x30mm, 5u), CO₂/메탄올=80/20, 유속 100g/min, rt=10.63min)로 정제함으로써, 1-

{(2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(5.4g, 21%)을 얻었다.

[2006] ESI-MS (M+H)⁺: 373, ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.04(m, 6H), 1.13-1.20(m, 1H), 2.20-2.25(m, 1H), 2.55-2.61(m, 2H), 4.14(ddd, J=11.98, 7.71, 4.12Hz, 1H), 4.70-4.75(m, 1H), 6.28(d, J=7.63Hz, 1H), 6.59-6.62(m, 2H), 7.10(d, J=7.50Hz, 1H), 7.16-7.23(m, 3H), 7.25-7.30(m, 2H).

[2007] SFC((R, R)WheIk-01(250x4.6mm, 5u), 메탄올/CO₂=25/75, 유속 3.0ml/min): rt=7.29min

[2008] [참고예 3]

[2009] (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산

[2010] WO2017/030814에 기재된 방법에 따라 합성한 tert-부틸 2-[4-(4-브로모페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(5.0g, 10.0mmol)를, DMF 및 물의 혼합 용매(70mL, 5:2)에 용해하고, 탄산칼륨(2.1g, 15.0mmol), 아세트산팔라듐(0.67g, 1.0mmol) 및 비스(디페닐포스포노)프로판(0.82g, 2.0mmol)을 첨가하고, 일산화탄소 분위기 하에서 100℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액에 물을 첨가하고, 수층을 아세트산에틸로 세정했다. 수층에 시트르산을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴/0.1% 포름산 수용액=1/1)로 정제함으로써, 4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(2.75g)을 얻었다. 얻어진 4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(2.75g)을 SFC(Chiralpak AD-H(250x30mm, 5u), CO₂/메탄올=70/30, 유속 90g/min, rt=3.89min)로 정제함으로써, (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(1.68g, 36%)을 얻었다.

[2011] ESI-MS (M+H)⁺: 467, ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.43(s, 9H), 1.60(d, J=0.61Hz, 3H), 2.42(d, J=0.61Hz, 3H), 2.61(s, 3H), 3.34-3.40(m, 2H), 4.46(dd, J=8.24, 6.41Hz, 1H), 7.52(d, J=8.54Hz, 2H), 7.97(d, J=8.85Hz, 2H), 13.14(brs, 1H).

[2012] SFC(Chiralpak AD-H(250x4.6mm, 5u), 메탄올/CO₂=25/75, 유속 3.0ml/min): rt=3.62min

[2013] [참고예 4]

[2014] 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산

[2015] (공정 1)

[2016] (tert-부톡시카르보닐)글리신(79mg, 0.451mmol)을 DMF(1.6mL)에 용해하고, HATU(184mg, 0.484mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.11mL, 0.645mmol)을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물에, WO2017/030814에 기재된 방법으로 합성했다(2-아미노-4,5-디메틸티오펜-3-일)(4-브로모페닐)메타논(100mg, 0.322mmol)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=100/0 내지 80/20)로 정제함으로써, tert-부틸 2-([3-(4-브로모벤조일)-4,5-디메틸티오펜-2-일]아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트(110mg, 73%)를 얻었다.

[2017] (공정 2)

[2018] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 2-([3-(4-브로모벤조일)-4,5-디메틸티오펜-2-일]아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트(110mg, 0.235mmol)를 디클로로메탄(0.79mL)에 용해하고, 트리플루오로아세트산(0.54mL)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사(110mg)를 톨루엔(2.0mL)에 용해하고, 피리딘(0.36mL, 4.49mmol) 및 분자체 4A(300mg)를 첨가하고, 철야 환류했다. 반응 혼합물을 흡인 여과하고, 얻어진 여액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=100/0 내지 90/10)로 정제함으로써, 5-(4-브로모페닐)-6,7-디메틸-1,3-디히드로-2H-티에노[2,3-e][1,4]디아제핀-2-온(56mg, 68%)을 얻었다.

[2019] (공정 3)

- [2020] 공정 2에서 얻어진 5-(4-브로모페닐)-6,7-디메틸-1,3-디히드로-2H-티에노[2,3-e][1,4]디아제핀-2-온(55mg, 0.157mmol)을 THF(1.0mL)에 용해하고, -78℃로 냉각한 후, 칼륨tert-부톡시드(21mg, 0.189mmol)를 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 디에틸포스포릴클로라이드(0.027mL, 0.189mmol)를 첨가하고, -10℃에서 45분간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트히드라진(18mg, 0.236mmol) 및 1-부탄올(1.0mL)을 첨가하고, 90℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=100/0 내지 90/10)로 정제함으로써, 4-(4-브로모페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀(24mg, 39%)을 얻었다.
- [2021] (공정 4)
- [2022] 공정 3에서 얻어진 4-(4-브로모페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀(160mg, 0.413mmol)을 DMF 및 물의 혼합 용매(2.2mL, 10:1)에 용해하고, 아세트산팔라듐(9.3mg, 0.041mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(34mg, 0.083mmol) 및 탄산칼륨(120mg, 0.868mmol)을 첨가하고, 일산화탄소 분위기 하에서, 80℃에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 염산(1mol/L)을 첨가하고, 클로로포름으로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 아세트산에틸로 슬러리함으로써, 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(170mg, 100%)을 얻었다.
- [2023] ESI-MS m/z : 351(M-H)⁻; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 2.40(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.90(s, 3H), 4.17-4.20(m, 1H), 5.26-5.33(m, 1H), 7.53-7.59(m, 2H), 7.94-8.02(m, 2H).
- [2024] [참고예 5]
- [2025] 4-[(2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조산
- [2026] (공정 1)
- [2027] 문헌(Eur. J. of Org. Chem. 2016, 5169-5179)에 기재된 방법에 따라 합성한 2-(2-옥소부틸)시클로헥산-1,3-디온(150mg, 0.823mmol)을 톨루엔(1.2mL)에 용해하고, 메틸4-(아미노메틸)벤조에이트 염산염(174mg, 0.864mmol) 및 트리에틸아민(0.23mL, 1.65mmol)을 첨가하고, 실온에서 15분간 교반한 후, 7시간 환류했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=100/0 내지 90/10)로 정제함으로써, 메틸4-[(2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조에이트(120mg, 47%)를 얻었다.
- [2028] (공정 2)
- [2029] 공정 1에서 얻어진 메틸4-[(2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조에이트(230mg, 0.739mmol)를 사용하여, 참고예 1의 공정 6과 마찬가지로 하여, 4-[(2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조산(170mg, 77%)을 얻었다.
- [2030] ESI-MS m/z : 296(M-H)⁻; ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.20(t, J=7.4Hz, 3H), 2.06-2.18(m, 2H), 2.41(q, J=7.4Hz, 2H), 2.45-2.52(m, 2H), 2.58-2.64(m, 2H), 5.11(s, 2H), 6.42(s, 1H), 6.99(d, J=8.2Hz, 2H), 8.06(d, J=8.2Hz, 2H).
- [2031] [참고예 6]
- [2032] 4-[[3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시페닐](히드록시)메틸]벤조산
- [2033] (공정 1)
- [2034] 3-브로모-5-히드록시벤즈알데히드(3.7g, 18.41mmol)를 DMF(100mL)에 용해하고, tert-부틸디메틸클로로실란(3.33g, 22.09mmol) 및 이미다졸(1.38g, 20.25mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=100/0 내지 90/10)로 정제함으로써, 3-브로모-5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]벤즈알데히드(4.6g, 79%)를 얻었다.
- [2035] (공정 2)
- [2036] 공정 1에서 얻어진 3-브로모-5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]벤즈알데히드(800mg, 2.54mmol) 및 [4-(에톡시카르

보닐)페닐](요오드)아연(0.5mol/L in THF, 30.4mL, 15.20mmol)을 혼합하고, 실온에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=95/5 내지 50/50)로 정제함으로써, 에틸4-({3-브로모-5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]페닐}(히드록시)메틸)벤조에이트(570 mg, 45%)를 얻었다.

[2037] (공정 3)

[2038] 공정 2에서 얻어진 에틸4-({3-브로모-5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]페닐}(히드록시)메틸)벤조에이트(550mg, 1.18mmol)를 1,4-디옥산 및 물의 혼합 용매(24mL, 5:1)에 용해하고, 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)이소옥사졸(343mg, 1.54mmol), 탄산칼륨(490mg, 3.54mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(87mg, 0.12mmol)를 첨가하고, 80℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산에틸을 첨가하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 박층 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=67/33)로 정제함으로써, 에틸4-({3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-5-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)페닐}(히드록시)메틸)벤조에이트(570mg, 95%)를 얻었다.

[2039] (공정 4)

[2040] 공정 3에서 얻어진 에틸4-({3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-5-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)페닐}(히드록시)메틸)벤조에이트(570mg, 1.18mmol)를 사용하여, 참고예 1의 공정 6과 마찬가지로 하여, 4-{{3-[(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시페닐}(히드록시)메틸}벤조산(400mg, 98%)을 얻었다.

[2041] ESI-MS (M+H)⁺: 340, ¹H NMR (CD₃OD, δ): 2.20(s, 3H), 2.36(s, 3H), 5.80(s, 1H), 6.65-6.61(t, J=1.6Hz, 1H), 6.80(d, J=1.2Hz, 1H), 6.84(t, J=1.6Hz, 1H), 7.51(d, J=8.4Hz, 2H), 7.99(d, J=8.4Hz, 2H).

[2042] [참고예 7]

[2043] 1-{{(2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온

[2044] (공정 1)

[2045] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(10.0g, 45.87mmol)을 DMF(150mL)에 용해하고, 1-플루오로-4-니트로벤젠(9.7mL, 91.74mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(8.0mL, 45.87mmol) 및 탄산칼륨(19g, 137.61mmol)을 첨가하고, 100℃에서 48시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=92/8 내지 90/10)로 정제함으로써, 1-{{(2S*,4R*)-2-메틸-4-[(4-니트로페닐)아미노]-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(4.7g, 30%)을 얻었다.

[2046] ESI-MS (M+H)⁺: 340.

[2047] (공정 2)

[2048] 공정 1에서 얻어진 1-{{(2S*,4R*)-2-메틸-4-[(4-니트로페닐)아미노]-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(2.6g, 7.66mmol)을 에탄올, 물 및 THF의 혼합 용매(45mL, 1:1:1)에 용해하고, 철(2.13g, 38.3mmol) 및 염화암모늄(0.6g, 11.50mmol)을 첨가하고, 70℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=60/40 내지 50/50)로 정제함으로써, 1-{{(2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(1.65g, 70%)을 얻었다.

[2049] ESI-MS (M+H)⁺: 310: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97-1.03(m, 6H), 1.06-1.08(m, 1H), 2.18-2.24(m, 1H), 2.57-2.60(m, 2H), 3.95-3.99(m, 1H), 4.29(brs, 2H), 4.68-4.70(m, 1H), 5.17(d, J=8.4Hz, 1H), 6.41-6.46(m, 4H), 7.14-7.18(m, 1H), 7.22-7.28(m, 3H)

- [2050] (공정 3)
- [2051] 공정 2에서 얻어진 1- $\{(2S^*, 4R^*)$ -4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(530mg)을 SFC(Chiralcel OJ-H(250x21mm, 5u), CO₂/메탄올=85/15, 유속 70g/min, rt=6.36min)에 의해 정제함으로써, 1- $\{(2S, 4R)$ -4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(180mg, 34%)을 얻었다.
- [2052] ESI-MS (M+H)⁺: 310: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.12-1.19(m, 7H), 2.32-2.37(m, 1H), 2.52-2.67(m, 2H), 3.49(brs, 2H), 4.08(dd, J=12.0, 3.5Hz, 1H), 4.89-4.90(m, 1H), 6.53(d, J=8.5Hz, 2H), 6.64(d, J=8.5Hz, 2H), 7.13(d, J=7.5Hz, 1H), 7.18-7.21(m, 1H), 7.24-7.25(m, 1H), 7.36(d, J=7.5Hz, 1H).
- [2053] SFC(Chiralcel OJ-H(250x4.6mm, 5u), 메탄올/CO₂=20/80, 유속 3.0ml/min): rt=6.51min
- [2054] [참고예 8]
- [2055] tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트
- [2056] (공정 1)
- [2057] 참고예 1의 공정 5에서 얻어진 메틸4- $\{[(2S, 4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조에이트(0.5g, 1.42mmol)를 테트라히드로푸란(10mL)에 용해하고, DMAP(0.693g, 5.68mmol) 및 2탄산디-tert-부틸(1.24g, 5.68mmol)을 첨가하고, 70℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=4/1)로 정제함으로써, 메틸4-((tert-부톡시카르보닐)((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조에이트(0.5g, 77%)를 얻었다.
- [2058] ESI-MS m/z: 453 (M+H)⁺
- [2059] (공정 2)
- [2060] 공정 1에서 얻어진 메틸4-((tert-부톡시카르보닐)((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조에이트(0.50g, 1.1mmol)를 메탄올(10mL)에 용해하고, 4mol/L 수산화나트륨 수용액(10mL)을 첨가하고, 80℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 수용액이 약 pH5가 될 때까지 시트르산 수용액을 첨가했다. 발생한 고체를 흡인 여과함으로써, 4-((tert-부톡시카르보닐)((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.4g, 83%)을 얻었다.
- [2061] ESI-MS m/z: 439 (M+H)⁺
- [2062] (공정 3)
- [2063] 공정 2에서 얻어진 4-((tert-부톡시카르보닐)((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.40g, 0.91mmol)을 디클로로메탄(5mL)에 용해하고, 클로로포름산에틸(0.10mL, 1.1mmol) 및 트리에틸아민(0.38mL, 2.74mmol)을 첨가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 메탄올(5mL)에 용해하고, 수소화붕소나트륨(0.069g, 1.83mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=7/3)로 정제함으로써, tert-부틸(4-(히드록시메틸)페닐)((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.28g, 72%)를 얻었다.
- [2064] ESI-MS m/z: 425 (M+H)⁺
- [2065] (공정 4)
- [2066] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸(4-(히드록시메틸)페닐)((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.400g, 0.94mmol)를 디클로로메탄(5mL)에 용해하고, DMP(0.480g, 1.13mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트 여과했다. 얻어진 여

액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=9/1)로 정제함으로써, tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.26g, 65%)를 얻었다.

[2067] ESI-MS m/z: 423 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.92-0.99(m, 6H), 1.34(s, 9H), 2.10-2.18(m, 1H), 2.36(brs, 1H), 2.47-2.48(m, 1H), 2.51-2.52(m, 1H), 4.63-4.68(m, 1H), 4.86(brs, 1H), 7.34(brs, 4H), 7.44(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.88-7.90(m, 2H), 9.97(s, 1H).

[2068] [참고예 9]

[2069] 1-((2S,4R)-4-(((1R,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염

[2070] (공정 1)

[2071] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(50.0g, 230mmol)을 메탄올(600mL)에 용해하고, 아세트산(68.80mL, 1147mmol), tert-부틸(4-옥소시클로헥실)카르바메이트(68.4g, 344mmol) 및 수소화붕소나트륨(26.0g, 689mmol)을 첨가하고, 실온에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 물을 첨가하고 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=3/7)로 정제함으로써, tert-부틸(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바메이트의 조생성물(17g)을 얻었다. 얻어진 조생성물을 SFC(Chiralpak IA(250x30mm, 5u), CO₂/메탄올=85/15, 유속 90.0g/min, 유지 시간(rt)=6.7min)로 정제함으로써, tert-부틸((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바메이트(6.0g, 6.2%)를 얻었다.

[2072] SFC(Chiralpak AD-H(250x4.6mm, 5u), 메탄올/CO₂=15/85, 유속 3.0ml/min): rt=6.7min

[2073] ESI-MS m/z: 416.3 (M+H)⁺

[2074] (공정 2)

[2075] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바메이트(6.0g, 14mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(5.0g, 89%)을 얻었다.

[2076] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 316.41. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97(t, J=7.2Hz, 3H), 1.04(d, J=6.4Hz, 3H), 1.17-1.28(m, 1H), 1.38-1.54(m, 1H), 1.58-1.69(m, 1H), 1.74-1.88(m, 1H), 2.00-2.17(m, 3H), 2.21-2.37(m, 2H), 2.54-2.64(m, 1H), 2.92-2.97(m, 2H), 3.21-3.22(m, 1H), 4.22-4.24(m, 1H), 4.62-4.74(m, 1H), 6.52 (brs, 1H), 7.31-7.41(m, 3H), 7.56(d, J=7.67Hz, 1H), 8.18(brs, 3H), 9.63-9.93(m, 2H).

[2077] [참고예 10]

[2078] 1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염

[2079] (공정 1)

[2080] 참고예 9의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바메이트의 조생성물(8.0g)을 사용하여, SFC(Chiralpak IA(250x30mm, 5u), CO₂/메탄올=85/15, 유속 90.0g/min, 유지 시간(rt)=7.62, 11.0min)로 정제함으로써, tert-부틸((1R,4r)-4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바메이트(3.0g, 2공정 토탈 수율 6.7%)를 얻었다.

[2081] SFC(Chiralpak AD-H(250x4.6mm, 5u), 메탄올/CO₂=15/85, 유속 3.0ml/min): rt=7.62, 11.0min

- [2082] ^1H NMR(CDCl_3 , δ): 0.88-0.91(m, 1H), 1.07-1.12(m, 6H), 1.16-1.40(m, 4H), 1.44(s, 9H), 2.01-2.06(m, 4H), 2.24-2.28(m, 1H), 2.48-2.61(m, 2H), 2.63-2.66(m, 1H), 3.46-3.60(m, 2H), 4.36(brs, 1H), 4.85(brs, 1H), 7.09(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.25(m, 2H), 7.45-7.47(m, 1H).
- [2083] (공정 2)
- [2084] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바메이트(3.0g, 7.23mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-(((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(2.5g, 90%)을 얻었다.
- [2085] ESIMS, $(\text{M}+\text{H})^+$, m/z : 316.3. ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0.98(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.04(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.23-1.25(m, 2H), 1.44-1.51(m, 2H), 1.61-1.69(m, 1H), 1.81-1.89(m, 1H), 2.05-2.14(m, 3H), 2.25-2.33(m, 2H), 2.51-2.62(m, 1H), 2.93-2.98(m, 2H), 4.18-4.28(m, 1H), 4.68-4.70(m, 1H), 7.30-7.41(m, 3H), 7.57(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.21(brs, 3H), 9.82-9.88(m, 2H).
- [2086] [참고예 11]
- [2087] (1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산
- [2088] (공정 1)
- [2089] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(2.0g, 9.2mmol) 및 메틸4-옥소시클로헥산-1-카르복실레이트(2.86g, 18.35mmol)를 사용하여, 참고예 9의 공정 1과 마찬가지로 하여, 메틸4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실레이트의 조생성물을 얻었다. 조생성물을 SFC(Chiralpak IA(250x30mm, 5um), CO_2 /메탄올=90/10, 유속 90.0g/min)로 정제함으로써, 메틸(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실레이트(0.240g, 7.3%)를 얻었다.
- [2090] SFC(Chiralpak IA(250x4.6mm, 5um), CO_2 /메탄올=90/10, 유속 3mL/min, 유지 시간(r_t)=8.0min)
- [2091] ^1H NMR (CD_3OD , δ): 0.89-1.01(m, 1H), 1.03-1.10(m, 6H), 1.21-1.36(m, 2H), 1.39-1.57(m, 2H), 1.93-2.14(m, 4H), 2.15-2.22(m, 1H), 2.24-2.38(m, 2H), 2.49-2.60(m, 1H), 2.62-2.70(m, 1H), 2.72-2.83(m, 1H), 3.63-3.70(m, 3H), 4.76-4.79(m, 1H), 7.21-7.46(m, 4H).
- [2092] (공정 2)
- [2093] 공정 1에서 얻어진 메틸(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실레이트(0.05g, 0.14mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.040g, 83%)을 얻었다.
- [2094] ESIMS, $(\text{M}+\text{H})^+$, m/z : 345.60.
- [2095] (공정 3)
- [2096] 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(250mg, 0.725mmol)을 SFC(Lux Cellulose-2(250x30mm, 5um), CO_2 /메탄올=75/25, 유속 90.0g/min, 유지 시간(r_t)=2.3min)로 정제함으로써, (1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(65mg, 26%)을 얻었다.
- [2097] SFC(Lux Cellulose-2 (250x4.6mm, 5um), CO_2 /메탄올=55/45, 유속 3.0mL/min, 유지 시간(r_t)=2.3min)

- [2098] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 345.35. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.81-0.84(m, 1H), 0.92-1.01(m, 6H), 1.03-1.26(m, 2H), 1.34(qd, J=12.72, 2.75Hz, 2H), 1.85-2.02(m, 4H), 2.09-2.19(m, 2H), 2.53(brs, 1H), 2.54-2.62(m, 2H), 3.45(dd, J=11.90, 3.97Hz, 1H), 4.56-4.68(m, 1H), 7.19-7.25(m, 3H), 7.47-7.51(m, 1H).
- [2099] [참고예 12]
- [2100] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염
- [2101] (공정 1)
- [2102] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(1.5g, 6.9mmol) 및 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(2.73g, 13.76mmol)를 사용하여, 참고예 9의 공정 1과 마찬가지로 하여 tert-부틸 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(2.4g, 87%)를 얻었다.
- [2103] ESI-MS m/z: 402 (M+H)⁺
- [2104] (공정 2)
- [2105] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(2.4g, 5.98mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(1.9g, 86%)을 얻었다.
- [2106] ESI-MS m/z: 302.23 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99(t, J=7.34Hz, 3H), 1.05(d, J=6.36Hz, 3H), 1.20-1.32(m, 1H), 2.01-2.23(m, 3H), 2.39(t, J=15.16Hz, 2H), 2.55-2.62(m, 1H), 2.82-3.02(m, 3H), 3.37-3.39(m, 2H), 3.64-3.68(m, 1H), 4.28-4.32(m, 1H), 4.67-4.70(m, 1H), 7.30-7.41(m, 3H), 7.57(d, J=7.83Hz, 1H), 9.07-9.09(m, 1H), 9.30(d, J=9.29Hz, 1H), 10.16-10.21(m, 2H).
- [2107] [참고예 13]
- [2108] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염
- [2109] (공정 1)
- [2110] 참고예 12의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(3.0g, 7.47mmol)를 SFC(Chiralpak IG(30x250mm), 5 μ, CO₂/메탄올=75/25, 유속 90g/min, rt=2.4min)로 정제함으로써, tert-부틸 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(0.900g, 30%)를 얻었다.
- [2111] SFC(Chiralpak IC-3(150x4.6mm, 3um), 메탄올/CO₂=35/65, 유속 3.0ml/min): rt=2.4min
- [2112] ESI-MS m/z: 402.35 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98(t, J=7.3Hz, 3H), 1.05(d, J=6.4Hz, 3H), 1.17-1.25(m, 1H), 1.38(s, 9H), 1.52-1.60(m, 1H), 1.70-1.75(m, 1H), 2.09-2.23(m, 3H), 2.54-2.67(m, 1H), 2.79-2.95(m, 3H), 3.55-3.61(m, 1H), 4.03(d, J=8.8Hz, 2H), 4.27-4.31(m, 1H), 4.64-4.72(m, 1H), 7.35-7.39(m, 3H), 7.50(d, J=7.6Hz, 1H), 9.58(brs, 1H).
- [2113] (공정 2)
- [2114] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(0.800g, 1.99mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.4g, 53%)을 얻었다.
- [2115] ESI-MS m/z: 302 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99(t, J=7.34Hz, 3H), 1.05(d, J=6.14Hz, 3H), 1.20-1.35(m, 1H), 1.96-2.25(m, 3H), 2.39(t, J=15.13Hz, 2H), 2.54-2.67(m, 1H), 2.85-3.04(m, 3H), 3.32-3.34(m, 2H), 3.66-3.69(m, 1H), 4.26-4.32(m, 1H), 4.68-4.72(m, 1H), 7.26-7.43(m, 3H), 7.58(d, J=7.45Hz, 1H), 9.08(d,

J=8.99Hz, 1H), 9.27(d, J=8.4Hz, 1H), 10.13-10.18(m, 2H).

[2116] [참고예 14]

[2117] 1-((2S*,4R*)-4-(((1R,3R)-3-아미노시클로부틸)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염
산염

[2118] (공정 1)

[2119] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(0.5g, 2.29mmol) 및 tert-부틸(3-옥소시클로부틸)카르바메이트(0.678g, 3.66mmol)를 사용하여, 참고예 9의 공정 1과 마찬가지로 하여 tert-부틸(3-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로부틸)카르바메이트의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 SFC(Chiralpak IG(30x250mm), 5μm, CO₂/에탄올 =75/25, 유속 90g/min)로 정제함으로써, tert-부틸((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로부틸)카르바메이트(120mg, 13%)를 얻었다.

[2120] ESI-MS m/z: 388 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.79-0.84(m, 1H), 0.92-0.99(m, 6H), 1.37(s, 9H), 1.99-2.04(m, 3H), 2.06-2.33(m, 3H), 2.54-2.61(m, 2H), 3.23-3.25(m, 1H), 3.46-3.49(m, 1H), 4.02-4.05(m, 1H), 4.57-4.63(m, 1H), 7.14(d, J=7.2Hz, 1H), 7.23-7.25(m, 3H), 7.42-7.47(m, 1H).

[2121] (공정 2)

[2122] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로부틸)카르바메이트(0.25g, 0.64mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S*,4R*)-4-(((1R,3R)-3-아미노시클로부틸)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.21g, 90%)을 얻었다.

[2123] ESI-MS m/z: 288 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98(t, J=7.5Hz, 3H), 1.03(d, J=6.5Hz, 3H), 1.10-1.23(m, 1H), 2.10-2.14(m, 1H), 2.51-2.60(m, 3H), 2.74-2.79(m, 1H), 2.84-2.88(m, 1H), 2.91-2.99(m, 1H), 3.91-3.98(m, 1H), 4.11-4.19(m, 1H), 4.29-4.34(m, 1H), 4.62-4.72(m, 1H), 7.32-7.41(m, 3H), 7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 8.42 (brs, 3H), 10.36(brs, 1H), 10.44(brs, 1H).

[2124] [참고예 15]

[2125] 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)벤조산

[2126] (공정 1)

[2127] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(1.0g, 4.6mmol)을 DMF(3mL)에 용해하고, 4-(브로모메틸)벤조산메틸(1.56g, 6.88mmol) 및 탄산칼륨(1.89g, 13.8mmol)을 첨가하고, 80℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴/물=1/1)로 정제함으로써, 메틸4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)벤조에이트(1.0g, 60%)를 얻었다.

[2128] ESI-MS m/z: 367 (M+H)⁺

[2129] (공정 2)

[2130] 공정 1에서 얻어진 메틸4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)벤조에이트(1.0g, 2.73mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)벤조산(0.6g, 62%)을 얻었다.

- [2131] ESI-MS m/z : 353.34 (M+H)⁺
- [2132] [참고예 16]
- [2133] 1-((2S^{*},4R^{*})-4-((5-아미노피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온
- [2134] (공정 1)
- [2135] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-[(2S^{*},4R^{*})-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(1.0g, 4.6mmol)을 DMF(5mL)에 용해하고, 2-플루오로-5-니트로피리딘(0.488g, 3.44mmol) 및 탄산칼륨(0.94g, 6.88mmol)을 첨가하고, 70℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 발생한 고체를 흡인 여과함으로써, 1-((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-4-((5-니트로피리딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.55g, 71%)을 얻었다.
- [2136] ESI-MS m/z : 341 (M+H)⁺
- [2137] (공정 2)
- [2138] 공정 1에서 얻어진 1-((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-4-((5-니트로피리딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.55g, 1.61mmol)을, THF(3mL), 에탄올(3mL) 및 물(3mL)의 혼합 용매에 용해하고, 철 분말(0.452g, 8.08mmol) 및 염화암모늄(0.128g, 2.42mmol)을 첨가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축함으로써, 1-((2S^{*},4R^{*})-4-((5-아미노피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.45g, 90%)을 얻었다.
- [2139] ESI-MS m/z : 311 (M+H)⁺
- [2140] [참고예 17]
- [2141] 1-((2S,4R)-4-((5-아미노피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온
- [2142] (공정 1)
- [2143] 참고예 16의 공정 1에서 얻어진 1-((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-4-((5-니트로피리딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(940mg, 2.76mmol)을 SFC(CHIRALPAK IB, CO₂/메탄올=94/6, 30mL/min, rt=12.38min)로 정제함으로써, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((5-니트로피리딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(230mg, 24%)을 얻었다.
- [2144] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z : 341. ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.10-1.20(m, 6H), 1.33-1.44(m, 1H), 2.29-2.43(m, 1H), 2.53-2.64(m, 1H), 2.66-2.76(m, 1H), 4.90-5.04(m, 1H), 5.69-5.96(m, 1H), 6.48-6.59(m, 1H), 7.16-7.25(m, 3H), 7.29-7.36(m, 1H), 8.21-8.27(m, 1H), 9.00-9.04(m, 1H).
- [2145] (공정 2)
- [2146] 공정 1에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((5-니트로피리딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(90mg, 0.264mmol)을, 에탄올(2mL) 및 물(2mL)의 혼합 용매에 용해하고, 아연 분말(173mg, 2.64mmol) 및 염화나트륨(141mg, 2.64mmol)을 첨가하고, 환류 하, 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 식히고, 규조토 여과한 뒤, 여액을 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=4/6 내지 0/10)로 정제함으로써, 1-((2S,4R)-4-((5-아미노피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(52mg, 63%)을 얻었다.
- [2147] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z : 311. ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.12-1.17(m, 6H), 2.27-2.39(m, 1H), 2.51-2.61(m, 1H), 2.62-2.71(m, 1H), 3.27(br s, 2H), 4.26(d, J=9.1Hz, 1H), 4.46-4.54(m, 1H), 4.87-4.95(m, 1H), 6.35(d, J=8.6Hz, 1H), 6.98(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 7.14(d, J=8.2Hz, 1H), 7.17-7.22(m, 1H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.32(d, J=7.2Hz, 1H), 7.72(d, J=3.2Hz, 1H).

- [2148] [참고예 18]
- [2149] 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-((피페리딘-4-일메틸)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염
- [2150] (공정 1)
- [2151] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(0.26g, 1.0mmol)을 디클로로에탄(5mL)에 용해하고, tert-부틸4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트(0.239g, 1.12mmol), 아세트산(0.029mL, 0.510mmol) 및 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(0.433g, 2.04mmol)를 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=7/3)로 정제함으로써, tert-부틸4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(0.41g, 98%)를 얻었다.
- [2152] ESI-MS m/z: 416 (M+H)⁺
- [2153] (공정 2)
- [2154] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(0.41g, 0.98mmol)를 아세트산에틸(5mL)에 용해하고, 염화수소/아세트산에틸 용액(4mol/L, 2.5mL, 9.9mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 흡인 여과하고, 얻어진 고체를 메탄올에 용해하고, 감압 농축함으로써, 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-((피페리딘-4-일메틸)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.43g, 정량적)을 얻었다.
- [2155] ESI-MS m/z: 316 (M+H)⁺
- [2156] [참고예 19]
- [2157] 4-(((2S*,4R*)-6-플루오로-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산
- [2158] (공정 1)
- [2159] 4-플루오로아닐린(1.0g, 9.0mmol)을 사용하여, 참고예 1의 공정 1과 마찬가지로 하여, N-((2S*,4R*)-6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)포름아미드(0.3g, 16%)를 얻었다.
- [2160] ESI-MS m/z: 209 (M+H)⁺
- [2161] (공정 2)
- [2162] 공정 1에서 얻어진 N-((2S*,4R*)-6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)포름아미드(1.0g, 4.81mmol)를 사용하여, 참고예 1의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-((2S*,4R*)-6-플루오로-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)포름아미드(1.0g, 79%)를 얻었다.
- [2163] ESI-MS m/z: 265 (M+H)⁺
- [2164] (공정 3)
- [2165] 공정 2에서 얻어진 N-((2S*,4R*)-6-플루오로-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)포름아미드(1.0g, 3.79mmol)를 사용하여, 참고예 1의 공정 3과 마찬가지로 하여, 1-((2S*,4R*)-4-아미노-6-플루오로-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.5g, 56%)을 얻었다.
- [2166] ESI-MS m/z: 237 (M+H)⁺
- [2167] (공정 4)
- [2168] 공정 3에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-아미노-6-플루오로-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.3g,

1.3mmol)을 사용하여, 참고예 1의 공정 4와 마찬가지로 하여, 메틸4-(((2S*,4R*)-6-플루오로-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조에이트(0.08g, 10%)를 얻었다.

[2169] ESI-MS m/z: 371 (M+H)⁺

[2170] (공정 5)

[2171] 공정 4에서 얻어진 메틸4-(((2S*,4R*)-6-플루오로-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조에이트(0.9g, 2.4mmol)를 사용하여, 참고예 1의 공정 6과 마찬가지로 하여, 4-(((2S*,4R*)-6-플루오로-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.65g, 75%)을 얻었다.

[2172] ESI-MS m/z: 357 (M+H)⁺: ¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.14-1.22(m, 6H), 1.25-1.34(m, 1H), 2.32-2.38(m, 1H), 2.53-2.59(m, 1H), 2.66-2.73(m, 1H), 4.24-4.31(m, 2H), 4.96(brs, 1H), 6.61(d, J=8.80Hz, 2H), 6.93-7.02(m, 2H), 7.15(brs, 1H), 7.95(d, J=8.80Hz, 2H).

[2173] [참고예 20]

[2174] tert-부틸((E)-3-((2S*,4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)알릴)카르바메이트

[2175] (공정 1)

[2176] 3-브로모아닐린(25.0g, 145mmol)을 사용하여, 참고예 1의 공정 1과 마찬가지로 하여, N-((2S*,4R*)-7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)포름아미드(24g, 62%)를 얻었다.

[2177] ESI-MS m/z: 269 (M+H)⁺

[2178] (공정 2)

[2179] 공정 1에서 얻어진 N-((2S*,4R*)-7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)포름아미드(24g, 89mmol)를 사용하여, 참고예 1의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-((2S*,4R*)-7-브로모-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)포름아미드(5.5g, 19%)를 얻었다.

[2180] ESI-MS m/z: 325 (M+H)⁺

[2181] (공정 3)

[2182] 공정 2에서 얻어진 N-((2S*,4R*)-7-브로모-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)포름아미드(3.0g, 9.2mmol)를 사용하여, 참고예 1의 공정 3과 마찬가지로 하여, 1-((2S*,4R*)-4-아미노-7-브로모-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(2.0g, 74%)을 얻었다.

[2183] ESI-MS m/z: 297 (M+H)⁺

[2184] (공정 4)

[2185] 공정 3에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-아미노-7-브로모-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(500mg, 1.69mmol) 및 (4-니트로페닐)보론산(422mg, 2.53mmol)을 사용하여, 참고예 1의 공정 4와 마찬가지로 하여, 1-((2S*,4R*)-7-브로모-2-메틸-4-((4-니트로페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.18g, 25%)을 얻었다.

[2186] ESI-MS m/z: 418 (M+H)⁺

[2187] (공정 5)

[2188] 공정 4에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-7-브로모-2-메틸-4-((4-니트로페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.33g, 0.79mmol)을 톨루엔(5mL)에 용해하고, tert-부틸(E)-3-(트리부틸스타닐)알릴)카르바메이트

(0.422g, 0.95mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.091g, 0.08mmol)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에서, 110℃에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=7/3)로 정제함으로써, tert-부틸((E)-3-((2S*,4R*)-2-메틸-4-((4-니트로페닐)아미노)-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)알릴)카르바메이트(0.3g, 77%)를 얻었다.

[2189] ESI-MS m/z: 495 (M+H)⁺

[2190] (공정 6)

[2191] 공정 5에서 얻어진 tert-부틸(E)-3-((2S*,4R*)-2-메틸-4-((4-니트로페닐)아미노)-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)알릴)카르바메이트(0.3g, 0.61mmol)를 사용하여, 참고예 16의 공정 2와 마찬가지로 하여, tert-부틸((E)-3-((2S*,4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)알릴)카르바메이트(0.25g, 88%)를 얻었다.

[2192] ESI-MS m/z: 465 (M+H)⁺

[2193] [참고예 21]

[2194] tert-부틸4-((2S*,4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[2195] (공정 1)

[2196] 참고예 20의 공정 4에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-7-브로모-2-메틸-4-((4-니트로페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.18g, 25%)을 1,2-디메톡시에탄 및 물의 혼합 용매(6mL, 5:1)에 용해하고, tert-부틸4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(0.388g, 1.25mmol), 염화리튬(0.052g, 1.25mmol), 탄산나트륨(0.177g, 1.67mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.096g, 0.08mmol)를 첨가하고, 아르곤 분위기 하에서, 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=7/3)로 정제함으로써, tert-부틸4-((2S*,4R*)-2-메틸-4-((4-니트로페닐)아미노)-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(0.3g, 68%)를 얻었다.

[2197] ESI-MS m/z: 521 (M+H)⁺

[2198] (공정 2)

[2199] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸4-((2S*,4R*)-2-메틸-4-((4-니트로페닐)아미노)-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(0.3g, 0.57mmol)를 사용하여, 참고예 16의 공정 2와 마찬가지로 하여, tert-부틸4-((2S*,4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(0.25g, 88%)를 얻었다.

[2200] [참고예 22]

[2201] 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)아닐린

[2202] 참고예 4의 공정 3에서 얻어진 4-(4-브로모페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀(2.0g, 5.17mmol)을 DMSO(30mL)에 용해하고, 요오드화구리(0.196g, 1.03mmol), 1,2-디메틸에틸렌디아민(0.136g, 1.55mmol) 및 28% 암모니아수(150mL)를 첨가하고, 130℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 황산나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴)로 정제함으로써, 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)아닐린(0.850g, 19%)을 얻었다.

- [2203] ESI-MS m/z : 324 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.71(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.57(s, 3H), 4.00(d, J=12.47Hz, 1H), 5.09(d, J=12.72Hz, 1H), 5.57(s, 2H), 6.52(d, J=8.80Hz, 2H), 7.15(d, J=8.0Hz, 2H).
- [2204] [참고예 23]
- [2205] 1-(4-아미노벤질)-2-에틸-1,5,6,7-테트라히드로-4H-인돌-4-온
- [2206] (공정 1)
- [2207] 문헌(Eur. J. of Org. Chem. 2016, 5169-5179)에 기재된 방법에 따라 합성한 2-(2-옥소부틸)시클로헥산-1,3-디온(1.7g, 9.34mmol)을 톨루엔(20ml)에 용해하고, tert-부틸(4-(아미노메틸)페닐)카르바메이트(2.49g, 11.21mmol)를 첨가하고, 실온에서 10분간 교반한 후, 4시간 환류하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/석유 에테르=1/4 내지 1/2)로 정제함으로써, tert-부틸(4-((2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)페닐)카르바메이트(0.550g, 16%)를 얻었다.
- [2208] ESI-MS m/z : 369 (M+H)⁺
- [2209] (공정 2)
- [2210] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-((2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)페닐)카르바메이트(0.550g, 1.49mmol)를 사용하여, 실시예 8h의 공정 1과 마찬가지로 하여, 1-(4-아미노벤질)-2-에틸-1,5,6,7-테트라히드로-4H-인돌-4-온(0.350g, 87%)을 얻었다.
- [2211] ESI-MS m/z : 269 (M+H)⁺
- [2212] [참고예 24]
- [2213] 1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)피페리딘-4-카르복실산
- [2214] (공정 1)
- [2215] 시판 중인 에틸3-브로모-5-히드록시벤즈알데히드(0.25g, 1.24mmol)를, 1,4-디옥산 및 물의 혼합 용매(3mL, 2:1)에 용해하고, 시판 중인 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소옥사졸(0.332g, 1.49mmol), 인산3칼륨(0.791g, 3.73mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(0.09g, 0.12mmol)을 첨가하고, 100℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/석유 에테르=30/70)로 정제함으로써, 3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤즈알데히드(0.17g, 63%)를 얻었다.
- [2216] ESI-MS m/z : 218 (M+H)⁺
- [2217] (공정 2)
- [2218] 공정 1에서 얻어진 3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤즈알데히드(2.0g, 9.22mmol) 및 시판되는 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트(1.73g, 11.06mmol)를 사용하여, 실시예 7d의 공정 1과 마찬가지로 하여, 에틸1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)피페리딘-4-카르복실레이트(0.75g, 23%)를 얻었다.
- [2219] ESI-MS m/z : 359 (M+H)⁺
- [2220] (공정 3)
- [2221] 공정 2에서 얻어진 에틸1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)피페리딘-4-카르복실레이트(0.55g, 1.54mmol)를 사용하여, 실시예 3d의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)피페리딘-4-카르복실산(0.295g, 58%)을 얻었다.
- [2222] ESI-MS m/z : 331 (M+H)⁺
- [2223] [참고예 25]
- [2224] 3-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-5-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)페놀 이염산염
- [2225] (공정 1)

- [2226] 참고예 24의 공정 1에서 얻어진 3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤즈알데히드(2.0g, 9.22mmol) 및 시판되는 tert-부틸피페리딘-4-일카르바메이트(1.84g, 9.22mmol)를 사용하여, 실시예 7d의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)피페리딘-4-일)카르바메이트(0.76g, 21%)를 얻었다.
- [2227] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 402.35.
- [2228] (공정 2)
- [2229] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)피페리딘-4-일)카르바메이트(0.740g, 1.84mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 3-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-5-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)페놀 이염산염(0.23g, 7%)을 얻었다.
- [2230] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 302.27. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.91-2.07(m, 4H), 2.25(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.73-2.89(m, 2H), 3.19-3.25(m, 3H), 3.96-4.11(m, 2H), 6.81-7.03(m, 3H), 8.14(s, 1H), 8.24-8.29(m, 3H), 9.89(brs, 1H).
- [2231] [참고예 26]
- [2232] (S)-4-(6-(2-(2-(디메틸아미노)에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산
- [2233] (공정 1)
- [2234] 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(1.0g, 2.14mmol)을 DMF(5mL)에 용해하고, 탄산칼륨(0.88g, 6.44mmol) 및 벤질브로마이드(0.55g, 3.22mmol)를 첨가하고, 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 석출한 고체를 여과 취출하고, 감압 건조함으로써, 벤질(S)-4-(6-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트(1.1g, 92%)를 얻었다.
- [2235] ESI-MS m/z: 557 (M+H)⁺
- [2236] (공정 2)
- [2237] 공정 1에서 얻어진 벤질(S)-4-(6-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트(1.1g, 1.98mmol)를, 1,4-디옥산(5mL)에 용해하고, 염화수소/1,4-디옥산 용액(4mol/L, 5.0mL, 20mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 수층을 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(염화메틸렌/메탄올=95/5)로 정제함으로써, (S)-2-(4-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산(0.8g, 80%)을 얻었다.
- [2238] ESI-MS m/z: 501 (M+H)⁺
- [2239] (공정 3)
- [2240] 공정 2에서 얻어진 (S)-2-(4-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산(0.250g, 0.5mmol) 및 2-(디메틸아미노)에탄-1-올(0.044g, 0.5mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, 벤질(S)-4-(6-(2-(2-(디메틸아미노)에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트의 조생성물(0.165g)을 얻었다.
- [2241] ESI-MS m/z: 572 (M+H)⁺
- [2242] (공정 4)
- [2243] 공정 3에서 얻어진 벤질(S)-4-(6-(2-(2-(디메틸아미노)에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트의 조생성물(0.165g)을 메탄올(5mL)에 용해하고, 팔라듐탄소(0.05g, 10wt%)를 첨가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트

여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, (S)-4-(6-(2-(2-(디메틸아미노)에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산의 조생성물(0.300g)을 얻었다.

[2244] ESI-MS m/z : 482 (M+H)⁺

[2245] [참고예 27]

[2246] 4-((S)-6-(2-(((1r,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산

[2247] (공정 1)

[2248] 참고예 26의 공정 2에서 얻어진 (S)-2-(4-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산(0.250g, 0.5mmol)을 클로로포름(5mL)에 용해하고, p-톨루엔술폰산(0.019g, 0.1mmol) 및 트랜스-1,4-시클로헥산디올(0.290g, 2.5mmol)을 첨가하고, 70℃에서 36시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴/0.1% 포름산 수용액=45/55)로 정제함으로써, 벤질4-((S)-6-(2-(((1r,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트(0.110g, 37%)를 얻었다.

[2249] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 599.23.

[2250] (공정 2)

[2251] 공정 1에서 얻어진 벤질4-((S)-6-(2-(((1r,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트(0.150g, 0.25mmol)를 사용하여, 참고예 26의 공정 4와 마찬가지로 하여, 4-((S)-6-(2-(((1r,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.115g, 90%)을 얻었다.

[2252] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 509.34: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 1.23-1.32(m, 2H), 1.37-1.45(m, 2H), 1.60(s, 3H), 1.75-1.78(m, 2H), 1.85-1.91(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.61(s, 3H), 3.17(d, J=5.38Hz, 1H), 3.40(dd, J=8.80, 6.36 Hz, 1H), 3.46-3.55(m, 1H), 4.49-4.56(m, 2H), 4.70-4.74(m, 1H), 7.51(d, J=8.31Hz, 2H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 13.17(brs, 1H).

[2253] [참고예 28]

[2254] (S)-4-(6-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산

[2255] (공정 1)

[2256] 참고예 26의 공정 2에서 얻어진 (S)-2-(4-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산(0.200g, 0.4mmol) 및 에틸아민(2mol/L THF 용액, 0.6ml, 1.2mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 벤질(S)-4-(6-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트(0.180g, 86%)를 얻었다.

[2257] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 528.24.

[2258] (공정 2)

[2259] 공정 1에서 얻어진 벤질(S)-4-(6-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트(0.180g, 0.34mmol)를 사용하여, 참고예 26의 공정 4와 마찬가지로 하여, (S)-4-(6-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.135g, 90%)을 얻었다.

[2260] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 438.

[2261] [참고예 29]

[2262] (S)-4-(6-(2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아

졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산

[2263] (공정 1)

[2264] 참고예 26의 공정 2에서 얻어진 (S)-2-(4-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산(0.150g, 0.3mmol), 및 2-(피페라진-1-일)에탄-1-올(0.039g, 0.3mmol)을 이용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 벤질(S)-4-(6-(2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트의 조생성물(0.140g)을 얻었다.

[2265] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 613.27.

[2266] (공정 2)

[2267] 공정 1에서 얻어진 벤질(S)-4-(6-(2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트의 조생성물(0.140g)을 사용하여, 참고예 26의 공정 4와 마찬가지로 하여, (S)-4-(6-(2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.062g, 80%)을 얻었다.

[2268] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 523.

[2269] [참고예 30]

[2270] (S)-4-(6-(2-(3-메톡시프로폭시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산

[2271] (공정 1)

[2272] 참고예 26의 공정 2에서 얻어진 (S)-2-(4-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산(0.3g, 0.6mmol) 및 3-메톡시프로판-1-올(0.540g, 6mmol)을 사용하여, 참고예 27의 공정 1과 마찬가지로 하여, 벤질(S)-4-(6-(2-(3-메톡시프로폭시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트(0.192g, 56%)를 얻었다.

[2273] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 573.31.

[2274] (공정 2)

[2275] 공정 1에서 얻어진 벤질(S)-4-(6-(2-(3-메톡시프로폭시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트(0.192g, 0.33mmol)를 사용하여, 참고예 26의 공정 4와 마찬가지로 하여, (S)-4-(6-(2-(3-메톡시프로폭시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.130g, 80%)을 얻었다.

[2276] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 483.

[2277] [참고예 31]

[2278] (S)-4-(6-(2-(2-메톡시에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산

[2279] (공정 1)

[2280] 참고예 26의 공정 2에서 얻어진 (S)-2-(4-(4-((벤질옥시)카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트산(0.3g, 0.6mmol) 및 2-메톡시에탄-1-올(0.456g, 6mmol)을 사용하여, 참고예 27의 공정 1과 마찬가지로 하여, 벤질(S)-4-(6-(2-(2-메톡시에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트(0.2g, 59%)를 얻었다.

[2281] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 559.29.

- [2282] (공정 2)
- [2283] 공정 1에서 얻어진 벤질(S)-4-(6-(2-(2-메톡시에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조에이트(0.2g, 0.36mmol)를 사용하여, 참고예 26의 공정 4와 마찬가지로 하여, (S)-4-(6-(2-(2-메톡시에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.125g, 75%)을 얻었다.
- [2284] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 469.
- [2285] [참고예 32]
- [2286] 4-((2-((2-(디메틸아미노)에톡시)카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산
- [2287] (공정 1)
- [2288] 염화알루미늄(4.73g, 35.6mmol)을 디클로로메탄(25mL)에 용해하고, 1,5,6,7-테트라히드로-4H-인돌-4-온(2.0g, 14.9mmol)을 첨가하고, -40℃에서 5분간 교반했다. 반응 혼합물에 트리클로로아세틸클로라이드(2.02mL, 17.8mmol)를 첨가하고, -40℃에서 5분간 교반한 후, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 수층을 디클로로메탄으로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=7/3 내지 6/4)로 정제함으로써, 2-(2,2,2-트리클로로아세틸)-1,5,6,7-테트라히드로-4H-인돌-4-온(2.0g, 48%)을 얻었다.
- [2289] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 280.03.
- [2290] (공정 2)
- [2291] 공정 1에서 얻어진 2-(2,2,2-트리클로로아세틸)-1,5,6,7-테트라히드로-4H-인돌-4-온(2.0g, 7.17mmol)을 메탄올(15mL)에 용해하고, 나트륨메톡사이드(0.425g, 7.88mmol)를 첨가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 염산(1mol/L)으로 희석하고, 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축함으로써, 메틸4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(1.0g, 72%)를 얻었다.
- [2292] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 194.11.
- [2293] (공정 3)
- [2294] 공정 2에서 얻어진 메틸4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(1.0g, 5.18mmol)를 아세트니트릴(10mL)에 용해하고, 탄산칼륨(1.43g, 10.36mmol)을 첨가하고, 실온에서 5분간 교반했다. 반응 혼합물에 tert-부틸4-(브로모메틸)벤조에이트(1.4g, 5.18mmol)를 첨가하고, 80℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 물을 첨가하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/석유 에테르=1/4)로 정제함으로써, 메틸1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(1.45g, 73%)를 얻었다.
- [2295] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 384.21.
- [2296] (공정 4)
- [2297] 공정 3에서 얻어진 메틸1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(1.45g, 3.78mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실산(0.900g, 64%)을 얻었다.
- [2298] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 370.22.
- [2299] (공정 5)
- [2300] 공정 4에서 얻어진 1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실산(0.3g, 0.81mmol) 및 2-(디메틸아미노)에탄-1-올(0.12mL, 1.22mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, 2-(디메틸아미노)에틸1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(0.280g, 81%)를 얻었다.

- [2301] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 441.46.
- [2302] (공정 6)
- [2303] 공정 5에서 얻어진 2-(디메틸아미노)에틸1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(0.280g, 0.64mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-((2-((2-(디메틸아미노)에톡시)카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산(0.150g, 61%)을 얻었다.
- [2304] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 385: 1H NMR(DMSO- d_6 , δ) δ 2.04(t, J=6.0Hz, 2H), 2.40(t, J=6.4Hz, 2H), 2.45(s, 6H), 2.75(t, J=6.0Hz, 2H), 2.90-2.92(m, 2H), 4.32(t, J=5.2Hz, 2H), 5.69(s, 2H), 7.12(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 7.90(d, J=8.0Hz, 2H).
- [2305] [참고예 33]
- [2306] 4-((2-((2-히드록시에톡시)카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산
- [2307] (공정 1)
- [2308] 참고예 32의 공정 4에서 얻어진 1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실산(0.3g, 0.81mmol) 및 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에탄-1-올(0.19mL, 0.97mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트 및 2-히드록시에틸1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트의 혼합물을 조생성물로서(0.350g)을 얻었다.
- [2309] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 528.36.
- [2310] (공정 2)
- [2311] 공정 5에서 얻어진 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트 및 2-히드록시에틸1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트의 조생성물(0.350g)을 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-((2-((2-히드록시에톡시)카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산의 조생성물(0.3g)을 얻었다.
- [2312] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 358.35.
- [2313] [참고예 34]
- [2314] 4-((2-(메톡시카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산
- [2315] 참고예 32의 공정 3에서 얻어진 메틸1-(4-(tert-부톡시카르보닐)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(0.145g, 0.37mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-((2-(메톡시카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산(0.1g, 81%)을 얻었다.
- [2316] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 328: 1H NMR(CDC $_3$, δ) δ 2.13-2.18(m, 2H), 2.53(t, J=6.5Hz, 2H), 2.69(t, J=6.10Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 5.69(s, 2H), 7.06(d, J=8.5Hz, 2H), 7.44(s, 1H), 8.05(d, J=8.5Hz, 2H).
- [2317] [실시예 1a]
- [2318] N,N'-(프로판-1,3-디일)비스(4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)(화합물 1a)
- [2319] (공정 1)
- [2320] 참고예 1의 공정 6에서 얻어진 4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(200mg, 0.89mmol)을 DMF(6.0mL)에 용해하고, HATU(337mg, 0.89mmol), tert-부틸(3-아미노프로필)카르바메이트(155mg, 0.89mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.21mL, 1.18mmol)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=100/0

내지 90/10)로 정제함으로써, tert-부틸[3-(4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)프로필]카르바메이트(330mg, 75%)를 얻었다.

[2321] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 495.

[2322] (공정 2)

[2323] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸[3-(4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)프로필]카르바메이트(330mg, 0.67mmol)를 아세트산에틸(20mL)에 용해하고, 염화수소/1,4-디옥산 용액(4mol/L, 5.0mL, 20mmol)을 첨가하고, 실온에서 24시간 교반했다. 발생한 고체를 여과 추출하고, 아세트산에틸로 세정함으로써, N-(3-아미노프로필)-4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(260mg, 89%)을 얻었다.

[2324] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 395.

[2325] (공정 3)

[2326] 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(543mg, 1.38mmol) 및 참고예 1의 공정 6에서 얻어진 4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(466mg, 1.38mmol)을 사용하여, 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 1a의 조생성물(360mg)을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 고속 액체 크로마토그래피(역상 HPLC)(Column:CHIRALART Cellulose-SB S-5 μ m, 메틸tert-부틸에테르(MtBE)/메탄올=80/20, 유속 1mL/min, rt=3.9min)로 정제함으로써 화합물 1a(34mg, 3.4%)를 얻었다.

[2327] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 715. ¹H NMR(CDCl₃, δ): 1.08-1.20(m, 12H), 1.21-1.38(m, 4H), 1.70-1.90(m, 2H), 2.30-2.44(m, 2H), 2.50-2.71(m, 4H), 3.40-3.75(m, 4H), 4.19-4.29(m, 2H), 4.88-5.01(m, 2H), 6.63(d, J=8.4Hz, 4H), 7.11-7.31(m, 8H), 7.76(d, J=8.7Hz, 4H).

[2328] HPLC(CHIRAL Cellulose-SB(0.46x15cm, 3 μ m), MtBE(0.1% DEA)/메탄올=80/20, 유속 1.0ml/min): rt=7.9min

[2329] [실시예 1b]

[2330] 디-tert-부틸2,2'-[(6S,6'S)-({프로판-1,3-디일비스(아잔디일)}비스(카르보닐)}비스(4,1-페닐렌))비스(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4,6-디일)]디아세테이트(화합물 1b)

[2331] (공정 1)

[2332] 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(800mg, 1.71mmol)을 DMF(10mL)에 용해하고, HATU(744mg, 1.71mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(5mL, 28.1mmol) 및 벤질N-(3-아미노프로필)카르바메이트(464mg, 2.23mmol)를 첨가하고, 실온에서 25시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=90/10 내지 50/50)로 정제함으로써, tert-부틸(S)-2-(4-{4-[(3-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}프로필]카르바모일]페닐}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(910mg)를 얻었다.

[2333] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 657.

[2334] (공정 2)

[2335] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-(4-{4-[(3-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}프로필]카르바모일]페닐}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(900mg, 1.37mmol)를 메탄올(20mL)에 용해하고, 10% 팔라듐탄소(0.20g, 10wt%)를 첨가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 흡인 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, tert-부틸(S)-2-(4-{4-[(3-아미노프로필]카르바모일]페닐}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트의 조생성물(0.72g)을 얻었다.

- [2336] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 523.
- [2337] (공정 3)
- [2338] 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(500mg, 1.07mmol)을 DMF(45mL)에 용해하고, COMU(2g, 4.62mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(5mL, 28.0mmol)을 첨가하고, 실온에서 5분간 교반했다. 반응 혼합물에 공정 2에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-(4-{4-[(3-아미노프로필)카르바모일]페닐}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트의 조생성물(700mg, 1.34mmol)을 첨가하고, 실온에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 HPLC(0.1% 포름산/아세트니트릴=53/47 내지 43/57)로 정제함으로써 화합물 1b(285mg, 3공정 토탈 수율 18%)를 얻었다.
- [2339] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 971. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.58(s, 18H), 1.75(s, 6H), 1.70-1.90(m, 2H), 2.41(s, 6H), 2.61(s, 6H), 3.20-3.40(m, 8H), 4.44(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.48(d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.87(d, $J=8.4$ Hz, 4H), 8.60(t, $J=5.6$ Hz, 2H).
- [2340] [실시예 1c]
- [2341] 4-{{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-N-[1-(4-{{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조일)피페리딘-4-일]벤즈아미드(화합물 1c)
- [2342] (공정 1)
- [2343] 참고예 1의 공정 6에서 얻어진 4-{{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(50mg, 0.148mmol) 및 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(30mg, 0.148mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸 4-(4-{{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)피페리딘-1-카르복실레이트(62mg, 80%)를 얻었다.
- [2344] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 521.
- [2345] (공정 2)
- [2346] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(4-{{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)피페리딘-1-카르복실레이트(66mg, 0.127mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-{{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-N-(피페리딘-4-일)벤즈아미드 염산염(55mg, 92%)을 얻었다.
- [2347] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 421.
- [2348] (공정 3)
- [2349] 공정 2에서 얻어진 4-{{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-N-(피페리딘-4-일)벤즈아미드 염산염(49mg, 0.144mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 1c(30mg, 28%)를 얻었다.
- [2350] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 741. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.10-1.20(m, 12H), 1.24-1.36(m, 2H), 2.03-2.17(m, 2H), 2.31-2.44(m, 2H), 2.51-2.75(m, 4H), 2.93-3.19(m, 5H), 4.18-4.32(m, 4H), 4.87-5.02(m, 2H), 5.91-5.99(m, 1H), 6.56-6.64(m, 5H), 7.14-7.35(m, 11H), 7.58-7.68(m, 2H).
- [2351] [실시예 1d]
- [2352] 4-{{[3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시페닐](히드록시)메틸}-N-[3-(4-{{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)프로필]벤즈아미드(화합물 1d)
- [2353] 실시예 1a의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-{{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로

퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(123mg, 0.32mmol)을 DMF(6.0mL)에 용해하고, 참고예 6에서 얻어진 4-{[3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시페닐](히드록시)메틸}벤조산(110mg, 0.32mmol), EDCI(124mg, 0.65mmol), HOBT(88mg, 0.65mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.23mL, 1.30mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=63/37 내지 59/41)로 정제함으로써 화합물 1d(39mg, 17%)를 얻었다.

[2354] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 716. 1H NMR (CD_3OD , δ): 1.08-1.19(m, 6H), 1.23-1.38(m, 1H), 1.80-1.91(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.38-2.49(m, 1H), 2.54-2.72(m, 2H), 3.29-3.32(m, 1H), 3.39-3.50(m, 4H), 4.25(dd, J=12.3, 4.2Hz, 1H), 5.79(s, 1H), 6.61-6.70(m, 3H), 6.79(s, 1H), 6.84(s, 1H), 7.18-7.30(m, 4H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.66(d, J=8.7Hz, 2H), 7.80(d, J=8.4Hz, 2H).

[2355] [실시예 1e]

[2356] 4-[(2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸]-N-[3-(4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)프로필]벤즈아미드(화합물 1e)

[2357] 실시예 1a의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(40mg, 0.093mmol) 및 참고예 5에서 얻어진 4-[(2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조산(28mg, 0.093mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 1e(15mg, 24%)를 얻었다.

[2358] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 674. 1H NMR($CDCl_3$, δ): 1.10-1.22(m, 9H), 1.27-1.35(m, 1H), 1.79-1.89(m, 2H), 2.06-2.18(m, 2H), 2.37-2.48(m, 3H), 2.51-2.72(m, 6H), 3.44-3.59(m, 4H), 4.22-4.32(m, 1H), 4.92-5.04(m, 1H), 5.11(s, 2H), 6.40(s, 1H), 6.60-6.66(m, 2H), 6.96-7.01(m, 2H), 7.11-7.17(m, 1H), 7.19-7.24(m, 2H), 7.28-7.35(m, 1H), 7.68-7.72(m, 2H), 7.72-7.78(m, 1H), 7.82-7.88(m, 2H).

[2359] [실시예 1f]

[2360] 4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-N-{3-[4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드]프로필}벤즈아미드(화합물 1f)

[2361] 실시예 1a의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(35mg, 0.081mmol) 및 참고예 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(29mg, 0.081mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 1f(20mg, 34%)를 얻었다.

[2362] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 729. 1H NMR($CDCl_3$, δ): 1.11-1.21(m, 6H), 1.28-1.37(m, 1H), 1.66(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.53-2.74(m, 6H), 3.48-3.61(m, 4H), 4.11-4.18(m, 1H), 4.19-4.33(m, 2H), 4.89-5.01(m, 1H), 5.47-5.55(m, 1H), 6.58-6.65(m, 2H), 6.84-6.91(m, 1H), 7.14-7.25(m, 3H), 7.28-7.33(m, 1H), 7.55-7.61(m, 2H), 7.68-7.73(m, 2H), 7.75-7.83(m, 1H), 7.92-7.96(m, 2H).

[2363] [실시예 1g]

[2364] 4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-N-[1-(4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조일)아제티딘-3-일]벤즈아미드(화합물 1g)

[2365] (공정 1)

[2366] 참고예 1의 공정 6에서 얻어진 4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(40mg, 0.118mmol) 및 tert-부틸4-아미노아제티딘-1-카르복실레이트(20mg, 0.118mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸3-(4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)아제티딘-1-카르복실레이트(47mg, 80%)를 얻었다.

- [2367] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 493.
- [2368] (공정 2)
- [2369] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)아세트딘-1-카르복실레이트(39mg, 0.079mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-(아세트딘-3-일)-4- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(34mg, 100%)을 얻었다.
- [2370] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 393.
- [2371] (공정 3)
- [2372] 공정 2에서 얻어진 N-(아세트딘-3-일)-4- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(34mg, 0.079mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 1g(12mg, 21%)를 얻었다.
- [2373] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 713. 1H NMR($CDCl_3$, δ): 1.09-1.19(m, 12H), 1.23-1.35(m, 2H), 2.32-2.46(m, 2H), 2.51-2.72(m, 4H), 4.16-4.29(m, 4H), 4.58-4.72(m, 2H), 4.82-5.03(m, 3H), 6.49-6.63(m, 4H), 7.14-7.25(m, 8H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.43-7.54(m, 2H), 7.67-7.76(m, 2H).
- [2374] [실시예 1h]
- [2375] tert-부틸2-[(S)-2,3,9-트리메틸-4-(4- $\{[3-(4- $\{[(2S, 4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)프로필]카르바모일}페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세트이트(화합물 1h)$
- [2376] (공정 1)
- [2377] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4- $\{[(2S, 4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(350mg, 1.03mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸[3-(4- $\{[(2S, 4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)프로필]카르바메이트(512mg, 100%)를 얻었다.
- [2378] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 495.
- [2379] (공정 2)
- [2380] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸[3-(4- $\{[(2S, 4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)프로필]카르바메이트(320mg, 0.647mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-(3-아미노프로필)-4- $\{[(2S, 4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(279mg, 100%)을 얻었다.
- [2381] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 395.
- [2382] (공정 3)
- [2383] 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4- $\{[(2S, 4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(50mg, 0.116mmol) 및 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]벤조산(54mg, 0.116mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 1h(35mg, 36%)를 얻었다.
- [2384] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 843. 1H NMR($CDCl_3$, δ): 1.10-1.18(m, 6H), 1.25-1.35(m, 1H), 1.50(s, 9H), 1.97-2.10(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.30-2.46(m, 4H), 2.52-2.73(m, 5H), 3.45-3.59(m, 6H), 4.16-4.28(m, 1H), 4.37-4.44(m, 1H), 4.56-4.64(m, 1H), 4.83-5.01(m, 1H), 6.51-6.66(m, 2H), 6.99-7.10(m, 1H), 7.10-7.23(m, 3H), 7.50-7.59(m, 2H), 7.67-7.77(m, 2H), 7.84-7.98(m, 3H).

- [2385] [실시예 1i]
- [2386] tert-부틸-2-((S)-4-{4-[4-(4-{(S)-6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤즈아미드)피페리딘-1-카르보닐]페닐}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(화합물 1i)
- [2387] (공정 1)
- [2388] tert-부틸-4-아미노피페리신-1-카르복실레이트(1.0g, 5.0mmol)를 디클로로메탄(15mL)에 용해하고, 빙냉 하, N,N-디이소프로필에틸아민(2.61mL, 15mmol), 클로로포름산벤질(0.78mL, 5.5mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=85/15 내지 80/20)로 정제함으로써, tert-부틸-4-((벤질옥시)카르보닐)아미노}피페리신-1-카르복실레이트(1.17g, 70%)를 얻었다.
- [2389] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 335.
- [2390] (공정 2)
- [2391] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸-4-((벤질옥시)카르보닐)아미노}피페리신-1-카르복실레이트(1.17g, 3.50mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 벤질피페리딘-4-일카르바메이트(0.80g, 85%)를 얻었다.
- [2392] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 235.
- [2393] (공정 3)
- [2394] 공정 2에서 얻어진 벤질피페리딘-4-일카르바메이트(69mg, 0.25mmol), 및 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(104mg, 0.21mmol)을 이용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(S)-2-(4-[4-(4-{(벤질옥시)카르보닐}아미노}피페리딘-1-카르보닐)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(105mg, 72%)를 얻었다.
- [2395] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 683.
- [2396] (공정 4)
- [2397] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-(4-[4-(4-{(벤질옥시)카르보닐}아미노}피페리딘-1-카르보닐)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(105mg, 0.15mmol)를 메탄올(3.0mL)에 용해하고, 20% 수산화팔라듐(50mg)을 첨가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 펜탄으로 슬러리 정제함으로써, tert-부틸(S)-2-(4-[4-(4-아미노피페리딘-1-카르보닐)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(70mg, 83%)를 얻었다.
- [2398] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 549.
- [2399] (공정 5)
- [2400] 공정 4에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-(4-[4-(4-아미노피페리딘-1-카르보닐)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(105mg, 0.19mmol) 및 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(89mg, 0.19mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 1i(80mg, 42%)를 얻었다.
- [2401] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 997. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.44(s, 19H), 1.58(s, 4H), 1.66(s, 3H), 1.75(brs, 1H), 1.91(brs, 1H), 2.36-2.42(m, 6H), 2.60-2.64(m, 6H), 2.95(brs, 1H), 3.15-3.16(m, 1H), 3.37(m, 4H), 3.49-3.51(m, 1H), 4.08(brs, 1H), 4.44(q, J=6.5Hz, 3H), 7.42(d, J=8.0Hz, 2H), 7.49(t, J=8.5Hz, 4H), 7.87(d, J=8.0Hz, 2H), 8.39(d, J=7.5Hz, 1H).
- [2402] [실시예 1j]

- [2403] N,N'-[(1*r*,3*r*)-시클로부탄-1,3-디일]비스(4-{[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)(화합물 1j)
- [2404] (공정 1)
- [2405] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(50mg, 0.148mmol) 및 tert-부틸[(1*r*,3*r*)-3-아미노시클로부틸]카르바메이트(28mg, 0.148mmol)를 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸[(1*R*,3*r*)-3-(4-{[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)시클로부틸]카르바메이트(70mg, 94%)를 얻었다.
- [2406] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 507.
- [2407] (공정 2)
- [2408] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸[(1*R*,3*r*)-3-(4-{[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)시클로부틸]카르바메이트(70mg, 0.138mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여 N-[(1*r*,3*R*)-3-아미노시클로부틸]-4-{[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(60mg, 98%)을 얻었다.
- [2409] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 407.
- [2410] (공정 3)
- [2411] 공정 2에서 얻어진 N-[(1*r*,3*R*)-3-아미노시클로부틸]-4-{[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(60mg, 0.137mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(42mg, 0.124mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 1j(25mg, 28%)를 얻었다.
- [2412] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 727. ¹H NMR(CDCI₃, δ): 1.11-1.19(m, 12H), 1.23-1.37(m, 2H), 2.31-2.45(m, 2H), 2.44-2.53(m, 2H), 2.53-2.75(m, 4H), 4.16-4.33(m, 4H), 4.59-4.75(m, 2H), 4.90-5.02(m, 2H), 6.24-6.29(m, 2H), 6.59-6.64(m, 4H), 7.14-7.32(m, 10H), 7.63-7.69(m, 4H).
- [2413] [실시예 1k]
- [2414] 1,1'-{[(2*S*,2'*S*,4*R*,4'*R*)-{(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2,5-디카르보닐)비스(4,1-페닐렌)]비스(아자네디일)}비스[2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-4,1(2H)-디일]}비스(프로판-1-온)(화합물 1k)
- [2415] (공정 1)
- [2416] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(50mg, 0.148mmol) 및 tert-부틸2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트(35.2mg, 0.177mmol)를 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸5-(4-{[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트(38mg, 49%)를 얻었다.
- [2417] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 519.
- [2418] (공정 2)
- [2419] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸5-(4-{[(2*S*,4*R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트(38mg, 0.073mmol)를 디클로로메탄(1mL)에 용해하고, 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, 1-[(2*S*,4*R*)-4-{[4-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)페닐]아미노}-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(38mg)을 얻었다.
- [2420] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 419.
- [2421] (공정 3)
- [2422] 공정 2에서 얻어진 1-[(2*S*,4*R*)-4-{[4-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)페닐]아미노}-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(38mg) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어

진 4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(50mg, 0.148mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 1k(17mg, 32%)를 얻었다.

[2423] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 739. 1H -NMR($CDCl_3$, δ): 1.12-1.19(m, 12H), 1.26-1.36(m, 4H), 2.31-2.43(m, 2H), 2.53-2.72(m, 4H), 3.67-3.83(m, 4H), 4.11-4.18(m, 2H), 4.18-4.27(m, 2H), 4.90-5.00(m, 2H), 6.54-6.66(m, 4H), 7.14-7.33(m, 9H), 7.39-7.49(m, 3H).

[2424] [실시예 11]

[2425] N,N'-(2-옥소프로판-1,3-디일)비스(4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)(화합물 11)

[2426] (공정 1)

[2427] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(500mg, 1.47mmol) 및 1,3-디아미노프로판-2-올(66mg, 0.73mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, N,N'-(2-히드록시프로판-1,3-디일)비스(4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)(200mg, 19%)를 얻었다.

[2428] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 731.

[2429] (공정 2)

[2430] 공정 1에서 얻어진 N,N'-(2-히드록시프로판-1,3-디일)비스(4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)(50mg, 0.068mmol)를 디클로로메탄(3mL)에 용해하고, DMP(58mg, 0.136mmol)를 첨가하고, 50°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(아세트니트릴/10mM 중탄산암모늄 수용액=42/58)로 정제함으로써 화합물 11(22mg, 22%)을 얻었다.

[2431] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 729. 1H NMR($DMSO-d_6$, δ): 1.00-1.06(m, 12H), 1.18-1.25(m, 2H), 2.22-2.27(m, 2H), 2.56-2.62(m, 4H), 4.10(d, $J=5.49$ Hz, 4H), 4.29(t, $J=11.60$ Hz, 2H), 4.74(d, $J=6.71$ Hz, 2H), 6.63-6.68(m, 6H), 7.10(d, $J=7.63$ Hz, 2H), 7.17(t, $J=7.32$ Hz, 2H), 7.25-7.32(m, 4H), 7.67(d, $J=8.54$ Hz, 4H), 8.41(t, $J=5.49$ Hz, 2H).

[2432] [실시예 1m]

[2433] 4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-N-{1-[4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조일]피페리딘-4-일}벤즈아미드(화합물 1m)

[2434] (공정 1)

[2435] 참고예 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(150mg, 0.420mmol) 및 tert-부틸(피페리딘-4-일)카르바메이트(93mg, 0.460mmol)를 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸{1-[4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조일]피페리딘-4-일}카르바메이트(200mg, 88%)를 얻었다.

[2436] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 535.

[2437] (공정 2)

[2438] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸{1-[4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조일]피페리딘-4-일}카르바메이트(110mg, 0.200mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, (4-아미노피페리딘-1-일)[4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐]메탄의 염산염의 조생성물(65mg)을 얻었다.

[2439] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 435.

[2440] (공정 3)

- [2441] 공정 2에서 얻어진 (4-아미노피페리딘-1-일)[4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐]메탄은 염산염의 조생성물(196mg) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(120mg, 0.350mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 1m(25mg, 2공정 토탈 수율 9%)을 얻었다.
- [2442] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 755. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.05(m, 6H), 1.17-1.24(m, 1H), 1.40-1.51(m, 2H), 1.64(s, 3H), 1.71(s, 1H), 1.86(s, 1H), 2.25(dd, J=15.72, 7.48Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.51-2.64(m, 5H), 2.95(s, 1H), 3.14-3.17(m, 1H), 3.49-3.50(m, 1H), 4.03(d, J=7.63Hz, 1H), 4.18(d, J=12.82Hz, 1H), 4.24-4.29(m, 1H), 4.42(s, 1H), 4.74(d, J=6.10Hz, 1H), 5.27(d, J=12.51Hz, 1H), 6.57(d, J=7.93Hz, 1H), 6.64(d, J=8.54Hz, 2H), 7.08(d, J=7.63Hz, 1H), 7.16(t, J=7.32Hz, 1H), 7.20-7.32(m, 2H), 7.40(d, J=8.24Hz, 2H), 7.54(d, J=7.93Hz, 2H), 7.63(d, J=8.85Hz, 2H), 7.85(d, J=7.63Hz, 1H).
- [2443] [실시예 1n]
- [2444] tert-부틸 2-[(S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-{[1-(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조일)아제티딘-3-일]카르바모일}페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(화합물 1n)
- [2445] (공정 1)
- [2446] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(150mg, 0.440mmol) 및 tert-부틸(아제티딘-3-일)카르바메이트(76mg, 0.440mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸[1-(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조일)아제티딘-3-일]카르바메이트(170mg, 81%)를 얻었다.
- [2447] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 493.
- [2448] (공정 2)
- [2449] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸[1-(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조일)아제티딘-3-일]카르바메이트(170mg, 0.340mmol)을 디클로로메탄(6mL)에 용해하고, 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, 1-[(2S,4R)-4-{[4-(3-아미노아제티딘-1-카르보닐)페닐]아미노}-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 트리플루오로아세트산염(150mg, 89%)을 얻었다.
- [2450] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 393.
- [2451] (공정 3)
- [2452] 공정 2에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-{[4-(3-아미노아제티딘-1-카르보닐)페닐]아미노}-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 트리플루오로아세트산염(100mg, 0.190mmol) 및 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]벤조산(92mg, 0.190mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 1n(69mg, 39%)을 얻었다.
- [2453] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 841. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.05(m, 6H), 1.20-1.25(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.59(s, 3H), 2.19-2.27(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.57-2.64(m, 5H), 3.34-3.36(m, 2H), 4.15(s, 1H), 4.23-4.28(m, 3H), 4.43(t, J=1.5Hz, 1H), 4.53-4.75(m, 3H), 6.65(d, J=2.5Hz, 3H), 7.10(d, J=7.32Hz, 1H), 7.16-7.19(m, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.47-7.51(m, 4H), 7.91(d, J=8.85Hz, 2H), 9.12(d, J=7.02Hz, 1H).
- [2454] [실시예 1o]
- [2455] tert-부틸 2-[(S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-{[2-(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조아미드)에틸]카르바모일}페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(화합물 1o)
- [2456] (공정 1)
- [2457] 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아

졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(300mg, 0.64mmol), 및 벤질(2-아미노에틸)카르바메이트(249mg, 1.29mmol)를 이용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸(S)-2-(4-{4-[(2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}에틸)카르바모일]페닐}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(290mg, 70%)를 얻었다.

[2458] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 643.

[2459] (공정 2)

[2460] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-(4-{4-[(2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}에틸)카르바모일]페닐}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(290mg, 0.45mmol)를 사용하여, 실시예 1i의 공정 4와 마찬가지로 하여, tert-부틸(S)-2-(4-{4-[(2-아미노에틸)카르바모일]페닐}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(200mg, 87%)를 얻었다.

[2461] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 509.

[2462] (공정 3)

[2463] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-(4-{4-[(2-아미노에틸)카르바모일]페닐}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(200mg, 0.39mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(133mg, 0.39mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 1o(220mg, 67%)를 얻었다.

[2464] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 829. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.06(m, 6H), 1.17-1.26(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.59(s, 3H), 2.22-2.28(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.57-2.64(m, 5H), 3.24-3.28(m, 2H), 3.40(s, 4H), 4.27(m, 1H), 4.44(t, J=7.2Hz, 1H), 4.73-4.74(m, 1H), 6.58(d, J=8.0Hz, 1H), 6.65(d, J=8.5Hz, 2H), 7.08(d, J=7.5Hz, 1H), 7.16(t, J=7.5Hz, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.48(d, J=8.0Hz, 2H), 7.63(d, J=8.5Hz, 2H), 7.88(d, J=8.0Hz, 2H), 8.21(brs, 1H), 8.68(brs, 1H).

[2465] [실시예 2a]

[2466] 4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-N-{2-[(4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-2-옥소에틸}벤즈아미드(화합물 2a)

[2467] (공정 1)

[2468] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-{(2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(100mg, 0.323mmol) 및 {[(9H-플루오렌-9-일)메톡시]카르보닐}글리신(144mg, 0.485mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, (9H-플루오렌-9-일)메틸{2-[(4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-2-옥소에틸}카르바메이트의 조생성물(263mg)을 얻었다.

[2469] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 589.

[2470] (공정 2)

[2471] 공정 1에서 얻어진 (9H-플루오렌-9-일)메틸{2-[(4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-2-옥소에틸}카르바메이트 조생성물(263mg)을 DMF(1.6mL)에 용해하고, 피페리딘(0.160mL, 1.62mmol)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가한 후, 여과하고, 여액을 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=10/0 내지 9/1)로 정제함으로써, 2-아미노-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아세트아미드(50.7mg, 2공정 토탈 수율 43%)를 얻었다.

[2472] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 367.

[2473] (공정 3)

- [2474] 공정 2에서 얻어진 2-아미노-N-(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드(19.5mg, 0.053mmol) 및 참고예 1의 공정 6에서 얻어진 4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(21.4mg, 0.063mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 2a(3.2mg, 9%)를 얻었다.
- [2475] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 687 ¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.10-1.20(m, 12H), 1.24-1.33(m, 2H), 2.31-2.44(m, 2H), 2.51-2.73(m, 4H), 4.10-4.19(m, 2H), 4.21-4.30(m, 4H), 4.88-5.00(m, 2H), 5.32-5.37(m, 1H), 6.59(d, J=9.0Hz, 2H), 6.63(d, J=8.5Hz, 2H), 7.13-7.30(m, 8H), 7.33(d, J=9.0Hz, 2H), 7.71(d, J=9.0Hz, 2H).
- [2476] [실시예 2b]
- [2477] tert-부틸 2-[(S)-4-{4-[2-(4-{(S)-6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤즈아미드)아세트아미드)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트 (화합물 2b)
- [2478] (공정 1)
- [2479] 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(200mg, 0.430mmol)을 톨루엔(10mL)에 용해하고, DPPA(124mg, 0.450mmol) 및 트리에틸아민(104mg, 1.03mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물(3mL)을 첨가하고, 70℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 식히고, 아세트산에틸로 희석하고, 무수 황산 나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(아세트오니트릴/10mmol/L 중탄산암모늄 수용액=42/58)로 정제함으로써, tert-부틸(S)-2-{4-[4-(4-아미노페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(45mg, 22%)를 얻었다.
- [2480] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 438.
- [2481] (공정 2)
- [2482] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-{4-[4-(4-아미노페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(60mg, 0.140mmol) 및 2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노)아세트산(34.4mg, 0.160mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(S)-2-{4-[4-(2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노)아세트아미드)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(70mg, 74%)를 얻었다.
- [2483] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 629.
- [2484] (공정 3)
- [2485] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-{4-[4-(2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노)아세트아미드)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(70mg, 0.110mmol)를 메탄올(20mL)에 용해하고, 팔라듐탄소(70mg, 10wt%)를 첨가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, tert-부틸(S)-2-{4-[4-(2-아미노아세트아미드)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(50mg, 84%)를 얻었다.
- [2486] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 495.
- [2487] (공정 4)
- [2488] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-{4-[4-(2-아미노아세트아미드)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(53mg, 0.110mmol) 및 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(50mg, 0.110mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 2b(17mg, 17%)를 얻었다.
- [2489] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 943. ¹H NMR (CD₃OD, δ): 1.53(s, 18H), 1.73(d, J=8.8Hz, 6H), 2.48(s, 6H), 2.80-

2.70(m, 6H), 3.52-3.40(m, 4H), 4.22(s, 2H), 4.64-4.51(m, 2H), 7.44(d, J=8.8Hz, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.67(d, J=9.2Hz, 2H), 7.94(d, J=8.4Hz, 2H).

[2490] [실시예 2c]

[2491] 4-{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노-N-{(R)-1-[(4-{(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노)페닐]아미노]-1-옥소프로판-2-일}벤즈아미드(화합물 2c)

[2492] (공정 1)

[2493] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(150mg, 0.480mmol) 및 (tert-부톡시카르보닐)-D-알라닌(92mg, 0.480mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸{(R)-1-[(4-{(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노)페닐]아미노]-1-옥소프로판-2-일}카르바메이트(160mg, 68%)를 얻었다.

[2494] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 481.

[2495] (공정 2)

[2496] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸{(R)-1-[(4-{(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노)페닐]아미노]-1-옥소프로판-2-일}카르바메이트(200mg, 0.410mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, (R)-2-아미노-N-(4-{(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노)페닐)프로판아미드 염산염(160mg, 92%)을 얻었다.

[2497] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 381.

[2498] (공정 3)

[2499] 공정 2에서 얻어진 (R)-2-아미노-N-(4-{(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노)페닐)프로판아미드 염산염(160mg, 0.380mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조산(130mg, 0.380mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 2c(86mg, 32%)를 얻었다.

[2500] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 701. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.06(m, 12H), 1.11-1.23(m, 2H), 1.37(d, J=7.2Hz, 3H), 2.20-2.33(m, 2H), 2.55-2.67(m, 4H), 4.12(brs, 1H), 4.26-4.28(m, 1H), 4.53(t, J=7.2Hz, 1H), 4.71-4.73(m, 2H), 5.86(d, J=8.0Hz, 1H), 6.57-6.67(m, 5H), 7.09-7.18(m, 4H), 7.23-7.32(m, 6H), 7.70(d, J=8.8Hz, 2H), 8.04(d, J=7.6Hz, 1H), 9.59(s, 1H)

[2501] [실시예 2d]

[2502] 4-{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노-N-{(S)-1-[(4-{(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노)페닐]아미노]-1-옥소프로판-2-일}벤즈아미드(화합물 2d)

[2503] (공정 1)

[2504] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(150mg, 0.480mmol) 및 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌(92mg, 0.480mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸{(S)-1-[(4-{(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노)페닐]아미노]-1-옥소프로판-2-일}카르바메이트(155mg, 67%)를 얻었다.

[2505] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 481.

[2506] (공정 2)

[2507] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸{(S)-1-[(4-{(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노)페닐]아미노]-1-옥소프로판-2-일}카르바메이트(155mg, 0.320mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬

가지로 하여, (S)-2-아미노-N-(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로판아미드 염산염(120mg, 90%)을 얻었다.

[2508] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 381.

[2509] (공정 3)

[2510] 공정 2에서 얻어진 (S)-2-아미노-N-(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로판아미드 염산염(120mg, 0.310mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(106mg, 0.310mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 2d(55mg, 27%)를 얻었다.

[2511] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 701. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.06(m, 12H), 1.14-1.24(m, 2H), 1.35(d, J=7.6Hz, 3H), 2.20-2.28(m, 2H), 2.55-2.64(m, 4H), 4.08-4.12(m, 1H), 4.26-4.31(m, 1H), 4.54(t, J=7.0Hz, 1H), 4.71-4.75(m, 2H), 5.85(d, J=8.0Hz, 1H), 6.56-6.60(m, 3H), 6.66(d, J=8.8Hz, 2H), 7.09-7.18(m, 4H), 7.24-7.32(m, 6H), 7.71(d, J=8.0Hz, 2H), 8.04(d, J=7.2Hz, 1H), 9.58(s, 1H)

[2512] [실시예 2e]

[2513] N-((S)-3-메틸-1-((4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-1-옥소부탄-2-일)-4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드(화합물 2e)

[2514] (공정 1)

[2515] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(150mg, 0.480mmol) 및 (tert-부톡시카르보닐)-L-발린(105mg, 0.480mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸((S)-3-메틸-1-((4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트(160mg, 67%)를 얻었다.

[2516] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 509.

[2517] (공정 2)

[2518] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((S)-3-메틸-1-((4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트(160mg, 0.314mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, (S)-2-아미노-3-메틸-N-(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부탄아미드 염산염(125mg, 92%)을 얻었다.

[2519] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 409.

[2520] (공정 3)

[2521] 공정 2에서 얻어진 (S)-2-아미노-3-메틸-N-(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부탄아미드 염산염(125mg, 0.280mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(95mg, 0.280mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 2e(55mg, 27%)를 얻었다.

[2522] ESIMS, (M-H)⁻, m/z: 727. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.93-1.06(m, 18H), 1.11-1.26(m, 2H), 2.13-2.28(m, 3H), 2.56-2.63(m, 4H), 4.11-4.23(m, 1H), 4.27-4.36(m, 2H), 4.71-4.75(m, 2H), 5.86(d, J=8.0Hz, 1H), 6.58-6.67(m, 4H), 7.08-7.18(m, 4H), 7.25-7.33(m, 5H), 7.70(d, J=8.4Hz, 2H), 7.81(d, J=8.8Hz, 1H), 9.70(s, 1H).

[2523] [실시예 2f]

- [2524] 4-([[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]-N-{3-[(4-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-3-옥소프로필}벤즈아미드 (화합물 2f)
- [2525] (공정 1)
- [2526] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-([[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(150mg, 0.44mmol) 및 에틸3-아미노프로파노에이트 염산염(0.102g, 0.66mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, 에틸3-(4-([[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)프로파노에이트(150mg, 77%)를 얻었다.
- [2527] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 438.
- [2528] (공정 2)
- [2529] 공정 1에서 얻어진 에틸3-(4-([[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)프로파노에이트(150mg, 0.34mmol)를, THF 및 물의 혼합 용매(5.0mL, 4:1)에 용해하고, 수산화리튬 1수화물(0.029g, 0.69mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 빙수로 희석하고, 0℃에서 산성이 될 때까지 시트르산 수용액을 첨가했다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 감압 건조함으로써, 3-(4-([[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드)프로판산의 조생성물(100mg)을 얻었다.
- [2530] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 410.
- [2531] (공정 3)
- [2532] 공정 2에서 얻어진 3-(4-([[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드}프로판산의 조생성물(100mg, 0.24mmol) 및 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(75.0mg, 0.24mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 2f(65mg, 2공정 토탈 수율 27%)를 얻었다.
- [2533] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 701. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.01-1.05(m, 12H), 1.13-1.24(m, 2H), 2.21-2.23(m, 2H), 2.56-2.62(m, 6H), 3.48(q, J=6.5Hz, 2H), 4.09-4.12(m, 1H), 4.25-4.26(m, 1H), 4.72-4.74(m, 2H), 5.87(d, J=8.0Hz, 1H), 6.56-6.65(m, 5H), 7.09(d, J=7.5Hz, 1H), 7.15-7.18(m, 3H), 7.23-7.31(m, 6H), 7.63(d, J=8.5Hz, 2H), 8.14(t, J=5.3Hz, 1H), 9.59(s, 1H).
- [2534] [실시예 2g]
- [2535] 1-(4-([[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조일)-N-(4-([[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)피페리딘-4-카르복사미드 (화합물 2g)
- [2536] (공정 1)
- [2537] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.1g, 0.32mmol) 및 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산(0.074g, 0.32mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸4-[(4-([[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)카르바모일]피페리딘-1-카르복실레이트의 조생성물(0.12g)을 얻었다.
- [2538] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 521.
- [2539] (공정 2)
- [2540] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸4-[(4-([[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)카르바모일]피페리딘-1-카르복실레이트의 조생성물(0.17g, 0.32mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-(4-([[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)피페리딘-4-카르복사미드 염산염의 조생성물(0.15g)을 얻었다.

- [2541] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 421.
- [2542] (공정 3)
- [2543] 공정 2에서 얻어진 N-(4- $\{[(2S^*,4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)피페리딘-4-카르복사미드 염산염의 조생성물(0.15g, 0.32mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4- $\{[(2S,4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.11g, 0.32mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 2g(0.032g, 3공정 토탈 수율 9%)을 얻었다.
- [2544] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 741.61. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.99-1.05(m, 12H), 1.13-1.24(m, 2H), 1.55-1.57(m, 2H), 1.77(d, J=11.60Hz, 2H), 2.21-2.25(m, 2H), 2.53-2.62(m, 5H), 2.92(s, 2H), 4.09-4.22(m, 4H), 4.73(t, J=7.25Hz, 2H), 5.87(d, J=7.93Hz, 1H), 6.49(d, J=7.63Hz, 1H), 6.58(d, J=8.54Hz, 2H), 6.66(d, J=8.24Hz, 2H), 7.14-7.31(m, 12H), 9.54(s, 1H).
- [2545] [실시예 2h]
- [2546] 1-(4- $\{[(2S,4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조일)-N-(4- $\{[(2S^*,4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아제티딘-3-카르복사미드(화합물 2h)
- [2547] (공정 1)
- [2548] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1- $\{[(2S^*,4R^*)$ -4- $\{[(4$ -아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.1g, 0.32mmol) 및 1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-카르복실산(0.065g, 0.32mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸3- $\{[(4$ - $\{[(2S^*,4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)카르바모일]아제티딘-1-카르복실레이트의 조생성물(0.12g, 75%)을 얻었다.
- [2549] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 493.
- [2550] (공정 2)
- [2551] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3- $\{[(4$ - $\{[(2S^*,4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)카르바모일]아제티딘-1-카르복실레이트의 조생성물(0.12g, 0.24mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-(4- $\{[(2S^*,4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아제티딘-3-카르복사미드 염산염의 조생성물(0.1g)을 얻었다.
- [2552] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 393.
- [2553] (공정 3)
- [2554] 공정 2에서 얻어진 N-(4- $\{[(2S^*,4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아제티딘-3-카르복사미드 염산염의 조생성물(0.1g, 0.23mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4- $\{[(2S,4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.078g, 0.23mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 2h(0.03g, 3공정 토탈 수율 18%)를 얻었다.
- [2555] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 713.53. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.00-1.05(m, 12H), 1.14-1.22(m, 2H), 2.21-2.24(m, 2H), 2.59(d, J=8.5Hz, 4H), 3.50(s, 1H), 4.06-4.12(m, 3H), 4.26-4.45(m, 3H), 4.73(s, 2H), 5.91(d, J=7.63Hz, 1H), 6.59-6.67(m, 5H), 7.01-7.19(m, 4H), 7.26-7.32(m, 6H), 7.45(d, J=8.54Hz, 2H), 9.70(s, 1H).
- [2556] [실시예 2i]
- [2557] (R)-1-(4- $\{[(2S,4R)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조일)-N-(4- $\{[(2S^*,4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)피롤리딘-3-카르복사미드(화합물 2i)
- [2558] (공정 1)

- [2559] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(40mg, 0.129mmol) 및 (R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-카르복실산(28mg, 0.129mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸(R)-3-[(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]카르바모일]피롤리딘-1-카르복실레이트(55mg, 84%)를 얻었다.
- [2560] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 507.
- [2561] (공정 2)
- [2562] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(R)-3-[(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]카르바모일]피롤리딘-1-카르복실레이트(65mg, 0.128mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, (R)-N-(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]피롤리딘-3-카르복사미드 염산염(57mg, 100%)을 얻었다.
- [2563] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 407.
- [2564] (공정 3)
- [2565] 공정 2에서 얻어진 (R)-N-(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]피롤리딘-3-카르복사미드 염산염(55mg, 0.124mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노}벤조산(42mg, 0.124mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 2i(25mg, 28%)를 얻었다.
- [2566] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 727. ¹H NMR(CDC1₃, δ): 1.07-1.20(m, 12H), 1.20-1.33(m, 2H), 2.32-2.44(m, 3H), 2.50-2.68(m, 4H), 2.86-3.14(m, 1H), 3.36-3.66(m, 4H), 3.72-3.92(m, 2H), 4.07-4.25(m, 2H), 4.82-5.02(m, 2H), 6.52-6.66(m, 4H), 7.11-7.49(m, 13H), 7.99-8.19(m, 1H).
- [2567] [실시예 2j]
- [2568] 3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)-N-(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]벤즈아미드(화합물 2j)
- [2569] (공정 1)
- [2570] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노}벤조산(0.1g, 0.29mmol) 및 3-아미노벤조산메틸(0.045g, 0.29mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, 메틸3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)벤조에이트의 조생성물(0.12g)을 얻었다.
- [2571] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 472.
- [2572] (공정 2)
- [2573] 공정 1에서 얻어진 메틸3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)벤조에이트의 조생성물(0.12g, 0.25mmol)을 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)벤조산(0.1g, 87%)을 얻었다.
- [2574] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 458.
- [2575] (공정 3)
- [2576] 공정 2에서 얻어진 3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)벤조산(0.1g, 0.21mmol) 및 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.068g, 0.218mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 2j(0.037g, 19%)를 얻었다.

- [2577] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 749. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.07(m, 12H), 1.56-1.25(m, 2H), 2.22-2.29(m, 2H), 2.55-2.66(m, 4H), 4.10-4.19(m, 1H), 4.27-4.36(m, 1H), 4.75(t, J=6.6Hz, 2H), 5.95(d, J=8.0Hz, 1H), 6.65(d, J=8.8Hz, 2H), 6.73(d, J=8.0Hz, 3H), 7.12(d, J=8.8Hz, 1H), 7.19(d, J=5.2Hz, 3H), 7.24-7.33(m, 4H), 7.41-7.47(m, 3H), 7.59(d, J=8.0Hz, 1H), 7.82(d, J=8.4Hz, 2H), 7.96(d, J=8.8Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 9.91(s, 1H), 9.98(s, 1H).
- [2578] [실시예 3a]
- [2579] 4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-N-{[1-(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}벤즈아미드 (화합물 3a)
- [2580] (공정 1)
- [2581] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(50mg, 0.148mmol) 및 프로파르길아민(0.014mL, 0.222mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여, 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드(52mg, 96%)를 얻었다.
- [2582] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 376.
- [2583] (공정 2)
- [2584] 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(6mg, 0.019mmol)을 아세트니트릴에 용해하고, ADMP(6.6mg, 0.023mmol) 및 DMAP(2.8mg, 0.023mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 1-[(2S,4R)-4-[(4-아지드페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온의 조생성물(15mg)을 얻었다.
- [2585] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 336.
- [2586] (공정 3)
- [2587] 공정 2에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-[(4-아지드페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온의 조생성물(15mg) 및 공정 1에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드(6.7mg, 0.018mmol)를, 에탄올 및 물의 혼합 용매(0.6mL, 1:1)에 용해시키고, L-아스코르브산나트륨(1.8mg, 0.0089mmol) 및 황산구리 5수화물(4.5mg, 0.018mmol)을 첨가하고, 60℃에서 철야 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(아세트니트릴/0.1% TFA 수용액=45/55 내지 50/50)로 정제함으로써 화합물 3a(4mg, 2공정 토탈 수율 9%)를 얻었다.
- [2588] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 711. ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.12-1.21(m, 12H), 1.23-1.37(m, 2H), 2.35-2.45(m, 2H), 2.54-2.74(m, 4H), 4.01(brs, 2H), 4.20-4.28(m, 2H), 4.76(d, J=5.9Hz, 2H), 4.95-4.97(m, 2H), 6.61(d, J=8.6Hz, 2H), 6.70(d, J=8.6Hz, 2H), 7.14-7.37(m, 8H), 7.50(d, J=8.6Hz, 2H), 7.68(d, J=8.6Hz, 2H), 8.05(s, 1H).
- [2589] [실시예 3b]
- [2590] tert-부틸-2-[(S)-4-(4-[(4-[(S)-6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤즈아미드)메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-1-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(화합물 3b)
- [2591] (공정 1)
- [2592] W02017/030814에 기재된 방법에 따라 합성한 tert-부틸(S)-2-[4-(4-브로모페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(5.0g, 10.0mmol)를 에탄올과 물의 혼합 용매(2.0mL, 3:1)에 용해하고, 아지드화나트륨(26mg, 0.399mmol), (1R,2R)-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(0.00473mL, 0.030mmol), (R)-아스코르브산나트륨(2.4mg, 0.012mmol) 및 요오드화구리(3.8mg, 0.02mmol)를 첨가하고, 3시간 환류했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했

다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헵탄/아세트산에틸=100/0 내지 60/40)로 정제함으로써, tert-부틸(S)-2-[4-(4-아지드페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(60mg, 65%)를 얻었다.

[2593] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 464.

[2594] (공정 2)

[2595] 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(90mg, 0.193mmol) 및 프로프-2-인-1-아민(0.0183mL, 0.289mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(S)-2-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(프로프-2-인-1-일카르바모일)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(90mg, 93%)를 얻었다.

[2596] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 504.

[2597] (공정 3)

[2598] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-[4-(4-아지드페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(21mg, 0.045mmol) 및 공정 2에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(프로프-2-인-1-일카르바모일)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(27mg, 0.054mmol)를 s-부탄올 및 물의 혼합 용매(1.5mL, 3:2)에 용해하고, (R)-아스코르브산나트륨(2.4mg, 0.012mmol) 및 황산구리(II) 5수화물(5.7mg, 0.023mmol)을 첨가하고, 50℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=50/50 내지 40/60)로 정제함으로써 화합물 3b(14mg, 32%)를 합성했다.

[2599] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 967. ¹H NMR(CDCl₃, δ): 1.24-1.27(m, 3H), 1.48-1.53(m, 18H), 1.61-1.63(m, 3H), 2.36-2.48(m, 6H), 2.63-2.78(m, 6H), 3.49-3.60(m, 4H), 4.54-4.64(m, 2H), 4.75-4.85(m, 2H), 7.05-7.14(m, 1H), 7.47-7.56(m, 2H), 7.59-7.67(m, 2H), 7.69-7.84(m, 4H), 8.13(s, 1H).

[2600] [실시예 3c]

[2601] 4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]-N-{[5-(4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]메틸}벤즈아미드(화합물 3c)

[2602] (공정 1)

[2603] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]벤조산(80mg, 0.236mmol) 및 tert-부틸(2-히드라지닐-2-옥소에틸)카르바메이트(67.1mg, 0.355mmol)를 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸{2-[2-(4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]벤조일)히드라지닐]-2-옥소에틸}카르바메이트(30mg, 25%)를 얻었다.

[2604] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 510.

[2605] (공정 2)

[2606] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸{2-[2-(4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]벤조일)히드라지닐]-2-옥소에틸}카르바메이트(15mg, 29μmol)를 아세트니트릴(0.3mL)에 용해하고, 트리페닐포스핀(15mg, 0.059mmol), 사염화탄소(0.011mL, 0.118mmol) 및 트리에틸아민(0.0082mL, 0.059mmol)을 첨가하고, 80℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 HPLC(아세트니트릴/0.1% TFA 수용액=40/60 내지 50/50)로 정제함으로써, tert-부틸{5-(4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]메틸}카르바메이트(10mg, 수율 69%)를 얻었다.

[2607] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 492.

[2608] (공정 3)

[2609] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸{5-(4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]메틸}카르바메이트(10mg, 0.020mmol)를 디클로로메탄(1mL)에 용해하고, 트리플

루오로아세트산(1mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, 1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(8mg)을 얻었다.

[2610] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 392.

[2611] (공정 4)

[2612] 공정 3에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(8mg) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조산(10.3mg, 0.031mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 3c(2.3mg, 2공정 토탈 수율 16%)를 얻었다.

[2613] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 712. ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.13-1.19(m, 12H), 1.25-1.35(m, 2H), 2.23(t, J=7.7Hz, 1H), 2.33-2.43(m, 2H), 2.54-2.65(m, 2H), 2.64-2.74(m, 2H), 4.23-4.30(m, 2H), 4.91(d, J=5.4Hz, 2H), 4.93-5.01(m, 2H), 5.32-5.37(m, 1H), 6.63(d, J=8.6Hz, 2H), 6.68(d, J=8.6Hz, 2H), 7.15-7.34(m, 8H), 7.71(d, J=8.6Hz, 2H), 7.87(d, J=8.6Hz, 2H).

[2614] [실시예 3d]

[2615] 4-{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}-N-{{5-(4-{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일}메틸}벤즈아미드(화합물 3d)

[2616] (공정 1)

[2617] 참고예 1의 공정 5에서 얻어진 메틸4-{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조에이트(1.9g, 5.39mmol)를 THF(20mL)에 용해하고, 2탄산디-tert-부틸(3.53g, 16.2mmol) 및 디메틸아미노피리딘(66mg, 0.539mmol)을 첨가하고, 환류 하, 철야 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 식히고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=8/2 내지 6/4)로 정제함으로써, 메틸4-{{(tert-부톡시카르보닐)[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조에이트(2.09g, 86%)를 얻었다.

[2618] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 453.

[2619] (공정 2)

[2620] 공정 1에서 얻어진 메틸4-{{(tert-부톡시카르보닐)[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조에이트(259mg, 0.572mmol)를 메탄올(3mL)에 용해하고, 수산화나트륨 수용액(4mol/L, 3mL)을 첨가하고, 환류 하, 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 염산(5mol/L)으로 중화하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축함으로써, 4-{{(tert-부톡시카르보닐)[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조산의 조생성물(270mg)을 얻었다.

[2621] ESIMS, (M-H)⁻, m/z: 437.

[2622] (공정 3)

[2623] 공정 2에서 얻어진 4-{{(tert-부톡시카르보닐)[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조산의 조생성물(270mg)을 DMF(3mL)에 용해하고, tert-부틸[2-아미노-2-(히드록시이미노)에틸]카르바메이트(175mg, 0.924mmol), COMU(396mg, 0.924mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.209mL, 1.23mmol)을 첨가하고, 60℃에서 철야 교반한 후, 100℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=8/2 내지 6/4)로 정제함으로써, tert-부틸[4-(3-{{(tert-부톡시카르보닐)아미노}메틸}-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐][(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]카르바메이트(57mg, 2공정 토탈 수율 15%)를 얻었다.

[2624] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 592.

[2625] (공정 4)

[2626] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸[4-(3-{{(tert-부톡시카르보닐)아미노}메틸}-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐]

닐][(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]카르바메이트(57mg, 0.096mmol)를 디클로로메탄(1mL)에 용해하고, 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, 1-[(2S,4R)-4-({4-[3-(아미노메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(37mg)을 얻었다.

[2627] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 392.

[2628] (공정 5)

[2629] 공정 4에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-({4-[3-(아미노메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(37mg, 0.095mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노벤조산(32mg, 0.095mmol)을 사용하여, 실시예 1d의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 3d(1.6mg, 2공정 토탈 수율 2%)를 얻었다.

[2630] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 712. 1H -NMR(CDC_l₃, δ): 1.11-1.20(m, 12H), 1.27-1.37(m, 2H), 2.33-2.44(m, 2H), 2.54-2.74(m, 4H), 4.22-4.33(m, 2H), 4.81(d, J=5.0Hz, 2H), 4.96(s, 2H), 6.63(d, J=8.6Hz, 2H), 6.69(d, J=8.2Hz, 2H), 7.14-7.34(m, 8H), 7.72(d, J=8.6Hz, 2H), 7.95(d, J=8.2Hz, 2H).

[2631] [실시예 3e]

[2632] 1-[(2S,4R)-2-메틸-4-({4-[3-(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-7-카르보닐]페닐}아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(화합물 3e)

[2633] (공정 1)

[2634] J&W PharmLab에서 구입한 tert-부틸3-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(80mg, 0.265mmol)를 THF(1.5mL)에 용해하고, -10℃에서 이소프로필마그네슘클로라이드-염화리튬(1.3mol/L THF 용액, 0.346mL, 0.450mmol)을 첨가하고, -10℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 트리부틸염화주석(0.122mL, 0.450mmol)을 첨가하고, 0℃에서 1시간 교반한 후, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축함으로써, tert-부틸3-(트리부틸스타닐)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트의 조생성물(312mg)을 얻었다.

[2635] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 514.

[2636] (공정 2)

[2637] 참고예 2에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(39.6mg, 0.106mmol)을 톨루엔(2mL)에 용해하고, 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(트리부틸스타닐)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트의 조생성물(312mg) 및 Pd(PPh₃)₄(12.3mg, 0.011mmol)를 첨가하고, 환류 하 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=99/1 내지 97/3) 및 역상 HPLC(0.05% TFA/아세트니트릴=53/35 내지 43/45)로 정제함으로써, tert-부틸3-(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(28.2mg, 52%)를 얻었다.

[2638] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 516.

[2639] (공정 3)

[2640] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸3-(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(28.2mg, 0.055mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-[(4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)페닐]아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(23.0mg, 93%)을 얻었다.

[2641] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 416.

- [2642] (공정 4)
- [2643] 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-{{4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)페닐}아미노}-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(23.0mg, 0.051mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조산(17.2mg, 0.051mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 3e(15.7mg, 42%)를 얻었다.
- [2644] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 736.6. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.06(m, 12H), 1.17-1.28(m, 2H), 2.19-2.30(m, 2H), 2.54-2.69(m, 4H), 3.85-3.89(m, 2H), 4.01-4.08(m, 2H), 4.15-4.30(m, 2H), 4.70-4.79(m, 4H), 6.29(d, J=7.7Hz, 1H), 6.62(d, J=7.7Hz, 1H), 6.70(dd, J=8.6, 4.5Hz, 4H), 6.88(s, 1H), 7.12-7.37(m, 12H).
- [2645] [실시예 3f]
- [2646] 1-[(2S,4R)-2-메틸-4-{{4-[2-(4-{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}페닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-7-카르보닐}페닐}아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 3f)]
- [2647] (공정 1)
- [2648] 참고예 2에서 얻어진 1-{{(2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(200mg, 0.536mmol)을 1,4-디옥산(1mL)에 용해하고, 아세트산칼륨(105mg, 1.07mmol), 비스(피나콜라토)디보론(163mg, 0.643mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(43.8mg, 0.054mmol)를 첨가하고, 환류 하 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 구조토로 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=90/10 내지 60/40)로 정제함으로써, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-{{4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐}아미노}-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(101mg, 45%)을 얻었다.
- [2649] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 421.
- [2650] (공정 2)
- [2651] 공정 1에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-{{4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐}아미노}-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(50.0mg, 0.119mmol)을, 1,4-디옥산 및 물의 혼합 용매(3.3mL, 3:1)에 용해하고, J&W PharmLab에서 구입한 tert-부틸 2-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(53.9mg, 0.178mmol), 탄산세슘(78.0mg, 0.238mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(20.6mg, 0.018mmol)를 첨가하고, 환류 하 14시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 구조토로 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=50/50 내지 0/100)로 정제함으로써, tert-부틸 2-(4-{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}페닐)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트의 조생성물(87.4mg)을 얻었다.
- [2652] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 516.
- [2653] (공정 3)
- [2654] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸 2-(4-{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}페닐)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트의 조생성물(87.4mg)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-{{4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐}아미노}-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(49.4mg, 92%)을 얻었다.
- [2655] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 416.
- [2656] (공정 4)
- [2657] 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-{{4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐}아미노}-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(42.1mg, 0.101mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조산(37.7mg, 0.111mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 3f(11.4mg, 15%)를 얻었다.

- [2658] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 736. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.99-1.06(m, 12H), 1.14-1.28(m, 2H), 2.19-2.30(m, 2H), 2.57-2.67(m, 4H), 3.92(t, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.05(t, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.14-4.31(m, 2H), 4.69-4.79(m, 4H), 6.02(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.60-6.65(m, 3H), 6.70(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.13-7.23(m, 4H), 7.24-7.34(m, 7H), 7.44(d, $J=8.6$ Hz, 2H).
- [2659] [실시예 4a]
- [2660] N^1, N^5 -비스(4- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)글루타르아מיד (화합물 4a)
- [2661] (공정 1)
- [2662] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.1g, 0.32mmol) 및 5-메톡시-5-옥소펜탄산(0.047g, 0.32mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 메틸5-[(4- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-5-옥소펜타노에이트의 조생성물(0.15g)을 얻었다.
- [2663] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 438.
- [2664] (공정 2)
- [2665] 공정 1에서 얻어진 메틸5-[(4- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-5-옥소펜타노에이트의 조생성물(0.15g, 0.34mmol)을 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 5-[(4- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-5-옥소펜탄산의 조생성물(0.1g)을 얻었다.
- [2666] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 424.
- [2667] (공정 3)
- [2668] 공정 2에서 얻어진 5-[(4- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-5-옥소펜탄산의 조생성물(0.1g, 0.23mmol) 및 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.073g, 0.23mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 4a(0.09g, 3공정 토탈 수율 39%)를 얻었다.
- [2669] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 715.54. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.98-1.04(m, 12H), 1.11-1.18(m, 2H), 1.84-1.88(m, 2H), 2.21-2.29(m, 6H), 2.59(t, $J=15.25$ Hz, 4H), 4.11(s, 2H), 4.72(d, $J=6.5$ Hz, 2H), 5.86(d, $J=7.93$ Hz, 2H), 6.58(d, $J=8.5$ Hz, 4H), 7.16(d, $J=4.27$ Hz, 4H), 7.25-7.31(m, 8H), 9.52(s, 2H).
- [2670] [실시예 4b]
- [2671] 3-메틸- N^1, N^5 -비스(4- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)펜탄디아미드(화합물 4b)
- [2672] (공정 1)
- [2673] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.1g, 0.32mmol) 및 5-메톡시-3-메틸-5-옥소펜탄산(0.052g, 0.324mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 메틸3-메틸-5-[(4- $\{[(2S^*, 4R^*)$ -2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-5-옥소펜타노에이트의 조생성물(0.1g, 68%)을 얻었다.
- [2674] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 452.

- [2675] (공정 2)
- [2676] 공정 1에서 얻어진 메틸-3-메틸-5-[(4-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-5-옥소펜탄산에이트의 조생성물(0.1g, 0.22mmol)을 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 3-메틸-5-[(4-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-5-옥소펜탄산의 조생성물(0.09g, 94%)을 얻었다.
- [2677] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 438.
- [2678] (공정 3)
- [2679] 공정 2에서 얻어진 3-메틸-5-[(4-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)아미노]-5-옥소펜탄산의 조생성물(0.09g, 0.20mmol) 및 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.064g, 0.23mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 4b(0.04g, 27%)를 얻었다.
- [2680] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 729. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.94(d, J=6.41Hz, 3H), 0.98-1.04(m, 12H), 1.11-1.15(m, 2H), 2.12(dd, J=13.73, 8.54Hz, 2H), 2.21-2.31(m, 4H), 2.36-2.45(m, 1H), 2.51-2.61(m, 4H), 4.08-4.12(m, 2H), 4.72(d, J=6.41Hz, 2H), 5.86(d, J=7.93Hz, 2H), 6.58(d, J=9.16Hz, 4H), 7.16(d, J=4.27Hz, 4H), 7.23-7.30(m, 8H), 9.53(s, 2H).
- [2681] [실시예 4c]
- [2682] 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노-N-{3-[N-(4-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)술폰아미드]페닐}벤즈아미드(화합물 4c)
- [2683] (공정 1)
- [2684] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-[(2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(200mg, 0.536mmol)을 디클로로메탄(1mL)에 용해하고, 피리딘(0.026mL, 0.323mmol) 및 3-니트로벤젠술폰클로라이드(43.0mg, 0.194mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 염산(1mol/L) 및 아세트산에틸을 첨가하고, 규조토로 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=80/20 내지 40/60)로 정제함으로써, N-(4-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)-3-니트로벤젠술폰아미드(74.4mg, 93%)를 얻었다.
- [2685] ESIMS, (M-H)⁺, m/z: 493.
- [2686] (공정 2)
- [2687] 공정 1에서 얻어진 N-(4-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)-3-니트로벤젠술폰아미드(74.4mg, 0.150mmol)를 사용하여, 참고예 7의 공정 2와 마찬가지로 하여, 3-아미노-N-(4-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)벤젠술폰아미드(74.2mg, 정량적)를 얻었다.
- [2688] ESIMS, (M-H)⁺, m/z: 463.
- [2689] (공정 3)
- [2690] 공정 2에서 얻어진 3-아미노-N-(4-[(2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)벤젠술폰아미드(20.0mg, 0.043mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(14.6mg, 0.043mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 4c(15.9mg, 47%)를 얻었다.

- [2691] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 785. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.95-1.07(m, 12H), 1.22-1.28(m, 2H), 2.14-2.30(m, 2H), 2.57-2.69(m, 4H), 4.00-4.08(m, 1H), 4.29-4.36(m, 1H), 4.62-4.78(m, 2H), 5.97(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.48-6.52(m, 2H), 6.72(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.76-6.80(m, 3H), 7.07-7.13(m, 2H), 7.15-7.22(m, 2H), 7.25-7.32(m, 4H), 7.45(t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.79(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.85(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.93(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 9.56(s, 1H), 10.06(s, 1H).
- [2692] [실시예 4d]
- [2693] 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노-N-{2-[(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)술폰아미드]에틸}벤즈아미드 (화합물 4d)
- [2694] (공정 1)
- [2695] 참고예 2에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(200mg, 0.536mmol)을 1,4-디옥산(4mL)에 용해하고, (4-메톡시페닐)메탄티올(0.112mL, 0.804mmol), $Pd_2(dba)_3$ (49.1mg, 0.054mmol), 크산토포스(62.0mg, 0.107mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.187mL, 1.072mmol)을 첨가하고, 환류 하 15시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=80/20 내지 40/60)로 정제함으로써, 1-[(2S,4R)-4-[(4-메톡시벤질)티오]페닐]아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(244mg, 정량적)을 얻었다.
- [2696] ESIMS, $(M-H)^+$, m/z : 445.
- [2697] (공정 2)
- [2698] 공정 1에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-[(4-[(4-메톡시벤질)티오]페닐]아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(127mg, 0.284mmol)을, 아세트니트릴과 물의 혼합 용매(0.9mL, 8:1)에 용해하고, -15°C에서 트리클로로이소시아누르산(79.0mg, 0.341mmol)을 첨가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 -5°C로 승온하고, N-(tert-부톡시카르보닐)-1,2-디아미노에탄(0.135mL, 0.853mmol)을 첨가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 5°C로 승온하고 N-(tert-부톡시카르보닐)-1,2-디아미노에탄(0.090mL, 0.569mmol)을 첨가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=70/30 내지 20/80)로 정제함으로써, tert-부틸{2-[(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)술폰아미드]에틸}카르바메이트(14.4mg, 10%)를 얻었다.
- [2699] ESIMS, $(M-H)^+$, m/z : 515.
- [2700] (공정 3)
- [2701] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸{2-[(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)술폰아미드]에틸}카르바메이트(23.4mg, 0.045mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-(2-아미노에틸)-4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤젠술폰아미드 염산염의 조생성물(24.7mg)을 얻었다.
- [2702] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 417.
- [2703] (공정 4)
- [2704] 공정 3에서 얻어진 N-(2-아미노에틸)-4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤젠술폰아미드 염산염의 조생성물(24.7mg) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(15.2mg, 0.045mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 4d(23.9mg, 2공정 토탈 수율 72%)를 얻었다.
- [2705] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 737.51. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.00(t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.05(d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.18-1.25(m, 2H), 2.19-2.30(m, 2H), 2.59 (q, $J=7.5$ Hz, 4H), 2.80(t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.24(dt, $J=6.3$, 5.9Hz, 2H), 4.24-4.32(m, 2H), 4.69-4.78(m, 2H), 6.57(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.64(d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.73(d, $J=9.1$ Hz,

2H), 6.87(d, J=8.2Hz, 1H), 7.08(d, J=7.2Hz, 2H), 7.16(q, J=6.3Hz, 2H), 7.24-7.33(m, 5H), 7.49(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.59(d, J=8.6Hz, 2H), 8.03(t, J=5.9Hz, 1H).

[2706] [실시예 4e]

[2707] N-(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]티오]프로판아미드(화합물 4e)

[2708] (공정 1)

[2709] 참고예 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.150g, 0.403mmol) 및 3-머캅토프로피온산메틸(0.13mL, 1.21mmol)을 사용하여, 실시예 4d의 공정 1과 마찬가지로 하여, 메틸3-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]티오]프로판노에이트(0.12g, 72%)를 얻었다.

[2710] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 413.

[2711] (공정 2)

[2712] 공정 1에서 얻어진 메틸3-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]티오]프로판노에이트(0.09g, 0.22mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 3-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]티오]프로판산의 조생성물(0.075g, 86%)을 얻었다.

[2713] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 399.

[2714] (공정 3)

[2715] 공정 2에서 얻어진 3-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]티오]프로판산의 조생성물(0.075g, 0.19mmol) 및 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.058g, 0.19mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 4e(0.04g, 30%)를 얻었다.

[2716] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 690.69. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.05(m, 12H), 1.14-1.19(m, 2H), 2.20-2.26(m, 2H), 2.45-2.47(m, 2H), 2.55-2.61(m, 4H), 2.97(t, J=7.2Hz, 2H), 4.11-4.15(m, 2H), 4.72(brs, 2H), 5.84(d, J=8.0Hz, 1H), 6.24(d, J=7.6Hz, 1H), 6.56-6.65(m, 4H), 7.13-7.30(m, 12H), 9.54(s, 1H).

[2717] [실시예 4f]

[2718] 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노-N-(2-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]티오]에틸)벤즈아미드(화합물 4f)

[2719] (공정 1)

[2720] 참고예 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.150g, 0.403mmol) 및 tert-부틸(2-머캅토포에틸)카르바메이트(0.214g, 1.21mmol)를 사용하여, 실시예 4d의 공정 1과 마찬가지로 하여 tert-부틸{2-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]티오]에틸}카르바메이트(0.080g, 42%)를 얻었다.

[2721] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 470.

[2722] (공정 2)

[2723] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸{2-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]티오]에틸}카르바메이트(0.08g, 0.17mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-[(2S,4R)-4-({4-[(2-아미노에틸)티오]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.06g, 87%)을 얻었다.

[2724] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 370.

- [2725] (공정 3)
- [2726] 공정 2에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-({4-[(2-아미노에틸)티오]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 염산염(0.06g, 0.15mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.05g, 0.15mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 4f(0.025g, 25%)를 얻었다.
- [2727] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 690. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.02-1.05(m, 12H), 1.14-1.24(m, 2H), 2.21-2.26(m, 2H), 2.54-2.63(m, 4H), 2.85(t, J=7.0Hz, 2H), 3.35(s, 2H), 4.15 (brs, 1H), 4.24-4.27(m, 1H), 4.73-4.74(m, 2H), 6.25(d, J=7.5Hz, 1H), 6.58(d, J=7.5Hz, 1H), 6.62-6.65(m, 4H), 7.09(d, J=8.0Hz, 1H), 7.13-7.19(m, 3H), 7.22-7.31(m, 6H), 7.60(d, J=8.5Hz, 2H), 8.17(t, J=5.5Hz, 1H).
- [2728] [실시예 5a]
- [2729] N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)옥사졸-4-카르복사미드(화합물 5a)
- [2730] (공정 1)
- [2731] 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(200mg, 0.646mmol) 및 트리메틸실릴이소시아네이트(0.128mL, 0.970mmol)를 THF(4mL)에 용해하고, 환류 하 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 식히고, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=10/0 내지 9/1)로 정제함으로써, 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레아(185mg, 81%)를 얻었다.
- [2732] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 353.
- [2733] (공정 2)
- [2734] 공정 1에서 얻어진 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레아(180mg, 0.511mmol) 및 3-브로모피루브산에틸(0.077mL, 0.613mmol)을 에탄올(5mL)에 용해하고, 환류 하 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 식히고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=6/4 내지 2/8)로 정제함으로써, 에틸2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)옥사졸-4-카르복실레이트(150mg, 65%)를 얻었다.
- [2735] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 449.
- [2736] (공정 3)
- [2737] 공정 2에서 얻어진 에틸2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)옥사졸-4-카르복실레이트(40mg, 0.089mmol) 및 수산화트리메틸주석(18mg, 0.098mmol)을 1,2-디클로로에탄(1mL)에 용해하고, 80℃에서 철야 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 식히고, 구조토 여과했다. 여액을 감압 농축함으로써, 2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)옥사졸-4-카르복실산의 조생성물(40mg)을 얻었다.
- [2738] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 421.
- [2739] (공정 4)
- [2740] 공정 3에서 얻어진 2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)옥사졸-4-카르복실산의 조생성물(30mg) 및 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(27mg, 0.086mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 5a의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40 내지 50/50)로 정제함으로써 화합물 5a(8mg, 2공정 토탈 수율 16%)를 얻었다.
- [2741] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 712. ¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.10-1.18(m, 12H), 1.22-1.31(m, 2H), 2.32-2.43(m, 2H), 2.52-

2.71(m, 4H), 3.79-3.86(m, 2H), 4.12-4.22(m, 2H), 4.94(s, 2H), 6.63(d, J=9.1Hz, 2H), 6.66(d, J=9.1Hz, 2H), 6.75(s, 1H), 7.13-7.23(m, 4H), 7.27-7.35(m, 5H), 7.47(d, J=8.6Hz, 2H), 7.82(s, 1H), 8.46(s, 1H).

[2742] [실시예 5b]

[2743] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-((2-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 (화합물 5b)

[2744] (공정 1)

[2745] 실시예 3f의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-([4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐]아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.120g, 0.265mmol)에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 유기층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축함으로써, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-([4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐]아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(0.090g)을 얻었다.

[2746] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 430.

[2747] (공정 2)

[2748] 실시예 3f의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-([4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐]아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(0.09g)을 메탄올(2mL)에 용해하고, 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.091g, 0.22mmol) 및 아세트산(0.08mL, 1.30mmol)을 첨가하고, 실온에서 40분간 교반했다. 반응 혼합물에 시아노수소화붕소나트륨(0.041g, 0.65mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축함으로써, tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((2-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)메틸)페닐)카르바메이트의 조생성물(0.120g)을 얻었다.

[2749] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 822.

[2750] (공정 3)

[2751] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((2-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)메틸)페닐)카르바메이트의 조생성물(0.140g, 0.17mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 5b(0.020g, 3공정 수율 10%)를 얻었다.

[2752] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 722: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.96-1.08(m, 12H), 1.11-1.28(m, 2H), 2.18-2.28(m, 2H), 2.55-2.64(m, 4H), 2.81(t, J=5.36Hz, 2H), 3.52(d, J=16.93Hz, 4H), 3.93(t, J=5.25Hz, 2H), 4.10-4.20(m, 2H), 4.68-4.80(m, 2H), 5.99-6.05(m, 2H), 6.62(t, J=8.4Hz, 4H), 7.08(d, J=8.34Hz, 2H), 7.15-7.22(m, 5H), 7.23-7.32(m, 4H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H).

[2753] [실시예 5c]

[2754] 1,1'-((2S,2'S,4R,4'R)-(((5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-3,7(8H)-디일)비스(메틸렌))비스(4,1-페닐렌))비스(아자네디일))비스(2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-4,1(2H)-디일))비스(프로판-1-온)(화합물 5c)

[2755] (공정 1)

[2756] 시판 중인 tert-부틸 3-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.644g, 2.13mmol)를 THF(5mL)에 용해하고, 이소프로필마그네슘클로라이드-염화리튬(1.3mol/L THF 용액, 2.46mL, 3.20mmol)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.3g, 0.71mmol)를 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 희석하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마

토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=1/4)로 정제함으로써, tert-부틸3-((4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)(히드록시)메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.150g, 32%)를 얻었다.

[2757] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 646.

[2758] (공정 2)

[2759] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-((4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)(히드록시)메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.100g, 0.15mmol)를 트리플루오로아세트산(1mL)에 용해하고, 트리에틸실란을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-((5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.085g)을 얻었다.

[2760] ESIMS, (M-TFA+H)⁺, m/z: 430.

[2761] (공정 3)

[2762] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-((5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.120g)에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 유기층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축함으로써, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-((5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(0.090g)을 얻었다.

[2763] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 430.

[2764] (공정 4)

[2765] 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-((5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(0.090g) 및 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.088g, 0.21mmol)를 사용하여, 실시예 5b의 공정 2와 마찬가지로 하여, tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((3-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤질)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)메틸)페닐)카르바메이트(0.120g, 3공정 토탈 수율 68%)를 얻었다.

[2766] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 836.

[2767] (공정 5)

[2768] 공정 4에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((3-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤질)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)메틸)페닐)카르바메이트(0.120g, 0.14mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 5c(0.027g, 26%)를 얻었다.

[2769] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 736; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.97-1.05(m, 12H), 1.12-1.22(m, 2H), 2.18-2.32(m, 2H), 2.57-2.61(m, 4H), 2.68-2.78(m, 2H), 3.45(s, 2H), 3.50(s, 2H), 3.61-3.70(m, 2H), 3.73(s, 2H), 4.05-4.15(m, 2H), 4.71-4.73(m, 2H), 5.93(d, J=7.6Hz, 1H), 6.02(d, J=7.6Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 6.59 (dd, J=12.99, 8.46Hz, 4H), 6.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.03(d, J=8.4Hz, 2H), 7.14-7.19(m, 4H), 7.22-7.30(m, 4H).

[2770] [실시예 5d]

[2771] 2,2'-아자네디일비스(N-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드(화합물 5d)

[2772] (공정 1)

[2773] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온

(0.112g, 0.36mmol) 및 N-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)글리신 (0.150g, 0.36mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸 N-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)글리시네이트(250mg, 97%)를 얻었다.

[2774] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 703.48.

[2775] (공정 2)

[2776] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 N-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)글리시네이트(240mg, 0.34mmol)을 디클로로메탄(3mL)에 용해하고, 빙냉 하, 트리플루오로아세트산(1.5mL)을 첨가하고, 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, N-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)글리신의 조생성물(0.200g)을 얻었다.

[2777] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 647.02.

[2778] (공정 3)

[2779] 공정 2에서 얻어진 N-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)글리신의 조생성물(0.200g) 및 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.095g, 0.31mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, (9H-플루오렌-9-일)메틸비스(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트의 조생성물(0.200g)을 얻었다.

[2780] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 938.60.

[2781] (공정 4)

[2782] 공정 3에서 얻어진 (9H-플루오렌-9-일)메틸비스(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트의 조생성물(0.250g)을 사용하여, 실시예 2a의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 5d(0.037g, 3공정 토탈 수율 19%)를 얻었다.

[2783] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 716.21. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.04(m, 12H), 1.13-1.17(m, 2H), 2.20-2.26(m, 2H), 2.53-2.61(m, 4H), 3.29(s, 4H), 4.10-4.14(m, 2H), 4.72-4.74(m, 2H), 5.87(d, J=7.6Hz, 2H), 6.60(d, J=9.2Hz, 4H), 7.16(d, J=3.2Hz, 4H), 7.23-7.35(m, 8H), 9.63(s, 2H).

[2784] [실시예 5e]

[2785] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(((1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)아제티딘-3-일)아미노)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 5e)

[2786] (공정 1)

[2787] 실시예 1n의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸[1-(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노)벤조일)아제티딘-3-일]카르바메이트(0.160g, 0.32mmol)를 디클로로메탄(2mL)에 용해하고, 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조하고 감압 농축함으로써, 1-[(2S,4R)-4-[[4-(3-아미노아제티딘-1-카르보닐)페닐]아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(0.115g, 90%)을 얻었다.

[2788] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 393.66.

[2789] (공정 2)

[2790] 공정 1에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-[[4-(3-아미노아제티딘-1-카르보닐)페닐]아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(0.115g, 0.29mmol) 및 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.123g, 0.29mmol)를 사용하여, 실시예 5b의 공정 2

와 마찬가지로 하여, tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-(((1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)아제티딘-3-일)아미노)메틸)페닐)카르바메이트(0.180g, 76%)를 얻었다.

[2791] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 799.79.

[2792] (공정 3)

[2793] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-(((1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)아제티딘-3-일)아미노)메틸)페닐)카르바메이트(0.180g, 0.22mmol)를 사용하여, 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 5e(0.063g, 41%)를 얻었다.

[2794] ESI-MS m/z: 699.5 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.05(m, 12H), 1.09-1.25(m, 2H), 2.18-2.28(m, 2H), 2.53-2.67(m, 4H), 3.48-3.57(m, 3H), 3.65-4.33(m, 6H), 4.61-4.82(m, 2H), 5.92(d, J=7.67Hz, 1H), 6.57-6.65(m, 5H), 7.03(d, J=8.55Hz, 2H), 7.09-7.19(m, 4H), 7.22-7.31(m, 4H), 7.41(d, J=8.8Hz, 2H).

[2795] [실시에 5f]

[2796] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(((4-(((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)아미노)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 5f)

[2797] 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(30mg, 0.071mmol)를 디클로로메탄(1.5mL)에 용해하고, 실시에 6q의 공정 2에서 얻어진 1-(((2S,4R)-4-(4-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(28.7mg, 0.071mmol)을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 나트륨트리아세톡시보로하이드라이드(75mg, 0.355mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 1mol/L 수산화나트륨 수용액으로 희석하고, 수층을 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄(5mL)에 용해하고, 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화하고, 수층을 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=50/50 내지 40/60)로 정제함으로써 화합물 5f(46.3mg, 92%)를 얻었다.

[2798] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 710: ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.06-1.41(m, 16H), 2.30-2.41(m, 2H), 2.50-2.71(m, 4H), 3.09(t, J=5.2Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 3.79(d, J=7.6Hz, 1H), 3.90(d, J=7.6Hz, 1H), 4.09-4.31(m, 4H), 4.85-5.08(m, 1H), 6.58(d, J=8.8Hz, 2H), 6.63(d, J=8.8Hz, 2H), 7.06-7.36(m, 12H), 7.54(s, 1H), 7.69(s, 1H).

[2799] [실시에 5g]

[2800] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(((4-(((5-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)아미노)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 5g)

[2801] (공정 1)

[2802] 참고예 8의 공정 2에서 얻어진 4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(300mg, 0.684mmol) 및 tert-부틸(2-히드라지닐-2-옥소에틸)카르바메이트(259mg, 1.37mmol)를 사용하여, 실시에 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-(2-((tert-부톡시카르보닐)글리실)히드라진-1-카르보닐)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트의 조생성물(468mg)을 얻었다.

[2803] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 610.

[2804] (공정 2)

[2805] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-(2-((tert-부톡시카르보닐)글리실)히드라진-1-카르보닐)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트의 조생성물(450mg)을 사용하여, 실시에 3c의 공정

2와 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-(5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트의 조생성물(374mg)을 얻었다.

[2806] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 592.

[2807] (공정 3)

[2808] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸(4-(5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트의 조생성물(370mg)을 디클로로메탄(10mL)에 용해하고, 트리플루오로아세트산(2mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 물로 2회 세정했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=100/0 내지 80/20)로 정제함으로써, 1-((2S,4R)-4-((4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(250mg, 3 공정 토탈 수율 97%)을 얻었다.

[2809] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 392.

[2810] (공정 4)

[2811] 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(30mg, 0.071mmol) 및 공정 3에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(27.8mg, 0.071mmol)을 사용하여, 실시예 5f와 마찬가지로 하여 화합물 5g(42.9mg, 2공정 토탈 수율 87%)를 얻었다.

[2812] ESIMS, (M-H)⁻, m/z: 696: ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.06-1.41(m, 16H), 2.31-2.46(m, 2H), 2.52-2.65(m, 3H), 2.67-2.78(m, 1H), 3.79(s, 2H), 4.06(s, 2H), 4.06-4.17(m, 1H), 4.21-4.40(m, 2H), 4.81-5.08(m, 2H), 6.58(d, J=8.8Hz, 2H), 6.68(d, J=8.8Hz, 2H), 7.09-7.38(m, 10H), 7.85(d, J=8.8Hz, 2H).

[2813] [실시예 5h]

[2814] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(((1-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 5h)

[2815] (공정 1)

[2816] 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.150g, 0.35mmol) 및 프로프-2-인-1-아민(0.023g, 0.42mmol)을 사용하여, 실시예 5b의 공정 2와 마찬가지로 하여 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((프로프-2-인-1-일아미노)메틸)페닐)카르바메이트(0.140g, 85%)를 얻었다.

[2817] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 462.39.

[2818] (공정 2)

[2819] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((프로프-2-인-1-일아미노)메틸)페닐)카르바메이트(0.140g, 0.30mmol) 및 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아지드페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(0.102g)을 사용하여, 실시예 5j의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-(((1-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)페닐)카르바메이트(0.130g, 53%)를 얻었다.

[2820] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 797.67.

[2821] (공정 3)

[2822] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-(((1-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)페닐)카르바메이트(0.130g, 0.16mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합

물 5h(0.040g, 35%)를 얻었다.

- [2823] ESI-MS m/z : 697.69 (M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.07(m, 12H), 1.13-1.26(m, 2H), 2.21-2.28(m, 2H), 2.55-2.66(m, 4H), 3.76(s, 2H), 3.94(s, 2H), 4.10-4.19(m, 1H), 4.21-4.31(m, 1H), 4.65-4.84(m, 2H), 6.05(d, J=7.34Hz, 1H), 6.50(d, J=7.82Hz, 1H), 6.63(d, J=8.31Hz, 2H), 6.80(d, J=8.56Hz, 2H), 7.13-7.20(m, 6H), 7.24-7.33(m, 4H), 7.54(d, J=8.56Hz, 2H), 8.44(s, 1H).
- [2824] [실시예 5i]
- [2825] 2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤질)아미노)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드 염산염(화합물 5i)
- [2826] (공정 1)
- [2827] 참고예 7에서 얻어진 1-{(2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.150g, 0.48mmol) 및 (tert-부톡시카르보닐)글리신(0.084g, 0.48mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트의 조생성물(0.170g)을 얻었다.
- [2828] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 467.28.
- [2829] (공정 2)
- [2830] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트의 조생성물(0.170g)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 2-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드 염산염의 조생성물(0.130g)을 얻었다.
- [2831] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 367.25.
- [2832] (공정 3)
- [2833] 공정 2에서 얻어진 2-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드 염산염의 조생성물(0.130g) 및 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.136g, 0.32mmol)를 사용하여, 실시예 5b의 공정 2와 마찬가지로 하여, tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-(((2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)아미노)메틸)페닐)카르바메이트의 조생성물(0.120g)을 얻었다.
- [2834] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 773.70.
- [2835] (공정 4)
- [2836] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-(((2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)아미노)메틸)페닐)카르바메이트의 조생성물(0.120g)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 5i(0.030g, 3공정 토탈 수율 28%)를 얻었다.
- [2837] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 673.61. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.05(m, 12H), 1.12-1.20(m, 1H), 2.20-2.27(m, 2H), 2.56-2.63(m, 4H), 3.67-3.78(m, 2H), 4.03-4.21(m, 4H), 4.73-4.75(m, 2H), 5.99-6.05(m, 1H), 6.29-6.32(m, 1H), 6.62-6.69(m, 4H), 7.08-7.18(m, 4H), 7.22-7.32(m, 8H), 9.15(brs, 2H), 10.18(s, 1H).
- [2838] [실시예 5j]
- [2839] 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤질)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드(화합물 5j)
- [2840] (공정 1)

- [2841] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 (0.150g, 0.48mmol) 및 프로피올산(0.036g, 0.51mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로피올아미드(0.140g, 80%)를 얻었다.
- [2842] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 362.25.
- [2843] (공정 2)
- [2844] 참고예 8의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸(4-(히드록시메틸)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.150g, 0.35mmol)를 톨루엔(3mL)에 용해하고, DPPA(0.11mL, 0.53mmol) 및 DBU(0.1mL, 0.70mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 물(3mL)을 첨가하고, 아세트산에 킬로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축함으로써, tert-부틸(4-(아지드메틸)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트의 조생성물(0.180g)을 얻었다.
- [2845] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 450.29.
- [2846] (공정 3)
- [2847] 공정 1에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로피올아미드(0.085g, 0.23mmol) 및 공정 2에서 얻어진 tert-부틸(4-(아지드메틸)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트의 조생성물(0.180g)을 t-부탄올(2mL)에 용해하고, L-아스코르브산나트륨(9mg, 0.05mmol), 황산구리 5수화물(6mg, 0.023mmol) 및 물(1mL)을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 아세트산에 킬로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴/0.1% 포름산 수용액=45/55)로 정제함으로써, tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((4-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)카르바메이트(0.100g, 52%)를 얻었다.
- [2848] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 811.58.
- [2849] (공정 4)
- [2850] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((4-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)카르바메이트(0.1g, 0.12mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 5j(0.020g, 23%)를 얻었다.
- [2851] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 711.50. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.12(m, 12H), 1.15-1.17(m, 2H), 2.20-2.27(m, 2H), 2.51-2.62(m, 4H), 4.11-4.17(m, 2H), 4.71-4.74(m, 2H), 5.47(s, 2H), 5.96(d, J=7.87Hz, 1H), 6.22(d, J=7.63Hz, 1H), 6.60-6.65(m, 4H), 7.10-7.18(m, 6H), 7.23-7.30(m, 4H), 7.48(d, J=8.82Hz, 2H), 8.61(s, 1H), 10.03(s, 1H).
- [2852] [실시예 5k]
- [2853] N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-2-(4-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)아세트아미드 (화합물 5k)
- [2854] (공정 1)
- [2855] 참고예 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-브로모페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 (300mg, 0.804mmol) 및 tert-부틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(373mg, 1.21mmol)을, 1,4-디옥산(2.5mL) 및 물(1.0mL)의 혼합 용매에 용해하고, Pd(dppf)Cl₂ 디클로로메탄 착체(65.6mg, 0.080mmol) 및 인산칼륨(512mg, 2.41mmol)을 첨가하고, 100℃에서 철야 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 식히고, 규조토로 여과했다. 여액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크

로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=8/2 내지 5/5)로 정제함으로써, tert-부틸4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(348mg, 91%)를 얻었다.

[2856] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 476.

[2857] (공정 2)

[2858] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(348mg, 0.732mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여 1-(((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(275mg)을 얻었다.

[2859] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 376.

[2860] (공정 3)

[2861] 공정 2에서 얻어진 1-(((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(275mg)을 DMF(5mL)에 용해하고, 브로모아세트산 tert-부틸(0.161mL, 1.10mmol) 및 탄산세슘(716mg, 2.2mmol)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물로 2회, 포화 식염수에서 1회 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축함으로써, tert-부틸2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)아세테이트의 조생성물(421mg)을 얻었다.

[2862] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 490.

[2863] (공정 4)

[2864] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)아세테이트의 조생성물(421mg)을 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)아세트산 트리플루오로아세트산염의 조생성물(100mg)을 얻었다.

[2865] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 434.

[2866] (공정 5)

[2867] 공정 4에서 얻어진 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)아세트산 트리플루오로아세트산염의 조생성물(40mg) 및 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(35mg, 0.112mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 5k의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=45/55 내지 35/65)로 정제함으로써 화합물 5k(4mg, 4공정 토탈 수율 6%)를 얻었다.

[2868] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 725. ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.11-1.19(m, 12H), 2.20-2.25(m, 1H), 2.32-2.42(m, 2H), 2.51-2.71(m, 6H), 2.85(t, J=5.7Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.31(d, J=2.7Hz, 2H), 3.78(d, J=8.2Hz, 1H), 3.90(d, J=7.2Hz, 1H), 4.13-4.24(m, 2H), 4.89-4.99(m, 2H), 5.32-5.37(m, 1H), 5.98(s, 1H), 6.59-6.64(m, 4H), 7.13-7.22(m, 4H), 7.25-7.32(m, 6H), 7.39(d, J=9.1Hz, 2H), 9.03(s, 1H).

[2869] [실시예 51]

[2870] N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술포닐)프로판아미드(화합물 51)

[2871] (공정 1)

[2872] 실시예 4e의 공정 2에서 얻어진 3-[(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노]페닐)티오]프로판산(0.370g,

0.93mmol) 및 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.287g, 0.93mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오)프로판아미드(0.4g, 62%)를 얻었다.

[2873] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 690.

[2874] (공정 2)

[2875] 공정 1에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오)프로판아미드(0.2g, 0.29mmol)를 디클로로메탄(4mL)에 용해하고, 메타클로로과벤조산(60%w/w(함수), 0.167g, 0.58mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=40/60 내지 10/90)로 정제함으로써 화합물 51(0.027g, 13%)을 얻었다.

[2876] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 722: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.97-1.05(m, 12H), 1.13-1.21(m, 2H), 2.19-2.26(m, 2H), 2.54-2.62(m, 6H), 3.40(t, J=7.56Hz, 2H), 4.08-4.13(m, 1H), 4.25-4.34(m, 1H), 4.71-4.74(m, 2H), 5.86(d, J=7.89Hz, 1H), 6.57(d, J=8.99Hz, 2H), 6.78(d, J=8.77Hz, 2H), 7.07(t, J=8.0Hz, 2H), 7.14-7.33(m, 9H), 7.56(d, J=8.99Hz, 2H), 9.69(s, 1H).

[2877] [실시예 5m]

[2878] N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술폰)프로판아미드(화합물 5m)

[2879] 실시예 51의 공정 1에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오)프로판아미드(0.150g, 0.22mmol)를 디클로로메탄(2mL)에 용해하고, 메타클로로과벤조산(60%w/w(함수), 0.037g, 0.13mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=55/45 내지 19/81)로 정제함으로써 화합물 5m(0.042g, 27%)을 얻었다.

[2880] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 706: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.98-1.05(m, 12H), 1.10-1.25(m, 2H), 2.20-2.27(m, 2H), 2.38-2.45(m, 1H), 2.53-2.64(m, 5H), 2.94-3.01(m, 1H), 3.06-3.13(m, 1H), 4.07-5.13(m, 1H), 4.22-4.28(m, 1H), 4.71-4.76(m, 2H), 5.85(d, J=8.0Hz, 1H), 6.57(d, J=8.77Hz, 2H), 6.65(dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 6.80(d, J=8.4Hz, 2H), 7.11-7.19(m, 4H), 7.24-7.32(m, 6H), 7.38-7.40(m, 2H), 9.64(s, 1H).

[2881] [실시예 5n]

[2882] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페녹시)에틸)벤즈아미드(화합물 5n)

[2883] (공정 1)

[2884] 참고예 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-브로모페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(500mg, 1.34mmol)을 1,4-디옥산(10mL)에 용해하고, 비스(피나콜라토)디보론(395mg, 1.61mmol) 및 아세트산칼륨(276mg, 2.82mmol)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에서, 실온에서 5분간 교반했다. 혼합물에 PdCl₂(dppf) 디클로로메탄 착체(49mg, 0.067mmol)를 첨가하고, 아르곤 분위기 하에서, 100℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=100/0 내지 70/30)로 정제함으로써, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(380mg, 67%)을 얻었다.

[2885] ESI-MS m/z: 421 (M+H)⁺

[2886] (공정 2)

[2887] 공정 1에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(380mg, 0.900mmol)을 THF(5mL)에 용해하고, 빙냉 하, 30% 과산화수소수 용액(0.51mL, 4.52mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=100/0 내지 70/30)로 정제함으로써, 1-((2S,4R)-4-((4-히드록시페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(190mg, 68%)을 얻었다.

[2888] ESI-MS m/z: 311 (M+H)⁺

[2889] (공정 3)

[2890] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-히드록시페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(300mg, 0.97mmol)을 아세트니트릴(5mL)에 용해하고, 탄산칼륨(400mg, 2.90mmol) 및 tert-부틸(2-브로모에틸)카르바메이트(431mg, 1.93mmol)를 첨가하고, 80℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴/0.1% 포름산=50/50)로 정제함으로써, tert-부틸(2-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페녹시)에틸)카르바메이트의 조생성물(300mg)을 얻었다. 얻어진 조생성물(0.03g, 0.07mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-4-((4-(2-아미노에톡시)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(200mg, 77%)을 얻었다.

[2891] ESI-MS m/z: 354 (M+H)⁺

[2892] (공정 4)

[2893] 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(2-아미노에톡시)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(20mg, 0.05mmol) 및 참고예 1에서 얻어진 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(14mg, 0.04mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 5n(13mg, 37%)을 얻었다.

[2894] ESI-MS m/z: 674 (M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.06(m, 12H), 1.11-1.13(m, 2H), 2.22-2.25(m, 2H), 2.52-2.64(m, 4H), 3.52(q, J=5.90Hz, 2H), 3.94(t, J=6.10Hz, 2H), 4.05(m, 1H), 4.27(m, 1H), 4.66-4.80(m, 2H), 5.64(d, J=8.0Hz, 1H), 6.58(d, J=8.85Hz, 3H), 6.65(d, J=8.85Hz, 2H), 6.75(d, J=9.16Hz, 2H), 7.09(d, J=7.63Hz, 1H), 7.14-7.17(m, 3H), 7.23-7.31(m, 4H), 7.65(d, J=8.85Hz, 2H), 8.22(t, J=5.5Hz, 1H).

[2895] [실시예 5o]

[2896] 2,2'-옥시비스(N-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드)(화합물 5o)

[2897] (공정 1)

[2898] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(270mg, 0.63mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 메틸2-(2-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥시에톡시)아세테이트의 조생성물(0.15g)을 얻었다. 얻어진 조생성물을 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 2-(2-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥시에톡시)아세트산의 조생성물(0.13g)을 얻었다.

[2899] ESI-MS m/z: 426 (M+H)⁺

[2900] (공정 2)

[2901] 공정 1에서 얻어진 2-(2-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥시에톡시)아세트산의 조생성물(0.13g) 및 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-옥시에톡시)아세트산의 조생성물(0.13g)을 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 2-(2-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥시에톡시)아세트산의 조생성물(0.13g)을 얻었다.

노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(270mg, 0.63mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 5o(6mg, 2공정 토탈 수율 13%)를 얻었다.

[2902] ESI-MS m/z : 717 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.01-1.04(m, 12H), 1.14-1.17(m, 2H), 2.21-2.25(m, 2H), 2.56-2.61(m, 4H), 4.20-4.31(m, 6H), 4.72-4.74(m, 2H), 5.96(d, J=8.0Hz, 2H), 6.62(d, J=9.0Hz, 4H), 7.15-7.18(m, 4H), 7.24-7.30(m, 4H), 7.34(d, J=8.85Hz, 4H), 9.76(s, 2H).

[2903] [실시예 5p]

[2904] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페녹시)프로필)벤즈아미드(화합물 5p)

[2905] (공정 1)

[2906] 실시예 5n의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-히드록시페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(190mg, 68%)를 아세트니트릴(5mL)에 용해하고, 탄산칼륨(0.334g, 2.41mmol) 및 tert-부틸(3-브로모프로필)카르바메이트(0.288g, 1.21mmol)를 첨가하고, 80℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴/0.1% 포름산=60/40)로 정제함으로써, tert-부틸(3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페녹시)프로필)카르바메이트(0.05g, 13%)를 얻었다.

[2907] ESI-MS m/z : 468 (M+H)⁺

[2908] (공정 2)

[2909] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페녹시)프로필)카르바메이트(0.05g, 0.11mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-4-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.04g, 93%)을 얻었다.

[2910] ESI-MS m/z : 368 (M+H)⁺

[2911] (공정 3)

[2912] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.04g, 0.1mmol) 및 참고예 1에서 얻어진 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(30mg, 0.09mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 5p(0.024g, 35%)를 얻었다.

[2913] ESI-MS m/z : 688 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97-1.08(m, 12H), 1.10-1.25(m, 2H), 1.89 (quin, J=6.47Hz, 2H), 2.20-2.28(m, 2H), 2.54-2.63(m, 4H), 3.34-3.37(m, 2H), 3.88(t, J=6.25Hz, 2H), 4.02-4.06(m, 1H), 4.26-4.28(m, 1H), 4.71-4.79(m, 2H), 5.60(d, J=7.67Hz, 1H), 6.53(d, J=7.67Hz, 1H), 6.58(d, J=8.99Hz, 2H), 6.64(d, J=8.77Hz, 2H), 6.73(d, J=8.99Hz, 2H), 7.09(d, J=7.2Hz, 1H), 7.14-7.19(m, 3H), 7.24-7.31(m, 4H), 7.63(d, J=8.77Hz, 2H), 8.07(d, J=5.4Hz, 1H).

[2914] [실시예 5q]

[2915] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-((7-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 5q)

[2916] (공정 1)

[2917] 실시예 6a의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(3-((4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)(히드록시)메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.20g, 0.31mmol)를 트리플루오로아세트산(2.0mL)에 용해하고, 트리에틸실란(0.1mL, 0.62mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-

((5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 트리플루오로아세트산염(0.2g, 98%)을 얻었다.

[2918] ESI-MS m/z : 430 (M+H)⁺

[2919] (공정 2)

[2920] 참고예 1에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.1g, 0.29mmol) 및 공정 1에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-((5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 트리플루오로아세트산염(0.19g, 0.29mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 5q(0.1g, 45%)를 얻었다.

[2921] ESI-MS m/z : 750 (M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97-1.06(m, 12H), 1.11-1.26(m, 2H), 2.19-2.26(m, 2H), 2.54-2.64(m, 4H), 3.73-3.87(m, 6H), 4.07-4.13(m, 1H), 4.22-4.27(m, 1H), 4.65-4.73(m, 4H), 5.92(d, J=7.67Hz, 1H), 6.55-6.60(m, 4H), 6.68(d, J=8.55Hz, 2H), 6.91-6.93(m, 2H), 7.13-7.21(m, 4H), 7.22-7.32(m, 6H).

[2922] [실시예 5r]

[2923] N,4-비스(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부탄아미드(화합물 5r)

[2924] (공정 1)

[2925] 참고예 2에서 얻어진 1-{(2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(55.3mg, 0.148mmol)을 THF(1.0mL)에 용해하고, SPhos(24.33mg, 0.059mmol), 아세트산팔라듐(6.65mg, 0.030mmol) 및 4-에톡시-4-옥소부틸아연브로마이드(0.5mol/L THF 용액, 0.44mL, 0.22mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고, 규조토로 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=90/10 내지 70/30)로 정제함으로써, 에틸4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부타노에이트(57.5mg, 95%)를 얻었다.

[2926] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 409.

[2927] (공정 2)

[2928] 공정 1에서 얻어진 에틸4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부타노에이트(53.8mg, 0.132mmol)를 에탄올(0.88mL)에 용해하고, 수산화나트륨 수용액(4mol/L, 0.17mL, 0.66mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 세정했다. 수층에 염산(1mol/L)을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축함으로써, 4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부티르산(42.0mg, 84%)을 얻었다.

[2929] ESIMS, (M-H)⁻, m/z : 379.

[2930] (공정 3)

[2931] 공정 2에서 얻어진 4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부티르산(21.0mg, 0.055mmol) 및 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(13.76g, 68.81mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 5r(30.1mg, 81%)을 얻었다.

[2932] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 672. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.04(m, 12H), 1.10-1.21(m, 2H), 1.75-1.83(m, 2H), 2.19-2.28(m, 4H), 2.45(t, J=7.2Hz, 2H), 2.53-2.62(m, 4H), 4.06-4.15(m, 2H), 4.68-4.77(m, 2H), 5.84(d, J=6.8Hz, 2H), 6.57(d, J=8.2Hz, 4H), 6.93(d, J=8.2Hz, 2H), 7.14-7.18(m, 4H), 7.23-7.30(m, 6H), 9.47(s, 1H).

- [2933] [실시예 6a]
- [2934] 1-((2S,4R)-4-((4-(3-(히드록시(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)메틸)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-7-카르보닐)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 6a)
- [2935] (공정 1)
- [2936] 시판 중인 tert-부틸 3-브로모-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.4g, 1.32mmol)를 THF(4mL)에 용해하고, 빙냉 하, 이소프로필마그네슘클로라이드-염화리튬(1.3mol/L THF 용액, 1.52mL, 1.99mmol)을 첨가하고, 30분간 실온에서 교반했다. 반응 혼합물에, 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.558g, 1.32mmol)의 THF 용액(1mL)을 빙냉하 적하하고, 실온에서 추가로 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴/0.1% 포름산=40/60)로 정제함으로써, tert-부틸 3-((4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)(히드록시)메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.4g, 46%)를 얻었다.
- [2937] ESI-MS m/z: 646 (M+H)⁺
- [2938] (공정 2)
- [2939] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 3-((4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)(히드록시)메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(150mg, 0.23mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-4-((4-(히드록시(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)메틸)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.110g, 98%)을 얻었다.
- [2940] ESI-MS m/z: 446 (M+H)⁺
- [2941] (공정 3)
- [2942] 참고예 1에서 얻어진 4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.070g, 0.21mmol) 및 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(히드록시(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)메틸)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.107g, 0.21mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 6a(0.045g, 28%)를 얻었다.
- [2943] ESI-MS m/z: 766 (M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.06(m, 12H), 1.13-1.26(m, 2H), 2.19-2.28(m, 2H), 2.55-2.67(m, 4H), 3.86-3.94(m, 4H), 4.15-4.28(m, 2H), 4.61-4.75(m, 4H), 5.59(brs, 2H), 6.02(d, J=6.58 Hz, 1H), 6.36(d, J=3.29Hz, 1H), 6.59-6.63(m, 3H), 6.69(d, J=8.77Hz, 2H), 7.09-7.23(m, 6H), 7.26-7.32(m, 6H).
- [2944] [실시예 6b]
- [2945] N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3-(N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술폰아미드)프로판아미드(화합물 6b)
- [2946] (공정 1)
- [2947] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(100mg, 0.32mmol) 및 3-(클로로술폰일)프로판노에이트(0.046mmol, 0.35mmol)를 사용하여, 실시예 6g의 공정 1과 마찬가지로 하여, 메틸 3-(N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술폰아미드)프로판노에이트(0.12g, 81%)를 얻었다.
- [2948] ESI-MS m/z: 460 (M+H)⁺
- [2949] (공정 2)
- [2950] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온

(0.067g, 0.21mmol)을 톨루엔(2mL)에 용해하고, 빙냉 하, 트리메틸알루미늄(2mol/L 톨루엔 용액, 0.326mL, 0.65mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 공정 1에서 얻어진 메틸3-(N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술폰모일)프로파노에이트(100mg, 0.21mmol)를 첨가하고, 80℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=65/35 내지 10/90)로 정제함으로써 화합물 6b(0.048g, 30%)를 얻었다.

[2951] ESI-MS m/z : 737 (M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97-1.04(m, 12H), 1.10-1.20(m, 2H), 2.20-2.26(m, 2H), 2.54-2.61(m, 4H), 2.66-2.70(m, 2H), 3.22(t, J=7.8Hz, 2H), 4.09-4.14(m, 2H), 4.70-4.75(m, 2H), 5.87(d, J=8.0Hz, 1H), 6.05(d, J=7.6Hz, 1H), 6.60 (dd, J=16.4, 8.8Hz, 4H), 6.99(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.17(m, 4H), 7.23-7.29(m, 6H), 9.15(s, 1H), 9.70(s, 1H).

[2952] [실시예 6c]

[2953] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)벤즈아미드(화합물 6c)

[2954] (공정 1)

[2955] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(50mg, 0.148mmol) 및 3-부틴-1-아민(0.018 μL, 0.222mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, N-(부트-3-인-1-일)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드(38mg, 66%)를 얻었다.

[2956] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 390.

[2957] (공정 2)

[2958] 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아지드페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온의 조생성물(30mg) 및 실시예 6c의 공정 1에서 얻어진 N-(부트-3-인-1-일)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드(20mg, 0.051mmol)를 사용하여, 실시예 3a의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 6c의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 HPLC(0.05% TFA 수용액/아세토니트릴=55/45 내지 50/50)로 정제함으로써 화합물 6c(11mg, 2공정 토탈 수율 29%)를 얻었다.

[2959] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 725. ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.13-1.20(m, 12H), 1.24-1.35(m, 2H), 2.33-2.44(m, 2H), 2.54-2.74(m, 4H), 3.07(t, J=6.1Hz, 2H), 3.84(q, J=6.0Hz, 2H), 4.10-4.27(m, 4H), 4.96(s, 2H), 6.61(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.70(d, J=9.1Hz, 2H), 7.02(t, J=5.0Hz, 1H), 7.15-7.22(m, 5H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.48(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.69(d, J=7.2Hz, 3H).

[2960] [실시예 6d]

[2961] 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤질)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드(화합물 6d)

[2962] (공정 1)

[2963] 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(70mg, 0.23mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸3-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트(55mg, 49%)를 얻었다.

[2964] ESI-MS m/z : 493 (M+H)⁺

[2965] (공정 2)

[2966] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트(0.08g, 0.162mmol)를 아세트산에틸(0.8mL)에 용해하고, 4mol/L 염산

(0.61mL, 2.4mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카복사미드 염산염 (43mg, 67%)을 얻었다.

[2967] ESI-MS m/z: 393 (M+H)⁺

[2968] (공정 3)

[2969] 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(51mg, 0.12mmol)를 디클로로메탄(1.5mL)에 용해하고, 공정 2에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카복사미드 염산염(43mg, 0.11mmol) 및 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(38mg, 0.18mmol)를 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 또한, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(38mg, 0.18mmol)를 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 1mol/L 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 디클로로메탄으로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=100/0 내지 19/1)로 정제함으로써, tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-(((3-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)아제티딘-1-일)메틸)페닐)카르바메이트(29mg, 30%)를 얻었다.

[2970] ESI-MS m/z: 799 (M+H)⁺

[2971] (공정 4)

[2972] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-(((3-(((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)아제티딘-1-일)메틸)페닐)카르바메이트(29mg, 0.0036mmol)를 아세트산에틸(1mL)에 용해하고, 4mol/L 염산(0.18mL, 0.73mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(0.05mmol/L 중탄산암모늄/아세토니트릴=50/50 내지 40/60)로 정제함으로써 화합물 6d(9mg, 36%)를 얻었다.

[2973] ESI-MS m/z: 697 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.07-1.19(m, 12H), 1.19-1.41(m, 2H), 2.25-2.42(m, 2H), 2.50-2.72(m, 4H), 3.03-3.16(m, 1H), 3.35-3.49(m, 4H), 3.53(s, 2H), 3.74-3.87(m, 2H), 4.07-4.21(m, 2H), 4.79-5.03(m, 2H), 6.55-6.62(m, 4H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.10-7.21(m, 4H), 7.23-7.32(m, 4H), 7.32-7.38(m, 2H), 8.42(s, 1H).

[2974] [실시예 6e]

[2975] N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-3-(((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술폰아미드)프로판아미드(화합물 6e)

[2976] (공정 1)

[2977] 실시예 4d의 공정 1에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-({4-[(4-메톡시벤질)티오]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(116mg, 0.260mmol), 에틸3-아미노프로파노에이트 염산염(120mg, 0.779mmol) 및 트리에틸아민(0.109mL, 0.779mmol)을 사용하여, 실시예 4d의 공정 2와 마찬가지로 하여, 에틸3-(((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술폰아미드)프로파노에이트(9.3mg, 7.6%)를 얻었다.

[2978] ESIMS, (M-H)⁻, m/z: 472.

[2979] (공정 2)

[2980] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(13.76g, 68.81mmol) 및 공정 1에서 얻어진 에틸3-(((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술폰아미드)프로파노에이트(10.0mg, 0.055mmol)를 사용하여, 실시예 6b의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 6e(8.8mg, 57%)를 얻었다.

- [2981] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 737. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.12-1.17(m, 12H), 1.30-1.34(m, 2H), 2.31-2.42(m, 2H), 2.53-2.69(m, 6H), 3.24(q, J=6.0Hz, 2H), 4.09-4.17(m, 1H), 4.19-4.25(m, 1H), 4.47(d, J=6.8Hz, 1H), 4.88-5.00(m, 2H), 5.33-5.39(m, 1H), 6.57(d, J=9.1Hz, 2H), 6.62(d, J=9.1Hz, 2H), 7.12-7.21(m, 5H), 7.24-7.26(m, 2H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.65(d, J=9.1Hz, 2H).
- [2982] [실시예 6f]
- [2983] 1,1'-((2S,2'S,4R,4'R)-((5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3,7-디카르보닐)비스(4,1-페닐렌))비스(아자네디일))비스(2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-4,1(2H)-디일))비스(프로판-1-온)(화합물 6f)
- [2984] (공정 1)
- [2985] 실시예 6a의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-((4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)(히드록시)메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.20g, 0.31mmol)를 디클로로메탄(5mL)에 용해하고, 빙냉 하, 테스-마틴 퍼요오디난 (0.197g, 0.46mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 얻어진 여액에 포화 탄산 수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(0.1% 포름산 수용액/아세트니트릴=45/55)로 정제함으로써, tert-부틸3-(4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(9mg, 36%)를 얻었다.
- [2986] ESI-MS m/z: 644 (M+H)⁺
- [2987] (공정 2)
- [2988] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(120mg, 0.19mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-카르보닐)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.09g, 94%)을 얻었다.
- [2989] ESI-MS m/z: 444 (M+H)⁺
- [2990] (공정 3)
- [2991] 참고예 1에서 얻어진 4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산 (0.070g, 0.21mmol) 및 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-카르보닐)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.091g, 0.18mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 6f(0.035g, 26%)를 얻었다.
- [2992] ESI-MS m/z: 764 (M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.05-1.07(m, 12H), 1.21-1.26(m, 2H), 2.22-2.26(m, 2H), 2.58-2.64(m, 4H), 3.93(s, 2H), 4.21-4.30(m, 1H), 4.36-4.37(m, 3H), 4.75-4.81(m, 4H), 6.64(d, J=7.63Hz, 1H), 6.70(d, J=8.54Hz, 2H), 6.75(d, J=8.54Hz, 2H), 7.02(d, J=7.63Hz, 1H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.19(t, J=7.32Hz, 2H), 7.26-7.35(m, 6H), 7.50(s, 1H), 7.71(d, J=8.5Hz, 2H).
- [2993] [실시예 6g]
- [2994] 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(N-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술포모일)에틸)벤즈아미드(화합물 6g)
- [2995] (공정 1)
- [2996] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 (100mg, 0.32mmol)을 피리딘(2mL)에 용해하고, 빙냉 하, 벤질(2-(클로로술포닐)에틸)카르바메이트(0.108g, 0.38mmol)를 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사에 n-펜탄을 첨가하고, 발생한 고체를 여과함으로써, 벤질(2-(N-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술포)과

모일)에틸)카르바메이트(0.14g, 79%)를 얻었다.

[2997] (공정 2)

[2998] 공정 1에서 얻어진 벤질(2-(N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)술폰모일)에틸)카르바메이트(0.16g, 0.29mmol)를 메탄올(2mL)에 용해하고, 20% 수산화팔라듐/탄소(0.04g)를 첨가하고, 수소 분위기 하에서 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 2-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)에탄-1-술폰아미드(0.11g, 92%)를 얻었다.

[2999] (공정 3)

[3000] 참고예 1에서 얻어진 4-{{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조산(0.070g, 0.21mmol) 및 공정 2에서 얻어진 2-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)에탄-1-술폰아미드(0.11g, 92%)를 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 6g(0.066g, 37%)를 얻었다.

[3001] ESI-MS m/z: 737 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97-1.05(m, 12H), 1.14-1.21(m, 2H), 2.22-2.25(m, 2H), 2.55-2.62(m, 4H), 3.13-3.16(m, 2H), 3.56-3.59(m, 2H), 4.05-4.15(m, 1H), 4.23-4.30(m, 1H), 4.71-4.74(m, 2H), 6.07(d, J=7.5Hz, 1H), 6.60-6.65(m, 5H), 7.00(d, J=9.0Hz, 2H), 7.08(d, J=7.5Hz, 1H), 7.14-7.19(m, 3H), 7.24-7.32(m, 4H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 8.19(t, J=5.75Hz, 1H), 9.14(brs, 1H).

[3002] [실시예 6h]

[3003] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-((4-((2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)벤즈아미드(화합물 6h)

[3004] (공정 1)

[3005] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(150mg, 0.48mmol) 및 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)부트-2-인산(145mg, 0.72mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-((4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(110mg, 46%)를 얻었다.

[3006] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 491.

[3007] (공정 2)

[3008] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-((4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(90mg, 0.18mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여 4-아미노-N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염(80mg, 90%)을 얻었다.

[3009] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 391.

[3010] (공정 3)

[3011] 공정 2에서 얻어진 4-아미노-N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염(80mg, 0.16mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{{{(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일}아미노}벤조산(0.53mg, 0.16mmol)을 이용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-((4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)벤즈아미드(0.034g, 30%)를 얻었다.

- [3012] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 711.38.
- [3013] (공정 4)
- [3014] 공정 3에서 얻어진 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-(((4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)벤즈아미드(14mg, 0.020mmol)를 SFC(CHIRALPAK IB, CO₂/메탄올=75/25 내지 70/30, 30mL/min, rt=12.72min)로 정제함으로써, 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-(((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)벤즈아미드(4.3mg, 31%)를 얻었다.
- [3015] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 711. ¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.11-1.19(m, 12H), 1.21-1.35(m, 2H), 2.30-2.44(m, 2H), 2.51-2.73(m, 4H), 3.85(d, J=7.2Hz, 1H), 4.11-4.18(m, 1H), 4.22-4.29(m, 2H), 4.38(d, J=5.4Hz, 2H), 4.95(s, 2H), 6.30(t, J=5.4Hz, 1H), 6.58(d, J=8.6Hz, 2H), 6.63(d, J=8.6Hz, 2H), 7.13-7.23(m, 5H), 7.27-7.35(m, 5H), 7.54(s, 1H), 7.67(d, J=9.1Hz, 2H).
- [3016] [실시예 6i]
- [3017] N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-2-(1-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아세트아미드(화합물 6i)
- [3018] (공정 1)
- [3019] 시판 중인 3-부탄산(0.272g, 3.23mmol)을 디클로로메탄(5mL)에 용해하고, 옥살릴클로라이드(1.04mL, 12.13mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.5g, 1.61mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.847mL, 4.85mmol)의 디클로로메탄 용액(2mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=1/1)로 정제함으로써, N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부트-3-인아미드(0.12g, 21%)를 얻었다.
- [3020] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 376.
- [3021] (공정 2)
- [3022] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.25g, 0.80mmol)을 사용하여, 실시예 3a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아지드페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.07g, 32%)을 얻었다.
- [3023] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 336.
- [3024] (공정 3)
- [3025] 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아지드페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.09, 0.26mmol) 및 공정 1에서 얻어진 N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부트-3-인아미드(0.110g, 0.29mmol)를 사용하여, 실시예 3a의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 6i(0.014g, 7%)를 얻었다.
- [3026] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 711: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.98-1.07(m, 12H), 1.11-1.20(m, 2H), 2.20-2.33(m, 2H), 2.55-2.63(m, 4H), 3.74(s, 2H), 4.09-4.14(m, 1H), 4.14-4.28(m, 1H), 4.73-4.76(m, 2H), 5.88(d, J=8.0Hz, 1H), 6.47(d, J=7.67Hz, 1H), 6.60(d, J=8.8Hz, 2H), 6.79(d, J=9.2Hz, 2H), 7.15-7.21(m, 4H), 7.23-7.32(m, 6H), 7.56(d, J=8.8Hz, 2H), 8.37(s, 1H), 9.83(brs, 1H).

- [3027] [실시예 6j]
- [3028] N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-2-(3-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레이도)아세트아미드(화합물 6j)
- [3029] (공정 1)
- [3030] 시판 중인 에틸글리시네이트 염산염(0.112g, 0.80mmol) 및 트리포스겐(0.096g, 0.32mmol)을 디클로로메탄(10mL)에 용해하고, -10℃에서, 트리에틸아민(0.5mL, 3.23mmol)의 디클로로메탄 용액(1mL)을 첨가하고, 0℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에, 0℃에서, 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.25g, 0.80mmol)의 디클로로메탄 용액(15mL)을 적하하고, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 생성한 고체를 여과에 의해 제거하고, 여액을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=4/1)로 정제함으로써, 에틸((4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)글리시네이트의 조생성물(0.26g)을 얻었다.
- [3031] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 439
- [3032] (공정 2)
- [3033] 공정 1에서 얻어진 에틸((4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)글리시네이트의 조생성물(0.14g) 및 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.1g, 0.32mmol)을 사용하여, 실시예 6n의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 6j(0.045g, 2공정 토탈 수율 14%)를 얻었다.
- [3034] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 702; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.98-1.04(m, 12H), 1.09-1.19(m, 2H), 2.19-2.28(m, 2H), 2.55-2.60(m, 4H), 3.83(d, J=5.6Hz, 2H), 4.05-4.12(m, 2H), 4.65-4.80(m, 2H), 5.69(d, J=8.0Hz, 1H), 5.87(d, J=8.0Hz, 1H), 6.19(t, J=5.4Hz, 1H), 6.58(dd, J=15.6, 8.8Hz, 4H), 7.10(d, J=8.4Hz, 2H), 7.17(dd, J=7.6, 3.6Hz, 4H), 7.23-7.30(m, 6H), 8.31(s, 1H), 9.61(s, 1H).
- [3035] [실시예 6k]
- [3036] N¹,N⁵-비스(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)글루타르아미드(화합물 6k)
- [3037] (공정 1)
- [3038] 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.350g, 1.13mmol) 및 5-메톡시-5-옥소펜탄산(0.181g, 1.24mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 메틸5-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노]-5-옥소펜타노에이트(0.450g, 91%)를 얻었다.
- [3039] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 438.
- [3040] (공정 2)
- [3041] 공정 1에서 얻어진 메틸5-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노]-5-옥소펜타노에이트(0.450g, 1.03mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 5-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노]-5-옥소펜탄산(0.350g, 80%)을 얻었다.
- [3042] ESIMS, (M-H)⁻, m/z: 422.
- [3043] (공정 3)
- [3044] 공정 2에서 얻어진 5-[(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노]-5-옥소펜탄산(0.3

50g, 0.82mmol) 및 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.255g, 0.82mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 6k(0.290g, 49%)를 얻었다.

[3045] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 715; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.04(m, 12H), 1.10-1.19(m, 2H), 1.85(t, J=7.2Hz, 2H), 2.20-2.29(m, 6H), 2.53-2.61(m, 4H), 4.08-4.14(m, 2H), 4.72-4.73(m, 2H), 5.83(d, J=7.89Hz, 2H), 6.58(d, J=8.99Hz, 4H), 7.15-7.16(m, 4H), 7.23-7.31(m, 8H), 9.50(s, 2H).

[3046] [실시예 61]

[3047] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(3-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레이도)에틸)벤즈아미드(화합물 6l)

[3048] (공정 1)

[3049] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.2g, 0.64mmol) 및 시판 중인 tert-부틸(2-아미노에틸)카르바메이트(0.135g, 0.84mmol)를 THF(6mL)에 용해하고, DMAP(0.418g, 3.43mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.34mL, 1.94mmol) 및 트리포스겐을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하고, 70℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 아세트산에 킬로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축함으로써, tert-부틸(2-(3-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레이도)에틸)카르바메이트의 조생성물(0.3g)을 얻었다.

[3050] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 496

[3051] (공정 2)

[3052] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(2-(3-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레이도)에틸)카르바메이트의 조생성물(0.3g)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-(2-아미노에틸)-3-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레아 염산염의 조생성물(0.2g)을 얻었다.

[3053] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 396

[3054] (공정 3)

[3055] 공정 2에서 얻어진 1-(2-아미노에틸)-3-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레아 염산염의 조생성물(0.159g)과 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.125g, 0.36mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 6l(0.04g, 3공정 토탈 수율 1.9%)을 얻었다.

[3056] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 716; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.98-1.06(m, 12H), 1.08-1.20(m, 2H), 2.20-2.28(m, 2H), 2.54-2.64(m, 4H), 3.18-3.23(m, 4H), 4.04-4.10(m, 1H), 4.24-4.30(m, 1H), 4.67-4.77(m, 2H), 5.67(d, J=7.6Hz, 1H), 6.03(t, J=5.6Hz, 1H), 6.55(d, J=8.8Hz, 3H), 6.65(d, J=8.8Hz, 2H), 7.07-7.10(m, 3H), 7.14-7.19(m, 3H), 7.23-7.31(m, 4H), 7.64(d, J=8.8Hz, 2H), 8.04(s, 1H), 8.12(t, J=5.0Hz, 1H).

[3057] [실시예 6m]

[3058] 4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)-N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-카르복사미드(화합물 6m)

[3059] (공정 1)

[3060] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.3g, 0.97mmol)을 THF(10mL)에 용해하고, 트리에틸아민(0.4mL, 2.91mmol) 및 시판 중인 tert-부틸

4-(클로로카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트(0.24g, 0.97mmol)를 0℃에서 가해서 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축함으로써, tert-부틸4-((4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트의 조생성물(0.15g)을 얻었다.

[3061] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 522.

[3062] (공정 2)

[3063] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸4-((4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트의 조생성물(0.3g)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-카르복사미드 염산염의 조생성물(0.2g)을 얻었다.

[3064] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 422.

[3065] (공정 3)

[3066] 공정 2에서 얻어진 N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-카르복사미드 염산염의 조생성물(0.2g) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.2g, 0.43mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 6m(0.06g, 3공정 토탈 수율 44.1%)을 얻었다.

[3067] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 742: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.98-1.06(m, 12H), 1.09-1.20(m, 2H), 2.19-2.28(m, 2H), 2.53-2.64(m, 4H), 3.43-3.52(m, 8H), 4.07-4.13(m, 1H), 4.20-4.26(m, 1H), 4.72-4.75(m, 2H), 5.74(d, J=8.0Hz, 1H), 6.54(dd, J=18.0, 7.2Hz, 3H), 6.67(d, J=8.8Hz, 2H), 7.10-7.32(m, 12H), 8.19(s, 1H).

[3068] [실시예 6n]

[3069] N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드(화합물 6n)

[3070] (공정 1)

[3071] 참고예 2에서 얻어진 에틸1-((2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.212g, 0.57mmol)을 THF(20mL)에 용해하고, 시판 중인 에틸2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세테이트(0.2g, 0.71mmol), 탄산칼륨(0.363g, 1.71mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.038g, 0.05mmol)을 첨가하고, 80℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄=0/100 내지 6/94)로 정제함으로써, 에틸2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)아세테이트(0.130g, 37%)를 얻었다.

[3072] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 447.

[3073] (공정 2)

[3074] 공정 1에서 얻어진 에틸2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)아세테이트(0.076g, 0.25mmol) 및 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.110g, 0.25mmol)을 사용하여, 실시예 6b의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 6n(0.050g, 24%)을 얻었다.

[3075] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 710: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.98-1.05(m, 12H), 1.11-1.24(m, 2H), 2.20-2.28(m, 2H), 2.54-2.67(m, 4H), 4.09-4.20(m, 2H), 4.70-4.75(m, 2H), 4.90(m, 2H), 5.92(d, J=7.67Hz, 1H), 6.03(d, J=7.67Hz, 1H), 6.63(dd, J=18.85, 8.77Hz, 4H), 7.15-7.18(m, 4H), 7.23-7.32(m, 8H), 7.71(s, 1H), 7.94(s,

1H), 9.92(s, 1H).

[3076] [실시예 6o]

[3077] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(1-(1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 6o)

[3078] (공정 1)

[3079] 참고예 2에서 얻어진 에틸 1-((2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.150g, 0.40mmol)을 1,4-디옥산(4mL)에 용해하고, 시판 중인 (1-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)보론산(0.142g, 0.48mmol), 탄산세슘(0.392g, 1.21mmol), Pd(PPh₃)₄(0.046g, 0.04mmol) 및 물(1mL)을 첨가하고, 120℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/석유 에테르=3/7)로 정제함으로써, tert-부틸 4-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(0.065g, 30%)를 얻었다.

[3080] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 544.

[3081] (공정 2)

[3082] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(0.065g, 0.120mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.050g, 87%)을 얻었다.

[3083] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 444.

[3084] (공정 3)

[3085] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.080g, 0.17mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.057g, 0.17mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(1-(1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.035g, 27%)을 얻었다.

[3086] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 764: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.99-1.06(m, 12H), 1.17-1.25(m, 2H), 1.86-1.90(m, 2H), 2.04-2.07(m, 2H), 2.21-2.33(m, 2H), 2.55-2.67(m, 4H), 3.06-3.10(m, 2H), 4.14-4.23(m, 4H), 4.40-4.42(m, 1H), 4.71-4.75(m, 2H), 6.00(d, J=7.89Hz, 1H), 6.49(d, J=7.67Hz, 1H), 6.66(dd, J=11.62, 8.77Hz, 4H), 7.14-7.21(m, 4H), 7.23-7.31(m, 8H), 7.68(s, 1H), 8.03(s, 1H).

[3087] [실시예 6p]

[3088] 1,1'-((2S,2'S,4R,4'R)-(((1,4-디아제판-1,4-디카르보닐)비스(4,1-페닐렌))비스(아자네디일))비스(2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-4,1(2H)-디일))비스(프로판-1-온)(화합물 6p)

[3089] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.1g, 0.29mmol) 및 1,4-디아제핀(0.015g, 0.15mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 6p(0.035g, 11%)를 얻었다.

[3090] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 741: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.98-1.05(m, 12H), 1.16-1.24(m, 2H), 1.73-1.75(m, 2H), 2.18-2.27(m, 2H), 2.54-2.62(m, 4H), 3.53-3.62(m, 8H), 4.18-4.23(m, 2H), 4.73-4.76(m, 2H), 6.43(d, J=7.6Hz, 2H), 6.63(d, J=8.4Hz, 4H), 7.13-7.19(m, 8H), 7.24-7.31(m, 4H).

[3091] [실시예 6q]

- [3092] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)벤즈아미드 (화합물 6q)
- [3093] (공정 1)
- [3094] 참고예 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-브로모페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 (600mg, 1.6mmol) 및 tert-부틸(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)카르바메이트(650mg, 1.93mmol)를 사용하여, 실시예 5k의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)카르바메이트의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=6/4 내지 2/8)로 정제함으로써, tert-부틸(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)카르바메이트(640mg, 79%)를 얻었다.
- [3095] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 504.
- [3096] (공정 2)
- [3097] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)카르바메이트(640mg, 1.27mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여,
1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=10/0 내지 8/2)로 정제함으로써, 1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(440mg, 86%)를 얻었다.
- [3098] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 404.
- [3099] (공정 3)
- [3100] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(100mg, 0.248mmol) 및 참고예 8의 공정 2에서 얻어진 4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(109mg, 0.248mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)카르바모일)페닐)카르바메이트의 조생성물(200mg)을 얻었다.
- [3101] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 824.
- [3102] (공정 4)
- [3103] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)카르바모일)페닐)카르바메이트의 조생성물(200mg)을 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 6q의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 HPLC(0.05% TFA 수용액/아세트오니트릴=5/5 내지 3/7)로 정제함으로써 화합물 6q(18mg, 2공정 토탈 수율 10%)를 얻었다.
- [3104] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 724. ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.12-1.18(m, 12H), 1.21-1.34(m, 2H), 2.32-2.44(m, 2H), 2.53-2.62(m, 2H), 2.62-2.72(m, 2H), 3.90(q, J=5.3Hz, 2H), 4.18-4.26(m, 2H), 4.39(t, J=5.4Hz, 2H), 4.94(d, J=5.9Hz, 2H), 6.60(d, J=8.6Hz, 2H), 6.64(d, J=8.6Hz, 2H), 6.83(t, J=5.4Hz, 1H), 7.14-7.22(m, 5H), 7.27-7.33(m, 5H), 7.56(s, 1H), 7.62(d, J=9.1Hz, 2H), 7.76(s, 1H).
- [3105] [실시예 7a]
- [3106] 3-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복사미드)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트딘-1-카르복사미드 (화합물 7a)

- [3107] (공정 1)
- [3108] tert-부틸아제티딘-3-일카르바메이트(0.218g, 1.05mmol)를 THF(10mL)에 용해하고, 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.70mL, 4.04mmol) 및 DMAP(0.049g, 4.04mmol)를 첨가하고, 0℃에서 5분간 교반했다. 반응 혼합물에 트리포스겐(0.12g, 0.40mmol)을 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반하고, 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.25g, 0.81mmol)을 첨가하고, 65℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유에테르/아세트산에틸=1/1)로 정제함으로써, tert-부틸(1-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)아제티딘-3-일)카르바메이트(0.150g, 36%)를 얻었다.
- [3109] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 508.34.
- [3110] (공정 2)
- [3111] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(1-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)아제티딘-3-일)카르바메이트(0.1g, 0.20mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 3-아미노-N-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-1-카르복사미드 트리플루오로아세트산염(0.085g, 83%)을 얻었다.
- [3112] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 408.36
- [3113] (공정 3)
- [3114] 공정 2에서 얻어진 3-아미노-N-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-1-카르복사미드 트리플루오로아세트산염(0.099g, 0.19mmol) 및 참고예 11에서 얻어진 (1R,4r)-4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.06g, 0.17mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 7a(0.035g, 27%)를 얻었다.
- [3115] ESI-MS m/z: 734.40 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.81-0.83(m, 1H), 0.94-1.06(m, 13H), 1.08-1.18(m, 2H), 1.33-1.44(m, 2H), 1.73-1.78(m, 3H), 1.91-2.17(m, 4H), 2.19-2.27(m, 1H), 2.52-2.61(m, 5H), 3.41-3.50(m, 1H), 3.69 (dd, J=8.39, 5.34Hz, 2H), 4.06-4.12(m, 3H), 4.34-4.42(m, 1H), 4.59-4.77(m, 2H), 5.74(d, J=7.63Hz, 1H), 6.55(d, J=9.16Hz, 2H), 7.13-7.17(m, 4H), 7.22-7.29(m, 5H), 7.48-7.50(m, 1H), 8.05(s, 1H), 8.35(d, J=6.71Hz, 1H).
- [3116] [실시예 7b]
- [3117] 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-(((1R,4r)-4-(2-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-7-카르보닐)시클로헥실)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(화합물 7b)
- [3118] 실시예 3f의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-{[4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐]아미노}-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온 염산염(0.100g, 0.22mmol) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.076g, 0.22mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 7b(0.037g, 22%)를 얻었다.
- [3119] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 742: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.83(d, J=9.78Hz, 1H), 0.92-1.08(m, 12H), 1.14-1.32(m, 3H), 1.34-1.52(m, 2H), 1.66-1.81(m, 2H), 1.90-2.06(m, 2H), 2.11-2.30(m, 2H), 2.55-2.75(m, 6H), 3.41-3.51(m, 2H), 3.81-4.08(m, 4H), 4.09-4.22(m, 1H), 4.56-4.85(m, 4H), 6.03(d, J=7.6Hz, 1H), 6.63(d, J=8.58Hz, 2H), 7.15-7.31(m, 8H), 7.42-7.54(m, 3H).
- [3120] [실시예 7c]
- [3121] N¹-((1R,4r)-4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)-N³-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-1,3-디카르복사미드

(화합물 7c)

[3122] 참고예 9에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1R,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.106g, 0.28mmol)을 DMF(3mL)에 용해하고, DMAP(0.084g, 0.69mmol), 트리에틸아민(0.15mL, 1.10mmol) 및 CDI(0.044g, 0.28mmol)를 첨가하고, 85℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 실시예 10e의 공정 1에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.140g)의 DMF 용액(1mL)을 첨가하고, 85℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 병수로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40 내지 10/90)로 정제함으로써 화합물 7c(0.070g, 35%)를 얻었다.

[3123] ESI-MS m/z : 734.51 (M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.81-0.83(m, 1H), 0.93-1.22(m, 18H), 1.70-1.77(m, 3H), 1.87-2.01(m, 2H), 2.06-2.29(m, 2H), 2.52-2.62(m, 4H), 3.34-3.48(m, 3H), 3.83-3.90(m, 4H), 4.07-4.17(m, 1H), 4.58-4.77(m, 2H), 5.91(d, J=7.87Hz, 1H), 6.06(d, J=7.87Hz, 1H), 6.59(d, J=8.82Hz, 2H), 7.15-7.31(m, 9H), 7.48-7.50(m, 1H), 9.63(s, 1H).

[3124] [실시예 7d]

[3125] O-((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)카르바모티오에이트(화합물 7d)

[3126] (공정 1)

[3127] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(2.01g, 9.21mmol)을 메탄올(20mL)에 용해하고, 4-히드록시시클로헥산-1-온(1.58g, 13.8mmol), 시아노수소화붕소나트륨(1.78g, 28.3mmol) 및 아세트산(2.64mL, 46.0mmol)을 첨가하고, 50℃에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물을 수산화나트륨 수용액(4mol/L)으로 중화하고, 수층을 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=75/25 내지 70/30)로 정제함으로써, 1-((2S*,4R*)-4-(((1R,4R)-4-히드록시시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(1.30g, 45%) 및 1-((2S*,4R*)-4-(((1S,4S)-4-히드록시시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(1.39g, 48%)을 얻었다.

[3128] 1-((2S*,4R*)-4-(((1R,4R)-4-히드록시시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온

[3129] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 317; ¹H NMR(CDCl₃, δ) 0.85-0.98(m, 2H), 1.01-1.13(m, 6H), 1.16-1.43(m, 4H), 1.88-2.09(m, 4H), 2.18-2.34(m, 1H), 2.46-2.74(m, 3H), 3.53(dd, J=12.4, 4.4Hz, 1H), 3.61-3.73(m, 1H), 4.76-4.91(m, 1H), 7.04-7.16(m, 1H), 7.18-7.27(m, 2H), 7.42-7.48(m, 1H).

[3130] 1-((2S*,4R*)-4-(((1S,4S)-4-히드록시시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온

[3131] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 317; ¹H NMR(CDCl₃, δ) 0.87-1.04(m, 1H), 1.06-1.14(m, 6H), 1.58-1.89(m, 8H), 2.27(ddd, J=15.4, 8.0, 8.0Hz, 1H), 2.46-2.65(m, 2H), 2.76-2.87(m, 1H), 3.52(dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 3.81-3.98(m, 1H), 4.78-4.96(m, 1H), 7.10(d, J=6.8Hz, 1H), 7.21-7.33(m, 2H), 7.48-7.58(m, 1H).

[3132] (공정 2)

[3133] 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(150mg, 0.485mmol) 및 시판 중인 (tert-부톡시카르보닐)글리신(102mg, 0.582mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트(227mg, 100%)를 얻었다.

[3134] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 467

- [3135] (공정 3)
- [3136] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트(227mg, 0.486mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 2-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드 염산염(196mg, 100%)을 얻었다.
- [3137] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 367
- [3138] (공정 4)
- [3139] 공정 1에서 얻어진 1-((2S^{*},4R^{*})-4-(((1R,4R)-4-히드록시시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(50.8mg, 0.161mmol)을 DMF(1mL)에 용해하고, 트리에틸아민(0.112mL, 0.803mmol), DMAP(49.0mg, 0.401mmol) 및 1,1'-티오카르보닐디이미다졸(28.6mg, 0.161mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 공정 4에서 얻어진 2-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드 염산염 (70.6mg, 0.193mmol)을 첨가하고, 70℃에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=55/45 내지 50/50)로 정제함으로써 화합물 7d(16.1mg, 14%)를 얻었다.
- [3140] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 725; ¹H NMR(CDC1₃, δ) 1.03-1.48(m, 18H), 1.90-2.43(m, 6H), 2.47-2.69(m, 4H), 2.70-2.82(m, 1H), 3.44-3.61(m, 1H), 3.77-3.89(m, 1H), 4.09-4.23(m, 1H), 4.34(d, J=5.2Hz, 2H), 4.78-5.04(m, 2H), 5.19-5.45(m, 1H), 6.60(d, J=9.2Hz, 2H), 6.94-7.35(m, 9H), 7.42-7.55(m, 1H), 7.80(brs, 1H).
- [3141] [실시예 7e]
- [3142] (1R,4R)-4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트(화합물 7e)
- [3143] (공정 1)
- [3144] 실시예 7d의 공정 1에서 얻어진 1-((2S^{*},4R^{*})-4-(((1R,4R)-4-히드록시시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(50.8mg, 0.161mmol) 및 에틸글리시네이트 염산염(33.0mg, 0.237mmol)을 사용하여, 실시예 7c와 마찬가지로 하여, 에틸(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)옥시)카르보닐)글리시네이트(55.8mg, 69%)를 얻었다.
- [3145] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 446.
- [3146] (공정 2)
- [3147] 공정 1에서 얻어진 에틸(((1R,4r)-4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)옥시)카르보닐)글리시네이트(55.0mg, 0.123mmol)를 THF(1mL)에 용해하고, 칼륨트리메틸실라노레이트(55.3mg, 0.431mmol)를 첨가하고, 50℃에서 5.5시간 교반하고, 반응 혼합물을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 DMF(1mL)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(0.107mL, 0.615mmol), COMU(79.0mg, 0.185mmol) 및 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(38.1mg, 0.123mmol)을 첨가하고, 실온에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=0/40 내지 50/50)로 정제함으로써 화합물 7e(18.3mg, 21%)를 얻었다.
- [3148] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 709; ¹H NMR(CDC1₃, δ) 0.82-0.99(m, 2H), 1.03-1.56(m, 14H), 1.91-2.15(m, 5H), 2.18-2.42(m, 2H), 2.45-2.80(m, 5H), 3.51(dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 3.83(d, J=3.6Hz, 1H), 3.97(d, J=6.0Hz, 2H), 4.08-4.22(m, 1H), 4.58-4.75(m, 1H), 4.78-5.03(m, 2H), 5.40(brs, 1H), 6.60(d, J=9.2Hz, 2H), 7.01-

7.36(m, 9H), 7.43-7.51(m, 1H), 7.85(brs, 1H).

[3149] [실시예 7f]

[3150] 2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸(((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바메이트(화합물 7f)

[3151] (공정 1)

[3152] 글리콜산메틸(0.2g, 2.22mmol) 및 피리딘(0.35mL, 4.44mmol)을 디클로로메탄(5mL)에 용해하고, 0℃에서, 클로로포름산4-니트로페닐(0.492g, 2.44mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=85/15)로 정제함으로써, 메틸2-((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)아세테이트의 조생성물(0.405g)을 얻었다.

[3153] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 256.17.

[3154] (공정 2)

[3155] 참고예 9에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1R,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.15g, 0.39mmol) 및 트리에틸아민(0.27mL, 1.94mmol)을 디클로로메탄(2mL)에 용해하고, 공정 1에서 얻어진 메틸2-((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)아세테이트의 조생성물(0.148g)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트 니트릴/물=40/60 내지 60/40)로 정제함으로써, 3-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)옥사졸리딘-2,4-디온(0.090g, 58%)을 얻었다.

[3156] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 400.27.

[3157] (공정 3)

[3158] 공정 2에서 얻어진 3-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)옥사졸리딘-2,4-디온(0.09g, 0.21mmol)을 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 2-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바모일)옥시)아세트산의 조생성물(0.11g)을 얻었다.

[3159] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 418.33.

[3160] (공정 4)

[3161] 공정 3에서 얻어진 2-((((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바모일)옥시)아세트산의 조생성물(0.11g) 및 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.055g, 0.18mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 7f(0.038g, 30%)를 얻었다.

[3162] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 709.49. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.80-0.83(m, 1H), 0.93-1.04(m, 12H), 1.11-1.24(m, 5H), 1.80-1.96(m, 5H), 2.07-2.29(m, 2H), 2.51-2.62(m, 5H), 3.20-3.28(m, 1H), 3.44(dd, J=11.32, 2.98Hz, 1H), 4.07-4.17(m, 1H), 4.46(s, 2H), 4.64-4.73(m, 2H), 5.92(d, J=7.87Hz, 1H), 6.60(d, J=8.82Hz, 2H), 7.15-7.30(m, 10H), 7.47-7.49(m, 1H), 9.58(s, 1H).

[3163] [실시예 7g]

[3164] 2-(((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)옥사졸-4-카르복사미드(화합물 7g)

[3165] (공정 1)

[3166] 참고예 9에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1R,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-

1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(200mg, 0.515mmol)을 물(1mL)에 용해하고, 시안산칼륨(45.9mg, 0.566mmol)을 첨가하고 70℃에서 철야 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 식히고, 클로로포름으로 2회 추출했다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축함으로써, 1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)우레아의 조생성물(185mg)을 얻었다.

[3167] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 359.

[3168] (공정 2)

[3169] 공정 1에서 얻어진 1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)우레아의 조생성물(185mg)을 사용하여, 실시예 5a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 에틸2-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)옥사졸-4-카르복실레이트의 조생성물(100mg)을 얻었다.

[3170] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 455.

[3171] (공정 3)

[3172] 공정 2에서 얻어진 에틸2-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)옥사졸-4-카르복실레이트의 조생성물(70mg)을 THF(1mL)에 용해하고, 칼륨트리메틸실라노레이트(39.5mg, 0.308mmol)를 첨가해서 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, 2-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)옥사졸-4-카르복실산의 조생성물(60mg)을 얻었다.

[3173] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 427.

[3174] (공정 4)

[3175] 공정 3에서 얻어진 2-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)옥사졸-4-카르복실산의 조생성물(60mg)과 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(52.2mg, 0.169mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 7g의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 HPLC(0.05% 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=55/45 내지 50/50)로 정제함으로써 화합물 7g(4mg, 4공정 토탈 수율 4%)을 얻었다.

[3176] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 718. ¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.07-1.18(m, 12H), 1.22-1.43(m, 4H), 2.01-2.16(m, 2H), 2.19-2.43(m, 4H), 2.48-2.78(m, 6H), 3.52-3.67(m, 2H), 3.76-3.85(m, 1H), 4.12-4.21(m, 1H), 4.49(d, J=7.7Hz, 1H), 4.56(s, 1H), 4.83-5.00(m, 2H), 6.63(m, 3H), 7.08-7.22(m, 4H), 7.27-7.33(m, 3H), 7.49(m, 3H), 7.75(s, 1H), 8.44(s, 1H).

[3177] [실시예 7h]

[3178] N-((3-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)옥세탄-3-일)메틸)-3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로판아미드(화합물 7h)

[3179] (공정 1)

[3180] 참고예 9에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(50mg, 0.129mmol)을 THF(1mL)에 현탁하고, N,N-디이소프로필에틸아민(0.090mL, 0.515mmol) 및 3-(니트로메틸렌)옥세탄(16.30mg, 0.142mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 5.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 희석하고, 수층을 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축해서 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=95/5 내지 80/20)로 정제함으로써, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(((1r,4R)-4-((3-(니트로메틸)옥세탄-3-일)아미노)시클로헥실)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(28.9mg, 52%)을 얻었다.

[3181] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 431.

[3182] (공정 2)

- [3183] 공정 1에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(((1r,4R)-4-((3-(니트로메틸)옥세탄-3-일)아미노)시클로헥실)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(28.0mg, 0.065mmol)을 사용하여, 참고예 17의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-((3-(아미노메틸)옥세탄-3-일)아미노)시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(20.9mg, 80%)을 얻었다.
- [3184] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 401.
- [3185] (공정 3)
- [3186] 참고예 2에서 얻어진 에틸1-((2S,4R)-4-((4-브로모페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(311mg, 0.833mmol)을 THF(5mL)에 용해하고, 아세트산팔라듐(37.4mg, 0.167mmol), SPhos(137mg, 0.333mmol) 및 3-에톡시-3-옥소프로필아연브로마이드(0.50mol/L THF 용액, 3.33mL, 1.67mmol)를 첨가하고, 실온에서 22시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 희석하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헵탄=1/9 내지 3/7)로 정제함으로써, 에틸3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로파노에이트(95.6mg, 29%)를 얻었다.
- [3187] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 395.
- [3188] (공정 4)
- [3189] 공정 3에서 얻어진 에틸3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로파노에이트(95.0mg, 0.241mmol)를 사용하여, 참고예 1의 공정 6과 마찬가지로 하여, 3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로판산의 조생성물(90.0mg)을 얻었다.
- [3190] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 367.
- [3191] (공정 5)
- [3192] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-((3-(아미노메틸)옥세탄-3-일)아미노)시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(18.4mg, 0.046mmol) 및 공정 4에서 얻어진 3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로판산의 조생성물(16.3mg)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 7h(6.8mg, 20%)를 얻었다.
- [3193] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 749; ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.32-1.40(m, 16H), 1.70-1.84(m, 2H), 1.89-2.08(m, 2H), 2.17-2.69(m, 10H), 2.88(t, J=8.0Hz, 2H), 3.50 (dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 3.57-3.69(m, 3H), 3.71-3.86(m, 1H), 4.14(d, J=12.4Hz, 1H), 4.30(d, J=6.8Hz, 1H), 4.32(d, J=6.8Hz, 1H), 4.37(d, J=6.8Hz, 1H), 4.39(d, J=6.8Hz, 1H), 4.76-5.05(m, 2H), 5.70-5.86(m, 1H), 6.57(d, J=8.8Hz, 2H), 7.03(d, J=8.8Hz, 2H), 7.06-7.34(m, 7H), 7.42-7.49(m, 1H).
- [3194] [실시예 7i]
- [3195] 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-(((1r,4R)-4-(3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-7-카르보닐)시클로헥실)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 7i)
- [3196] (공정 1)
- [3197] 실시예 5c의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-((4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)(히드록시)메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.150g, 0.23mmol)를 사용하여, 실시예 7r의 공정 4와 마찬가지로 하여, tert-부틸3-((4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.140g, 94%)를 얻었다.
- [3198] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 644.
- [3199] (공정 2)

- [3200] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-(4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.140g, 0.22mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-카르보닐)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염의 조생성물(0.105g)을 얻었다.
- [3201] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 444.
- [3202] (공정 3)
- [3203] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-카르보닐)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염의 조생성물(0.099g) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.06g, 0.17mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 7i(0.030g, 2공정 토탈 수율 22%)를 얻었다.
- [3204] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 770; 1H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.78-0.89(m, 1H), 0.82-1.07(m, 12H), 1.12-1.31(m, 3H), 1.38-1.51(m, 2H), 1.66-1.77(m, 3H), 1.92-2.04(m, 2H), 2.09-2.26(m, 2H), 2.51-2.66(m, 6H), 3.47(d, J=10.07Hz, 1H), 3.87-4.03(m, 2H), 4.19-4.26(m, 1H), 4.32-4.38(m, 2H), 4.57-4.68(m, 1H), 4.69-4.94(m, 3H), 6.75(d, J=8.54Hz, 2H), 7.02(d, J=7.93Hz, 1H), 7.11(d, J=7.63Hz, 1H), 7.16-7.35(m, 6H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.71(d, J=8.8Hz, 2H).
- [3205] [실시예 7j]
- [3206] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-((3-(((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)옥세탄-3-일)메틸)벤즈아미드 (화합물 7j)
- [3207] 실시예 7h의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-((3-(아미노메틸)옥세탄-3-일)아미노)시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(20.9mg, 0.052mmol) 및 참고예 8의 공정 2에서 얻어진 4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(16.3 mg, 0.046mmol)을 DMF(0.5mL)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(0.023mL, 0.130mmol) 및 COMU(33.5mg, 0.078mmol)를 첨가하고, 실온에서 17시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄(0.5mL)에 용해하고, 트리플루오로아세트산(0.5mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화하고, 수층을 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트ونی트릴 =60/40 내지 55/45)로 정제함으로써 화합물 5f(4.0mg, 11%)를 얻었다.
- [3208] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 721; 1H NMR(CDCl₃, δ) 1.03-1.36(m, 16H), 1.76-2.12(m, 4H), 2.16-2.43(m, 2H), 2.45-2.74(m, 7H), 3.50(dd, J=12.0, 4.4Hz, 1H), 3.84(d, J=4.4Hz, 2H), 4.16-4.33(m, 2H), 4.47(s, 4H), 4.77-5.04(m, 2H), 6.44-6.53(m, 1H), 6.62(d, J=8.4Hz, 2H), 7.05-7.34(m, 8H), 7.42-7.51(m, 1H), 7.65(d, J=8.4 Hz, 2H).
- [3209] [실시예 7k]
- [3210] (1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)시클로헥산-1-카르복사미드(화합물 7k)
- [3211] 실시예 7d의 공정 3에서 얻어진 2-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드 염산염(0.105g, 0.26mmol) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.100g, 0.26mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 7k(0.064g, 35%)를 얻었다.

- [3212] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 693; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.77-0.89(m, 1H), 0.91-1.20(m, 16H), 1.33-1.45(m, 2H), 1.67-1.83(m, 3H), 1.90-2.05(m, 2H), 2.08-2.28(m, 3H), 2.52-2.64(m, 4H), 3.42-3.51(m, 1H), 3.78(d, J=5.70Hz, 2H), 4.08-4.12(m, 1H), 4.59-4.78(m, 2H), 5.88(d, J=7.89Hz, 1H), 6.59(d, J=8.77Hz, 2H), 7.16(d, J=3.73Hz, 2H), 7.22-7.29(m, 7H), 7.46-7.52(m, 1H), 7.97(t, J=5.6Hz, 1H), 9.53(s, 1H).
- [3213] [실시예 71]
- [3214] 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-(((1R,4R)-4-(3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤질)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-7-카르보닐)시클로헥실)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 71)
- [3215] 실시예 5c의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(((4-((5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.082g) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.045g, 0.13mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 71(0.023g, 23%)을 얻었다.
- [3216] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 756; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.79-0.88(m, 1H), 0.99-1.07(m, 12H), 1.11-1.20(m, 2H), 1.22-1.30(m, 1H), 1.31-1.47(m, 2H), 1.61-1.72(m, 3H), 1.88-2.04(m, 2H), 2.08-2.28(m, 2H), 2.53-2.71(m, 6H), 3.42-3.52(m, 1H), 3.63-3.80(m, 4H), 3.81-3.94(m, 2H), 4.08-4.12(m, 1H), 4.55-4.72(m, 4H), 5.95(d, J=7.87Hz, 1H), 6.58(d, J=8.11Hz, 3H), 6.91(d, J=8.11Hz, 2H), 7.15 (brs, 2H), 7.22-7.29(m, 5H), 7.50 (brs, 1H).
- [3217] [실시예 7m]
- [3218] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(3-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복사미드)프로필)벤즈아미드(화합물 7m)
- [3219] 실시예 1h의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(0.200g, 0.46mmol) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.176g, 0.46mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 7m(0.059g, 18%)을 얻었다.
- [3220] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 721. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.75-0.87(m, 1H), 0.90-1.25(m, 16H), 1.31-1.45(m, 2H), 1.53-1.63(m, 2H), 1.72(d, J=11.68Hz, 3H), 1.89-2.18(m, 4H), 2.21-2.29(m, 1H), 2.52-2.66(m, 4H), 3.06(q, J=6.44Hz, 2H), 3.20(q, J=6.60Hz, 2H), 3.40-3.51(m, 1H), 4.22-4.30(m, 1H), 4.56-4.79(m, 2H), 6.56(d, J=8.0Hz, 1H), 6.65(d, J=8.82Hz, 2H), 7.06-7.11(m, 1H), 7.13-7.33(m, 6H), 7.46-7.53(m, 1H), 7.62(d, J=8.82Hz, 2H), 7.73(t, J=5.60Hz, 1H), 8.02(t, J=5.60Hz, 1H).
- [3221] [실시예 7n]
- [3222] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(1-((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르보닐)아제티딘-3-일)벤즈아미드(화합물 7n)
- [3223] 실시예 1n의 공정 2에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-{[4-(3-아미노아제티딘-1-카르보닐)페닐]아미노}-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 트리플루오로아세트산염(0.106g, 0.21mmol) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.08g, 0.21mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 7n(0.048g, 32%)을 얻었다.
- [3224] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 719. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.76-0.86(m, 1H), 0.93-1.06(m, 13H), 1.09-1.26(m, 3H), 1.29-1.44(m, 2H), 1.69(d, J=12.87Hz, 3H), 1.91-2.04(m, 2H), 2.08-2.30(m, 3H), 2.52-2.64(m, 4H), 3.40-

3.50(m, 1H), 3.81(dd, J=10.13, 5.36Hz, 1H), 4.01-4.11(m, 2H), 4.22-4.32(m, 1H), 4.39-4.48(m, 1H), 4.59-4.68(m, 2H), 4.70-4.78(m, 1H), 6.62-6.68(m, 3H), 7.08-7.32(m, 7H), 7.48-7.50(m, 1H), 7.67(d, J=8.82Hz, 2H), 8.55(d, J=6.8Hz, 1H).

[3225] [실시예 7o]

[3226] $N^1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2\text{-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일})\text{아미노})\text{시클로헥실})-N^5-(4-(((2S,4R)-2\text{-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일})\text{아미노})\text{페닐})\text{글루타르아미드}$ (화합물 7o)

[3227] 참고예 9에서 얻어진 1-(4-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.127g, 0.33mmol) 및 실시예 6k의 공정 2에서 얻어진 5-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄산(0.140g, 0.33mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 7o(0.060g, 25%)를 얻었다.

[3228] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 721.55. 1H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.79-0.89(m, 1H), 0.93-1.04(m, 12H), 1.10-1.19(m, 5H), 1.75-1.78(m, 4H), 1.91-1.99(m, 2H), 2.05-2.26(m, 6H), 2.53-2.61(m, 5H), 3.45-3.52(m, 2H), 3.91-4.15(m, 1H), 4.61-4.78(m, 2H), 5.82(d, J=7.6Hz, 1H), 6.57(d, J=9.2Hz, 2H), 7.15(d, J=3.6Hz, 2H), 7.22-7.30(m, 7H), 7.47-7.49(m, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 9.46(s, 1H).

[3229] [실시예 7p]

[3230] 4-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르보닐)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-카르복사미드(화합물 7p)

[3231] (공정 1)

[3232] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 (70mg, 0.226mmol)을 THF(3mL)에 용해하고, 트리에틸아민(0.095mL, 0.679mmol) 및 tert-부틸4-(클로로카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트(61.9mg, 0.249mmol)를 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=100/0 내지 90/10)로 정제함으로써, tert-부틸4-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트(156mg, 정량적)를 얻었다.

[3233] ESIMS, $(M-H)^-$, m/z: 520.80.

[3234] (공정 2)

[3235] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸4-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트(118mg, 0.226mmol)를 사용하여, 실시예 8h의 공정 1과 마찬가지로 하여, N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-카르복사미드(113.9mg, 정량적)를 얻었다.

[3236] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 422.58.

[3237] (공정 3)

[3238] 공정 2에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-카르복사미드(20mg, 0.058mmol) 및 참고예 11에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(20mg, 0.058mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 7p(27.2mg, 63%)를 얻었다.

[3239] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 749.04. 1H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.80-0.86(m, 1H), 0.93-1.04(m, 12H), 1.10-1.28(m, 3H), 1.35-1.47(m, 2H), 1.69(d, J=11.8Hz, 2H), 1.91-2.03(m, 2H), 2.11-2.28(m, 2H), 2.53-2.64(m, 6H), 3.35-3.51(m, 10H), 4.07-4.14(m, 1H), 4.60-4.76(m, 2H), 5.76(d, J=7.7Hz, 1H), 6.56(d, J=8.6Hz, 2H), 7.11(d, J=8.6Hz, 2H), 7.14-7.30(m, 7H), 7.50(t, J=3.6Hz, 1H), 8.21(s, 1H).

- [3240] [실시예 7q]
- [3241] (1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-((5-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)시클로헥산-1-카르복사미드 (화합물 7q)
- [3242] 참고예 11에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(80mg, 0.232mmol) 및 실시예 5g의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(91mg, 0.232mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 7q(97.5mg, 59%)를 얻었다.
- [3243] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 718; ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.04-1.41(m, 17H), 1.96-2.80(m, 12H), 3.56(dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.22-4.38(m, 2H), 4.72(d, J=5.6Hz, 2H), 4.79-5.06(m, 2H), 6.24-6.33(m, 1H), 6.68(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.05-7.36(m, 7H), 7.43-7.50(m, 1H), 7.84(d, J=8.8Hz, 2H).
- [3244] [실시예 7r]
- [3245] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(3-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복사미드)-2-옥소프로필)벤즈아미드(화합물 7r)
- [3246] (공정 1)
- [3247] 참고예 8의 공정 2에서 얻어진 4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(250mg, 0.570mmol) 및 tert-부틸(3-아미노-2-히드록시프로필)카르바메이트(130mg, 0.684mmol)를 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시프로필)카르바모일)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(324mg, 93%)를 얻었다.
- [3248] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 611
- [3249] (공정 2)
- [3250] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시프로필)카르바모일)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(322mg, 0.527mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-(3-아미노-2-히드록시프로필)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드 염산염(216mg, 100%)을 얻었다.
- [3251] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 411.
- [3252] (공정 3)
- [3253] 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노-2-히드록시프로필)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드 염산염(60.0mg, 0.146mmol) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(50.3mg, 0.146mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, N-(2-히드록시-3-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복사미드)프로필)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드(24.1mg, 22%)를 얻었다.
- [3254] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 737.
- [3255] (공정 4)
- [3256] 공정 3에서 얻어진 N-(2-히드록시-3-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복사미드)프로필)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드(11.6mg, 0.016mmol)를 디클로로메탄(0.2mL)에 용해하고, DMP(26.7mg, 0.062mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 티오황산나트륨으로 희석하고, 5분간 교반했다. 또

한, 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축해서 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=65/35 내지 55/45)로 정제함으로써 화합물 7r(4.1mg, 35%)을 얻었다.

- [3257] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 735; ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.04-1.16(m, 12H), 1.20-1.49(m, 4H), 1.93-2.44(m, 7H), 2.47-2.79(m, 5H), 3.56(dd, J=12.4, 4.0Hz, 1H), 4.19-4.31(m, 2H), 4.24(d, J=4.4Hz, 2H), 4.35(d, J=4.4Hz, 2H), 4.76-5.06(m, 2H), 6.19-6.31(m, 1H), 6.62(d, J=8.8Hz, 2H), 6.68-6.76(m, 1H), 7.07-7.38(m, 8H), 7.43-7.51(m, 1H), 7.68(d, J=8.8Hz, 2H).
- [3258] [실시예 8a]
- [3259] (1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)시클로헥산-1-카르복사미드(화합물 8a)
- [3260] (공정 1)
- [3261] 참고예 11에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(100mg, 0.290mmol) 및 3-부틴-1-아민(0.029mL, 0.348mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, (1R,4r)-N-(부트-3-인-1-일)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복사미드(87mg, 76%)를 얻었다.
- [3262] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 396.
- [3263] (공정 2)
- [3264] 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아지드페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(80mg)과 공정 1에서 얻어진 (1R,4r)-N-(부트-3-인-1-일)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복사미드(80mg, 0.202mmol)를 사용하여, 실시예 3a의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8a의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 HPLC(0.05% 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=6/4 내지 5/5)로 정제함으로써 화합물 8a(85mg, 2공정 토탈 수율 57%)를 얻었다.
- [3265] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 731. ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.06-1.12(m, 6H), 1.15-1.20(m, 6H), 1.47-1.56(m, 2H), 1.56-1.64(m, 3H), 1.90-1.97(m, 2H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.06-2.15(m, 2H), 2.22-2.34(m, 1H), 2.34-2.44(m, 1H), 2.46-2.63(m, 3H), 2.64-2.75(m, 2H), 2.97(t, J=6.1Hz, 2H), 3.55(dd, J=11.8, 4.1Hz, 1H), 3.66(dd, J=6.0, 3.0Hz, 2H), 4.11-4.17(m, 1H), 4.20-4.27(m, 1H), 4.85(d, J=7.2Hz, 1H), 4.97(d, J=6.8Hz, 1H), 6.38-6.44(m, 1H), 6.71(d, J=8.6Hz, 2H), 7.07-7.13(m, 1H), 7.17-7.26(m, 4H), 7.27-7.33(m, 2H), 7.43-7.47(m, 1H), 7.49(d, J=9.1Hz, 2H), 7.68(s, 1H).
- [3266] [실시예 8b]
- [3267] N-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)-2-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥시에톡시)아세트아미드(화합물 8b)
- [3268] (공정 1)
- [3269] 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(100mg, 0.323mmol) 및 2-(2-메톡시-2-옥시에톡시)아세트산(96mg, 0.646mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 메틸2-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥시에톡시)아세테이트(140mg, 99%)를 얻었다.
- [3270] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 440
- [3271] (공정 2)
- [3272] 공정 1에서 얻어진 메틸2-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥시에

특시)아세테이트(54.0mg, 0.123mmol)를 THF 및 메탄올의 혼합 용매(1.2mL, 1:1)에 용해하고, 수산화나트륨 수용액(4mol/L, 1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물을 6mol/L 염산으로 중화하고, 수층을 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 DMF(1mL)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(0.104mL, 0.611mmol), COMU(79mg, 0.183mmol) 및 참고예 9에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1R,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(47.5mg, 0.122mmol)을 첨가하고, 실온에서 21시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=55/45 내지 50/50)로 정제함으로써 화합물 8b(15.7mg, 18%)를 얻었다.

[3273] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 724.03; ¹H NMR(CDC1₃, δ) 1.04-1.17(m, 12H), 1.19-1.40(m, 5H), 1.94-2.19(m, 4H), 2.17-2.42(m, 2H), 2.45-2.73(m, 5H), 3.45-3.59(m, 1H), 3.76-3.96(m, 2H), 4.08-4.22(m, 2H), 4.12(s, 2H), 4.16(s, 2H), 4.77-5.06(m, 2H), 6.15-6.28(m, 1H), 6.62(d, J=9.2Hz, 2H), 7.07-7.35(m, 8H), 7.37(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.43-7.57(m, 1H), 8.13(brs, 1H).

[3274] [실시예 8c]

[3275] 1-((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르보닐)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드(화합물 8c)

[3276] 실시예 10e의 공정 1에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.050g) 및 참고예 11에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.034g, 0.10mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8c(0.028g, 40%)를 얻었다.

[3277] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 719.71. ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.79-0.88(m, 1H), 0.94-1.25(m, 15H), 1.31-1.41(m, 2H), 1.69(d, J=13.37Hz, 3H), 1.93-2.03(m, 2H), 2.10-2.29(m, 3H), 2.56-2.60(m, 5H), 3.41-3.47(m, 2H), 3.85-4.03(m, 2H), 4.11-4.13(m, 1H), 4.20-4.32(m, 2H), 4.59-4.79(m, 2H), 5.90(d, J=7.89Hz, 1H), 6.61(d, J=8.77Hz, 2H), 7.17(d, J=3.73Hz, 2H), 7.20-7.34(m, 7H), 7.49-7.51(m, 1H), 9.69(s, 1H).

[3278] [실시예 8d]

[3279] 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-(((1R,4R)-4-(4-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르보닐)시클로헥실)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 8d)

[3280] (공정 1)

[3281] 참고예 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-브로모페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(60mg, 0.161mmol)을, 1,4-디옥산 및 물의 혼합 용매(1.8mL, 8:1)에 용해하고, tert-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(72.8mg, 0.193mmol), Pd(PPh₃)₄(19mg, 0.016mmol) 및 탄산세슘(157mg, 0.482mmol)을 첨가하고, 아르곤 분위기 하에서, 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=100/0 내지 90/10)로 정제함으로써, tert-부틸 4-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(0.4g, 84%)를 얻었다.

[3282] (공정 2)

[3283] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(0.55g, 0.101mmol)를 아세트산에틸(0.8mL)에 용해하고, 4mol/L 염산(0.39mL, 1.52mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 흡인 여과하고, 얻어진 고체를 아세트산에틸

로 세정함으로써, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염의 조생성물(55mg)을 얻었다.

[3284] (공정 3)

[3285] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염의 조생성물(55mg) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.039g, 0.115mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8d(10mg, 2공정 수율 12%)를 얻었다.

[3286] ESI-MS m/z: 770 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.05-1.19(m, 12H), 1.19-1.37(m, 2H), 1.57-1.75(m, 4H), 1.80-1.90(m, 2H), 1.89-2.09(m, 2H), 2.10-2.44(m, 6H), 2.45-2.82(m, 7H), 3.18-3.30(m, 1H), 3.51-3.63(m, 1H), 3.81-3.93(m, 1H), 4.01-4.14(m, 1H), 4.16-4.27(m, 1H), 4.31-4.44(m, 1H), 4.72-5.01(m, 3H), 6.59-6.67(m, 2H), 7.06-7.36(m, 10H), 7.43-7.49(m, 1H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.66-7.74(m, 1H).

[3287] [실시예 8e]

[3288] (1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-((5-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오펜-2-일)메틸)시클로헥산-1-카르복사미드(화합물 8e)

[3289] (공정 1)

[3290] 참고예 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-브로모페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(70mg, 0.188mmol) 및 (5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)티오펜-2-일)보론산(57.9mg, 0.225mmol)을 사용하여, 실시예 8d의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸((5-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오펜-2-일)메틸)카르바메이트(22mg, 23%)를 얻었다.

[3291] ESI-MS m/z: 506 (M+H)⁺

[3292] (공정 2)

[3293] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((5-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오펜-2-일)메틸)카르바메이트(22mg, 0.044mmol)를 사용하여, 실시예 8d의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-4-((4-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염의 조생성물(25mg)을 얻었다.

[3294] ESI-MS m/z: 406 (M+H)⁺

[3295] (공정 3)

[3296] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염의 조생성물(25mg) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.019g, 0.057mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8e(8mg, 2공정 토탈 수율 24%)를 얻었다.

[3297] ESI-MS m/z: 732 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.04-1.20(m, 12H), 1.20-1.39(m, 2H), 1.48-1.68(m, 2H), 1.93-2.17(m, 7H), 2.19-2.44(m, 2H), 2.45-2.76(m, 5H), 3.50-3.61(m, 1H), 3.92-4.01(m, 1H), 4.15-4.29(m, 1H), 4.53-4.62(m, 2H), 4.79-5.01(m, 2H), 5.77-5.86(m, 1H), 6.59-6.65(m, 2H), 6.86(d, J=3.8Hz, 1H), 6.97(d, J=3.8Hz, 1H), 7.08-7.12(m, 1H), 7.14-7.23(m, 2H), 7.23-7.32(m, 5H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.43-7.48(m, 1H).

[3298] [실시예 8f]

[3299] 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤질)-N-((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드(화합물 8f)

- [3300] (공정 1)
- [3301] 참고예 8의 공정 3에서 얻어진 tert-부틸(4-(히드록시메틸)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(90mg, 0.212)를 톨루엔(2mL)에 용해하고, 디페닐인산아지드(0.055mL, 0.254mmol)와 DBU(0.038mL, 0.254mmol)를 첨가해서 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=8/2 내지 5/5)로 정제하고, tert-부틸(4-(아지드메틸)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(67mg, 70%)를 얻었다.
- [3302] (공정 2)
- [3303] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-(아지드메틸)페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(50mg, 0.111mmol)와 아세틸렌모노카르복실산(0.010mL, 0.167mmol)을 사용하여, 실시예 3a의 공정 3과 마찬가지로 하여 1-(4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산의 조생성물(40mg)을 얻었다.
- [3304] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 520.
- [3305] (공정 3)
- [3306] 공정 2에서 얻어진 1-(4-((tert-부톡시카르보닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산의 조생성물(40mg)과 참고예 10에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-(((1R,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(25mg, 0.064mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((4-(((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바모일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)카르바메이트의 조생성물(52mg)을 얻었다.
- [3307] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 817.
- [3308] (공정 4)
- [3309] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-(((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바모일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)페닐)카르바메이트의 조생성물(52mg)을 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 8f의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 HPLC(0.05% 중탄산암모늄 수용액/아세트 니트릴=55/45 내지 45/55)로 정제함으로써 화합물 8f(13mg, 3공정 토탈 수율 28%)를 얻었다.
- [3310] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 717. ¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.06-1.12(m, 6H), 1.12-1.17(m, 6H), 1.23-1.40(m, 5H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.07-2.16(m, 3H), 2.22-2.43(m, 2H), 2.47-2.74(m, 5H), 3.54(dd, J=12.2, 4.1Hz, 1H), 3.91-3.97(m, 1H), 3.99(d, J=7.2Hz, 1H), 4.13-4.22(m, 1H), 4.82-4.98(m, 2H), 5.42(s, 2H), 6.61(d, J=8.6Hz, 2H), 6.98(d, J=8.2Hz, 1H), 7.07-7.32(m, 10H), 7.46-7.50(m, 1H), 7.92(s, 1H).
- [3311] [실시예 8g]
- [3312] (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)시클로헥산-1-카르복사미드(화합물 8g)
- [3313] (공정 1)
- [3314] 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(50mg, 0.162mmol) 및 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-인산(32.2mg, 0.162mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(79mg, 100%)를 얻었다.
- [3315] ESI-MS m/z: 491 (M+H)⁺

- [3316] (공정 2)
- [3317] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(79mg, 0.161mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(79mg)을 얻었다.
- [3318] ESI-MS m/z: 391 (M+H)⁺
- [3319] (공정 3)
- [3320] 공정 2에서 얻어진 4-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(32mg, 0.094mmol) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(32mg, 0.094mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8g(25mg, 2공정 토탈 수율 22%)를 얻었다.
- [3321] ESI-MS m/z: 717 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 0.96-1.11(m, 12H), 1.11-1.23(m, 2H), 1.40-1.66(m, 4H), 1.82-2.00(m, 3H), 2.00-2.13(m, 3H), 2.13-2.36(m, 2H), 2.36-2.70(m, 5H), 3.40-3.52(m, 1H), 3.86-4.00(m, 1H), 4.00-4.14(m, 3H), 4.72-4.88(m, 2H), 6.37-6.46(m, 1H), 6.46-6.56(m, 2H), 6.97-7.15(m, 3H), 7.15-7.23(m, 4H), 7.23-7.32(m, 2H), 7.36-7.43(m, 1H), 7.96-8.06(m, 1H).
- [3322] [실시예 8h]
- [3323] 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-(((1R,4R)-4-(3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-7-카르보닐)시클로헥실)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 8h)
- [3324] (공정 1)
- [3325] 실시예 3e의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸3-(4-{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}페닐)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트(0.325g, 0.63mmol)를 1,4-디옥산(15mL)에 용해하고, 0℃에서 염화수소/1,4-디옥산 용액(4mol/L, 4.0mL, 16mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 10% 탄산수소나트륨 수용액으로 염기성으로 하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축함으로써, 1-((2S,4R)-2-메틸-4-{[4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)페닐]아미노}-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.220g, 84%)을 얻었다.
- [3326] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 416.27
- [3327] (공정 2)
- [3328] 공정 1에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-{[4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-3-일)페닐]아미노}-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.084g, 0.20mmol) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8h(0.045g, 30%)를 얻었다.
- [3329] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 742.7. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97-1.06(m, 12H), 1.15-1.23(m, 1H), 1.41-1.68(m, 4H), 1.84-1.92(m, 2H), 2.09-2.34(m, 4H), 2.54-2.69(m, 4H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.94(t, J=9.10Hz, 1H), 3.90-4.08(m, 3H), 4.13-4.40(m, 4H), 4.65-4.78(m, 2H), 4.86-5.14(m, 2H), 6.53-6.63(m, 1H), 6.78(d, J=8.33Hz, 2H), 7.12-7.21(m, 2H), 7.25-7.45(m, 7H), 7.61(brs, 1H), 9.13(brs, 2H).
- [3330] [실시예 8i]
- [3331] (1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오)에틸)시클로헥산-1-카르복사미드(화

합물 8i)

[3332] 실시예 4f의 공정 2에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-({4-[(2-아미노에틸)티오]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 염산염(0.078g, 0.19mmol) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.06g, 0.17mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8i(0.036g, 30%)를 얻었다.

[3333] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 696.68. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.91-1.22(m, 15H), 1.31-2.31(m, 11H), 2.52-2.63(m, 4H), 2.66-2.76(m, 2H), 3.08-3.20(m, 2H), 3.38(brs, 1H), 4.11-4.19(m, 1H), 4.54-4.81(m, 2H), 6.27(d, J=7.45Hz, 1H), 6.62(d, J=8.55Hz, 2H), 7.08-7.52(m, 10H), 7.87(brs, 1H), 9.11(s, 1H).

[3334] [실시예 8j]

[3335] 2-(3-((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)우레이도)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드(화합물 8j)

[3336] (공정 1)

[3337] 참고예 9에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.250g, 0.64mmol)을 DMF(5mL)에 용해하고, 트리에틸아민(0.18mL, 1.29mmol), DMAP(0.196g, 1.61mmol) 및 CDI(0.208g, 0.64mmol)를 실온에서 첨가하고, 80℃에서 45분간 교반했다. 반응 혼합물에 에틸글리시네이트 염산염(0.116g, 0.84mmol)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴/0.1% 포름산 수용액=60/40)로 정제함으로써, 에틸(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바모일)글리시네이트(0.150g, 52%)를 얻었다.

[3338] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 445.56.

[3339] (공정 2)

[3340] 공정 1에서 얻어진 에틸(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)카르바모일)글리시네이트(0.150g, 0.34mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 2-(3-((1R,4r)-4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)우레이도)아세트산(0.110g, 79%)을 얻었다.

[3341] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 417.36.

[3342] (공정 3)

[3343] 공정 2에서 얻어진 2-(3-((1R,4r)-4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)우레이도)아세트산(0.110g, 0.26mmol)을 DMF(5mL)에 용해하고, DCC(0.076g, 0.37mmol) 및 DMAP(0.096g, 0.79mmol)를 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 참고예 7에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(0.082g, 0.26mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 빙수에 가하고 10분간 교반했다. 발생한 고체를 여과 취출하고, 감압 건조했다. 얻어진 고체를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30 내지 37/63)로 정제함으로써 화합물 8j(0.064g, 34%)를 얻었다.

[3344] ESI-MS m/z: 708.67 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.78-0.86(m, 1H), 0.93-1.06(m, 12H), 1.09-1.22(m, 4H), 1.83-1.99(m, 4H), 2.07-2.28(m, 2H), 2.53-2.67(m, 5H), 3.37-3.38(m, 1H), 3.43(dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 3.76(d, J=5.48Hz, 2H), 4.08-4.14(m, 1H), 4.60-4.78(m, 2H), 5.87(d, J=7.89Hz, 1H), 5.96(t, J=5.37Hz, 1H), 6.09(d, J=7.02Hz, 1H), 6.59(d, J=8.77Hz, 2H), 7.16(d, J=3.73Hz, 2H), 7.19-7.27(m, 7H), 7.49(t, J=4.2Hz, 1H), 9.54(s, 1H).

[3345] [실시예 8k]

- [3346] (1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-((5-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸)시클로헥산-1-카르복사미드(화합물 8k)
- [3347] 실시예 3d의 공정 4에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(3-(아미노메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(11mg) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(10mg, 0.029mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8k의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 HPLC(0.05% TFA 수용액/아세트니트릴=65/35 내지 55/45)로 정제함으로써 화합물 8k(1mg, 4%)를 얻었다.
- [3348] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 718. ¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.11-1.19(m, 12H), 1.24-1.52(m, 2H), 1.66-1.78(m, 2H), 2.03-2.19(m, 4H), 2.22-2.45(m, 5H), 2.50-2.65(m, 2H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.81-2.89(m, 1H), 3.34-3.44(m, 1H), 4.07 (dd, J=13.1, 3.2Hz, 1H), 4.30 (dd, J=11.6, 4.3Hz, 1H), 4.61(d, J=5.4Hz, 2H), 4.89-5.02(m, 2H), 6.31-6.36(m, 1H), 6.68(d, J=9.1Hz, 2H), 7.18-7.24(m, 4H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.47-7.53(m, 1H), 7.92(d, J=8.6Hz, 2H).
- [3349] [실시예 81]
- [3350] (1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)시클로헥산-1-카르복사미드(화합물 81)
- [3351] (공정 1)
- [3352] 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(30mg, 0.087mmol) 및 프로파르길아민(0.007 μL, 0.105mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)시클로헥산-1-카르복사미드의 조생성물(30mg)을 얻었다.
- [3353] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 382.
- [3354] (공정 2)
- [3355] 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-{(2S,4R)-4-[(4-아지드페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온의 조생성물(30mg) 및 실시예 81의 공정 1에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)시클로헥산-1-카르복사미드의 조생성물(30mg)을 사용하여, 실시예 3a의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 81의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 HPLC(0.05% 중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=6/4 내지 5/5)로 정제함으로써 화합물 81(31mg, 2공정 토탈 수율 56%)을 얻었다.
- [3356] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 717. ¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.06-1.19(m, 12H), 1.18-1.36(m, 3H), 1.49-1.55(m, 2H), 1.92-2.06(m, 3H), 2.08-2.17(m, 2H), 2.21-2.44(m, 2H), 2.47-2.74(m, 5H), 3.55(dd, J=12.2, 4.1Hz, 1H), 4.11(d, J=7.2Hz, 1H), 4.19-4.27(m, 1H), 4.57(d, J=5.4Hz, 2H), 4.80-4.89(m, 1H), 4.92-5.01(m, 1H), 6.23(t, J=5.7Hz, 1H), 6.71(d, J=9.1Hz, 2H), 7.07-7.12(m, 1H), 7.16-7.20(m, 1H), 7.21(d, J=7.2Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.44-7.47(m, 1H), 7.49(d, J=9.1Hz, 2H), 7.83(s, 1H).
- [3357] [실시예 8m]
- [3358] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)벤즈아미드(화합물 8m)
- [3359] (공정 1)

- [3360] 참고예 9에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1R,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.120g, 0.31mmol) 및 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-인산(0.062g, 0.31mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.120g, 72%)를 얻었다.
- [3361] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 497.33.
- [3362] (공정 2)
- [3363] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.120g, 0.24mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-아미노-N-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.130g)을 얻었다.
- [3364] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 397.44.
- [3365] (공정 3)
- [3366] 공정 2에서 얻어진 4-아미노-N-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.126g) 및 참고예 1에서 얻어진 4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.060g, 0.18mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8m(0.026g, 2공정 토탈 수율 15%)을 얻었다.
- [3367] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 717.4. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.79-0.86(m, 1H), 0.91-1.27(m, 17H), 1.70-1.80(m, 2H), 1.84-2.03(m, 2H), 2.06-2.33(m, 2H), 2.53-2.68(m, 5H), 3.39-3.52(m, 2H), 4.16(d, J=5.26Hz, 2H), 4.26-4.32(m, 1H), 4.57-4.79(m, 2H), 6.62-6.68(m, 3H), 7.09(d, J=7.6Hz, 1H), 7.14-7.32(m, 6H), 7.46(brs, 1H), 7.65(d, J=8.77Hz, 2H), 8.48-8.55(m, 2H).
- [3368] [실시예 8n]
- [3369] (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레이도)에틸)시클로헥산-1-카르복사미드 (화합물 8n)
- [3370] (공정 1)
- [3371] 참고예 7에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온(0.250g, 0.81mmol) 및 tert-부틸(2-아미노에틸)카르바메이트(0.16mL, 1.05mmol)를 사용하여, 실시예 14h의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(2-(3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레이도)에틸)카르바메이트(0.240g, 60%)를 얻었다.
- [3372] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 496.36.
- [3373] (공정 2)
- [3374] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(2-(3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레이도)에틸)카르바메이트(0.240g, 0.48mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-(2-아미노에틸)-3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레아염산염(0.210g, 100%)을 얻었다.
- [3375] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 396.31.
- [3376] (공정 3)
- [3377] 공정 2에서 얻어진 1-(2-아미노에틸)-3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아

미노)페닐)우레아 염산염(0.210g, 0.49mmol) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.167g, 0.49mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8n(0.066g, 19%)을 얻었다.

[3378] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 722.67. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.77-0.89(m, 1H), 0.92-1.19(m, 15H), 1.39 (q, J=12.50 Hz, 2H), 1.74(d, J=12.50Hz, 3H), 1.90-2.28(m, 5H), 2.51-2.65(m, 5H), 3.09 (brs,4H), 3.46(dd, J=11.62, 3.29Hz, 1H), 4.02-4.12(m, 1H), 4.56-4.78(m, 2H), 5.68(d, J=7.67Hz, 1H), 5.91(brs, 1H), 6.55(d, J=8.77 Hz, 2H), 7.08(d, J=8.77Hz, 2H), 7.12-7.31(m, 7H), 7.45-7.53(m, 1H), 7.75 (brs, 1H), 8.02(s, 1H).

[3379] [실시예 8o]

[3380] (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)시클로헥산-1-카르복사미드(화합물 8o)

[3381] 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(25.0mg, 0.073mmol) 및 실시예 6q의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(4-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(29.3mg, 0.073mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 8o(41.2mg, 78%)를 얻었다.

[3382] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 730; ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.04-1.34(m, 18H), 1.86-2.17(m, 5H), 2.19-2.43(m, 2H), 2.45-2.75(m, 5H), 3.54(dd, J=12.4, 4.4Hz, 1H), 3.66-3.79(m, 2H), 3.86-3.96(m, 1H), 4.11-4.33(m, 3H), 4.77-5.20(m, 2H), 6.08-6.24(m, 1H), 6.65(d, J=8.8Hz, 2H), 7.04-7.31(m, 10H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.73(s, 1H).

[3383] [실시예 8p]

[3384] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(((1R,4R)-4-((1R,4R)-5-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)시클로헥실)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 8p)

[3385] 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(25.0mg, 0.073mmol) 및 실시예 1k의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(4-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르보닐)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(30.4mg, 0.073mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 8p(27.2mg, 50%)를 얻었다.

[3386] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 745; ¹H NMR(CDCl₃, δ) 0.84-1.36(m, 18H), 1.72-2.43(m, 10H), 2.45-2.82(m, 5H), 3.37-3.88(m, 5H), 4.08-4.29(m, 2H), 4.75-5.10(m, 3H), 6.52-6.67(m, 2H), 7.04-7.34(m, 7H), 7.37-7.51(m, 3H).

[3387] [실시예 8q]

[3388] 1-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르보닐)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페리딘-4-카르복사미드(화합물 8q)

[3389] (공정 1)

[3390] 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.150g, 0.48mmol) 및 1-(tert-부톡시카르보닐)-피페리딘-4-카르복실산(0.111g, 0.48mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸 4-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트(0.180g, 71%)를 얻었다.

[3391] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 521.41.

[3392] (공정 2)

- [3393] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸4-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트(0.180g, 0.35mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페리딘-4-카르복사미드 염산염의 조생성물(0.160g)을 얻었다.
- [3394] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 421.32.
- [3395] (공정 3)
- [3396] 공정 2에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페리딘-4-카르복사미드 염산염의 조생성물(0.160g) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.121g, 0.35mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8q(0.071g, 27%)를 얻었다.
- [3397] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 747.54. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.74-0.89(m, 1H), 0.92-1.06(m, 12H), 1.08-1.29(m, 3H), 1.32-1.84(m, 9H), 1.89-2.03(m, 2H), 2.07-2.29(m, 2H), 2.52-2.64(m, 7H), 2.98-3.10(m, 1H), 3.46(dd, J=11.51, 3.40Hz, 1H), 4.00(d, J=12.72Hz, 1H), 4.11-4.21(m, 1H), 4.38-4.47(m, 1H), 4.58-4.76(m, 2H), 5.84(d, J=7.89Hz, 1H), 6.58(d, J=8.99Hz, 2H), 7.16(d, J=3.73Hz, 2H), 7.19-7.32(m, 7H), 7.47-7.54(m, 1H), 9.51(s, 1H).
- [3398] [실시예 8r]
- [3399] 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)-N-((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아제티딘-3-카르복사미드 (화합물 8r)
- [3400] (공정 1)
- [3401] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.4g, 1.18mmol) 및 메틸아제티딘-3-카르복실레이트 염산염(0.268g, 1.77mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 메틸1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)아제티딘-3-카르복실레이트(0.360g, 70%)를 얻었다.
- [3402] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 436.45.
- [3403] (공정 2)
- [3404] 공정 1에서 얻어진 메틸1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)아제티딘-3-카르복실레이트(0.360g, 0.83mmol)을 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)아제티딘-3-카르복실산(0.330g, 95%)을 얻었다.
- [3405] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 422.49.
- [3406] (공정 3)
- [3407] 공정 2에서 얻어진 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)아제티딘-3-카르복실산(0.1g, 0.24mmol) 및 참고예 9에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.090g, 0.24mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 8r(0.033g, 19%)을 얻었다.
- [3408] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 719.57. ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.75-0.86(m, 1H), 0.94-1.06(m, 12H), 1.11-1.26(m, 5H), 1.80-1.91(m, 4H), 2.10-2.26(m, 2H), 2.51-2.63(m, 5H), 3.34-3.36(m, 1H), 3.52-3.54(m, 2H), 4.22-4.28(m, 5H), 4.63-4.65(m, 1H), 4.73-4.75(m, 1H), 6.63-6.66(m, 3H), 7.10(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16-7.32(m, 6H), 7.43(d, J=8.77Hz, 2H), 7.48(bris, 1H), 7.84-7.86(m, 1H).
- [3409] [실시예 9a]

- [3410] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(N-((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)술포모일)에틸)벤즈아미드(화합물 9a)
- [3411] (공정 1)
- [3412] 참고예 10의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-(((1R,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.2g, 0.51mmol)을 디클로로메탄(5mL)에 용해하고, 트리에틸아민(0.29mL, 2.07mmol)을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 벤질(2-(클로로술포닐)에틸)카르바메이트(0.143g, 0.51mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴/0.1% 포름산 수용액=45/55)로 정제함으로써, 벤질(2-(N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)술포모일)에틸)카르바메이트(0.150g, 52%)를 얻었다.
- [3413] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 557.29.
- [3414] (공정 2)
- [3415] 공정 1에서 얻어진 벤질(2-(N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)술포모일)에틸)카르바메이트(0.150g, 0.27mmol)를 THF(5mL)에 용해하고, 팔라듐탄소(0.2g, 10wt%)를 첨가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 36시간 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 2-아미노-N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)에탄-1-술포아미드(0.090g, 80%)를 얻었다.
- [3416] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 423.37.
- [3417] (공정 3)
- [3418] 공정 2에서 얻어진 2-아미노-N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)에탄-1-술포아미드(0.090g, 0.21mmol) 및 참고예 1에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.072g, 0.21mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 9a(0.045g, 28%)를 얻었다.
- [3419] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 743.47. ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.77-0.85(m, 1H), 0.93 -1.06(m, 12H), 1.09-1.32(m, 6H), 1.74(brs, 1H), 1.90-1.97(m, 4H), 2.10-2.16(m, 1H), 2.22-2.27(m, 1H), 2.52-2.64(m, 4H), 3.06-3.11(m, 1H), 3.19-3.22(m, 2H), 3.42 (dd, J=11.74,3.42Hz, 1H), 3.54-3.59(m, 2H), 4.25-4.31(m, 1H), 4.60-4.76(m, 2H), 6.60(d, J=7.83Hz, 1H), 6.66(d, J=8.80Hz, 2H), 7.08(d, J=7.6Hz, 1H), 7.13-7.32(m, 7H), 7.46-7.48(m, 1H), 7.61(d, J=8.80Hz, 2H), 8.15-8.18(m, 1H).
- [3420] [실시예 9b]
- [3421] N-((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)-2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드(화합물 9b)
- [3422] (공정 1)
- [3423] 실시예 6n의 공정 1에서 얻어진 에틸2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트레이트(0.250g, 0.56mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트산(0.140g, 60%)을 얻었다.
- [3424] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 419.29.

- [3425] (공정 2)
- [3426] 공정 1에서 얻어진 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트산(0.150g, 0.36mmol) 및 참고예 10의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.113g, 0.36mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 9b(0.031g, 12%)를 얻었다.
- [3427] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 716.51. ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.85-1.05(m, 13H), 1.11-1.24(m, 5H), 1.84-2.33(m, 7H), 2.54-2.67(m, 4H), 3.35-3.52(m, 2H), 4.14-4.19(m, 1H), 4.66-4.75(m, 4H), 6.03(d, J=7.67Hz, 1H), 6.65(d, J=8.33Hz, 2H), 7.17-7.30(m, 9H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.87(s, 1H), 8.02(brs, 1H).
- [3428] [실시예 9c]
- [3429] N-(((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)-2-(3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레이도)아세트아미드(화합물 9c)
- [3430] 실시예 14h의 공정 2에서 얻어진 ((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)글리신(0.070g, 0.17mmol) 및 참고예 10의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.066g, 0.17mmol)을 사용하여, 실시예 14f의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 9c(0.021g, 17%)를 얻었다.
- [3431] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 708.5. ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.76-0.89(m, 1H), 0.94-1.04(m, 12H), 1.09-1.23(m, 6H), 1.72-1.83(m, 2H), 1.91 -2.00(m, 2H), 2.07-2.26(m, 2H), 2.54-2.58(m, 4H), 2.85-3.05(m, 1H), 3.44-3.52(m, 2H), 3.65(d, J=5.38Hz, 2H), 4.01-4.07(m, 1H), 4.59-4.79(m, 2H), 5.68(d, J=8.0Hz, 1H), 6.07(t, J=5.26Hz, 1H), 6.55(d, J=8.8Hz, 2H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 7.16-7.29(m, 7H), 7.48-7.50(m, 1H), 7.75(d, J=7.83Hz, 1H), 8.27(s, 1H).
- [3432] [실시예 9d]
- [3433] (1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-(((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)시클로헥산-1-카르복사미드(화합물 9d)
- [3434] (공정 1)
- [3435] 시판 중인 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-인산(0.129g, 0.65mmol) 및 참고예 11에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.250g, 0.65mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.100g, 31%)를 얻었다.
- [3436] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 497.
- [3437] (공정 2)
- [3438] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.100g, 0.20mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-아미노-N-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염(0.095g, 93%)을 얻었다.
- [3439] ESIMS, (M-TFA+H)⁺, m/z: 397.
- [3440] (공정 3)

- [3441] 공정 2에서 얻어진 4-아미노-N-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염(0.089g, 0.17mmol) 및 참고예 11의 공정 2에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.05g, 0.14mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 9d(0.030g, 28%)를 얻었다.
- [3442] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 723; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.74-0.87(m, 2H), 0.88-1.02(m, 12H), 1.03-1.27(m, 6H), 1.30-1.44(m, 2H), 1.69-1.81(m, 6H), 1.86-2.18(m, 8H), 2.52-2.62(m, 4H), 3.39-3.58(m, 3H), 3.98(t, J=5.2Hz, 2H), 4.56-4.69(m, 2H), 7.19-7.28(m, 6H), 7.46-7.49(m, 2H), 8.27(t, J=5.48Hz, 1H), 8.51(t, J=8.0Hz, 1H).
- [3443] [실시예 9h]
- [3444] 1-(1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르보닐)아제티딘-3-일)-3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레아(화합물 9h)
- [3445] (공정 1)
- [3446] 참고예 11에서 얻어진 (1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르복실산(0.25g, 0.73mmol) 및 tert-부틸아제티딘-3-일카르바메이트(0.149g, 0.87mmol)를 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸(1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르보닐)아제티딘-3-일)카르바메이트(0.2g, 55%)를 얻었다.
- [3447] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 499.38.
- [3448] (공정 2)
- [3449] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-카르보닐)아제티딘-3-일)카르바메이트(0.2g, 0.40mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-(3-아미노아제티딘-1-카르보닐)시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 트리플루오로아세트산염(0.18g, 88%)을 얻었다.
- [3450] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 399.37.
- [3451] (공정 3)
- [3452] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-(3-아미노아제티딘-1-카르보닐)시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 트리플루오로아세트산염(0.08g, 0.16mmol)을 DMF(5mL)에 용해하고, CDI(0.038g, 0.23mmol), DMAP(0.047g, 0.39mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.13mL, 0.78mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.048g, 0.16mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙수를 첨가하고, 발생한 고체를 여과 추출하고, 감압 건조했다. 얻어진 고체를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트오니트릴=90/10 내지 10/90)로 정제함으로써 화합물 9h(0.054g, 47%)를 얻었다.
- [3453] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 734.43. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97-1.04(m, 13H), 1.10-1.17(m, 2H), 1.40-1.45(m, 4H), 1.75-1.84(m, 2H), 2.10-2.25(m, 5H), 2.54-2.62(m, 3H), 2.91(brs, 1H), 3.65-3.68(m, 1H), 3.98-4.08(m, 3H), 4.40-4.440(m, 3H), 4.70-4.73(m, 2H), 5.75(d, J=7.63Hz, 1H), 6.52-6.61(m, 3H), 7.08(d, J=8.54Hz, 2H), 7.15-7.17(m, 2H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.39-7.41(m, 4H), 8.09(s, 1H), 9.03(brs, 1H).
- [3454] [실시예 10a]
- [3455] N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드(화합물 10a)

- [3456] 실시예 10e의 공정 1에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.080g) 및 참고예 13에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.067g, 0.17mmol)을 사용하여, 실시예 14h의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 10a(0.0185g, 8%)를 얻었다.
- [3457] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 720. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.79-0.89(m, 1H), 0.94-1.04(m, 12H), 1.13-1.24(m, 4H), 1.85-1.87(m, 3H), 2.07-2.28(m, 2H), 2.54-2.62(m, 3H), 2.77-2.84(m, 3H), 3.39-3.50(m, 2H), 3.66(d, J=9.90Hz, 2H), 3.98-4.00(m, 4H), 4.08-4.17(m, 1H), 4.59-4.77(m, 2H), 5.91(d, J=7.93Hz, 1H), 6.60(d, J=8.85Hz, 2H), 7.14-7.32(m, 9H), 7.47-7.52(m, 1H), 9.64(s, 1H).
- [3458] [실시예 10b]
- [3459] 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-1-카르복사미드(화합물 10b)
- [3460] (공정 1)
- [3461] 참고예 12의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(1.0g, 2.68mmol)을 메탄올(5mL)에 용해하고, 암모니아 수용액(7mol/L 메탄올 용액, 5mL)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄 수용액=18/82)로 정제하고, 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.55g, 68%)을 얻었다.
- [3462] (공정 2)
- [3463] 공정 1에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.2g, 0.66mmol) 및 프로프-2-인-1-아민(0.036g, 0.66mmol)을 THF(10mL)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(1.15mL, 6.64mmol) 및 DMAP(0.096g, 0.79mmol)를 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 0℃에서 트리포스겐(0.098g, 0.33mmol)을 첨가하고, 50℃에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴/0.1% 포름산 수용액=40/60)로 정제함으로써, 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)피페리딘-1-카르복사미드(0.12g, 47%)를 얻었다.
- [3464] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 383.35.
- [3465] (공정 3)
- [3466] 공정 2에서 얻어진 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)피페리딘-1-카르복사미드(0.1g, 0.26mmol) 및 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아지드페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(0.087g)을 사용하여, 실시예 5j의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10b(0.058g, 31%)를 얻었다.
- [3467] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 718.60. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.82-0.84(m, 1H), 0.93-1.06(m, 12H), 1.17-1.23(m, 3H), 1.83-1.85(m, 3H), 2.07-2.29(m, 2H), 2.52-2.66(m, 4H), 2.78(t, J=12.04Hz, 3H), 3.44-3.50(m, 1H), 3.88-3.91(m, 2H), 4.26-4.32(m, 3H), 4.59-4.80(m, 2H), 6.49(d, J=7.63Hz, 1H), 6.78(d, J=9.06Hz, 2H), 6.99(t, J=5.60Hz, 1H), 7.14-7.33(m, 7H), 7.48-7.55(m, 3H), 8.25(s, 1H).
- [3468] [실시예 10c]
- [3469] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-인-1-일)벤즈아미드(화합물 10c)

- [3470] (공정 1)
- [3471] 참고예 13의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.200g, 0.53mmol) 및 시판 중인 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-인산(0.106g, 0.53mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트의 조생성물(0.250g)을 얻었다.
- [3472] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 483.
- [3473] (공정 2)
- [3474] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.170g, 0.35mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-아미노-1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.170g)을 얻었다.
- [3475] ESIMS, (M-TFA+H)⁺, m/z: 383.
- [3476] (공정 3)
- [3477] 공정 2에서 얻어진 4-아미노-1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.100g) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.068g, 0.20mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10c(0.047g, 33%)를 얻었다.
- [3478] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 703; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.79-0.91(m, 1H), 0.93-1.06(m, 12H), 1.20-1.25(m, 3H), 1.83-1.98(m, 3H), 2.06-2.17(m, 1H), 2.19-2.28(m, 1H), 2.54-2.69(m, 4H), 2.82-2.95(m, 2H), 3.18-3.27(m, 1H), 3.42-3.50(m, 1H), 4.04-4.14(m, 2H), 4.17-4.21(m, 2H), 4.21-4.33(m, 1H), 4.58-4.67(m, 1H), 4.69-4.79(m, 1H), 6.64-6.68(m, 3H), 7.09(d, J=7.87Hz, 1H), 7.13-7.36(m, 6H), 7.45-7.53(m, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 3.2Hz, 2H), 8.56-8.62(m, 1H).
- [3479] [실시예 10d]
- [3480] 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)피페리딘-1-카르복사미드 (화합물 10d)
- [3481] (공정 1)
- [3482] 실시예 6q의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)카르바메이트(0.180g, 0.36mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.160g, 94%)을 얻었다.
- [3483] (공정 2)
- [3484] 공정 1에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.290g, 0.66mmol) 및 참고예 12의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.332g, 0.86mmol)을 사용하여, 실시예 14h의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 10d(0.023g, 5%)를 얻었다.
- [3485] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 731.63. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.93-1.08(m, 13H), 1.11-1.32(m, 5H), 1.79-1.94(m, 2H), 2.04-2.15(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.53-2.67(m, 4H), 2.70-2.80(m, 2H), 2.92-3.02(m, 1H), 3.36-3.44(m, 2H), 3.88(d, J=12.96Hz, 2H), 4.08-4.20(m, 3H), 4.59-4.79(m, 2H), 6.03(d, J=7.82Hz, 1H), 6.62-6.67(m,

3H), 7.16-7.41(m, 9H), 7.47(d, J=6.11Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.87(s, 1H).

[3486] [실시예 10e]

[3487] N-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피페리딘-1-카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드 (화합물 10e)

[3488] (공정 1)

[3489] 실시예 6d의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트(0.290g, 0.66mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.250g)을 얻었다.

[3490] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 393.36.

[3491] (공정 2)

[3492] 공정 1에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.250g) 및 참고예 12의 공정 2에서 얻어진 1-(((2S*,4R*)-2-메틸-4-(피페리딘-4-일)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.248g, 0.64mmol)을 사용하여, 실시예 14h의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 10e(0.011g, 3%)를 얻었다.

[3493] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 720.47. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.78-0.88(m, 1H), 0.92-1.08(m, 12H), 1.12-1.27(m, 3H), 1.79-2.04(m, 3H), 2.09-2.38(m, 2H), 2.52-2.62(m, 4H), 2.80(t, J=11.6Hz, 3H), 3.38-3.52(m, 2H), 3.68(d, J=10.4Hz, 2H), 3.96-4.04(m, 4H), 4.09-4.15(m, 1H), 4.59-4.68(m, 2H), 5.91(d, J=8.0Hz, 1H), 6.59(d, J=9.2Hz, 2H), 7.15-7.19(m, 2H), 7.23-7.32(m, 7H), 7.50(brs, 1H), 9.64(s, 1H).

[3494] [실시예 10f]

[3495] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-(((1R,3R)-3-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로부틸)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)벤즈아미드(화합물 10f)

[3496] (공정 1)

[3497] 참고예 14의 공정 2에서 얻어진 1-(((2S*,4R*)-4-(((1R,3R)-3-아미노시클로부틸)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.2g, 0.56mmol) 및 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-인산(0.110g, 0.56mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-(((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로부틸)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트의 조생성물(0.097g)을 얻었다.

[3498] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 469.40.

[3499] (공정 2)

[3500] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-(((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로부틸)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트의 조생성물(0.090g)을 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-아미노-N-((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로부틸)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.070g)을 얻었다.

[3501] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 369.35.

[3502] (공정 3)

[3503] 공정 2에서 얻어진 4-아미노-N-((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-

일)아미노)시클로부틸)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.070g) 및 참고예 1에서 얻어진 4-
{[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.049g, 0.14mmol)을 사용하
여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10f(0.021g, 3공정 토탈 수율 21%)를 얻었다.

[3504] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 689.45. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.75-0.85(m, 1H), 0.90-1.09(m, 12H), 1.22(td, $J=12.28$,
8.55Hz, 2H), 2.03-2.31(m, 7H), 2.54-2.69(m, 4H), 3.44-3.57(m, 1H), 4.14-4.33(m, 4H), 4.52-4.79(m, 2H),
6.62-6.68(m, 3H), 7.09(d, $J=7.67$ Hz, 1H), 7.14-7.32(m, 6H), 7.45(brs, 1H), 7.65(d, $J=8.77$ Hz, 2H),
8.54(t, $J=5.48$ Hz, 1H), 8.88(d, $J=6.4$ Hz, 1H).

[3505] [실시예 10g]

[3506] 1-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)벤조일)-N-(4-
(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드(화합물
10g)

[3507] (공정 1)

[3508] 참고예 15의 공정 2에서 얻어진 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미
노)메틸)벤조산(0.25g, 0.71mmol) 및 메틸아제티딘-3-카르복실레이트 염산염(0.107g, 0.71mmol)을 사용하여,
실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 메틸 1-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀
린-4-일)아미노)메틸)벤조일)아제티딘-3-카르복실레이트의 조생성물(0.30g)을 얻었다.

[3509] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 450.40.

[3510] (공정 2)

[3511] 공정 1에서 얻어진 메틸 1-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메
틸)벤조일)아제티딘-3-카르복실레이트의 조생성물(0.30g)을 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여,
1-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)벤조일)아제티딘-3-카
르복실산(0.12g, 2공정 토탈 수율 39%)을 얻었다.

[3512] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 436.40.

[3513] (공정 3)

[3514] 공정 2에서 얻어진 1-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)벤조
일)아제티딘-3-카르복실산(0.1g, 0.23mmol)을 DMF(5mL)에 용해하고, DCC(0.071g, 0.34mmol) 및 DMAP(0.084g,
0.69mmol)를 첨가하고, 실온에서 15분간 교반했다. 반응 혼합물에 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미
노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.071g, 0.23mmol)을 첨가하고, 실온에서 16
시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙수를 첨가하고, 발생한 고체를 여과 취출하고, 감압 건조했다. 얻어진 고체
를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=55/45 내지 10/90)로 정제함으로써 화합물
10g(0.045g, 27%)를 얻었다.

[3515] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z : 727.45. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.86-0.89(m, 1H), 0.91(t, $J=7.39$ Hz, 3H), 0.98-1.04(m,
9H), 1.14-1.16(m, 1H), 2.06-2.15(m, 1H), 2.19-2.28(m, 1H), 2.47-2.49(m, 1H), 2.53-2.64(m, 3H), 2.65-
2.70(m, 1H), 3.34-3.37(m, 1H), 3.48-3.53(m, 1H), 3.94-3.97(m, 2H), 4.10-4.20(m, 3H), 4.37-4.46(m, 2H),
4.60-4.76(m, 2H), 5.92(d, $J=7.87$ Hz, 1H), 6.60(d, $J=9.06$ Hz, 2H), 7.14-7.16(m, 2H), 7.23-7.33(m, 7H),
7.51-7.63(m, 5H), 9.72(s, 1H).

[3516] [실시예 10h]

[3517] 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-메
틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)벤즈아미드(화
합물 10h)

- [3518] (공정 1)
- [3519] 참고예 15의 공정 2에서 얻어진 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)벤조산(0.25g, 0.71mmol) 및 프로프-2-인-1-아민(0.04mL, 0.71mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드(0.18g, 65%)를 얻었다.
- [3520] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 390.37.
- [3521] (공정 2)
- [3522] 공정 1에서 얻어진 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드(0.174g, 0.45mmol) 및 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아지드페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(0.15g)을 사용하여, 실시예 5j의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10h(0.065g, 20%)를 얻었다.
- [3523] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 725.55. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.89-0.93(m, 4H), 0.99-1.06(m, 9H), 1.20-1.22(m, 1H), 2.09-2.11(m, 1H), 2.23-2.25(m, 1H), 2.47-2.48(m, 1H), 2.56-2.69(m, 4H), 3.33-3.37(m, 1H), 3.90-4.03(m, 2H), 4.21-4.26(m, 1H), 4.56-4.61(m, 3H), 4.74-4.76(m, 1H), 6.49(d, J=7.87Hz, 1H), 6.78(d, J=9.06Hz, 2H), 7.14-7.32(m, 7H), 7.50-7.58(m, 5H), 7.86(d, J=8.34Hz, 2H), 8.40(s, 1H), 8.98(t, J=5.60Hz, 1H).
- [3524] [실시예 10j]
- [3525] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(((1-(6-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 10j)
- [3526] (공정 1)
- [3527] 참고예 8에서 얻어진 tert-부틸(4-포르밀페닐)((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)카르바메이트(0.150g, 0.35mmol) 및 프로프-2-인-1-아민(0.039g, 0.71mmol)을 사용하여, 실시예 7b의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((프로프-2-인-1-일아미노)메틸)페닐)카르바메이트의 조생성물(0.160g)을 얻었다.
- [3528] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 462.
- [3529] (공정 2)
- [3530] 참고예 16의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-((5-아미노피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.150g, 0.48mmol)을 사용하여, 실시예 3a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S*,4R*)-4-((5-아지드피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.110g, 68%)을 얻었다.
- [3531] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 337.
- [3532] (공정 3)
- [3533] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((프로프-2-인-1-일아미노)메틸)페닐)카르바메이트의 조생성물(0.137g) 및 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-((5-아지드피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.100g, 0.30mmol)을 사용하여, 실시예 3a의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-(((1-(6-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)메틸)페닐)카르바메이트(0.1g, 42%)를 얻었다.
- [3534] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 798.

- [3535] (공정 4)
- [3536] 공정 3에서 얻어진 tert-부틸((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((((1-(6-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아미노)페닐)카르바메이트(0.1g, 0.12mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 10j(0.026g, 30%)를 얻었다.
- [3537] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 698; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.93-1.08(m, 12H), 1.09-1.31(m, 2H), 2.14-2.28(m, 2H), 2.53-2.70(m, 4H), 3.60(s, 2H), 3.77(s, 2H), 4.01-4.12(m, 1H), 4.72-4.76(m, 3H), 5.94(d, J=7.87Hz, 1H), 6.59(d, J=8.58Hz, 2H), 6.81(d, J=9.06Hz, 1H), 7.08(d, J=8.34Hz, 2H), 7.14-7.34(m, 8H), 7.42(d, J=8.34 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.94, 2.74Hz, 1H), 8.36-8.41(m, 2H).
- [3538] [실시예 10k]
- [3539] N¹-(4-((((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-N⁵-(6-((((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)글루타르아미드(화합물 10k)
- [3540] 참고예 17에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((5-아미노피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(50mg, 0.161mmol)과 실시예 6k의 공정 2에서 얻어진 5-((4-((((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄산(80mg, 0.193mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10k의 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물을 역상 HPLC(0.05% 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=6/4 내지 5/5)로 정제함으로써 화합물 10k(48mg, 41%)를 얻었다.
- [3541] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 716. ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.11-1.18(m, 12H), 1.19-1.32(m, 2H), 2.08-2.17(m, 2H), 2.29-2.42(m, 2H), 2.46-2.60(m, 4H), 2.61-2.71(m, 2H), 3.50(d, J=5.4Hz, 2H), 3.81(d, J=7.2Hz, 1H), 4.11-4.19(m, 1H), 4.54-4.65(m, 2H), 4.87-4.98(m, 2H), 6.43(d, J=9.1Hz, 1H), 6.60(d, J=9.1Hz, 2H), 7.12-7.21(m, 4H), 7.25-7.33(m, 6H), 7.45(s, 1H), 7.79-7.83(m, 2H), 8.13(d, J=2.3Hz, 1H).
- [3542] [실시예 10l]
- [3543] N¹-(4-((((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-N⁵-(5-((((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-2-일)글루타르아미드(화합물 10l)
- [3544] (공정 1)
- [3545] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(47.8mg, 0.219mmol) 및 5-플루오로-2-니트로피리딘(62.2mg, 0.438mmol)을 사용하여, 참고예 16의 공정 1과 마찬가지로 하여, 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-((6-니트로피리딘-3-일)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(71.8mg, 96%)을 얻었다.
- [3546] ESIMS, (M-H)⁻, m/z: 339.
- [3547] (공정 2)
- [3548] 공정 1에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-((6-니트로피리딘-3-일)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(71.8mg, 0.211mmol)을 사용하여, 참고예 16의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-((2S*,4R*)-4-((6-아미노피리딘-3-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(52.8mg, 81%)을 얻었다.
- [3549] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 311.
- [3550] (공정 3)
- [3551] 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-((6-아미노피리딘-3-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(32.4mg, 0.104mmol) 및 실시예 6k의 공정 2에서 얻어진 5-((4-((((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄산(44.0mg, 0.104mmol)을 사용하여, 실시예

1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10l(4.1mg, 5%)을 얻었다.

[3552] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 716; ¹H NMR(CDC1₃, δ) 1.02-1.08(m, 14H), 2.13(t, J=6.8Hz, 2H), 2.26-2.73(m, 10H), 3.71-3.88(m, 2H), 4.07-4.19(m, 2H), 4.81-5.04(m, 2H), 6.59(d, J=8.8Hz, 2H), 6.99(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.07-7.36(m, 10H), 7.55(s, 1H), 7.73(d, J=2.8Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.23(brs, 1H).

[3553] [실시에 10m]

[3554] 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)-N-(6-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-카르복사미드(화합물 10m)

[3555] (공정 1)

[3556] 참고예 1에서 얻어진 4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤조산(0.1g, 0.29mmol) 및 메틸피페리딘-4-카르복실레이트(0.042g, 0.29mmol)를 사용하여, 실시에 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 메틸1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)피페리딘-4-카르복실레이트의 조생성물(0.130g)을 얻었다.

[3557] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 464.33.

[3558] (공정 2)

[3559] 공정 1에서 얻어진 메틸1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)피페리딘-4-카르복실레이트의 조생성물(0.130g)을 사용하여, 실시에 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)피페리딘-4-카르복실산의 조생성물(0.080g)을 얻었다.

[3560] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 450.29.

[3561] (공정 3)

[3562] 공정 2에서 얻어진 1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조일)피페리딘-4-카르복실산의 조생성물(0.080g) 및 참고예 16의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-((5-아미노피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.055g, 0.18mmol)을 사용하여, 실시에 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10m(0.034g, 26%)을 얻었다.

[3563] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 742.60; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.06(s, 12H), 1.17-1.22(m, 2H), 1.51-1.61(m, 2H), 1.80(d, J=11.6Hz, 2H), 2.14-2.31(m, 2H), 2.52-2.62(m, 5H), 2.88-2.99(m, 2H), 4.05-4.25(m, 3H), 4.69-4.75(m, 3H), 6.49(d, J=7.6Hz, 1H), 6.59-6.67(m, 3H), 6.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.13-7.30(m, 10H), 7.67 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 9.65(s, 1H).

[3564] [실시에 10n]

[3565] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-((6-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)벤즈아미드(화합물 10n)

[3566] (공정 1)

[3567] 참고예 16의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-((5-아미노피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.18g, 0.58mmol) 및 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-인산(0.08g, 0.40mmol)을 사용하여, 실시에 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-((6-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.165g, 58%)를 얻었다.

[3568] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 492.20.

- [3569] (공정 2)
- [3570] 공정 1에서 얻어진
tert-부틸(4-((6-(((2S*,4R*))2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.15g, 0.30mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-아미노-N-(6-(((2S*,4R*))2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.15g)을 얻었다.
- [3571] ESIMS, (M-H)⁻, m/z: 390.17.
- [3572] (공정 3)
- [3573] 공정 2에서 얻어진 4-아미노-N-(6-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.15g) 및 참고예 1에서 얻어진 4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노]벤조산(0.07g, 0.20mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10n(0.05g, 2공정 토탈 수율 23%)을 얻었다.
- [3574] ESI-MS m/z: 712.43 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.06(m, 12H), 1.16-1.26(m, 2H), 2.15-2.30(m, 2H), 2.52-2.65(m, 4H), 4.23-4.32(m, 3H), 4.69-4.75(m, 3H), 6.63-6.69(m, 4H), 7.09-7.20(m, 5H), 7.24-7.32(m, 4H), 7.67(d, J=8.77Hz, 3H), 8.12(d, J=2.41Hz, 1H), 8.60(t, J=5.48Hz, 1H), 10.47(brs, 1H).
- [3575] [실시예 10o]
- [3576] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(3-((6-(((2S*,4R*))2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)피리딘-3-일)아미노)-3-옥소프로필)벤즈아미드(화합물 10o)
- [3577] 실시예 2f의 공정 2에서 얻어진 3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로판산의 조생성물(19mg) 및 참고예 16의 공정 2에서 얻어진 1-(2S*,4R*)-(4-((5-아미노피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(16mg, 0.051mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10o(10mg, 31%)를 얻었다.
- [3578] ESI-MS m/z: 702 (M+H)⁺: ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.10-1.21(m, 12H), 1.23-1.34(m, 2H), 2.28-2.45(m, 2H), 2.48-2.75(m, 6H), 3.71-3.84(m, 2H), 4.16-4.29(m, 2H), 4.54-4.68(m, 2H), 4.85-5.07(m, 2H), 6.37-6.46(m, 1H), 6.55-6.65(m, 2H), 6.86-6.99(m, 1H), 7.11-7.23(m, 5H), 7.23-7.34(m, 3H), 7.59-7.72(m, 2H), 7.72-7.86(m, 1H), 8.14-8.19(m, 1H), 8.22-8.32(m, 1H).
- [3579] [실시예 10p]
- [3580] 1-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르보닐)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드(화합물 10p)
- [3581] (공정 1)
- [3582] 실시예 6의 공정 1에서 얻어진 tert-부틸3-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트(80mg, 0.16mmol)를 아세트산에틸(0.8mL)에 용해하고, 4mol/L 염산(0.61mL, 2.4mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축함으로써, N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드의 조생성물(55mg)을 얻었다.
- [3583] ESI-MS m/z: 393 (M+H)⁺
- [3584] (공정 2)

- [3585] 공정 1에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드의 조생성물(51mg)을 디클로로메탄(1.3mL)에 용해하고, 트리포스겐(19mg, 0.064mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.067mL, 0.39mmol)을 첨가하고, 0℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 참고예 18의 공정 2에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-2-메틸-4-((피페리딘-4-일메틸)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.05g, 0.129mmol)을 첨가하고, 추가로 0℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 3회 추출했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=19/1)로 정제함으로써 화합물 10p(38mg, 2공정 수율 50%)를 얻었다.
- [3586] ESI-MS m/z: 734 (M+H)⁺: ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.00-1.19(m, 12H), 1.19-1.37(m, 2H), 1.74-2.07(m, 3H), 2.21-2.43(m, 4H), 2.43-2.90(m, 10H), 3.29-3.45(m, 2H), 3.76-4.01(m, 3H), 4.10-4.33(m, 4H), 4.70-5.03(m, 2H), 6.57-6.68(m, 2H), 6.94-6.98(m, 1H), 7.08-7.31(m, 6H), 7.31-7.38(m, 2H), 7.41-7.48(m, 1H), 7.48-7.52(m, 1H).
- [3587] [실시에 10q]
- [3588] N,N'-(프로판-1,3-디일)비스(4-(((2S,4R)-6-플루오로-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)(화합물 10q)
- [3589] 참고예 19의 공정 5에서 얻어진 4-((6-플루오로-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.1g, 0.28mmol) 및 시판 중인 프로판-1,3-디아민(0.0104g, 0.14mmol)을 사용하여, 실시에 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10q(0.065g, 41%)를 얻었다.
- [3590] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 751; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.99-1.05(m, 12H), 1.16-1.24(m, 2H), 1.70(quin, J=6.74Hz, 2H), 2.21-2.27(m, 2H), 2.54-2.64(m, 4H), 3.24-3.27(m, 4H), 4.27-4.33(m, 2H), 4.73-4.74(m, 2H), 6.56(d, J=7.89Hz, 2H), 6.69(d, J=8.77Hz, 4H), 6.83(dd, J=9.10, 2.74Hz, 2H), 7.07-7.13(m, 2H), 7.38(dd, J=8.55, 5.04Hz, 2H), 7.66(d, J=8.55Hz, 4H), 8.10(t, J=5.8Hz, 2H).
- [3591] [실시에 10r]
- [3592] N,N'-(에탄-1,2-디일)비스(4-(((2S,4R)-6-플루오로-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)(화합물 10r)
- [3593] 참고예 19의 공정 5에서 얻어진 4-((6-플루오로-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.1g, 0.28mmol) 및 시판 중인 에탄-1,2-디아민(0.0084g, 0.14mmol)을 사용하여, 실시에 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 10r(0.062g, 40%)를 얻었다.
- [3594] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 737: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.99-1.05(m, 12H), 1.15-1.24(m, 2H), 2.20-2.26(m, 2H), 2.54-2.64(m, 4H), 3.36-3.37(m, 4H), 4.27-4.33(m, 2H), 4.73-4.74(m, 2H), 6.56(d, J=7.67Hz, 2H), 6.68(d, J=8.77Hz, 4H), 6.82(dd, J=9.10, 2.74Hz, 2H), 7.10(td, J=8.60, 2.96Hz, 2H), 7.38(dd, J=8.77, 5.04Hz, 2H), 7.65(d, J=8.77Hz, 4H), 8.20(brs, 2H).
- [3595] [실시에 10s]
- [3596] N¹-(4-(((2S*,4R*)-7-(3-아미노프로필)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-N⁵-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)글루타르아미드(화합물 10s)
- [3597] 실시에 10t의 공정 2에서 얻어진 N¹-(4-(((2S*,4R*)-7-((E)-3-아미노프로프-1-엔-1-일)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-N⁵-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)글루타르아미드(0.150g, 0.19mmol)를 사용하여, 실시에 1b의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 10s(0.054g, 37%)를 얻었다.
- [3598] ESI-MS m/z: 772.62 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.04(m, 12H), 1.09-1.19(m, 2H), 1.63(dq, J=14.63, 7.25Hz, 2H), 1.84-1.89(m, 2H), 2.21-2.29(m, 6H), 2.53-2.60(m, 8H), 2.89-2.97(m, 1H), 4.05-4.14(m, 2H),

4.68-4.73(m, 2H), 5.81(dd, J=17.98, 7.89Hz, 2H), 6.58(dd, J=8.77, 4.17Hz, 4H), 6.97-7.17(m, 5H), 7.23-7.31(m, 6H), 9.51(s, 2H).

[3599] [실시예 10t]

[3600] N^1 -(4-(((2S*, 4R*)-7-((E)-3-아미노프로프-1-엔-1-일)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)- N^5 -(4-(((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)글루타르아미드(화합물 10t)

[3601] (공정 1)

[3602] 참고예 20의 공정 6에서 얻어진 tert-부틸((E)-3-((2S*, 4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)알릴)카르바메이트(0.131g, 0.28mmol) 및 실시예 6k의 공정 2에서 얻어진 5-((4-(((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄산(0.120g, 0.28mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸((E)-3-((2S*, 4R*)-2-메틸-4-((4-((5-((4-(((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄아미드)페닐)아미노)-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)알릴)카르바메이트(0.190g, 77%)를 얻었다.

[3603] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 870.90.

[3604] (공정 2)

[3605] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((E)-3-((2S*, 4R*)-2-메틸-4-((4-((5-((4-(((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄아미드)페닐)아미노)-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)알릴)카르바메이트(0.190g, 0.22mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 10t(0.036g, 21%)를 얻었다.

[3606] ESI-MS m/z: 770.64 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.06(m, 12H), 1.11-1.20(m, 2H), 1.83-1.89(m, 2H), 2.20-2.33(m, 6H), 2.53-2.67(m, 4H), 3.57-3.63(m, 2H), 4.09-4.15(m, 2H), 4.64-4.78(m, 2H), 6.27(dt, J=15.89, 6.52Hz, 2H), 6.59(d, J=7.89Hz, 4H), 6.70-6.74(m, 1H), 7.17(d, J=3.51Hz, 3H), 7.23-7.32(m, 7H), 7.39(s, 1H), 8.02(brs, 3H), 9.53(s, 2H).

[3607] [실시예 10u]

[3608] N^1 -(4-(((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)- N^5 -(4-(((2S*, 4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-7-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)글루타르아미드(화합물 10u)

[3609] (공정 1)

[3610] 참고예 21의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸4-((2S*, 4R*)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(0.121g, 0.25mmol) 및 실시예 6k의 공정 2에서 얻어진 5-((4-(((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄산(0.105g, 0.25mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸4-((2S*, 4R*)-2-메틸-4-((4-((5-((4-(((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄아미드)페닐)아미노)-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(0.080g, 36%)를 얻었다.

[3611] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 896.76.

[3612] (공정 2)

[3613] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸4-((2S*, 4R*)-2-메틸-4-((4-((5-((4-(((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄아미드)페닐)아미노)-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(0.08g, 0.09mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마

참가지로 하여 화합물 10u(0.036g, 21%)를 얻었다.

- [3614] ESI-MS m/z : 796.57 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.05(m, 12H), 1.10-1.19(m, 2H), 1.83-1.87(m, 2H), 2.22-2.29(m, 6H), 2.33-2.37(m, 1H), 2.51-2.62(m, 6H), 2.94(t, J=5.59Hz, 2H), 3.37(d, J=18.85Hz, 2H), 4.08-4.13(m, 2H), 4.68-4.78(m, 2H), 5.81-5.84(m, 2H), 6.20 (brs, 1H), 6.57-6.59(m, 4H), 7.10(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.16(d, J=3.51Hz, 2H), 7.21-7.31(m, 8H), 9.50(s, 2H).
- [3615] [실시예 12a]
- [3616] 1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)-N-((5-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)피페리딘-4-카르복사미드(화합물 12a)
- [3617] (공정 1)
- [3618] 실시예 3c의 공정 2에서 얻어진 tert-부틸{[5-(4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}메틸}카르바메이트(0.2g, 0.41mmol)를 아세트산에틸(3mL)에 용해하고, 염화수소/아세트산에틸 용액(4mol/L, 2mL, 8mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 발생한 고체를 여과 추출하고, 아세트산에틸로 세정함으로써, 1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 염산염(0.150g, 86%)를 얻었다.
- [3619] ESIMS, ($M+H$)⁺, m/z : 392.35.
- [3620] (공정 2)
- [3621] 공정 1에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 염산염(0.113g, 0.27mmol) 및 참고예 24에서 얻어진 1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)피페리딘-4-카르복실산(0.08g, 0.24mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 12a(0.021g, 12%)를 얻었다.
- [3622] ESI-MS, ($M+H$)⁺, m/z : 704.35. ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.01-1.06(m, 6H), 1.22-1.27(m, 1H), 1.62-1.71(m, 4H), 1.86-2.00(m, 2H), 2.18-2.28(m, 5H), 2.38(s, 3H), 2.57-2.64(m, 2H), 2.80-2.88(m, 2H), 3.35-3.46(m, 2H), 4.29-4.34(m, 1H), 4.50(d, J=5.80Hz, 2H), 4.72-4.75(m, 1H), 6.61-6.80(m, 5H), 6.88(d, J=7.63Hz, 1H), 7.10(d, J=7.63Hz, 1H), 7.18(td, J=7.48, 1.22Hz, 1H), 7.26-7.33(m, 2H), 7.67(d, J=8.85Hz, 2H), 8.56(brs, 1H), 9.53(brs, 1H).
- [3623] [실시예 12b]
- [3624] 1-(1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)피페리딘-4-카르보닐)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드(화합물 12b)
- [3625] 실시예 10e의 공정 1에서 얻어진 N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아제티딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.168g) 및 참고예 24의 공정 3에서 얻어진 1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)피페리딘-4-카르복실산(0.1g, 0.30mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 12b(0.046g, 21%)를 얻었다.
- [3626] ESI-MS, ($M+H$)⁺, m/z : 705.39. ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.04(m, 6H), 1.13-1.16(m, 1H), 1.52-1.58(m, 4H), 1.92-1.97(m, 2H), 2.20-2.26(m, 5H), 2.38(s, 3H), 2.56-2.62(m, 2H), 2.82-2.85(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.87(dd, J=9.54, 5.62Hz, 1H), 3.94-3.99(m, 1H), 4.08-4.15(m, 1H), 4.20-4.23(m, 1H), 4.29(t, J=8.07Hz, 1H), 4.72-4.73(m, 1H), 5.93(d, J=7.83Hz, 1H), 6.58-6.61(m, 3H), 6.68(s, 1H), 6.74(s, 1H), 7.15-7.16(m, 2H), 7.25-7.32(m, 4H), 9.51(brs, 1H), 9.71(s, 1H).
- [3627] [실시예 12c]
- [3628] N¹-(1-(3-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-5-히드록시벤질)피페리딘-4-일)-N⁵-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)글루타르아미드(화합물 12c)

- [3629] 참고예 25의 공정 2에서 얻어진 3-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-5-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)페놀 이염산염 (0.079g, 0.24mmol) 및 실시예 6k의 공정 2에서 얻어진 5-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄산(0.1g, 0.24mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 12c(0.036g, 21%)를 얻었다.
- [3630] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 707.41. ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.04(m, 6H), 1.13-1.15(m, 1H), 1.35-1.38(m, 2H), 1.69-1.78(m, 4H), 1.99(t, J=10.46Hz, 2H), 2.08(t, J=7.41Hz, 2H), 2.18-2.23(m, 6H), 2.38(s, 3H), 2.53-2.63(m, 2H), 2.73-2.80(m, 2H), 3.40(s, 2H), 3.49-3.58(m, 1H), 4.06-4.14(m, 1H), 4.67-4.77(m, 1H), 5.85(d, J=7.85Hz, 1H), 6.56-6.61(m, 3H), 6.69(d, J=16.80Hz, 2H), 7.16(dd, J=4.90, 1.20Hz, 2H), 7.23-7.30(m, 4H), 7.72(d, J=7.63Hz, 1H), 9.22-9.80(m, 2H).
- [3631] [실시예 12d]
- [3632] N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-4-(3-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)프로필)피페리딘-1-카르복사미드 (화합물 12d)
- [3633] (공정 1)
- [3634] 실시예 12e의 공정 1에서 얻어진 N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로벤젠술폰아미드(0.3g, 0.74mmol) 및 tert-부틸 4-(3-브로모프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(0.339g, 1.11mmol)를 사용하여, 실시예 12e의 공정 2와 마찬가지로 하여, tert-부틸 4-(3-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(0.34g, 73%)를 얻었다.
- [3635] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 629.70.
- [3636] (공정 2)
- [3637] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸 4-(3-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(0.34g, 0.54mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로-N-(3-(피페리딘-4-일)프로필)벤젠술폰아미드 염산염(0.25g, 82%)을 얻었다.
- [3638] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 529.36.
- [3639] (공정 3)
- [3640] 공정 2에서 얻어진 N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로-N-(3-(피페리딘-4-일)프로필)벤젠술폰아미드 염산염(0.24g, 0.42mmol) 및 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.131g, 0.42mmol)을 THF(5mL)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(0.37mL, 2.12mmol) 및 DMAP(0.129g, 1.06mmol)를 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 0℃에서 트리포스겐(0.083g, 0.42mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=1/1)로 정제함으로써, 4-(3-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)프로필)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카르복사미드의 조생성물(0.2g)을 얻었다.
- [3641] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 864.39.
- [3642] (공정 4)
- [3643] 공정 3에서 얻어진 4-(3-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)프로필)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카르복사미드의 조생성물(0.2g)을 사용하여, 실시예 12e의 공정 5와 마찬가지로 하여 화합물

12d(0.028g, 2공정 토탈 수율 10%)를 얻었다.

[3644] ESI-MS, (M+H)⁺, m/z: 679.51. ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.81-0.83(m, 1H), 0.93-1.06(m, 14H), 1.09-1.18(m, 1H), 1.27-1.34(m, 2H), 1.37-1.47(m, 1H), 1.48-1.58(m, 2H), 1.61-1.70(m, 2H), 1.85-2.01(m, 1H), 2.07-2.17(m, 1H), 2.20-2.29(m, 1H), 2.54-2.64(m, 5H), 2.65-2.76(m, 3H), 3.24-3.29(m, 1H), 4.08-4.09(m, 3H), 4.59-4.66(m, 1H), 4.68-4.77(m, 1H), 5.72(d, J=7.63Hz, 1H), 6.55(d, J=8.85Hz, 2H), 7.10(d, J=8.85Hz, 2H), 7.13-7.29(m, 7H), 7.44-7.47(m, 1H), 8.05(s, 1H).

[3645] [실시에 12e]

[3646] 1-((2S^{*}, 4R^{*})-2-메틸-4-((2-(2-((1-(4-((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메톡시)에톡시)에틸)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 12e)

[3647] (공정 1)

[3648] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-((2S^{*}, 4R^{*})-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.5g, 2.29mmol)을 피리딘(10mL)에 용해하고, 2-니트로벤젠술폰닐클로라이드(0.609g, 2.75mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴/0.1% 포름산 수용액=10/90)로 정제함으로써, N-((2S^{*}, 4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로벤젠술폰아미드(0.25g, 27%)를 얻었다.

[3649] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 404.19.

[3650] (공정 2)

[3651] 공정 1에서 얻어진 N-((2S^{*}, 4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로벤젠술폰아미드(0.5g, 1.24mmol)를 DMF(5mL)에 용해하고, 탄산칼륨(0.513g, 3.72mmol) 및 2-(2-브로모에톡시)에탄-1-올(0.41mL, 3.72mmol)을 첨가하고, 80℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 빙수로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴/0.1% 포름산 수용액=20/80)로 정제함으로써, N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)-N-((2S^{*}, 4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로벤젠술폰아미드(0.25g, 41%)를 얻었다.

[3652] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 492.29.

[3653] (공정 3)

[3654] 공정 2에서 얻어진 N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)-N-((2S^{*}, 4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로벤젠술폰아미드(0.18g, 0.37mmol)를 1,4-디옥산(3mL)에 용해하고, 10℃에서, 프로파르길브로마이드(0.218g, 1.83mmol), 40% 수산화나트륨 수용액(3.0mL) 및 테트라부틸암모늄 황산수소염(0.024g, 0.07mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 아세트산에틸로 세정했다. 수층에 시트르산을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴/0.1% 포름산 수용액=20/80)로 정제함으로써, N-((2S^{*}, 4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로-N-(2-(2-(프로프-2-인-1-일옥시)에톡시)에틸)벤젠술폰아미드(0.15g, 77%)를 얻었다.

[3655] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 530.23.

[3656] (공정 4)

[3657] 공정 3에서 얻어진 N-((2S^{*}, 4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로-N-(2-(2-(프로프-2-인-1-일옥시)에톡시)에틸)벤젠술폰아미드(0.15g, 0.28mmol) 및 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-((2S, 4R)-4-((4-아지드페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조성생물(0.094g)을 사용하여, 실시예 5j의 공정 3과 마찬가지로 하여, N-((2S^{*}, 4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴

놀린-4-일)-N-(2-(2-((1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메톡시)에톡시)에틸)-2-니트로벤젠술폰아미드의 조생성물(0.15g)을 얻었다.

[3658] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 865.36.

[3659] (공정 5)

[3660] 공정 4에서 얻어진 N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-N-(2-(2-((1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메톡시)에톡시)에틸)-2-니트로벤젠술폰아미드의 조생성물(0.15g)을 DMF(3mL)에 용해하고, 탄산칼륨(0.047g, 0.35mmol) 및 벤젠티올(0.022g, 0.21mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 빙수로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄/아세트니트릴=75/25 내지 30/70)로 정제함으로써 화합물 12e(0.035g, 2공정 수율 18%)를 얻었다.

[3661] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 680.41. 1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.45-0.66(m, 1H), 0.91-1.07(m, 12H), 1.18-1.26(m, 1H), 2.05-2.15(m, 2H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.48-2.49(m, 1H), 2.57-2.64(m, 4H), 2.79-2.80(m, 1H), 2.86-2.88(m, 1H), 3.54-3.64(m, 6H), 4.21-4.32(m, 1H), 4.60(s, 3H), 4.71-4.80(m, 1H), 6.50(d, J=7.87Hz, 1H), 6.78(d, J=8.82Hz, 2H), 7.14-7.21(m, 5H), 7.26-7.33(m, 2H), 7.42-7.44(m, 1H), 7.53(d, J=9.06Hz, 2H), 8.52(s, 1H).

[3662] [실시예 12f]

[3663] 5-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)펜탄아미드(화합물 12f)

[3664] (공정 1)

[3665] 실시예 12e의 공정 1에서 얻어진 N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로벤젠술폰아미드(0.3g, 0.74mmol) 및 5-브로모 펜타노에이트(0.21mL, 1.49mmol)를 사용하여, 실시예 12e의 공정 2와 마찬가지로 하여, 메틸5-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)펜타노에이트(0.25g, 65%)를 얻었다.

[3666] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 518.31.

[3667] (공정 2)

[3668] 공정 1에서 얻어진 메틸5-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)펜타노에이트(0.25g, 0.48mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 5-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)펜탄산(0.2g, 82%)을 얻었다.

[3669] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 504.31.

[3670] (공정 3)

[3671] 공정 2에서 얻어진 5-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)펜탄산(0.2g, 0.40mmol) 및 프로파르길아민(0.03mL, 0.60mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, 5-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)-N-(프로프-2-인-1-일)펜탄아미드(0.18g, 83%)를 얻었다.

[3672] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 541.24.

[3673] (공정 4)

- [3674] 공정 3에서 얻어진 5-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)-N-(프로프-2-인-1-일)펜탄아미드(0.18g, 0.33mmol) 및 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아지드페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(0.111g, 0.33mmol)을 사용하여, 실시예 5j의 공정 3과 마찬가지로 하여, 5-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)-N-((1-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)펜탄아미드(0.25g, 86%)를 얻었다.
- [3675] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 876.45.
- [3676] (공정 5)
- [3677] 공정 4에서 얻어진 5-((N-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)-2-니트로페닐)술폰아미드)-N-((1-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)펜탄아미드(0.25g, 0.30mmol)를 사용하여, 실시예 12e의 공정 5와 마찬가지로 하여 화합물 12f(0.060g, 30%)를 얻었다.
- [3678] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 691.43. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.79-0.81(m, 1H), 0.92-1.06(m, 12H), 1.20-1.22(m, 1H), 1.44-1.52(m, 2H), 1.57-1.63(m, 2H), 1.82-1.89(m, 1H), 2.09-2.17(m, 3H), 2.21-2.29(m, 1H), 2.48-2.49(m, 1H), 2.56-2.65(m, 4H), 2.66-2.74(m, 1H), 3.25-3.29(m, 1H), 4.23-4.27(m, 1H), 4.35(d, J=5.49Hz, 2H), 4.56-4.64(m, 1H), 4.71-4.79(m, 1H), 6.49(d, J=7.93Hz, 1H), 6.77(d, J=8.85Hz, 2H), 7.14-7.22(m, 5H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.42-7.43(m, 1H), 7.53(d, J=8.85Hz, 2H), 8.30-8.32(m, 2H).
- [3679] [실시예 12g]
- [3680] 9-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)노난아미드(화합물 12g)
- [3681] (공정 1)
- [3682] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.25g, 1.15mmol)을 DMF(4mL)에 용해하고, 탄산칼륨(0.316g, 2.29mmol) 및 에틸9-브로모노나노에이트(0.302g, 1.15mmol)를 첨가하여 100℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=80/20)로 정제함으로써, 에틸9-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)노나노에이트(0.3g, 65%)를 얻었다.
- [3683] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 403.36.
- [3684] (공정 2)
- [3685] 공정 1에서 얻어진 에틸9-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)노나노에이트(0.25g, 0.62mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 9-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)노난산(0.17g, 73%)을 얻었다.
- [3686] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 375.36.
- [3687] (공정 3)
- [3688] 공정 2에서 얻어진 9-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)노난산(0.14g, 0.37mmol) 및 참고예 7의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.115g, 0.37mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 12g(0.063g, 25%)를 얻었다.
- [3689] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 666.52. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.83-0.90(m, 1H), 0.92-1.04(m, 12H), 1.13-1.16(m, 1H),

1.30-1.35(m, 8H), 1.53-1.58(m, 4H), 2.13-2.23(m, 4H), 2.51-2.67(m, 5H), 3.32-3.38(m, 1H), 4.10-4.15(m, 1H), 4.64-4.71(m, 2H), 5.85(d, J=7.87Hz, 1H), 6.57(d, J=8.82Hz, 2H), 7.16(d, J=3.81Hz, 2H), 7.23-7.30(m, 7H), 7.42-7.44(m, 1H), 9.47(s, 1H).

[3690] [실시예 12h]

[3691] 8-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)옥탄아미드(화합물 12h)

[3692] (공정 1)

[3693] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.450g, 2.06mmol)을 DMF(3mL)에 용해하고, 메틸8-브로모옥타노에이트(0.733g, 3.09mmol) 및 탄산칼륨(0.854g, 6.19mmol)을 첨가하고, 100°C에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=85/15)로 정제함으로써, 메틸8-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)옥타노에이트(0.234g, 30%)를 얻었다.

[3694] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 375.29.

[3695] (공정 2)

[3696] 공정 1에서 얻어진 메틸8-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)옥타노에이트(0.234g, 0.62mmol)를 사용하여, 실시예 3d의 공정 1과 마찬가지로 하여, 메틸8-((tert-부톡시카르보닐)((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)옥타노에이트의 조생성물(0.135g)을 얻었다.

[3697] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 475.34.

[3698] (공정 3)

[3699] 공정 2에서 얻어진 메틸8-((tert-부톡시카르보닐)((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)옥타노에이트의 조생성물(0.150g)을 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, 8-((tert-부톡시카르보닐)((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)옥탄산의 조생성물(0.140g)을 얻었다.

[3700] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 461.38.

[3701] (공정 4)

[3702] 공정 3에서 얻어진 8-((tert-부톡시카르보닐)((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)옥탄산의 조생성물(0.150g) 및 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.087g, 0.28mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(8-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-8-옥소옥틸)카르바메이트의 조생성물(0.150g)을 얻었다.

[3703] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 752.65.

[3704] (공정 5)

[3705] 공정 4에서 얻어진 tert-부틸((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(8-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-8-옥소옥틸)카르바메이트의 조생성물(0.130g)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 12h(0.030g, 4공정 토탈 수율 8.5%)를 얻었다.

- [3706] ESI-MS m/z : 652.52 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.79-0.84(m, 1H), 0.92-1.04(m, 12H), 1.13-1.18(m, 1H), 1.25-1.40(m, 6H), 1.42-1.61(m, 4H), 2.11-2.26(m, 4H), 2.44-2.49(m, 1H), 2.53-2.63(m, 4H), 2.68-2.72(m, 1H), 3.28(dd, J=12.28, 3.73Hz, 2H), 4.08-4.12(m, 1H), 4.58-4.77(m, 2H), 5.86(d, J=7.89Hz, 1H), 6.57(d, J=8.99Hz, 2H), 7.16(d, J=3.95Hz, 2H), 7.22-7.30(m, 7H), 7.44-7.47(m, 1H), 9.48(s, 1H).
- [3707] [실시예 12i]
- [3708] 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)부탄아미드(화합물 12i)
- [3709] (공정 1)
- [3710] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-((2S*,4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(300mg, 1.374mmol) 및 메틸4-브로모부타노에이트(0.207mL, 1.649mmol)를 사용하여, 참고예 15의 공정 1과 마찬가지로 하여, 메틸4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)부타노에이트(273mg, 62%)를 얻었다.
- [3711] ESIMS, ($M+H$)⁺, m/z : 319.
- [3712] (공정 2)
- [3713] 공정 1에서 얻어진 메틸4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)부타노에이트(100mg, 0.314mmol)를 사용하여, 참고예 8의 공정 1과 마찬가지로 하여, 메틸4-((tert-부톡시카르보닐)((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)부타노에이트(70.5mg, 54%)를 얻었다.
- [3714] ESIMS, ($M+H$)⁺, m/z : 419.
- [3715] (공정 3)
- [3716] 공정 2에서 얻어진 메틸4-((tert-부톡시카르보닐)((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)부타노에이트(180mg, 0.430mmol)를 THF(2mL)에 용해하고, 칼륨트리메틸실라노레이트(110mg, 0.860mmol)를 첨가하고, 실온에서 17.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, 4-((tert-부톡시카르보닐)((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)부티르산의 조생성물(263mg)을 얻었다.
- [3717] ESIMS, ($M+H$)⁺, m/z : 405.
- [3718] (공정 4)
- [3719] 공정 3에서 얻어진 4-((tert-부톡시카르보닐)((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)부티르산의 조생성물(29.0mg) 및 실시예 6q의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(31.8mg, 0.079mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)아미노)-4-옥소부틸)카르바메이트(44.5mg, 79%)를 얻었다.
- [3720] ESIMS, ($M+H$)⁺, m/z : 790.
- [3721] (공정 5)
- [3722] 공정 4에서 얻어진 tert-부틸((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)(4-((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)아미노)-

4-옥소부틸)카르바메이트(44.5mg, 0.056mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 12i(25.5mg, 66%)를 얻었다.

[3723] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 690; ¹H NMR(CDC1₃, δ) 0.82-0.96(m, 2H), 1.04-1.12(m, 6H), 1.15-1.18(m, 6H), 1.22-1.36(m, 1H), 1.84-1.93(m, 2H), 2.18-2.92(m, 10H), 3.38(dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 3.74-3.81(m, 2H), 3.84-3.98(m, 1H), 4.18-4.33(m, 3H), 4.72-5.03(m, 2H), 6.49-6.57(m, 1H), 6.64(d, J=8.8Hz, 2H), 7.07-7.33(m, 9H), 7.37-7.43(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.68(s, 1H).

[3724] [실시예 12j]

[3725] 5-(((2S*, 4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-((5-(4-(((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)펜타아미드(화합물 12j)

[3726] (공정 1)

[3727] 참고예 1의 공정 3에서 얻어진 1-(((2S*, 4R*)-4-아미노-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(300mg, 1.374mmol) 및 메틸5-브로모펜타노에이트(0.288mL, 2.020mmol)를 사용하여, 실시예 12i의 공정 1과 마찬가지로 하여, 메틸5-(((2S*, 4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)펜타노에이트(273mg, 61%)를 얻었다.

[3728] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 333.

[3729] (공정 2)

[3730] 공정 1에서 얻어진 메틸5-(((2S*, 4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)펜타노에이트(42.3mg, 0.127mmol)를 사용하여, 실시예 12i의 공정 2와 마찬가지로 하여, 메틸5-((tert-부톡시카르보닐)((2S*, 4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)펜타노에이트(33.4mg, 61%)를 얻었다.

[3731] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 433.

[3732] (공정 3)

[3733] 공정 2에서 얻어진 5-((tert-부톡시카르보닐)((2S*, 4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)펜타노에이트(20.6mg, 0.048mmol)를 THF(0.4mL)에 용해하고, 칼륨트리메틸실라노레이트(110mg, 0.860mmol)를 첨가하고, 실온에서 21시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 DMF(0.5mL)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(0.042mL, 0.240mmol), COMU(30.8mg, 0.072mmol) 및 실시예 5g의 공정 3에서 얻어진 1-(((2S, 4R)-4-((4-(5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(18.8mg, 0.048mmol)을 첨가하고, 실온에서 17시간 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화하고, 수층을 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 12j(9.8mg, 30%)를 얻었다.

[3734] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 692; ¹H NMR(CDC1₃, δ) 0.99-1.45(m, 16H), 1.76-1.92(m, 2H), 2.18-3.04(m, 11H), 3.42(dd, J=12.4, 4.0Hz, 1H), 4.22-4.43(m, 2H), 4.73(d, J=5.6Hz, 2H), 4.77-5.05(m, 2H), 6.51-6.60(m, 1H), 6.67(d, J=9.2Hz, 2H), 7.06-7.13(m, 1H), 7.16-7.35(m, 6H), 7.39-7.47(m, 1H), 7.84(d, J=9.2Hz, 2H).

[3735] [실시예 13a]

[3736] 2-(디메틸아미노)에틸2-((S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-((2-((4-(((2S, 4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오)에틸)카르바모일)페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세트레이트(화합물 13a)

[3737] 실시예 4f의 공정 2에서 얻어진 1-[(2S, 4R)-4-({4-[(2-아미노에틸)티오]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀

린-1(2H)-일]프로판-1-온 염산염(0.070g, 0.17mmol) 및 참고예 26에서 얻어진 (S)-4-(6-(2-(2-(디메틸아미노)에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.083g, 0.17mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 13a(0.038g, 26%)를 얻었다.

[3738] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 833.51. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.05(m, 6H), 1.13-1.19(m, 1H), 1.58(s, 3H), 2.15(s, 6H), 2.18-2.28(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.48-2.49(m, 2H), 2.54-2.65(m, 5H), 2.86-2.93(m, 2H), 3.38-3.46(m, 4H), 4.09-4.20(m, 3H), 4.48-4.55(m, 1H), 4.67-4.78(m, 1H), 6.26(d, J=7.63Hz, 1H), 6.63(d, J=8.82Hz, 2H), 7.12-7.31(m, 6H), 7.48(d, J=8.34Hz, 2H), 7.84(d, J=8.58Hz, 2H), 8.69(t, J=5.6Hz, 1H).

[3739] [실시예 13b]

[3740] 2-(디메틸아미노)에틸2-((S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-(3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)아제티딘-1-카르보닐)페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(화합물 13b)

[3741] (공정 1)

[3742] 참고예 26에서 얻어진 (S)-4-(6-(2-(2-(디메틸아미노)에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.1g, 0.21mmol) 및 tert-부틸아제티딘-3-일카르바메이트 염산염(0.043g, 0.21mmol)을 이용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 2-(디메틸아미노)에틸(S)-2-(4-(4-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아제티딘-1-카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트의 조생성물(0.070g)을 얻었다.

[3743] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 636.43.

[3744] (공정 2)

[3745] 공정 1에서 얻어진 2-(디메틸아미노)에틸(S)-2-(4-(4-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아제티딘-1-카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트의 조생성물(0.070g)을 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 2-(디메틸아미노)에틸(S)-2-(4-(4-(3-아미노아제티딘-1-카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.06g)을 얻었다.

[3746] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 536.42.

[3747] (공정 3)

[3748] 공정 2에서 얻어진 2-(디메틸아미노)에틸(S)-2-(4-(4-(3-아미노아제티딘-1-카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.06g) 및 참고예 1에서 얻어진 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노}벤조산(0.031g, 0.09mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 13b(0.027g, 3공정 토탈 수율 15%)를 얻었다.

[3749] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 856.3. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.00(t, J=7.32Hz, 3H), 1.05(d, J=6.41Hz, 3H), 1.20-1.24(m, 2H), 1.61(s, 3H), 2.14(s, 6H), 2.15-2.30(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.56-2.64(m, 6H), 3.36-3.51(m, 2H), 4.03-4.11(m, 1H), 4.13-4.21(m, 3H), 4.24-4.35(m, 2H), 4.47-4.53(m, 1H), 4.54-4.61(m, 1H), 4.67-4.81(m, 2H), 6.62-6.67(m, 3H), 7.08(d, J=7.5Hz, 1H), 7.16(t, J=7.48Hz, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.50(d, J=8.24Hz, 2H), 7.66(t, J=9.16Hz, 4H), 8.59(d, J=6.5Hz, 1H).

[3750] [실시예 13c]

[3751] 2-(디메틸아미노)에틸2-((S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-((3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)카르바모일)페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(화합물 13c)

[3752] 참고예 26에서 얻어진 (S)-4-(6-(2-(2-(디메틸아미노)에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.118g, 0.24mmol) 및 실시예 1h의 공정 2에서 얻어진

N-(3-아미노프로필)-4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(0.105g, 0.24mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 13c(0.035g, 17%)를 얻었다.

[3753] ESI-MS m/z : 858.49 ($M+H$)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.01(t, J=7.32Hz, 3H), 1.06(d, J=6.41Hz, 3H), 1.13-1.27(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.73-1.76(m, 2H), 2.16(s, 6H), 2.20-2.33(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.52-2.56(m, 2H), 2.58-2.65(m, 5H), 3.26-3.45(m, 4H), 3.44-3.47(m, 2H), 4.17-4.20(m, 2H), 4.21-4.31(m, 1H), 4.51-4.55(m, 1H), 4.68-4.79(m, 1H), 6.58(d, J=7.93Hz, 1H), 6.66(d, J=8.85Hz, 2H), 7.10(d, J=7.5Hz, 1H), 7.17(td, J=7.32, 0.92Hz, 1H), 7.27(t, J=7.0Hz, 1H), 7.31(d, J=7.0Hz, 1H), 7.50(d, J=8.54Hz, 2H), 7.64(d, J=8.85Hz, 2H), 7.88(d, J=8.54Hz, 2H), 8.11(t, J=5.65Hz, 1H), 8.62(t, J=6.0Hz, 1H).

[3754] [실시예 13d]

[3755] 4-히드록시시클로헥실-2-((S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-((3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)카르바모일)페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(화합물 13d)

[3756] 참고예 27의 공정 2에서 얻어진 4-((S)-6-(2-(((1r,4S)-4-히드록시시클로헥실)옥시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.115g, 0.22mmol) 및 실시예 1h의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(0.097g, 0.22mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 13d(0.027g, 14%)를 얻었다.

[3757] ESI-MS m/z : 885.53 ($M+H$)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.01(t, J=7.4Hz, 3H), 1.05(d, J=6.4Hz, 3H), 1.17-1.32(m, 3H), 1.37-1.45(m, 2H), 1.59(s, 3H), 1.72-1.78(m, 4H), 1.88-1.91(m, 2H), 2.22-2.28(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.54-2.63(m, 5H), 3.25-3.27(m, 2H), 3.34-3.35(m, 2H), 3.40(d, J=7.23Hz, 2H), 3.50(dt, J=8.22, 4.22Hz, 1H), 4.23-4.29(m, 1H), 4.48-4.53(m, 2H), 4.70-4.75(m, 2H), 6.54(d, J=7.67Hz, 1H), 6.65(d, J=8.77Hz, 2H), 7.10(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16(t, J=7.0Hz, 1H), 7.25-7.31(m, 2H), 7.47(d, J=8.33Hz, 2H), 7.63(d, J=8.77Hz, 2H), 7.87(d, J=8.33Hz, 2H), 8.07(t, J=5.59Hz, 1H), 8.58(t, J=6.8Hz, 1H).

[3758] [실시예 13e]

[3759] 4-((S)-6-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)-N-(3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)벤즈아미드(화합물 13e)

[3760] 참고예 28에서 얻어진 (S)-4-(6-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.135g, 0.31mmol) 및 실시예 1h의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(0.133g, 0.31mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 13e(0.040g, 16%)를 얻었다.

[3761] ESI-MS m/z : 814.50 ($M+H$)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.09(m, 9H), 1.17-1.25(m, 1H), 1.59(s, 3H), 1.74(quintet, J=6.8Hz, 2H), 2.22-2.28(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.54-2.67(m, 4H), 3.07-3.29(m, 9H), 4.25-4.29(m, 1H), 4.50-4.54(m, 1H), 4.72-4.75(m, 1H), 6.54(d, J=7.89Hz, 1H), 6.65(d, J=8.77Hz, 2H), 7.10(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16(t, J=7.4Hz, 1H), 7.24-7.31(m, 2H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 7.87(d, J=8.55Hz, 2H), 8.07(t, J=5.37Hz, 1H), 8.18(t, J=5.26Hz, 1H), 8.58(t, J=5.8Hz, 1H).

[3762] [실시예 13f]

[3763] 4-((S)-6-(2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)-N-(3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)벤즈아미드(화합물 13f)

[3764] 참고예 29의 공정 2에서 얻어진 (S)-4-(6-(2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.1g, 0.19mmol) 및 실시예 1h의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-[[[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤

즈아미드 염산염(0.082g, 0.19mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 13f(0.040g, 23%)를 얻었다.

[3765] ESI-MS m/z: 899.60(M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.01(t, J=7.2Hz, 3H), 1.05(d, J=6.5Hz, 3H), 1.13-1.27(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.72-1.75(m, 2H), 2.19-2.31(m, 1H), 2.37-2.39(m, 2H), 2.41-2.44(m, 5H), 2.57-2.63(m, 5H), 3.27-3.31(m, 6H), 3.41-3.42(m, 2H), 3.51-3.55(m, 3H), 3.64-3.66(m, 3H), 4.21-4.28(m, 1H), 4.45(t, J=5.2Hz, 1H), 4.59(t, J=5.2Hz, 1H), 4.68-4.72(m, 1H), 6.58(d, J=8.0Hz, 1H), 6.65(d, J=8.54Hz, 2H), 7.09(d, J=7.5Hz, 1H), 7.16(t, J=8.0Hz, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.31(d, J=7.0Hz, 1H), 7.50(d, J=8.24Hz, 2H), 7.63(d, J=8.85Hz, 2H), 7.87(d, J=8.5Hz, 2H), 8.10(t, J=5.7Hz, 1H), 8.61(t, J=5.5Hz, 1H).

[3766] [실시예 13g]

[3767] 2-히드록시에틸2-((S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-((3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)카르바모일)페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(화합물 13g)

[3768] (공정 1)

[3769] 실시예 1h의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(0.125g, 0.27mmol) 및 참고예 31의 공정 2에서 얻어진 (S)-4-(6-(2-(2-메톡시에톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.114g, 0.27mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 2-메톡시에틸2-((S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-((3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)카르바모일)페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(0.075g, 33%)를 얻었다.

[3770] ESI-MS m/z: 844(M+H)⁺

[3771] (공정 2)

[3772] 공정 1에서 얻어진 2-메톡시에틸2-((S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-((3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)카르바모일)페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(0.19g, 0.22mmol)를 디클로로메탄(5mL)에 용해하고, 빙냉 하, 3브롬화붕소(0.1mL, 1.1mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올, 물을 순차 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=65/35 내지 30/70)로 정제함으로써 화합물 13g(50mg, 27%)를 얻었다.

[3773] ESI-MS m/z: 831 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.92-1.06(m, 6H), 1.17-1.25(m, 1H), 1.59(s, 3H), 1.71-1.77(m, 2H), 2.22-2.33(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.55-2.67(m, 5H), 3.24-3.27(m, 2H), 3.33-3.34(m, 2H), 3.40-3.52(m, 2H), 3.60(q, J=5.33Hz, 2H), 4.11(t, J=4.8Hz, 2H), 4.23-4.29(m, 1H), 4.53(dd, J=7.78, 6.47 Hz, 1H), 4.71-4.78(m, 1H), 4.81(t, J=5.59Hz, 1H), 6.54(d, J=7.67Hz, 1H), 6.65(d, J=8.77Hz, 2H), 7.09(s, 1H), 7.16(td, J=7.29, 1.21Hz, 1H), 7.24-7.31(m, 2H), 7.49(d, J=8.33Hz, 2H), 7.63(d, J=8.55Hz, 2H), 7.87(d, J=8.55Hz, 2H), 8.07(t, J=5.59Hz, 1H), 8.58(t, J=4.8Hz, 1H).

[3774] [실시예 13h]

[3775] 3-메톡시프로필2-((S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-((3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)카르바모일)페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(화합물 13h)

[3776] 실시예 1h의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노}벤즈아미드 염산염(0.116g, 0.27mmol) 및 참고예 30에서 얻어진 (S)-4-(6-(2-(3-메톡시프로필)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.13 g, 0.27mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 13h(0.045g, 19%)를 얻었다.

- [3777] ESI-MS m/z : 859 (M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.01(t, J=7.32Hz, 3H), 1.05(d, J=6.41Hz, 3H), 1.20-1.23(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.74(quin, J=6.87Hz, 2H), 1.82(quin, J=6.33Hz, 2H), 2.22-2.27(m, 1H), 2.41(d, J=0.61Hz, 3H), 2.57-2.62(m, 5H), 3.20(s, 3H), 3.23-3.28(m, 4H), 3.36(t, J=6.26Hz, 2H), 3.39-3.52(m, 2H), 4.11-4.18(m, 2H), 4.24-4.28(m, 1H), 4.52 (dd, J=7.93, 6.41Hz, 1H), 4.69-4.79(m, 1H), 6.57(d, J=7.5Hz, 1H), 6.65(d, J=8.85Hz, 2H), 7.09(d, J=7.63Hz, 1H), 7.16(td, J=7.40, 1.07Hz, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.48(d, J=8.5Hz, 2H), 7.63(d, J=8.85Hz, 2H), 7.87(d, J=8.54Hz, 2H), 8.10(t, J=5.65Hz, 1H), 8.61(t, J=5.8Hz, 1H).
- [3778] [실시예 13i]
- [3779] tert-부틸2-((S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-((3-((4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-3-옥소프로필)카르바모일)페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트 (화합물 13i)
- [3780] (공정 1)
- [3781] 참고예 7의 공정 2에서 얻어진 1-(((2S^{*},4R^{*})-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.100g, 0.32mmol)과 시판 중인 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산(0.061g, 0.32mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 tert-부틸(3-((4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트의 조생성물(0.180g)을 얻었다.
- [3782] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 479.
- [3783] (공정 2)
- [3784] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(3-((4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트의 조생성물(0.240g)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 3-아미노-N-(4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로판아미드 염산염 (0.180g, 2공정 토탈 수율 93%)을 얻었다.
- [3785] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 381.
- [3786] (공정 3)
- [3787] 공정 2에서 얻어진 3-아미노-N-(4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)프로판아미드 염산염(0.130g, 0.31mmol) 및 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-{6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}벤조산(0.145g, 0.31mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 13i(0.025g, 10%)를 얻었다.
- [3788] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 829; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.92-1.04(m, 6H), 1.10-1.21(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.59(s, 3H), 2.20-2.33(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.52-2.67(m, 7H), 3.34-3.38(m, 2H), 3.50-3.55(m, 2H), 4.07-4.13(m, 1H), 4.42-4.45(m, 1H), 4.70-4.73(m, 1H), 5.84(d, J=7.6Hz, 1H), 6.57(d, J=8.8Hz, 2H), 7.16(d, J=3.73Hz, 2H), 7.23-7.30(m, 4H), 7.48(d, J=8.33Hz, 2H), 7.87(d, J=8.4Hz, 2H), 8.63-8.64(m, 1H), 9.58(s, 1H).
- [3789] [실시예 13j]
- [3790] tert-부틸2-((S)-2,3,9-트리메틸-4-(4-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)피페리딘-1-카르보닐)페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트 (화합물 13j)
- [3791] (공정 1)
- [3792] 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-(6-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.12g, 0.257mmol) 및 시판 중인 벤질피페리딘-4-일카르바메이트 염산염

(0.07g, 0.25mmol)을 이용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸(S)-2-(4-(4-(4-((벤질옥시)카르보닐)아미노)피페리딘-1-카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(0.12g, 69%)를 얻었다.

[3793] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 683.

[3794] (공정 2)

[3795] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-(4-(4-(4-((벤질옥시)카르보닐)아미노)피페리딘-1-카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(0.12g, 0.17mmol)를 메탄올(5mL)에 용해하고, 20% 수산화팔라듐(0.06g)을 첨가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축하고, tert-부틸(S)-2-(4-(4-(4-아미노피페리딘-1-카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(0.09g, 94%)를 얻었다.

[3796] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 549.

[3797] (공정 3)

[3798] 공정 2에서 얻어진 tert-부틸(S)-2-(4-(4-(4-아미노피페리딘-1-카르보닐)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(0.046g, 0.136mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노}벤조산(0.075g, 0.136mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 13j(0.033g, 14%)를 얻었다.

[3799] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 869: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.95(t, J=7.48Hz, 3H), 1.03(d, J=7.0Hz, 2H), 1.17-1.24(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.49-1.53(m, 1H), 1.66-1.70(m, 4H), 1.86(m, 1H), 2.22-2.27(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.56-2.63(m, 5H), 2.93(m, 1H), 3.12-3.16(m, 1H), 3.38-3.40(m, 2H), 3.48(m, 1H), 4.01(m, 1H), 4.21-4.32(m, 1H), 4.42-4.46(m, 2H), 4.73-4.74(m, 1H), 4.73-4.75(m, 1H), 6.57(d, J=7.93Hz, 1H), 6.64(d, J=8.85Hz, 2H), 7.08(d, J=7.63Hz, 1H), 7.16(t, J=7.48Hz, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.41(d, J=8.54Hz, 2H), 7.50(d, J=8.0Hz, 2H), 7.63(d, J=8.85Hz, 2H), 7.85(d, J=7.63Hz, 1H)

[3800] [실시예 14a]

[3801] 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)-N-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)아세트아미드(화합물 14a)

[3802] 참고예 22에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)아닐린(0.123g, 0.38mmol) 및 실시예 6n의 공정 1에서 얻어진 에틸2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)아세테이트(0.170g, 0.38mmol)를 사용하여, 실시예 6b의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 14a(0.029g, 10%)를 얻었다.

[3803] ESI-MS m/z: 724.43 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.06(m, 6H), 1.13-1.24(m, 1H), 1.63(s, 3H), 2.18-2.31(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.54-2.64(m, 5H), 4.09-4.19(m, 2H), 4.68-4.80(m, 1H), 5.00(s, 2H), 5.20(d, J=12.8Hz, 1H), 6.04(d, J=7.67Hz, 1H), 6.66(d, J=8.55Hz, 2H), 7.17-7.20(m, 2H), 7.22-7.35(m, 4H), 7.43(d, J=8.55Hz, 2H), 7.64(d, J=8.99Hz, 2H), 7.72(s, 1H), 7.95(s, 1H), 10.51(s, 1H).

[3804] [실시예 14b]

[3805] N-(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)-4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드(화합물 14b)

[3806] 실시예 10d의 공정 1에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.112g, 0.25mmol) 및 참고예 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.075g, 0.21mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 14b(0.031g, 20%)를 얻었다.

- [3807] ESI-MS m/z : 738.43(M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.05(m, 6H), 1.13-1.21(m, 1H), 1.56(s, 3H), 2.19-2.28(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.54-2.67(m, 5H), 3.66(q, J=5.85Hz, 2H), 4.12-4.18(m, 2H), 4.27(t, J=6.25Hz, 2H), 4.66-4.81(m, 1H), 5.28(d, J=12.50Hz, 1H), 6.03(d, J=7.67Hz, 1H), 6.62(d, J=8.77Hz, 2H), 7.16(d, J=3.73Hz, 2H), 7.25-7.31(m, 4H), 7.52(d, J=8.11Hz, 2H), 7.70(s, 1H), 7.84(d, J=8.33Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 8.71(t, J=5.6Hz, 1H).
- [3808] [실시예 14c]
- [3809] N-(4-(((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)-4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드(화합물 14c)
- [3810] (공정 1)
- [3811] 참고예 10에서 얻어진 1-(((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-아미노시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 이염산염(0.02g, 0.051mmol)을 사용하여, 실시예 9d의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-(((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트의 조생성물(0.048g)을 얻었다.
- [3812] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 497.
- [3813] (공정 2)
- [3814] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-(((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트의 조생성물(0.048g)을 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-아미노-N-(((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)부트-2-인)아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(34mg)을 얻었다.
- [3815] ESIMS, (M+H)⁺, m/z : 397.
- [3816] (공정 3)
- [3817] 공정 2에서 얻어진 4-아미노-N-(((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실)부트-2-인)아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(34mg) 및 참고예 4에서 얻어진 4-(2,3-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(24mg, 0.071mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 14c(25mg, 3공정 토탈 수율 66%)를 얻었다.
- [3818] ESI-MS m/z : 731(M+H)⁺; ¹H-NMR(CDC1₃, δ): 1.05-1.15(m, 6H), 1.19-1.41(m, 3H), 1.60(s, 3H), 1.91-2.11(m, 7H), 2.21-2.33(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.46-2.64(m, 2H), 2.64-2.74(m, 4H), 3.52-3.62(m, 1H), 3.66-3.81(m, 1H), 4.13(d, J=12.6Hz, 1H), 4.26-4.33(m, 2H), 4.77-4.95(m, 1H), 5.52(d, J=12.6Hz, 1H), 6.52-6.63(m, 1H), 7.09-7.13(m, 1H), 7.21-7.35(m, 2H), 7.44-7.54(m, 3H), 7.75-7.84(m, 3H).
- [3819] [실시예 14d]
- [3820] N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-2-(2-옥소-2-((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)아미노)에톡시)아세트아미드(화합물 14d)
- [3821] (공정 1)
- [3822] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.2g, 0.65mmol) 및 2-(2-메톡시-2-옥시에톡시)아세트산(0.143g, 0.97mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, 메틸2-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥시에톡시)아세테이트(0.130g, 46%)를 얻었다.

- [3823] ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z : 440.25.
- [3824] (공정 2)
- [3825] 참고예 22에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)아닐린(0.095g, 0.29mmol) 및 공정 1에서 얻어진 메틸-2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥시에톡시)아세테이트(0.13g, 0.29mmol)를 사용하여, 실시예 6b의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 14d(0.025g, 11%)를 얻었다.
- [3826] ESI-MS m/z : 731.45 $(M+H)^+$; 1H -NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.99-1.05(m, 6H), 1.12-1.19(m, 1H), 1.63(s, 3H), 2.21-2.26(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.55-2.62(m, 5H), 4.10-4.15(m, 2H), 4.20(s, 2H), 4.25(s, 2H), 4.68-4.78(m, 1H), 5.22(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.96(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.62(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.16-7.18(m, 2H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.35(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.43(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.71(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 9.72(s, 1H), 10.33(s, 1H).
- [3827] [실시예 14e]
- [3828] N-(4-옥소-4-((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)아미노)부트-2-인-1-일)-4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드(화합물 14e)
- [3829] (공정 1)
- [3830] 참고예 22에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)아닐린(0.150g, 0.46mmol) 및 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-인산(0.097g, 0.49mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-옥소-4-((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)아미노)부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.06g, 25%)를 얻었다.
- [3831] ESI-MS $(M+H)^+$: 505.29
- [3832] (공정 2)
- [3833] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-옥소-4-((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)아미노)부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.05g, 0.1mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-아미노-N-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.05g)을 얻었다.
- [3834] ESI-MS $(M+H)^+$: 405.22
- [3835] (공정 3)
- [3836] 공정 2에서 얻어진 4-아미노-N-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.120g) 및 참고예 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.04g, 0.11mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 14e(0.033g, 40%)를 얻었다.
- [3837] ESI-MS m/z : 739.63 $(M+H)^+$; 1H -NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.58(s, 3H), 1.62(s, 3H), 2.40(s, 6H), 2.59(s, 3H), 2.61(s, 3H), 4.09-4.20(m, 2H), 4.32(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 5.19-5.30(m, 2H), 7.42(d, $J=8.58$ Hz, 2H), 7.56(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.63(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.91(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 9.20(t, $J=5.4$ Hz, 1H), 10.92(s, 1H).
- [3838] [실시예 14f]
- [3839] N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-2-(3-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)우레이도)아세트아미드(화합물 14f)
- [3840] (공정 1)
- [3841] 에틸글리시네이트 염산염(0.086g, 0.62mmol) 및 트리포스겐(0.073g, 0.25mmol)을 디클로로메탄(5mL)에 용해하고, -10℃에서 트리에틸아민(0.34mL, 2.47mmol)을 첨가하고, -10℃에서 1시간 교반했다. -10℃에서 반응 혼합물에 참고예 22에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-

일)아닐린(0.2g, 0.62mmol)을 첨가하고, 실온에서 48시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙수를 첨가하고, 디클로로메탄으로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴/0.1% 포름산 수용액=1/1)로 정제함으로써, 에틸((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)카르바모일)글리시네이트(0.1g, 36%)를 얻었다.

[3842] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 453.27.

[3843] (공정 2)

[3844] 공정 1에서 얻어진 에틸((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)카르바모일)글리시네이트(0.1g, 0.22mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, ((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)카르바모일)글리신(0.080g, 86%)을 얻었다.

[3845] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 425.31

[3846] (공정 3)

[3847] 공정 2에서 얻어진 ((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)카르바모일)글리신(0.08g, 0.19mmol) 및 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-아미노페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(0.047g, 0.15mmol)을 DMF(2mL)에 용해하고, DMAP(7mg, 0.057mmol)를 첨가하고, 실온에서 5분간 교반했다. 반응 혼합물에 DCC(0.054g, 0.26mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙수를 첨가하고, 발생한 고체를 여과 취출하고, 감압 건조했다. 얻어진 고체를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40 내지 10/90)로 정제함으로써 화합물 14f(0.030g, 22%)를 얻었다.

[3848] ESI-MS m/z: 716.39 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.00(t, J=7.4Hz, 3H), 1.03(d, J=6.0Hz, 3H), 1.11-1.19(m, 1H), 1.66(s, 3H), 2.20-2.26(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.53-2.63(m, 5H), 3.88(d, J=5.26Hz, 2H), 4.06-4.15(m, 2H), 4.70-4.76(m, 1H), 5.18(d, J=12.72Hz, 1H), 5.88(d, J=7.89Hz, 1H), 6.51(t, J=5.26Hz, 1H), 6.60(d, J=8.77Hz, 2H), 7.16(d, J=3.51Hz, 2H), 7.23-7.35(m, 6H), 7.42-7.45(m, 2H), 9.10(s, 1H), 9.65(s, 1H).

[3849] [실시예 14g]

[3850] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(4-옥소-4-((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)아미노)부트-2-인-1-일)벤즈아미드(화합물 14g)

[3851] 실시예 14e의 공정 2에서 얻어진 4-아미노-N-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염의 조생성물(0.05g) 및 참고예 1에서 얻어진 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.03g, 0.09mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 14g(0.016g, 25%)를 얻었다.

[3852] ESI-MS m/z: 725.36(M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.01(t, J=7.32Hz, 3H), 1.05(d, J=6.41Hz, 3H), 1.21-1.25(m, 1H), 1.62(s, 3H), 2.22-2.27(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.58-2.64(m, 5H), 4.10(d, J=12.51Hz, 1H), 4.25-4.32(m, 3H), 4.73-4.75(m, 1H), 5.21(d, J=12.82Hz, 1H), 6.66-6.69(m, 3H), 7.09(d, J=7.63Hz, 1H), 7.17(t, J=7.5Hz, 1H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.41(d, J=8.54Hz, 2H), 7.62(d, J=8.5Hz, 2H), 7.67(d, J=8.85Hz, 2H), 8.63(t, J=5.5Hz, 1H), 10.90(s, 1H)

[3853] [실시예 14h]

[3854] 2-(3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)우레이도)-N-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)아세트아미드(화합물 14h)

[3855] (공정 1)

- [3856] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 (0.1g, 0.32mmol) 및 에틸글리시네이트 염산염(0.058g, 0.42mmol)을 THF(5mL)에 용해하고, 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.28mL, 1.61mmol) 및 DMAP(0.209g, 1.71mmol)를 첨가하고, 0℃에서 5분간 교반했다. 반응 혼합물에 0℃에서 트리포스겐(0.048g, 0.16mmol)을 첨가하고, 0℃에서 0.5시간 교반한 후, 환류 하 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙수를 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트니트릴/0.1% 포름산 수용액=40/60 내지 50/50)로 정제함으로써, 에틸((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)글리시네이트(0.065g, 46%)를 얻었다.
- [3857] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 439.24.
- [3858] (공정 2)
- [3859] 공정 1에서 얻어진 에틸((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)글리시네이트(0.065g, 0.15mmol)를 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여, ((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)글리신(0.050g, 83%)을 얻었다.
- [3860] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 411.23
- [3861] (공정 3)
- [3862] 공정 2에서 얻어진 ((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)카르바모일)글리신(0.05g, 0.12mmol) 및 참고예 22에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)아닐린(0.039g, 0.12mmol)을 디클로로메탄(2mL)에 용해하고, DMAP(0.004g, 0.04) 및 DCC(0.035g, 0.17mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙수를 첨가하고, 디클로로메탄으로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세트니트릴=70/30 내지 10/90)로 정제함으로써 화합물 14h(0.015g, 17%)를 얻었다.
- [3863] ESI-MS m/z: 716.43(M+H)⁺; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.04(m, 6H), 1.13-1.15(m, 1H), 1.63(s, 3H), 2.22-2.26(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.54-2.59(m, 5H), 3.90(d, J=5.48Hz, 2H), 4.09-4.12(m, 2H), 4.66-4.75(m, 1H), 5.20(d, J=12.50Hz, 1H), 5.70(d, J=7.6Hz, 1H), 6.23(t, J=5.6Hz, 1H), 6.56(d, J=6.8Hz, 2H), 7.10(d, J=8.77Hz, 2H), 7.16-7.19(m, 2H), 7.23-7.29(m, 2H), 7.41(d, J=8.55Hz, 2H), 7.63(d, J=8.99Hz, 2H), 8.31(s, 1H), 10.17(s, 1H).
- [3864] [실시예 14i]
- [3865] N-(4-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)-4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드(화합물 14i)
- [3866] (공정 1)
- [3867] 참고예 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 (0.150g, 0.48mmol) 및 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부트-2-인산(0.097g, 0.48mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, tert-부틸(4-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.180g, 76%)를 얻었다.
- [3868] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 491.29.
- [3869] (공정 2)
- [3870] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(4-((4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-인-1-일)카르바메이트(0.180g, 0.37mmol)를 사용하여, 실시예 1k의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-아미노-N-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염(0.180g, 97%)을 얻었다.

- [3871] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 391.22.
- [3872] (공정 3)
- [3873] 공정 2에서 얻어진 4-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)부트-2-인아미드 트리플루오로아세트산염(0.150g, 0.30mmol) 및 참고예 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.094g, 0.27mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 14i(0.035g, 16%)를 얻었다.
- [3874] ESI-MS m/z: 725.43(M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99(t, J=7.2Hz, 3H), 1.03(d, J=6.5Hz, 3H), 1.14-1.16(m, 1H), 1.58(s, 3H), 2.22-2.25(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.54-2.61(m, 2H), 2.63(s, 3H), 4.09-4.12(m, 1H), 4.18(d, J=12.82Hz, 1H), 4.29(d, J=5.49Hz, 2H), 4.67-4.77(m, 1H), 5.29(d, J=12.51Hz, 1H), 6.01(d, J=7.63Hz, 1H), 6.58(d, J=8.85Hz, 2H), 7.12-7.17(m, 2H), 7.23-7.31(m, 4H), 7.56(d, J=8.24Hz, 2H), 7.92(d, J=8.54Hz, 2H), 9.18(t, J =5.49Hz, 1H), 10.33(s, 1H).
- [3875] [실시예 14j]
- [3876] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-((5-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)티오펜-2-일)메틸)벤즈아미드(화합물 14j)
- [3877] (공정 1)
- [3878] 참고예 4의 공정 3에서 얻어진 4-(4-브로모페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀(0.150g, 0.39mmol)을 1,4-디옥산 및 물의 혼합 용매(5mL, 4:1)에 용해하고, (5-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)티오펜-2-일)보론산(0.109g, 0.43mmol), 탄산세슘(0.379g, 1.16mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(0.045g, 0.04mmol)를 첨가하고, 아르곤 분위기 하에서, 마이크로웨이브 조사 하에 120℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 빙수로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 디에틸에테르로 세정함으로써, tert-부틸((5-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)티오펜-2-일)메틸)카르바메이트의 조생성물(0.160g)을 얻었다.
- [3879] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 520.25.
- [3880] (공정 2)
- [3881] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸((5-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)티오펜-2-일)메틸)카르바메이트의 조생성물(0.160g)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여,
(5-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)티오펜-2-일)메탄아민 염산염의 조생성물(0.160g)을 얻었다.
- [3882] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 420.82
- [3883] (공정 3)
- [3884] 공정 2에서 얻어진
(5-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)티오펜-2-일)메탄아민 염산염의 조생성물(0.144g) 및 참고예 1에서 얻어진 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.107g, 0.32mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 14j(0.055g, 3공정 토탈 수율 19%)를 얻었다.
- [3885] ESI-MS m/z: 740.36(M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.01(t, J=7.2Hz, 3H), 1.05(d, J=6.4Hz, 3H), 1.17-1.25(m, 1H), 1.65(s, 3H), 2.21-2.27(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.54-2.67(m, 5H), 4.13(d, J=12.50Hz, 1H), 4.25-4.31(m, 1H), 4.58(d, J=5.70Hz, 2H), 4.71-4.77(m, 1H), 5.25(d, J=12.50Hz, 1H), 6.59(d, J=7.89Hz, 1H), 6.66(d, J=8.77Hz, 2H), 7.01(d, J=3.51Hz, 1H), 7.09(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16(td, J=7.34, 1.32Hz, 1H), 7.24-7.31(m, 2H), 7.41-7.47(m, 3H), 7.66(dd, J=16.99, 8.66Hz, 4H), 8.73(t, J=6.0Hz, 1H).

- [3886] [실시예 14k]
- [3887] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(1-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조일)아제티딘-3-일)벤즈아미드(화합물 14k)
- [3888] 실시예 1n의 공정 2에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-{[4-(3-아미노아제티딘-1-카르보닐)페닐]아미노}-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 트리플루오로아세트산염(0.180g, 0.35mmol) 및 참고예 4의 공정 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.125g, 0.35mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 14k(0.050g, 20%)를 얻었다.
- [3889] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 727; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.06(m, 6H), 1.19-1.23(m, 1H), 1.60(s, 3H), 2.23-2.25(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.54-2.67(m, 5H), 4.04-4.07(m, 1H), 4.16-4.20(m, 2H), 4.28-4.34(m, 2H), 4.57(q, J=8.48Hz, 1H), 4.69-4.74(m, 2H), 5.28(d, J=12.72Hz, 1H), 6.63-6.67(m, 3H), 7.08(d, J=7.58Hz, 1H), 7.16(t, J=7.34Hz, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.54(d, J=8.31Hz, 2H), 7.66(t, J=8.44Hz, 4H), 8.61(d, J=6.85Hz, 1H).
- [3890] [실시예 14l]
- [3891] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(2-옥소-3-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드)프로필)벤즈아미드(화합물 14l)
- [3892] (공정 1)
- [3893] 실시예 7r의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노-2-히드록시프로필)-4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드 염산염의 조생성물(0.152g) 및 참고예 3에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.120g, 0.34mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, N-(2-히드록시-3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)-4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드(0.150g, 59%)를 얻었다.
- [3894] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 745.
- [3895] (공정 2)
- [3896] 공정 1에서 얻어진 N-(2-히드록시-3-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)-4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드(0.150g, 0.20mmol)를 사용하여, 실시예 7r의 공정 4와 마찬가지로 하여 화합물 14l(0.040g, 26%)를 얻었다.
- [3897] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 743; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.99-1.06(m, 6H), 1.21-1.26(m, 1H), 1.59(s, 3H), 2.22-2.33(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.55-2.67(m, 5H), 4.12(d, J=5.70Hz, 2H), 4.16-4.20(m, 3H), 4.27-4.30(m, 1H), 4.70-4.78(m, 1H), 5.29(d, J=8.4Hz, 1H), 6.62(d, J=7.67Hz, 1H), 6.68(d, J=8.77Hz, 2H), 7.10(d, J=7.6Hz, 1H), 7.17(td, J=7.34, 1.32Hz, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.55(d, J=8.33Hz, 2H), 7.67(d, J=8.77Hz, 2H), 7.90(d, J=8.55Hz, 2H), 8.43(t, J=5.59Hz, 1H), 8.88(t, J=5.59Hz, 1H).
- [3898] [실시예 14m]
- [3899] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(3-옥소-3-((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)아미노)프로필)벤즈아미드(화합물 14m)
- [3900] (공정 1)
- [3901] 참고예 22에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)아닐린 및 시판 중인 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산(0.058g, 0.30mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸(3-옥소-3-((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)아미노)프로필)카르바메이트(0.11g, 72%)를 얻었다.
- [3902] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 495.

- [3903] (공정 2)
- [3904] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(3-옥소-3-((4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)아미노)프로필)카르바메이트(0.11g, 0.22mmol)를 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 3-아미노-N-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)프로판아미드 염산염(0.09g, 95%)을 얻었다.
- [3905] ESIMS, (M-(HCl)+H)⁺, m/z: 395.
- [3906] (공정 3)
- [3907] 공정 2에서 얻어진 3-아미노-N-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)프로판아미드 염산염(0.09g, 0.20mmol) 및 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아미노페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.07g, 0.20mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3을 참고로 해서 화합물 14m(0.055g, 37%)을 얻었다.
- [3908] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 715; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.99-1.05(m, 6H), 1.16-1.25(m, 1H), 1.63(s, 3H), 2.21-2.29(m, 1H), 2.40(m, 3H), 2.60-2.70(m, 7H), 3.48-3.52(m, 2H), 4.09(d, J=12.8Hz, 1H), 4.23-4.29(m, 1H), 4.71-4.76(m, 1H), 5.20(d, J=12.4Hz, 1H), 6.54(d, J=8.0Hz, 1H), 6.64(d, J=8.8Hz, 2H), 7.09(d, J=7.2Hz, 1H), 7.16(t, J=7.6Hz, 1H), 7.24-7.31(m, 2H), 7.39(d, J=8.4Hz, 2H), 7.63(dd, J=8.55, 6.80Hz, 4H), 8.14(t, J=5.4Hz, 1H), 10.14(brs, 1H).
- [3909] [실시예 14n]
- [3910] N-((1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드(화합물 14n)
- [3911] (공정 1)
- [3912] 참고예 4의 공정 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.1g, 0.28mmol) 및 시판 중인 프로프-2-인-1-아민(0.019mL, 0.31mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, N-(프로프-2-인-1-일)-4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드(0.1g, 90%)를 얻었다.
- [3913] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 390.
- [3914] (공정 2)
- [3915] 공정 1에서 얻어진 N-(프로프-2-인-1-일)-4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드(0.1g, 0.25mmol) 및 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아지드페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온의 조생성물(0.086g)을 사용하여, 실시예 3a의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 14n(0.038g, 19%)을 얻었다.
- [3916] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 725; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.06(m, 6H), 1.08-1.25(m, 1H), 1.57(s, 3H), 2.22-2.27(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.64-2.67(m, 5H), 4.17(d, J=12.5Hz, 1H), 4.22-4.28(m, 1H), 4.57(d, J=5.2Hz, 2H), 4.72-4.78(m, 1H), 5.28(d, J=12.4Hz, 1H), 6.47(d, J=7.6Hz, 1H), 6.78(d, J=8.8Hz, 2H), 7.14-7.20(m, 2H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.52-7.56(m, 4H), 7.92(d, J=8.4Hz, 2H), 8.41(s, 1H), 9.11(t, J=5.6Hz, 1H).
- [3917] [실시예 14o]
- [3918] N,N'-(2-옥소프로판-1,3-디일)비스(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드)(화합물 14o)
- [3919] (공정 1)
- [3920] 참고예 4의 공정 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.2g, 0.56mmol)을 DMF(5mL)에 용해하고, 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄헥사플루오로

포스페이트(PyBOP)(0.88g, 1.70mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.50mL, 2.84mmol)을 첨가하고, 실온에서 15분간 교반했다. 반응 혼합물에 시판 중인 1,3-디아미노프로판-2-올(0.025g, 0.28mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 HPLC(물/아세트니트릴=7/3)로 정제함으로써, N,N'-(2-히드록시프로판-1,3-디일)비스(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드)(0.12g, 28%)를 얻었다.

[3921] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 759.

[3922] (공정 2)

[3923] 공정 1에서 얻어진 N,N'-(2-히드록시프로판-1,3-디일)비스(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드)(0.12g, 0.15mmol)를 사용하여, 실시예 7r의 공정 4와 마찬가지로 하여 화합물 14o(0.1g, 9%)를 얻었다.

[3924] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 725; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.58(s, 6H), 2.40(s, 6H), 2.61(m, 6H), 4.17-4.23(m, 6H), 5.29(d, J=13.0Hz, 2H), 7.56(d, J=8.5Hz, 4H), 7.90(d, J=8.54Hz, 4H), 8.94(t, J=5.80Hz, 2H).

[3925] [실시예 14p]

[3926] tert-부틸(S)-2-(2,3,9-트리메틸-4-(4-((1-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조일)피페리딘-4-일)카르바메이트)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(화합물 14p)

[3927] (공정 1)

[3928] 참고예 4의 공정 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.1g, 0.28mmol) 및 시판 중인 tert-부틸피페리딘-4-일카르바메이트(0.059g, 0.29mmol)를 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여, tert-부틸1-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조일)피페리딘-4-일카르바메이트의 조생성물(0.14g)을 얻었다.

[3929] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 535.

[3930] (공정 2)

[3931] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸1-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조일)피페리딘-4-일카르바메이트의 조생성물(0.14g)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, (4-아미노피페리딘-1-일)(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)메탄은 염산염의 조생성물(0.12g)을 얻었다.

[3932] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 435.

[3933] (공정 3)

[3934] 공정 2에서 얻어진 (4-아미노피페리딘-1-일)(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)메탄은 염산염의 조생성물(0.12g, 0.25mmol) 및 참고예 3에서 얻어진 (S)-4-(6-[2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.118g, 0.25mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 14p(0.043g, 3공정 토탈 수율 26%)를 얻었다.

[3935] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 883; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.44-1.64(m, 17H), 1.77-1.90(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.96-3.18(m, 2H), 3.32-3.39(m, 2H), 3.51(s, 1H), 4.08(brs, 1H), 4.18(d, J=12.72Hz, 1H), 4.43(t, J=7.23Hz, 2H), 5.27(d, J=12.72Hz, 1H), 7.41(d, J=8.33Hz, 2H), 7.48(d, J=8.33Hz, 2H), 7.54(d, J=8.11Hz, 2H), 7.87(d, J=8.33Hz, 2H), 8.38(d, J=7.45Hz, 1H).

[3936] [실시예 14q]

[3937] 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-((1-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)벤즈아미드(화

합물 14q)

[3938] (공정 1)

[3939] 참고예 22에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)아닐린(0.3g, 0.92mmol)을 사용하여, 실시예 3a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-(4-아지드페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀의 조생성물(0.5g)을 얻었다.

[3940] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 350.

[3941] (공정 2)

[3942] 공정 1에서 얻어진 4-(4-아지드페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀의 조생성물(0.418g) 및 실시예 15h의 공정 2에서 얻어진 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드(0.3g, 0.8mmol)를 사용하여, 실시예 3a의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 14q(0.035g, 2공정 토탈 수율 6%)를 얻었다.

[3943] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 725. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.99-1.06(m, 6H), 1.64(s, 3H), 2.22-2.27(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.55-2.64(m, 5H), 2.94(s, 1H), 4.18(d, J=12.4Hz, 1H), 4.22-4.31(m, 1H), 4.56(d, J=5.2Hz, 2H), 4.65-4.80(m, 1H), 5.28(d, J=12.4Hz, 1H), 6.58(d, J=7.89Hz, 1H), 6.66(d, J=8.77Hz, 2H), 7.09(d, J=7.67Hz, 1H), 7.16(t, J=7.4Hz, 1H), 7.25-7.31(m, 2H), 7.66(dd, J=18.96, 8.66Hz, 4H), 7.98(d, J=8.77Hz, 2H), 8.62(t, J=5.26Hz, 1H), 8.68(s, 1H).

[3944] [실시예 14r]

[3945] 1-((2S,4R)-2-메틸-4-((4-(7-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐)아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(화합물 14r)

[3946] 실시예 3f의 공정 3에서 얻어진 1-((2S,4R)-2-메틸-4-{[4-(5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐]아미노}-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.14g, 0.309mmol) 및 참고예 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.23g, 0.30mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 14r(0.03g, 13%)을 얻었다.

[3947] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 750. ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.05(m, 6H), 1.13-1.22(m, 1H), 1.65(s, 3H), 2.22-2.27(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.61(s, 6H), 3.70(s, 1H), 4.03(s, 2H), 4.17-4.21(m, 2H), 4.55-4.85(m, 3H), 5.29(d, J=12.72Hz, 1H), 6.00(d, J=7.6Hz, 1H), 6.62(d, J=7.89Hz, 2H), 7.17-7.18(m, 2H), 7.24-7.31(m, 3H), 7.44(s, 2H), 7.50-7.58(m, 4H).

[3948] [실시예 14s]

[3949] N-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오)에틸)-4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤즈아미드(화합물 14s)

[3950] (공정 1)

[3951] 참고예 2에서 얻어진 1-{(2S,4R)-4-[(4-브로모페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일}프로판-1-온(0.1g, 0.26mmol)을 1,4-디옥산(6mL)에 용해하고, 크산트포스(0.062g, 0.107mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.14mL, 0.806mmol), Pd₂(dba)₃(0.05g, 0.053mmol) 및 tert-부틸(2-머캅토에틸)카르바메이트(0.137mL, 0.80mmol)를 첨가하고, 90℃에서 90분간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄=1/9)로 정제함으로써, tert-부틸(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오)에틸)카르바메이트의 조생성물(0.18g)을 얻었다.

[3952] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 470.

[3953] (공정 2)

- [3954] 공정 1에서 얻어진 tert-부틸(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)티오)에틸)카르바메이트의 조생성물(0.18g)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여 1-(((2S,4R)-4-((4-((2-아미노에틸)티오)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염의 조생성물(0.16g)을 얻었다.
- [3955] ESIMS, (M-HCl+H)⁺, m/z: 370.
- [3956] (공정 3)
- [3957] 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-((2-아미노에틸)티오)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염의 조생성물(0.12g, 0.29mmol) 및 참고예 4에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)벤조산(0.105g, 0.29mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 13s(0.03g, 16%)를 얻었다.
- [3958] ESIMS (M+H)⁺, m/z: 704: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.05(m, 6H), 1.16-1.19(m, 1H), 1.57(m, 3H), 2.20-2.26(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.55-2.63(m, 5H), 2.90(t, J=7.2Hz, 2H), 3.39 (q, J=6.0Hz, 2H), 4.17(d, J=12.8Hz, 2H), 4.73(d, J=8.4Hz, 1H), 5.28(d, J=12.4Hz, 1H), 6.23(d, J=7.6Hz, 1H), 6.63(d, J=8.4Hz, 2H), 7.13-7.19(m, 2H), 7.22-7.30(m, 4H), 7.52(d, J=8.4Hz, 2H), 7.83(d, J=8.4Hz, 2H), 8.65(t, J=5.6Hz, 1H).
- [3959] [실시예 14t]
- [3960] N¹-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-N⁵-(4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)페닐)글루타르아미드(화합물 14t)
- [3961] 실시예 4a의 공정 2에서 얻어진 5-[(4-((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]아미노]-5-옥소펜탄산(0.15g, 0.35mmol) 및 참고예 22에서 얻어진 4-(2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)아닐린(0.114g, 0.35mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여 화합물 14t(0.04g, 15%)를 얻었다.
- [3962] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 729: ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.98-1.04(m, 6H), 1.10-1.16(m, 1H), 1.63(s, 3H), 1.86-1.89(m, 2H), 2.20-2.33(m, 3H), 2.36-2.40(m, 5H), 2.53-2.61(m, 5H), 4.09 (dd, J=12.06, 3.95Hz, 2H), 4.66-4.79(m, 1H), 5.20(d, J=11.4Hz, 1H), 5.83(d, J=8.0Hz, 1H), 6.58(d, J=9.2Hz, 2H), 7.16(d, J=3.2Hz, 2H), 7.23-7.30(m, 4H), 7.39(d, J=8.4Hz, 2H), 7.64(d, J=8.8Hz, 2H), 9.51(s, 1H), 10.09(s, 1H).
- [3963] [실시예 15a]
- [3964] 2-(디메틸아미노)에틸1-(4-(5-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄아미드)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(화합물 15a)
- [3965] (공정 1)
- [3966] 참고예 32의 공정 2에서 얻어진 메틸4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(1.80g, 9.33mmol) 및 tert-부틸(4-(브로모메틸)페닐)카르바메이트(2.66g, 9.33mmol)를 사용하여, 참고예 32의 공정 3과 마찬가지로 하여, 메틸1-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트의 조생성물(2.0g)을 얻었다.
- [3967] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 399.26.
- [3968] (공정 2)
- [3969] 공정 1에서 얻어진 메틸1-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트의 조생성물(2.0g)을 사용하여, 실시예 2f의 공정 2와 마찬가지로 하여 1-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실산의 조생성물(1.5g)을 얻었다.
- [3970] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 385.26.

- [3971] (공정 3)
- [3972] 공정 2에서 얻어진 1-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실산의 조생성물(1.5g)을 사용하여, 참고예 32의 공정 5와 마찬가지로 하여, 2-(디메틸아미노)에틸 1-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트의 조생성물(1.1g)을 얻었다.
- [3973] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 456.37.
- [3974] (공정 4)
- [3975] 공정 3에서 얻어진 2-(디메틸아미노)에틸 1-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트의 조생성물(1.1g)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 2-(디메틸아미노)에틸 1-(4-아미노벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트 염산염의 조생성물(0.8g)을 얻었다.
- [3976] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 356.24.
- [3977] (공정 5)
- [3978] 공정 4에서 얻어진 2-(디메틸아미노)에틸 1-(4-아미노벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트 염산염의 조생성물(0.100g) 및 실시예 6k의 공정 2에서 얻어진 5-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-5-옥소펜탄산(0.108g, 0.25mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 15a(0.054g, 5공정 토탈 수율 6%)를 얻었다.
- [3979] ESI-MS m/z: 761.57 $(M+H)^+$; 1H -NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.96-1.06(m, 6H), 1.14(td, J=12.04, 9.06Hz, 1H), 1.86(quin, J=7.27Hz, 2H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.17(s, 6H), 2.19-2.40(m, 7H), 2.52-2.62(m, 4H), 2.77(t, J=6.08Hz, 2H), 4.05-4.15(m, 1H), 4.23(t, J=5.60Hz, 2H), 4.67-4.78(m, 1H), 5.55(s, 2H), 5.85(d, J=7.87Hz, 1H), 6.57(d, J=9.06Hz, 2H), 6.98(d, J=8.58Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 7.13-7.18(m, 2H), 7.20-7.32(m, 4H), 7.54(d, J=8.58Hz, 2H), 9.51(s, 1H), 9.91(s, 1H).
- [3980] [실시예 15b]
- [3981] 2-(디메틸아미노)에틸 1-(4-(((5-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)카르바모일)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트 (화합물 15b)
- [3982] 실시예 12a의 공정 1에서 얻어진 1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(아미노메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐}아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]프로판-1-온 염산염(0.150g, 0.35mmol) 및 참고예 32에서 얻어진 4-((2-((2-(디메틸아미노)에톡시)카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산(0.135g, 0.35mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 15b(0.050g, 19%)를 얻었다.
- [3983] ESI-MS m/z: 758.44 $(M+H)^+$; 1H -NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.99-1.06(m, 6H), 1.22-1.24(m, 1H), 2.02-2.05(m, 2H), 2.16(s, 6H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.36-2.42(m, 2H), 2.56-2.68(m, 4H), 2.71-2.78(m, 2H), 4.21(t, J=5.6Hz, 2H), 4.26-4.32(m, 1H), 4.70-4.75(m, 3H), 5.67(s, 2H), 6.77-6.86(m, 3H), 7.09-7.19(m, 5H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.67(d, J=8.77Hz, 2H), 7.84(d, J=8.33Hz, 2H), 9.16(t, J=5.6Hz, 1H).
- [3984] [실시예 15c]
- [3985] 2-(디메틸아미노)에틸 1-(4-((2-(1-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)카르바모일)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(화합물 15c)
- [3986] (공정 1)
- [3987] 참고예 32에서 얻어진 4-((2-((2-(디메틸아미노)에톡시)카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산(0.250g, 0.65mmol) 및 부트-3-인-1-아민 염산염(0.068g, 0.65mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, 2-(디메틸아미노)에틸 1-(4-(부트-3-인-1-일카르바모일)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드

로-1H-인돌-2-카르복실레이트의 조생성물(0.280g)을 얻었다.

[3988] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 436.33.

[3989] (공정 2)

[3990] 공정 1에서 얻어진 2-(디메틸아미노)에틸1-(4-(부트-3-인-1-일카르바모일)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트의 조생성물(0.150g, 0.34mmol)을 t-부탄올(5mL)에 용해하고, 실온에서, 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아지드페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(0.114g), L-아스코르브산나트륨(0.027g, 0.14mmol), 황산구리 5수화물(0.017g, 0.07mmol) 및 물(2mL)을 첨가하고, 60℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 물로 희석하고, 15분간 교반했다. 발생한 고체를 여과 추출하고, 감압 건조했다. 얻어진 고체를 역상 HPLC(10mmol/L 중탄산암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40)로 정제함으로써 화합물 15c(0.055g, 21%)를 얻었다.

[3991] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 771.46 ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.00-1.07(m, 6H), 1.17-1.26(m, 1H), 2.01-2.04(m, 2H), 2.15(s, 6H), 2.20-2.32(m, 1H), 2.39(t, J=6.03Hz, 2H), 2.55-2.69(m, 4H), 2.74(t, J=5.92Hz, 2H), 2.93(t, J=7.13Hz, 2H), 3.57 (q, J=6.2Hz, 2H), 4.17-4.29(m, 3H), 4.69-4.80(m, 1H), 5.66(s, 2H), 6.46(d, J=7.67 Hz, 1H), 6.78(d, J=8.55Hz, 2H), 7.08(d, J=8.11Hz, 2H), 7.14-7.21(m, 3H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.51(d, J=8.55Hz, 2H), 7.77(d, J=7.89Hz, 2H), 8.34(s, 1H), 8.56(t, J=5.6Hz, 1H).

[3992] [실시예 15d]

[3993] 2-(디메틸아미노)에틸1-(4-((2-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-피라졸-1-일)에틸)카르바모일)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(화합물 15d)

[3994] 참고예 32의 공정 6에서 얻어진 4-((2-((2-(디메틸아미노)에톡시)카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산(0.120g, 0.31mmol) 및 실시예 10d의 공정 1에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)페닐)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온 염산염(0.137g, 0.31mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 15d(0.062g, 26%)를 얻었다.

[3995] ESI-MS m/z: 770.45 (M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97-1.07(m, 6H), 1.11-1.22(m, 1H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.15(s, 6H), 2.21-2.28(m, 1H), 2.33-2.40(m, 2H), 2.45-2.48(m, 2H), 2.55-2.65(m, 2H), 2.74(t, J=5.8Hz, 2H), 3.66(q, J=6.08Hz, 2H), 4.15-4.26(m, 5H), 4.70-4.78(m, 1H), 5.65(s, 2H), 6.02(d, J=7.6Hz, 1H), 6.62(d, J=8.8Hz, 2H), 7.07(d, J=8.34Hz, 2H), 7.14-7.17(m, 3H), 7.21-7.24(m, 4H), 7.69(s, 1H), 7.75(d, J=8.4Hz, 2H), 7.90(s, 1H), 8.56(t, J=5.6Hz, 1H).

[3996] [실시예 15e]

[3997] 2-(디메틸아미노)에틸1-(4-((3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)카르바모일)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(화합물 15e)

[3998] 참고예 32의 공정 6에서 얻어진 4-((2-((2-(디메틸아미노)에톡시)카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산(0.1g, 0.19mmol) 및 실시예 1h의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노)벤즈아미드 염산염(0.082g, 0.19mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 15e(0.060g, 20%)를 얻었다.

[3999] ESI-MS m/z: 761.54(M+H)⁺: ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.01(t, J=7.2Hz, 3H), 1.05(d, J=6.4Hz, 3H), 1.17-1.25(m, 1H), 1.71(quin, J=6.80Hz, 2H), 2.03(quin, J=6.80Hz, 2H), 2.16(s, 6H), 2.22-2.28(m, 1H), 2.39(t, J=6.25 Hz, 2H), 2.52-2.63(m, 4H), 2.75(t, J=5.92Hz, 2H), 3.24-3.27(m, 4H), 4.19-4.29(m, 3H), 4.69-4.79(m, 1H), 5.66(s, 2H), 6.54(d, J=7.67Hz, 1H), 6.65(d, J=8.77Hz, 2H), 7.08-7.11(m, 3H), 7.15-7.18(m, 2H), 7.25-7.31(m, 2H), 7.63(d, J=8.77Hz, 2H), 7.78(d, J=8.33Hz, 2H), 8.06(t, J=5.70Hz, 1H), 8.41(t, J=5.6Hz, 1H).

[4000] [실시예 15f]

[4001] 4-((2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)-N-((1-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-

1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)벤즈아미드(화합물 15f)

[4002] (공정 1)

[4003] 참고예 5의 공정 2에서 얻어진 4-[(2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조산(0.1g, 0.33mmol) 및 시판 중인 프로파르길아민(0.023mL, 0.37mmol)을 사용하여, 실시예 1a의 공정 1과 마찬가지로 하여, 4-((2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드(0.105g, 94%)를 얻었다.

[4004] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 335.

[4005] (공정 2)

[4006] 공정 1에서 얻어진 4-((2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드(0.105g, 0.31mmol) 및 실시예 3a의 공정 2에서 얻어진 1-((2S,4R)-4-[(4-아지드페닐)아미노]-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온의 조생성물(0.105g)을 사용하여, 실시예 3a의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 15f(0.085g, 42%)를 얻었다.

[4007] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 670; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.99-1.10(m, 9H), 1.14-1.25(m, 1H), 1.97-2.02(m, 2H), 2.21-2.33(m, 3H), 2.38-2.45(m, 2H), 2.55-2.67(m, 4H), 4.22-4.28(m, 1H), 4.57(d, J=5.2Hz, 2H), 4.72-4.78(m, 1H), 5.28(s, 2H), 6.12(s, 1H), 6.47(d, J=7.6Hz, 1H), 6.78(d, J=8.8Hz, 2H), 7.04(d, J=8.4Hz, 2H), 7.14-7.20(m, 2H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.54(d, J=8.8Hz, 2H), 7.85(d, J=8.0Hz, 2H), 8.37(s, 1H), 8.98(t, J=5.8Hz, 1H).

[4008] [실시예 15g]

[4009] 메틸1-(4-((3-(4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)프로필)카르바모일)벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-2-카르복실레이트(화합물 15g)

[4010] 참고예 34에서 얻어진 4-((2-(메톡시카르보닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)벤조산(0.1g, 0.30mmol) 및 실시예 1h의 공정 2에서 얻어진 N-(3-아미노프로필)-4-[(2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]아미노)벤즈아미드 염산염(0.144g, 0.33mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 15g(0.075g, 35%)를 얻었다.

[4011] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 704; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.99-1.06(m, 6H), 1.20-1.25(m, 1H), 1.71(t, J=7.0Hz, 2H), 2.03(t, J=7.0Hz, 2H), 2.22-2.28(m, 1H), 2.40(t, J=6.25Hz, 2H), 2.54-2.63(m, 2H), 2.75(t, J=6.03Hz, 2H), 3.25-3.26(m, 4H), 3.71(s, 3H), 4.21-4.31(m, 1H), 4.66-4.79(m, 1H), 5.67(s, 2H), 6.54(d, J=7.89Hz, 1H), 6.65(d, J=8.77Hz, 2H), 7.09(t, J=7.2Hz, 3H), 7.15-7.18(m, 2H), 7.25-7.31(m, 2H), 7.63(d, J=8.77Hz, 2H), 7.78(d, J=8.4Hz, 2H), 8.06(t, J=5.48Hz, 1H), 8.45(t, J=5.48Hz, 1H).

[4012] [실시예 15h]

[4013] N-((1-(4-((2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드(화합물 15h)

[4014] (공정 1)

[4015] 참고예 23의 공정 2에서 얻어진 1-(4-아미노벤질)-2-에틸-1,5,6,7-테트라히드로-4H-인돌-4-온(0.2g, 0.74mmol)을 사용하여, 실시예 3a의 공정 2와 마찬가지로 하여, 1-(4-아지드벤질)-2-에틸-1,5,6,7-테트라히드로-4H-인돌-4-온의 조생성물(0.18g)을 얻었다.

[4016] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 295.

[4017] (공정 2)

[4018] 참고예 1의 공정 7에서 얻어진 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)벤조산(0.2g, 0.59mmol)을 사용하여, 실시예 3b의 공정 2와 마찬가지로 하여, 4-((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드(0.15g, 68%)를 얻었다.

- [4019] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 376.
- [4020] (공정 3)
- [4021] 공정 1에서 얻어진 1-(4-아지드벤질)-2-에틸-1,5,6,7-테트라히드로-4H-인돌-4-온의 조생성물(0.18g) 및 공정 2에서 얻어진 4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)-N-(프로프-2-인-1-일)벤즈아미드(0.23g, 0.61mmol)를 사용하여, 실시예 3a의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 15h(0.03g, 2공정 토탈 수율 6.1%)를 얻었다.
- [4022] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 670; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.99-1.12(m, 9H), 1.20-1.22(m, 1H), 1.99-2.02(m, 2H), 2.23-2.32(m, 3H), 2.44(q, J=7.6Hz, 2H), 2.56-2.63(m, 2H), 2.68(t, J=6.2Hz, 2H), 4.21-4.32(m, 1H), 4.54(d, J=5.6Hz, 2H), 4.65-4.80(m, 1H), 5.23(s, 2H), 6.14(s, 1H), 6.58(d, J=7.89Hz, 1H), 6.66(d, J=8.77Hz, 2H), 7.09(d, J=7.67Hz, 1H), 7.16(dd, J=12.4, 8.0Hz, 3H), 7.24-7.31(m, 2H), 7.68(dd, J=18.96, 8.66Hz, 2H), 7.86(d, J=12.4Hz, 2H), 8.56(s, 1H), 8.61(t, J=5.26Hz, 1H).
- [4023] [실시예 15i]
- [4024] N¹-(4-((2-에틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)메틸)페닐)-N⁵-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)글루타르아미드(화합물 15i)
- [4025] 실시예 4a의 공정 2에서 얻어진 5-[(4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐]아미노]-5-옥소펜탄산(0.1g, 0.23mmol) 및 참고예 23에서 얻어진 1-(4-아미노벤질)-2-에틸-1,5,6,7-테트라히드로-4H-인돌-4-온(0.071g, 0.23mmol)을 사용하여, 실시예 1b의 공정 3과 마찬가지로 하여 화합물 15i(0.027g, 8%)를 얻었다.
- [4026] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 674; ¹H NMR(DMSO-d₆, δ) 0.98-1.11(m, 9H), 1.13-1.19(m, 1H), 1.86(quin, J=3.8Hz, 2H), 2.00(quin, J=6.0Hz, 2H), 2.20-2.35(m, 7H), 2.42(q, J=7.6Hz, 2H), 2.53-2.61(m, 2H), 2.67(t, J=6.03 Hz, 2H), 4.07-4.13(m, 1H), 4.67-4.79(m, 1H), 5.06(s, 2H), 5.83(d, J=7.89Hz, 1H), 6.09(s, 1H), 6.58(d, J=8.77Hz, 2H), 6.91(d, J=8.55Hz, 2H), 7.16(d, J=3.51Hz, 2H), 7.23-7.30(m, 4H), 7.55(d, J=8.55Hz, 2H), 9.50(s, 1H), 9.90(s, 1H).
- [4027] [실시예 15j]
- [4028] 2-(4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실리덴)-N-(2-(((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)아세트아미드(화합물 15j)
- [4029] (공정 1)
- [4030] 실시예 7d의 공정 1에서 얻어진 1-((2S^{*},4R^{*})-4-(((1s,4S)-4-히드록시시클로헥실)아미노)-2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)프로판-1-온(70.3mg, 2.22mmol)을 사용하여, 실시예 7r의 공정 4와 마찬가지로 하여, 4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-온(418mg, 60%)을 얻었다.
- [4031] ESIMS, (M+H)⁺, m/z: 315.
- [4032] (공정 2)
- [4033] 포스포노아세트산트리에틸(48.1mg, 0.215mmol)을 THF(0.22mL)에 용해하고, 수소화나트륨(60% w/w(광유 혼합물), 8.6mg, 0.215mmol)을 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에, 공정 1에서 얻어진 4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-온(45.0mg, 0.143mmol)의 THF 용액(3mL)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄/아세트산에틸=7/3 내지 1/1)로 정제함으로써, 에틸2-(4-(((2S^{*},4R^{*})-2-메틸-1-프로피오

닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실리덴)아세테이트(38.9mg, 71%)를 얻었다.

[4034] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 385.

[4035] (공정 3)

[4036] 공정 2에서 얻어진 에틸2-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실리덴)아세테이트(38mg, 0.099mmol) 및 실시예 7d의 공정 3에서 얻어진 2-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드 염산염(80.0mg, 0.198mmol)을 사용하여, 실시예 8b의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 15j(29.1mg, 42%)를 얻었다.

[4037] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 705; 1H NMR($CDCl_3$, δ) 1.07-1.43(m, 17H), 1.94-2.13(m, 2H), 2.15-2.43(m, 5H), 2.46-2.72(m, 4H), 2.89-3.04(m, 1H), 3.54(dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 3.63-3.74(m, 1H), 3.79-3.86(m, 1H), 4.08(d, J=5.6Hz, 2H), 4.12-4.20(m, 1H), 4.78-5.02(m, 2H), 5.64(s, 1H), 6.18-6.32(m, 1H), 6.59(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.04-7.34(m, 9H), 7.43-7.56(m, 1H), 7.97-8.12(m, 1H).

[4038] [실시예 15k]

[4039] 2-플루오로-2-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실리덴)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아미노)-2-옥소에틸)아세트아미드(화합물 15k)

[4040] (공정 1)

[4041] 실시예 15j의 공정 1에서 얻어진 4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥산-1-온(55.0mg, 0.175mmol) 및 2-플루오로-2-포스포노아세트산트리에틸(63.6mg, 0.262mmol)을 사용하여, 실시예 15j의 공정 2와 마찬가지로 하여, 에틸2-플루오로-2-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실리덴)아세테이트(66.7mg, 95%)를 얻었다.

[4042] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 403.

[4043] (공정 2)

[4044] 공정 1에서 얻어진 에틸2-플루오로-2-(4-(((2S*,4R*)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)시클로헥실리덴)아세테이트(13mg, 0.032mmol) 및 실시예 7d의 공정 3에서 얻어진 2-아미노-N-(4-(((2S,4R)-2-메틸-1-프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드 염산염(26mg, 0.064mmol)을 사용하여, 실시예 8b의 공정 2와 마찬가지로 하여 화합물 15k(16.4mg, 71%)를 얻었다.

[4045] ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 723; 1H NMR($CDCl_3$, δ) 1.03-1.49(m, 16H), 1.94-2.14(m, 3H), 2.20-2.44(m, 3H), 2.46-2.72(m, 4H), 2.78-3.01(m, 2H), 3.54(dd, J=12.4, 4.0Hz, 1H), 3.69(d, J=14.8Hz, 1H), 3.84(d, J=6.4Hz, 2H), 4.07-4.22(m, 1H), 4.12(d, J=5.2Hz, 2H), 4.78-5.21(m, 1H), 6.60(d, J=8.8Hz, 2H), 6.96-7.34(m, 10H), 7.44-7.57(m, 1H), 7.76-7.86(m, 1H).