



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0116838
(43) 공개일자 2023년08월04일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/454</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) <i>A61K 31/496</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/501</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01)
 <i>C07D 403/12</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01)
 <i>C07D 413/14</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 401/12</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/454</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7021502
 (22) 출원일자(국제) 2021년11월29일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2023년06월26일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2021/043540
 (87) 국제공개번호 WO 2022/114164
 국제공개일자 2022년06월02일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2020-197899 2020년11월30일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
 아스테라스 세이야쿠 가부시카이가이사
 일본국 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2쵸메 5방 1코
 고토부키 세이야쿠 가부시카이가이사
 일본국 나가노켄 하니시나군 사가키-마치 오아지-사가키 6351</p> <p>(72) 발명자
 와타나베 히데유키
 일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2쵸메 5방 1코아스테라스 세이야쿠 가부시카이가이사 나이
 가미쿠보 다카시
 일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2쵸메 5방 1코아스테라스 세이야쿠 가부시카이가이사 나이
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **헤테로아릴카르복시아미드 화합물**

(57) 요약

면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 화합물을 제공한다.

본 발명자들은, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 화합물에 관해서 검토하여, 헤테로아릴카르복시아미드 화합물이 DGK ζ (DGKzeta) 저해 작용을 갖는 것을 확인하여, 본 발명을 완성하였다. 본 발명의 헤테로아릴카르복시아미드 화합물은 DGK ζ 저해 작용을 갖고, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료제로서 사용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
A61K 31/501 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자

가미카와 아키오

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2쵸메
5방 1교아스테라스 세이야쿠 가부시키키가이샤 나이

와시오 다쿠야

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2쵸메
5방 1교아스테라스 세이야쿠 가부시키키가이샤 나이

세키 요헤이

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2쵸메
5방 1교아스테라스 세이야쿠 가부시키키가이샤 나이

오쿠야마 게이이치로

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2쵸메
5방 1교아스테라스 세이야쿠 가부시키키가이샤 나이

이케다 오사무

일본 1038411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2쵸메
5방 1교아스테라스 세이야쿠 가부시키키가이샤 나이

도미야마 히로시

일본 3890697 나가노켄 하니시나군 사가키 마치 오
아자 가미고묘아자 히가시카와하라 198 고토부키
세이야쿠 가부시키키가이샤 나이

이와이 요시노리

일본 3890697 나가노켄 하니시나군 사가키 마치 오
아자 가미고묘아자 히가시카와하라 198 고토부키
세이야쿠 가부시키키가이샤 나이

나카무라 아키히코

일본 3890697 나가노켄 하니시나군 사가키 마치 오
아자 가미고묘아자 히가시카와하라 198 고토부키
세이야쿠 가부시키키가이샤 나이

미야사카 고조

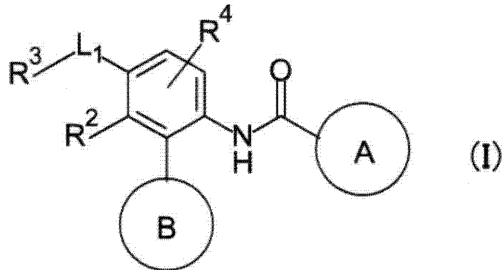
일본 3890697 나가노켄 하니시나군 사가키 마치 오
아자 가미고묘아자 히가시카와하라 198 고토부키
세이야쿠 가부시키키가이샤 나이

명세서

청구범위

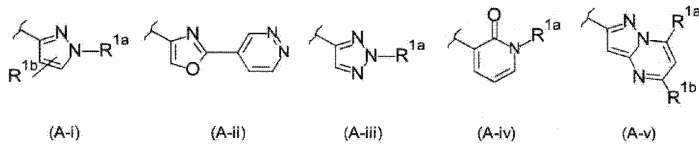
청구항 1

식 (I)의 화합물 또는 그의 염.

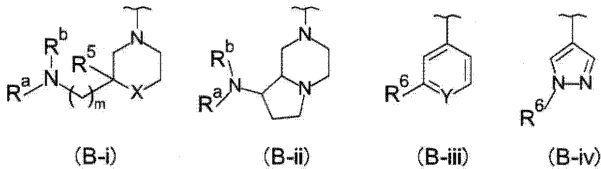


(식 중,

A는 하기 식 (A-i), (A-ii), (A-iii), (A-iv) 또는 (A-v)이고,



B는 하기 식 (B-i), (B-ii), (B-iii) 또는 (B-iv)이고,



여기서, R^{1a}가 할로게노C₁₋₆알킬일 때, B는 (B-i)이고,

R^{1a}는 피리다지닐 또는 할로게노C₁₋₆알킬이고,

R^{1b}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고,

R²는 C₃₋₅시클로알킬, -O-(C₁₋₆알킬), 할로게노C₁₋₆알킬, 할로젠 또는 페닐이고,

R³은 i) C₁₋₆알킬, 할로게노C₁₋₆알킬, C₃₋₅시클로알킬, -O-(C₁₋₆알킬), -O-(할로게노C₁₋₆알킬), 시아노, 니트로, 메탄술포닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 페닐, ii) C₁₋₆알킬 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 C₃₋₈시클로알킬, iii) C₁₋₆알킬, 할로게노C₁₋₆알킬, C₃₋₅시클로알킬, -O-(C₁₋₆알킬), -O-(할로게노C₁₋₆알킬), 시아노, 니트로, 메탄술포닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 피리딜, 또는 iv) 산소, 황 및 질소에서 선택되는 헤테로 원자를 1~4개 함유하는 5~6원 부분 불포화 헤테로 고리이고,

R⁴는 H 또는 F이고,

R^5 는 H 또는 F이고,

R^6 은 $-L_2-(CH_2)_2NR^aR^b$ 또는 피페리디닐이고,

L_1 은 결합, O 또는 NH이고,

L_2 는 결합, O 또는 CH_2 이고,

X는 CH_2 또는 N-메틸이고,

Y는 CH 또는 N이고,

R^a 는 H 또는 메틸이고,

R^b 는 H, 메틸, 에틸, 시클로프로필 또는 $-(CH_2)_2O-CH_3$ 이고,

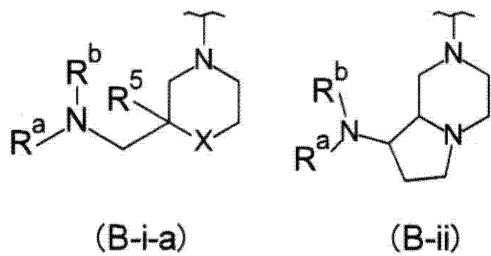
m은 1, 2 또는 3이다.).

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 가 할로게노 C_{1-6} 알킬 또는 할로젠이고, R^3 이 i) C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, $-O-(C_{1-6}$ 알킬), $-O-($ 할로게노 C_{1-6} 알킬), 시아노, 니트로, 메탄술포닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 페닐, 또는 ii) C_{1-6} 알킬 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 C_{3-8} 시클로알킬이고, L_1 이 결합 또는 O인 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

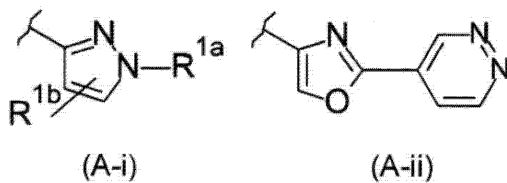
제2항에 있어서, B가 하기 식 (B-i-a) 또는 (B-ii)이고,



여기서, R^{1a} 가 할로게노 C_{1-6} 알킬일 때, B는 (B-i-a)인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제3항에 있어서, A가 하기 식 (A-i) 또는 (A-ii)인 화합물 또는 그의 염.



청구항 5

제4항에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 페닐, 또

는 C₃₋₅시클로알킬이고, R^b가 H 또는 메틸인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

N-{2-[(3S)-3-(아미노메틸)피페리딘-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

N-{2-[(3S)-3-(아미노메틸)-4-메틸피페라진-1-일]-4-(2-클로로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

N-{2-[(3S)-3-(아미노메틸)-4-메틸피페라진-1-일]-3-클로로-4-(2-클로로페녹시)페닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

N-{2-[(3R)-3-(아미노메틸)-3-플루오로피페리딘-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3R)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

N-[4-시클로헥실-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

N-{2-[(8R,8aS)-8-아미노헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-2-(피리다진-4-일)-1,3-옥사졸-4-카르복시아미드, 및

N-[3-클로로-4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드

로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드모노부탄이산염,

N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3R)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드모노부탄이산염,

N-[4-시클로헥실-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드모노부탄이산염,

N-[3-클로로-4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드모노부탄이산염, 및

N-{2-[(3R)-3-(아미노메틸)-3-플루오로피페리딘-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드모노부탄이산염

으로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염과, 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료

용 의약 조성물인 의약 조성물.

청구항 10

면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료용 의약 조성물을 제조하기 위한, 제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 사용.

청구항 11

제1항에 있어서, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료를 위한, 제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 사용.

청구항 13

식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 DGK ζ 저해제.

청구항 14

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의약 조성물, 디아실글리세롤키나아제 ζ (DGKzeta) 저해제로서 유용하며, 예컨대, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료용 의약 조성물, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암의 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용하다고 기대되는 헥테로아릴카르복시아미드 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암 면역 요법은, 종래의 외과적 치료, 방사선 요법, 암 약물 요법(화학 요법이나 분자 표적약)에 이은 4번째의 주축이 되는 암의 치료법으로서 주목되고 있다. 그 길을 개척한 것이 항세포 상해성 T 림프구 항원(CTLA)-4 항체(이플리무맙), 항PD-1 항체(니볼루맙, 펠브로리주맙)이고, CTLA-4와 PD-1은 면역 체크포인트 분자라고 불리며, 「억제 시그널을 넣을 수 있는 보조 자극 분자」로서 기능한다. 현재, 항PD-1 항체는 멜라노마나 비소 세포 폐암을 비롯하여 많은 암에서 임상에서의 유효성이 증명되어 있어, 적용 확대가 진행되고 있다. 또한 최근, CTLA-4나 PD-1 이외의 체크포인트 분자를 표적으로 한 항체의 개발이 전세계에서 활발화되어 있다.

[0003] DGK는, 디아실글리세롤(DAG)을 인산화하여 포스파티딘산(PA)으로 변환하는 효소이다. 포유류에게 있어서는 10종류의 아이소폼이 있고, 구조상의 특징으로부터 5가지로 대별된다. I형(α, β, γ), II형(δ, η, κ), III형(ε), IV형(ζ, ι), V형(θ)이다. 모든 아이소폼은 C 말단측에 상동성이 높은 촉매 도메인을 갖고, 분자 내에 프로테인키나아제 C(PKC)와 상동성이 있는 C1 도메인을 갖는다. C1 도메인은 포르볼에스테르/DAG가 결합하는 도메인이라고 생각되고 있다(Int. J. Mol. Sci. 2013, 14: 6649-6673).

[0004] T 세포에 있어서는, 항원 자극에 의해 활성화한 포스포리파아제 C γ 1(PLC γ 1)이 포스파티딜이노시톨4,5-이인산(PIP2)으로부터 DAG와 이노시톨삼인산(IP3)을 생성한다. 생성한 DAG는 RAS, NF-κB, AKT 패스웨이를 포함하는 복수의 하류 시그널을 활성화하여, T 세포 활성화에 유도한다. 한편, IP3은 소포체로부터의 Ca²⁺ 방출을 통해 활성화 T 세포핵 인자(NFAT) 시그널을 활성화하여, T 세포의 활성화뿐만 아니라 아네르기(anergy)의 유도에도 관여한다. T 세포 아네르기란, 항원 인식 시의 공자극(CD28 시그널) 저하 혹은 공자극 저해에 의해 빠져드는 불완전한 활성화 상태이며, 재자극하여도 불응답의 상태가 된다.

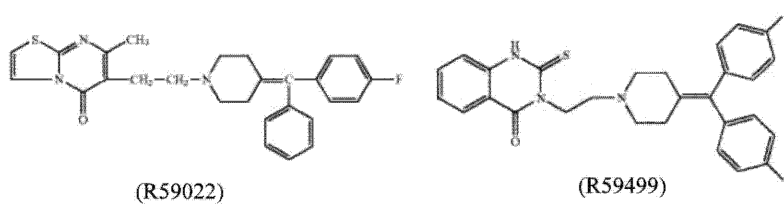
[0005] DGK α 및 DGK ζ는, T 세포 내의 2개의 주요 아이소폼이며, 이들 아이소폼은 각각이, 항원 자극 하류의 DAG 시그

널의 강도를 조절하여 과잉의 T 세포 활성화를 막고 있다. 또한, DGK α 및 DGK ζ 는 T 세포 아네르기를 촉진하여, T 세포의 면역 관용에도 중요한 역할을 하고 있다(J Cell Sci. 2013, 126: 2176-2186., Crit Rev Immunol. 2013, 33:97-118., Immunol Rev. 2008, 224: 249-264).

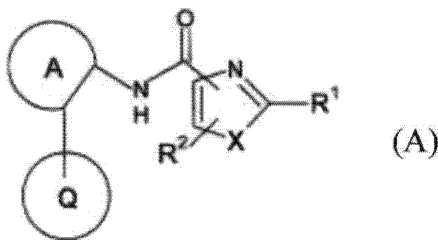
[0006] 또한, DGK ζ 를 결손시킨 T 세포의 활성화는 PD-1에 의한 억제 시그널에 저항성을 나타내는 것, 및 트랜스포밍 증식 인자(TGF)- β 나 아데노신, PGE2 등의 PD-1 비의존적인 면역 억제 인자에 대하여도 저항성을 나타내는 것이 보고되어 있다(Cancer Res. 2017, 77: 5676-5686., Front Cell Dev Biol. 2016, 4: 108.). PD-1 분자를 과잉 발현한 T 세포는 극도로 피폐되어 있고, 그 상태가 되면 항PD-1 항체는 무효인 것이 보고되어 있다. 또한 TGF- β 등의 면역 억제 인자는 항PD-1 요법의 내성 메커니즘의 하나로서 생각되고 있다(Cancer Treatment Reviews 2017, 52: 71-81). NK 세포에 있어서는, 활성화 수용체 자극에 의한 NK 세포 활성화를 DGK ζ 가 부(負)로 제어하고 있으며, DGK ζ KO 마우스에 있어서는 주요 조직 적합 유전자 복합체(MHC) 클래스 I 결손 증양의 증식이 억제되는 것이 보고되어 있다(J Immunol. 2016, 197: 934-941).

[0007] 따라서, DGK ζ 저해제의 창제에 있어서는, 면역 세포 활성화, 특히 T 세포의 활성화를 통한 항종양 작용이 기대된다. 또한, 항PD-1 항체 요법의 주(奏)효율은 암종에 따르지만 대략 30%인 것이 보고되어 있고(Front Immunol. 2016, 7: 550.), DGK ζ 저해제는 그와 같은 항PD-1 항체 요법 내성 환자에 대하여도 유용성이 기대된다.

[0008] 특허문헌 1에는, R59022 및 R59499가, DGK 저해 작용을 갖고, T 세포 아네르기를 완화하며, 면역 응답을 업 레귤레이션하는 것이 개시되어 있다.



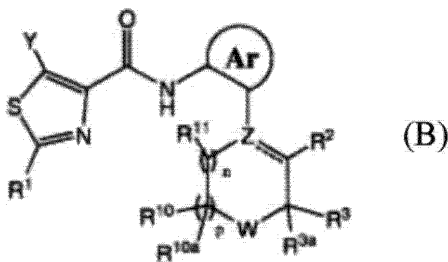
[0009] 특허문헌 2에는, 하기 일반식으로 표시되는 화합물이, trkA 수용체 저해 작용을 갖고, 과활동 방광에 따른 빈뇨·요의 절박감 등을 치료 또는 예방하기 위해 유용한 것이 개시되어 있다.



[0011] [0012] (식 중의 기호의 의미는 해당 공보 참조)

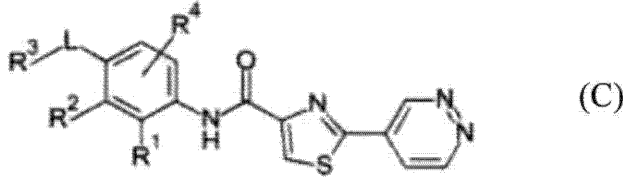
[0013] 그러나, 특허문헌 2에는 암의 치료 용도에 대해서 및 인접하는 4개의 연속한 치환기를 필수적인 구성 요소로 하는 페닐기를 포함하는 본 발명 화합물에 대한 구체적인 개시는 없다.

[0014] 특허문헌 3에는, 하기 일반식으로 표시되는 화합물이, 사이클린 의존성 키나아제(CDK) 등의 단백질 키나아제 저해제로서, 증식성 질환 등을 치료 또는 예방하기 위해 유용한 것이 개시되어 있다.



[0017] 그러나, 특허문헌 3에는 DGK에 대해서 및 인접하는 4개의 연속한 치환기를 필수적인 구성 요소로 하는 페닐기를 포함하는 본 발명 화합물에 대한 구체적인 개시는 없다.

[0018] 특허문헌 4에는, 하기 일반식으로 표시되는 화합물을, DGK ζ 저해제로서, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료제로서 사용할 수 있는 것이, 본원 출원인에 의해 개시되어 있다.



[0019]

[0020] (식 중의 기호의 의미는 해당 공보 참조)

[0021] 그러나, 특허문헌 4에는 본 발명 화합물에 대한 구체적인 개시는 없고, 또한, 특허문헌 4는 본원의 우선일 이후에 공개된 문헌이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0022] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 미국 특허 제7,381,401호 명세서

(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 국제 공개 제W02007/123269호

(특허문헌 0003) 특허문헌 3: 국제 공개 제W02008/054702호

(특허문헌 0004) 특허문헌 4: 국제 공개 제W02021/132422호

발명의 내용

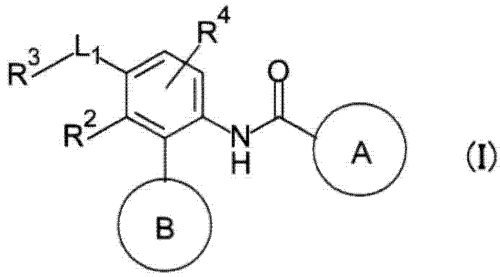
해결하려는 과제

[0023] 의약 조성물, 예컨대, DGK ζ 저해제로서 유용하며, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료용 의약 조성물, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암의 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용하다고 기대되는 화합물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0024] 본 발명자들은, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료용 의약 조성물, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암의 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 화합물에 대해서 예의 검토한 결과, 일반적으로 제조가 곤란하다고 되어 있는 인접하는 4개의 연속한 치환기를 필수적인 구성 요소로 하는 페닐기를 포함하는, 식 (I)의 헤테로아릴카르복시아미드 화합물이, 우수한 DGK ζ 저해 활성을 갖는 것을 지견하여 본 발명을 완성하였다.

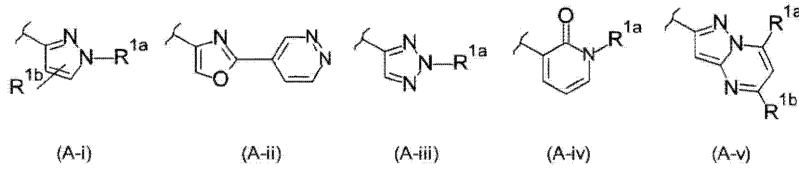
[0025] 즉, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염과, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.



[0026]

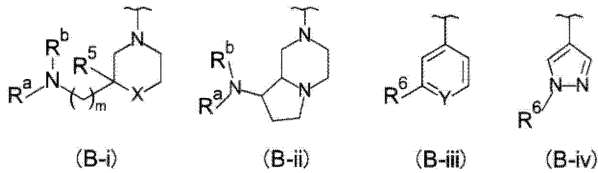
[0027] (식 중,

[0028] A는, 하기 식 (A-i), (A-ii), (A-iii), (A-iv) 또는 (A-v)이고,



[0029]

[0030] B는, 하기 식 (B-i), (B-ii), (B-iii) 또는 (B-iv)이고,



[0031]

[0032] 여기서, R^{1a}가 할로게노C₁₋₆알킬일 때, B는 (B-i)이고,

[0033] R^{1a}는, 피리다지닐 또는 할로게노C₁₋₆알킬이고,

[0034] R^{1b}는, H 또는 C₁₋₆알킬이고,

[0035] R²는, C₃₋₅시클로알킬, -O-(C₁₋₆알킬), 할로게노C₁₋₆알킬, 할로젠 또는 페닐이고,

[0036] R³은, i) C₁₋₆알킬, 할로게노C₁₋₆알킬, C₃₋₅시클로알킬, -O-(C₁₋₆알킬), -O-(할로게노C₁₋₆알킬), 시아노, 니트로, 메탄술포닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 페닐, ii) C₁₋₆알킬 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 C₃₋₈시클로알킬, iii) C₁₋₆알킬, 할로게노C₁₋₆알킬, C₃₋₅시클로알킬, -O-(C₁₋₆알킬), -O-(할로게노C₁₋₆알킬), 시아노, 니트로, 메탄술포닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 피리딜, 또는 iv) 산소, 황 및 질소에서 선택되는 헤테로 원자를 1~4개 함유하는 5~6원 부분 불포화 헤테로 고리이고,

[0037] R⁴는, H 또는 F이고,

[0038] R⁵는, H 또는 F이고,

[0039] R⁶은, -L₂-(CH₂)₂NR^aR^b 또는 피페리디닐이고,

[0040] L₁은, 결합, O 또는 NH이고,

[0041] L₂는, 결합, O 또는 CH₂이고,

- [0042] X는, CH₂ 또는 N-메틸이고,
- [0043] Y는, CH 또는 N이고,
- [0044] R^a는, H 또는 메틸이고,
- [0045] R^b는, H, 메틸, 에틸, 시클로프로필 또는 -(CH₂)₂O-CH₃이고,
- [0046] m은 1, 2 또는 3이다.)
- [0047] 또한, 특별히 기재가 없는 한, 본 명세서 중의 어떤 화학식 중의 기호가 다른 화학식에 있어서도 이용되는 경우, 동일한 기호는 동일한 의미를 나타낸다.
- [0048] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염과, 1 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료용 의약 조성물, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암의 치료용 의약 조성물에 관한 것이다. 또한, 상기 의약 조성물은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료제, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암의 치료제를 포함한다.
- [0049] 또한, 본 발명은, DGK ζ 저해제인 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, DGK ζ 저해제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 DGK ζ 저해제, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료용 의약 조성물을 제조하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암의 치료용 의약 조성물을 제조하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암의 치료를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 사용, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암의 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료 방법, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암의 치료 방법에 관한 것이다. 또한, 「대상」이란, 그 예방 또는 치료를 필요로 하는 인간 또는 그 외의 동물이며, 어떤 양태로서는, 그 예방 또는 치료를 필요로 하는 인간이다.

발명의 효과

- [0050] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, DGK ζ 저해 작용을 갖고, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료제, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암의 치료제로서 사용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0051] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [0052] 본 명세서 중에서는, 하기의 용어는 특별한 기재가 없는 한, 하기에서 나타내는 의미를 갖는다. 하기의 정의는, 정의된 용어를 명확하게 하기 위한 것이며, 한정하는 것이 아니다. 여기서 사용되는 용어가 구체적으로 정의되어 있지 않은 경우, 해당 용어는, 당업자에게 일반적으로 받아들여지고 있는 의미로 사용되고 있다.
- [0053] 본 명세서에 있어서, 「C₁₋₆알킬」이란, 직쇄 또는 분지형의 탄소수가 1 내지 6(이후, C₁₋₆으로 약기함)인 알킬이다. 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 등이다. 어떤 양태로서는, C₁₋₃알킬이고, 어떤 양태로서는, 메틸 또는 에틸이고, 어떤 양태로서는, 메틸이고, 어떤 양태로서는, 에틸이다.
- [0054] 「할로게노C₁₋₆알킬」이란, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 C₁₋₆알킬이다. 어떤 양태로서는, 1~5개의 할로젠으로 치환된 C₁₋₆알킬이고, 어떤 양태로서는, 1~5개의 할로젠으로 치환된 C₁₋₃알킬이고, 어떤 양태로서는, 트리플루오

로메틸, 디플루오로메틸, 디플루오로에틸 또는 트리플루오로에틸이고, 어떤 양태로서는, 디플루오로에틸 또는 트리플루오로메틸이고, 어떤 양태로서는, 디플루오로에틸이고, 어떤 양태로서는, 트리플루오로메틸이고, 어떤 양태로서는, 2,2-디플루오로에틸이다.

[0055] 「C₃₋₈시클로알킬」이란, C₃₋₈의 포화 탄화 수소 고리기이며, 가교를 갖고 있어도 좋고, 스피로 고리를 형성하고 있어도 좋다. 예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 비시클로 [2,2,1]헵틸, 비시클로 [3,1,0]헥실, 비시클로 [3,1,1]헵틸, 스피로 [2,5]옥틸 등이다. 어떤 양태로서는, C₃₋₅시클로알킬이다. C₃₋₅시클로알킬의 어떤 양태로서는, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸이고, 어떤 양태로서는, 시클로프로필이고, 어떤 양태로서는, 시클로부틸이고, 어떤 양태로서는 시클로펜틸이다.

[0056] 「할로젠」이란, F, Cl, Br, I이고, 어떤 양태로서는 F 또는 Cl이고, 어떤 양태로서는 F이고, 어떤 양태로서는 Cl이다.

[0057] 「5~6원 부분 불포화 헤테로 고리」란, 산소, 황 및 질소에서 선택되는 헤테로 원자를 1~4개 함유하는 5~6원의 일부에 불포화 결합을 갖는 단환 헤테로 고리이다. 고리 원자인 황 또는 질소가 산화되어 옥사이드나 디옥사이드를 형성하여도 좋다. 예컨대, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 디히드로푸라닐, 디히드로티에닐, 디히드로피라닐, 티오피라닐, 디히드로티오피라닐 등이다. 어떤 양태로서는, 테트라히드로피리딘이고, 어떤 양태로서는, 디히드로푸라닐이고, 어떤 양태로서는, 디히드로피라닐이다.

[0058] 「치환되어 있어도 좋다」란, 무치환, 혹은, 「1개 이상의 치환기(예컨대, 이하에 정의되는 치환기)로 치환되어 있다」는 것을 의미한다. 치환은, 해당 기에 있어서 통상 수소가 존재 하는 위치이면, 어디여도 좋다. 어떤 양태로서는, 「치환되어 있어도 좋다」는, 「1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋다」이고, 별도의 어떤 양태로서는, 「1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 좋다」이다. 또한, 복수의 치환의 경우, 이들의 치환기는 동일하여도, 달라도 좋다.

[0059] 또한, 조합이 구체적으로 기재되어 있지 않아도, 1 또는 2 이상의 양태는, 별도의 양태로 조합할 수 있다. 즉, 모든 양태는 자유롭게 조합할 수 있다.

[0060] 「면역 세포 활성화」란, 암 세포의 증식을 억제하거나 또는 암 세포의 축소 혹은 소멸시키는 능력(이하, 항종양 활성)을 갖는 면역 세포, 특히 T 세포를 재활성화시키는 것, 및/또는, 면역 세포, 특히 활성화 T 세포수를 증가시키는 것을 의미한다. 어떤 양태로서는, DGK ζ 저해 작용에 기초한 면역 세포 활성화이다.

[0061] 「면역 세포 활성화에 관련된 암」이란, 면역 응답성을 나타내는 암이며, 어떤 양태로서는, 면역 세포 활성화에 의해 암 세포의 증식이 억제되거나 또는 암 세포가 축소 혹은 소멸하는 암이고, 어떤 양태로서는, 면역 세포 활성화에 의해 암 세포의 증식이 억제되는 암이고, 어떤 양태로서는, 면역 세포 활성화에 의해 암 세포가 축소 혹은 소멸하는 암이다. 또한, 어떤 양태로서는, DGK ζ 저해 작용에 기초한 면역 세포 활성화에 의해, 암 세포의 증식이 억제되거나 또는 암 세포가 축소 혹은 소멸하는 암이고, 어떤 양태로서는, DGK ζ 저해 작용에 기초하는 면역 세포 활성화에 의해 암 세포의 증식이 억제되는 암이고, 어떤 양태로서는, DGK ζ 저해 작용에 기초한 면역 세포 활성화에 의해 암 세포가 축소 혹은 소멸하는 암이다.

[0062] 본 발명이 적용될 수 있는 암은 특별히 한정되지 않지만, 예컨대, 소세포 폐암, 두경부암, 신장암, 난소암, 비소세포 폐암, 미스매치 수복 결손 대장암, 요로 상피암, 멜라노마, 간 세포암, 위암 및 방광암 등을 들 수 있다.

[0063] 「항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는다」란, 항PD-1 항체, 및/또는, 항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 것을 의미한다. 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 및 항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 것이고, 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 요법에 내성을 갖는 것이고, 어떤 양태로서는, 항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 것이다. 「내성」에는, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체가, 처음부터 듣지 않는 자연 내성(Primary resistance) 또는 치료를 계속해 감에 따라 듣지 않게 되는 획득 내성(Acquired resistance)이 있다. 「항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는다」에 있어서, 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 및 항PD-L1 항체 요법에 자연 내성을 갖는 것이고, 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 및 항PD-L1 항체 요법에 획득 내성을 갖는 것이고, 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 요법에 자연 내성을 갖는 것이고, 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 요법에 획득 내성을 갖는 것이고, 어떤 양태로서는, 항PD-L1 항체 요법에 자연 내성을 갖는 것이고, 어떤 양태로서는, 항PD-L1 항체 요법에 획득 내성을 갖는 것이다.

[0064] 「항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암」이란, 항PD-1 항체, 및/또는, 항PD-L1 항체 요법에 내성을

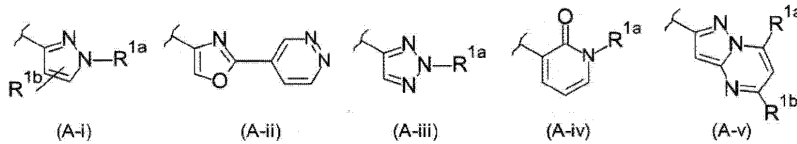
갖는 암을 의미한다. 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 및 항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암이고, 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 요법에 내성을 갖는 암이고, 어떤 양태로서는, 항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암이고, 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 및 항PD-L1 항체 요법에 자연 내성을 갖는 암이고, 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 및 항PD-L1 항체 요법에 획득 내성을 갖는 암이고, 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 요법에 자연 내성을 갖는 암이고, 어떤 양태로서는, 항PD-1 항체 요법에 획득 내성을 갖는 암이고, 어떤 양태로서는, 항PD-L1 항체 요법에 자연 내성을 갖는 암이고, 어떤 양태로서는, 항PD-L1 항체 요법에 획득 내성을 갖는 암이다.

[0065] 본 발명이 적용될 수 있는 암은 특별히 한정되지 않지만, 예컨대, 소세포 폐암, 두경부암, 신장암, 난소암, 비소세포 폐암, 미스매치 수복 결손 대장암, 요로 상피암, 멜라노마, 간 세포암, 위암 및 방광암 등에 있어서의 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암을 들 수 있다.

[0066] 「항PD-1 항체/항PD-L1 항체」는 특별히 한정되지 않지만, 예컨대, 니볼루맵(Nivolumab), 펌브로리주맵(Pembrolizumab), 아테졸리주맵(Atezolizumab), 피딜리주맵(Pidilizumab), 아벨루맵(Avelumab) 및 더발루맵(Durvalumab)에서 선택되는 항체를 들 수 있다.

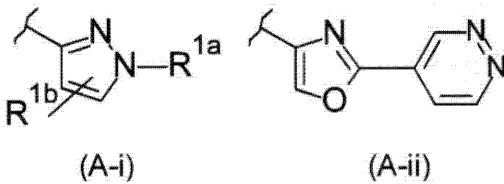
[0067] 본 발명의 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 어떤 양태를 이하에 나타낸다.

[0068] (1-1) A가, 하기 식 (A-i), (A-ii), (A-iii), (A-iv) 또는 (A-v)인 화합물 또는 그의 염.



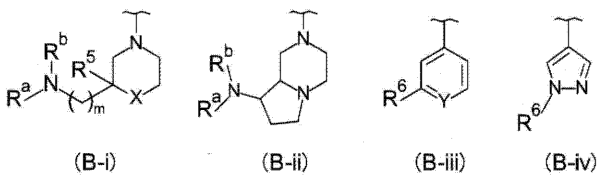
[0069]

[0070] (1-2) A가, 하기 식 (A-i) 또는 (A-ii)인 화합물 또는 그의 염.



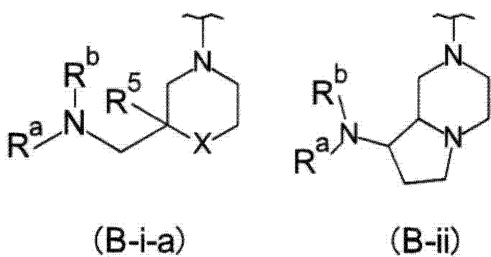
[0071]

[0072] (2-1) B가, 하기 식 (B-i), (B-ii), (B-iii) 또는 (B-iv)인 화합물 또는 그의 염. 여기서, R^{1a}가 할로게노C₁₋₆알킬일 때, B는 (B-i)이다.



[0073]

[0074] (2-2) B가, 하기 식 (B-i-a) 또는 (B-ii)인 화합물 또는 그의 염. 여기서, R^{1a}가 할로게노C₁₋₆알킬일 때, B는 (B-i-a)이다.



[0075]

- [0076] (3-1) R^{1a} 가 할로게노 C_{1-6} 알킬일 때, B는 (B-i)인 화합물 또는 그의 염.
- [0077] (3-2) R^{1a} 가 할로게노 C_{1-6} 알킬일 때, B는 (B-i-a)인 화합물 또는 그의 염.
- [0078] (3-3) R^{1a} 가 할로게노 C_{1-3} 알킬일 때, B는 (B-i-a)인 화합물 또는 그의 염.
- [0079] (4) R^{1a} 가, 피리다지닐 또는 할로게노 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^{1a} 가, 피리다지닐 또는 할로게노 C_{1-3} 알킬인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^{1a} 가, 피리다지닐, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 디플루오로에틸 또는 트리플루오로에틸인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^{1a} 가, 피리다지닐 또는 2,2-디플루오로에틸인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^{1a} 가, 피리다지닐인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^{1a} 가, 2,2-디플루오로에틸인 화합물 또는 그의 염.
- [0080] (5) R^{1b} 가, H 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^{1b} 가, H 또는 C_{1-3} 알킬인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^{1b} 가, H 또는 메틸인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^{1b} 가, H인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^{1b} 가, 메틸인 화합물 또는 그의 염.
- [0081] (6) R^2 가, C_{3-5} 시클로알킬, $-O-(C_{1-6}$ 알킬), 할로게노 C_{1-6} 알킬, 할로젠 또는 페닐인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^2 가, 할로게노 C_{1-6} 알킬 또는 할로젠인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^2 가, 할로게노 C_{1-3} 알킬, F, Cl 또는 Br인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^2 가, CF_3 , F 또는 Cl인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^2 가 CF_3 인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^2 가 F인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^2 가 Cl인 화합물 또는 그의 염.
- [0082] (7-1) R^3 이, i) C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, $-O-(C_{1-6}$ 알킬), $-O-($ 할로게노 C_{1-6} 알킬), 시아노, 니트로, 메탄술폰닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 페닐, ii) C_{1-6} 알킬 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 C_{3-8} 시클로알킬, iii) C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, $-O-(C_{1-6}$ 알킬), $-O-($ 할로게노 C_{1-6} 알킬), 시아노, 니트로, 메탄술폰닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 피리딜, 또는 iv) 산소, 황 및 질소에서 선택되는 헤테로 원자를 1~4개 함유하는 5~6원 부분 불포화 헤테로 고리인 화합물 또는 그의 염.
- [0083] (7-2) R^3 이, i) C_{1-6} 알킬, 할로게노 C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, $-O-(C_{1-6}$ 알킬), $-O-($ 할로게노 C_{1-6} 알킬), 시아노, 니트로, 메탄술폰닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 페닐, 또는 ii) C_{1-6} 알킬 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 C_{3-8} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.
- [0084] (7-3) R^3 이, C_{1-6} 알킬 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 페닐, 또는 C_{3-5} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 염.
- [0085] (8) R^4 가, H 또는 F인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^4 가 H인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^4 가 F인 화합물 또는 그의 염.
- [0086] (9) R^5 가, H 또는 F인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^5 가 H인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^5 가 F인 화합물 또는 그의 염.
- [0087] (10) R^6 이, $-L_2-(CH_2)_2NR^aR^b$ 또는 피페리디닐인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^6 이, $-L_2-(CH_2)_2NR^aR^b$ 인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^6 이, 피페리디닐인 화합물 또는 그의 염.

[0088] (11) L₁이, 결합, 0 또는 NH인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, L₁이, 결합 또는 0인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, L₁이, 결합인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, L₁이, 0인 화합물 또는 그의 염.

[0089] (12) L₂가, 결합, 0 또는 CH₂인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, L₂가, 0 또는 CH₂인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, L₂가, 0인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, L₂가, CH₂인 화합물 또는 그의 염.

[0090] (13) X가, CH₂ 또는 N-메틸인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, X가, CH₂인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, X가, N-메틸인 화합물 또는 그의 염.

[0091] (14) Y가, CH 또는 N인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, Y가, CH인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, Y가, N인 화합물 또는 그의 염.

[0092] (15) R^a가, H 또는 메틸인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^a가, H인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^a가, 메틸인 화합물 또는 그의 염.

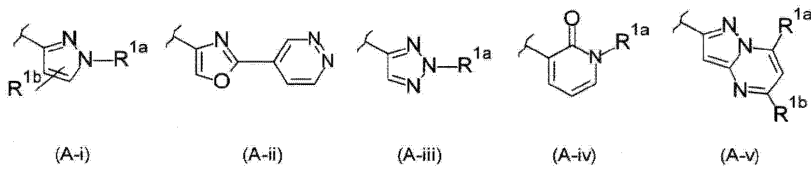
[0093] (16) R^b가, H, 메틸, 에틸, 시클로프로필 또는 -(CH₂)₂O-CH₃인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^b가, H 또는 메틸인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^b가 H인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, R^b가 메틸인 화합물 또는 그의 염.

[0094] (17) m이, 1, 2 또는 3인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, m이, 1 또는 2인 화합물 또는 그의 염. 어떤 양태로서, m이, 1인 화합물 또는 그의 염.

[0095] (18) 상기 (1-1)~(17)에 기재된 양태 중 모순하지 않는 임의의 2 이상의 조합인 화합물 또는 그의 염.

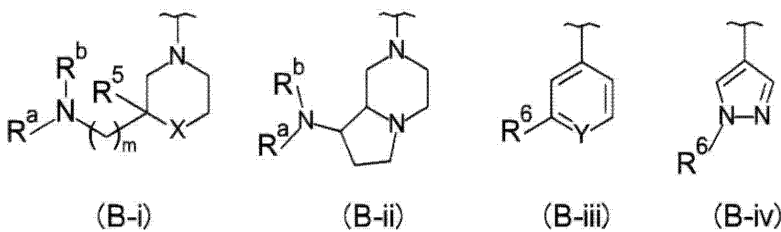
[0096] 상기 (18)에 기재된 조합으로서, 구체적으로는, 예컨대 이하의 양태를 들 수 있다.

[0097] (19) A가, 하기 식 (A-i), (A-ii), (A-iii), (A-iv) 또는 (A-v)이고,



[0098]

[0099] B가, 하기 식 (B-i), (B-ii), (B-iii) 또는 (B-iv)이고,



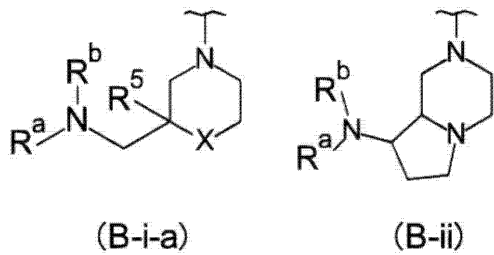
[0100]

[0101] 여기서, R^{1a}가 할로게노C₁₋₆알킬일 때, B는 (B-i)이고, R^{1a}가, 피리다지닐 또는 할로게노C₁₋₆알킬이고, R^{1b}가, H 또는 C₁₋₆알킬이고, R²가, C₃₋₅시클로알킬, -O-(C₁₋₆알킬), 할로게노C₁₋₆알킬, 할로젠 또는 페닐이고, R³이, i) C₁₋₆알킬, 할로게노C₁₋₆알킬, C₃₋₅시클로알킬, -O-(C₁₋₆알킬), -O-(할로게노C₁₋₆알킬), 시아노, 니트로, 메탄술포닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 페닐, ii) C₁₋₆알킬 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 C₃₋₈시클로알킬, iii) C₁₋₆알킬, 할로게노C₁₋₆알킬, C₃₋₅시클로알킬, -O-(C₁₋₆알킬), -O-(할로게노C₁₋₆알킬), 시아노, 니트로, 메탄술포닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 피리딜, 또는 iv) 산소, 황 및 질소에서 선택되는 헤테로 원자를 1~4개 함유하는 5~6원 부분 불포화 헤테로 고리이고, R⁴가, H 또는 F이고, R⁵가, H 또는 F이고, R⁶이, -L₂-(CH₂)₂NR^aR^b 또는 피페

리디닐이고, L₁이, 결합, O 또는 NH이고, L₂가, 결합, O 또는 CH₂이고, X가, CH₂ 또는 N-메틸이고, Y가, CH 또는 N이고, R^a가, H 또는 메틸이고, R^b가, H, 메틸, 에틸, 시클로프로필 또는 -(CH₂)₂O-CH₃이고, m이 1, 2 또는 3인 화합물 또는 그의 염.

[0102] (20) R²가, 할로게노C₁₋₆알킬 또는 할로젠이고, R³이, i) C₁₋₆알킬, 할로게노C₁₋₆알킬, C₃₋₅시클로알킬, -O-(C₁₋₆알킬), -O-(할로게노C₁₋₆알킬), 시아노, 니트로, 메탄술폰닐 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 페닐, 또는 ii) C₁₋₆알킬 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 C₃₋₈시클로알킬이고, L₁이, 결합 또는 O인 (19)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

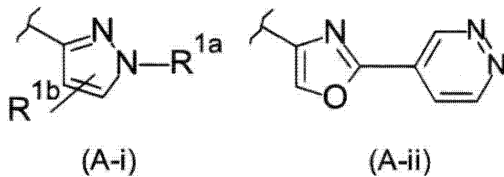
[0103] (21) B가, 하기 식 (B-i-a) 또는 (B-ii)이고,



[0104]

[0105] 여기서, R^{1a}가 할로게노C₁₋₆알킬일 때, B는 (B-i-a)인 (20)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0106] (22) A가, 하기 식 (A-i) 또는 (A-ii)인 (21)에 기재된 화합물 또는 그의 염.



[0107]

[0108] (23) R³이, C₁₋₆알킬 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 치환되어 있어도 좋은 페닐, 또는 C₃₋₅시클로알킬이고, R^b가, H 또는 메틸인 (22)에 기재된 화합물 또는 그의 염.

[0109] 본 발명에 포함되는 구체적 화합물의 예로서, 이하의 화합물 또는 그의 염을 들 수 있다.

[0110] N-{2-[(3S)-3-(아미노메틸)피페리딘-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

[0111] N-{2-[(3S)-3-(아미노메틸)-4-메틸피페라진-1-일]-4-(2-클로로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

[0112] N-{2-[(3S)-3-(아미노메틸)-4-메틸피페라진-1-일]-3-클로로-4-(2-클로로페녹시)페닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

[0113] N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-((3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

[0114] N-{2-[(3R)-3-(아미노메틸)-3-플루오로피페리딘-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

[0115] N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-((3R)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

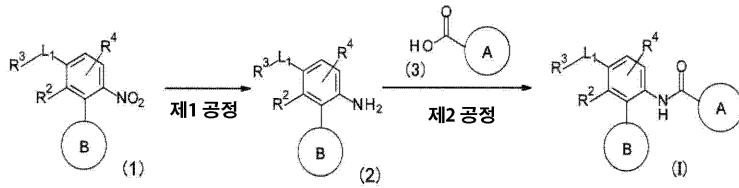
[0116] N-[4-시클로헥틸-2-((3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-

4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드,

- [0117] N-{2-[(8R,8aS)-8-아미노헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-2-(피리다진-4-일)-1,3-옥사졸-4-카르복시아미드, 및
- [0118] N-[3-클로로-4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일}페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드.
- [0119] 본 발명에 포함되는 구체적 화합물 또는 그의 염의 예로서, 이하의 화합물 또는 그의 염을 들 수 있다.
- [0120] N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드모노부탄이산염,
- [0121] N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3R)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드모노부탄이산염,
- [0122] N-[4-시클로헥틸-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드모노부탄이산염,
- [0123] N-[3-클로로-4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일}페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드모노부탄이산염, 및
- [0124] N-{2-[(3R)-3-(아미노메틸)-3-플루오로피페리딘-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드모노부탄이산염.
- [0125] 식 (I)의 화합물에는, 치환기의 종류에 따라, 호변 이성체나 기하 이성체가 존재할 수 있다. 본 명세서 중, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 이성체의 일형태만으로 기재되는 경우가 있지만, 본 발명은, 그 이외의 이성체도 포함하고, 이성체가 분리된 것, 혹은 이들의 혼합물도 포함한다.
- [0126] 또한, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 부제 중심 또는 축 부제를 갖는 경우가 있고, 이에 기초한 에난티오머 (광학 이성체)가 존재할 수 있다. 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 단리된 개개의 (R)체, (S)체 등의 에난티오머, 이들의 혼합물(라세미 혼합물 또는 라세미가 아닌 혼합물을 포함함)을 모두 포함한다. 어떤 양태에서는, 에난티오머는, 「입체 화학적으로 순수」이다. 「입체 화학적으로 순수」란, 당업자가, 실질적으로 입체 화학적으로 순수라고 인식할 수 있을 정도의 순도를 말한다. 별도의 양태로서는, 에난티오머는, 예컨대, 90% ee(enantiomeric excess) 이상, 95% ee 이상, 98% ee 이상, 99% ee 이상의 입체 화학적 순도를 갖는 화합물이다.
- [0127] 또한, 식 (I)의 화합물의 염이란, 식 (I)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염이며, 치환기의 종류에 따라, 산 부가염 또는 염기와의 염을 형성하는 경우가 있다. 구체적으로는, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산이나, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 젖산, 말산, 만델산, 타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 아스파라긴산, 글루타민산 등의 유기산과의 산 부가염, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 등의 무기 염기, 아세틸류신 등의 각종 아미노산 및 아미노산 유도체와의 염 등을 들 수 있다.
- [0128] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 및 그의 염의 각종 수화물이나 용매화물, 및 이들의 결정 다형의 물질도 포함한다.
- [0129] 또한, 본 발명은, 식 (I)로 표시되는 화합물의 제약학적으로 허용되는 프로드러그도 포함한다. 제약학적으로 허용되는 프로드러그란, 가용매 분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에서, 아미노기, 수산기, 카르복실기 등으로 변환될 수 있는 기를 갖는 화합물이다. 프로드러그를 형성하는 기로서는, 예컨대, Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)이나, 「의약품의 개발」(히로카와 쇼텐, 1990년) 제7권 분자 설계 163-198에 기재된 기를 들 수 있다.
- [0130] 또한, 본 발명은, 제약학적으로 허용되는, 1 이상의 방사성 또는 비방사성의 동위체로 라벨된 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 전부 포함한다. 본 발명 화합물의 동위체 라벨에 사용되는 적합한 동위체의 예로서는, 수소(²H 및 ³H 등), 탄소(¹¹C, ¹³C 및 ¹⁴C 등), 질소(¹³N 및 ¹⁵N 등), 산소(¹⁵O, ¹⁷O 및 ¹⁸O 등), 불소(¹⁸F 등), 염소(³⁶Cl 등), 요오드(¹²³I 및 ¹²⁵I 등), 인(³²P 등), 황(³⁵S 등)의 동위체가 포함된다.

- [0131] 동위체로 라벨된 본원 발명의 화합물, 약품 및/또는 기질의 조직 분포 연구 등의 연구 등에 사용할 수 있다. 예컨대, 트리튬(³H), 탄소 14(¹⁴C) 등의 방사성 동위체는, 라벨의 용이함 및 검출의 간편함으로부터, 본 목적에서 사용할 수 있다.
- [0132] 보다 무거운 동위체로의 치환, 예컨대, 수소의 중수소(²H)로의 치환은, 대사 안정성이 향상함으로써 치료상 유리(예컨대, in vivo에서의 반감기의 증가, 필요 용량의 감소, 약품 상호 작용의 감소)한 경우가 있다.
- [0133] 양전자 방출 동위체(¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N 등)로의 치환은, 기질 수용체 점유율을 시험하기 위해 포지트론 단층법(PET) 시험에서 사용할 수 있다.
- [0134] 본 발명의 동위체로 라벨된 화합물은, 일반적으로, 당업자에게 알려진 종래의 방법에 의해 또는 라벨되어 있지 않은 시약 대신에 동위체 라벨된 적절한 시약을 이용하여, 실시예 또는 제조예와 동일한 제법 등에 의해 제조할 수 있다.
- [0135] 본 명세서에 기재되는 분말 X선 회절 패턴은, 결정의 동일성 인정에 있어서는, 데이터의 성질상, 결정 격자 간격이나 전체적인 패턴이 중요하고, 회절각 및 회절 강도는 결정 성장의 방향, 입자의 크기, 측정 조건에 따라 다소의 오차가 생길 수 있는 것이므로, 엄밀하게 해석되어서는 안 된다. 본 명세서 중, 분말 X선 회절 패턴에 있어서의 회절각(2θ(°))은, 상기 측정법에 있어서 통상 허용되는 오차 범위를 고려하여 해석되고, 어떤 양태로서는 ±0.2°의 오차 범위를 취할 수 있다. 또한, 예컨대, 부형제와의 혼합물의 상태로 측정할 경우, 부형제 유래의 피크의 근방에 존재하며 베이스라인의 경사상에 있는 피크에서는, 외관상, 피크가 ±0.3°의 범위에서 시프트하는 경우가 있을 수 있다.
- [0136] (제조법)
- [0137] 식 (I)의 화합물 및 그의 염은, 그 기본 구조 혹은 치환기의 종류에 기초한 특징을 이용하며, 여러 가지 공지의 합성법을 적용하여 제조할 수 있다. 그때, 작용기의 종류에 따라서는, 해당 작용기를 원료로부터 중간체에 이르는 단계에서 적당한 보호기(용이하게 상기 작용기로 전화 가능한 기)로 치환해 두는 것이 제조 기술상 효과적인 경우가 있다. 이러한 보호기로서는, 예컨대, 우츠(P. G. M. Wuts) 및 그린(T. W. Greene) 저, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(제4판, 2006년)」에 기재된 보호기 등을 들 수 있고, 이들의 반응 조건에 따라 적절하게 선택하여 이용하면 좋다. 이러한 방법에서는, 상기 보호기를 도입하여 반응을 행한 후, 필요에 따라 보호기를 제거함으로써, 소망의 화합물을 얻을 수 있다.
- [0138] 또한, 식 (I)의 화합물의 프로드러그는, 상기 보호기와 동일하게, 원료로부터 중간체에 이르는 단계에서 특정한 기를 도입, 혹은 얻어진 식 (I)의 화합물을 이용하여 반응을 더 행함으로써 제조할 수 있다. 반응은 통상의 에스테르화, 아미드화, 탈수 등, 당업자에게 공지의 방법을 적용함으로써 행할 수 있다.
- [0139] 이하, 식 (I)의 화합물의 대표적인 제조법을 설명한다. 각 제법은, 해당 설명에 부가한 참고 문헌을 참조하여 행할 수도 있다. 또한, 본 발명의 제조법은 이하에 나타낸 예에는 한정되지 않는다.
- [0140] 본 명세서에 있어서, 이하의 약호를 이용하는 경우가 있다.
- [0141] DMF=N,N-디메틸포름아미드, DMSO=디메틸설폭사이드, EtOAc=아세트산에틸, EtOH=에탄올, Hex=헥산, MeCN=아세토니트릴, MeOH=메탄올, THF=테트라히드로푸란, DMI=1,3-디메틸이미다졸리딘-2-온, NMP=N-메틸-2-피롤리돈, CH₂Cl₂=디클로로메탄.
- [0142] Boc=tert-부톡시카르보닐, Ph=페닐, tBu=tert-부틸, Et=에틸, Me=메틸, Ac=아세틸, Ns=2-니트로벤젠술포닐.
- [0143] CDI=1,1'-카르보닐비스(1H-이미다졸), DCC=N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, TEA=트리에틸아민, DIPEA=N,N-디이소프로필에틸아민, DABCO=1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄, DPPA=디페닐인산아지드, HATU=O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트, HOBt=1-히드록시벤조트리아졸, KOtBu=칼륨 tert-부톡사이드, NaOtBu=나트륨 tert-부톡사이드, NMM=N-메틸모르폴린, Pd/C=팔라듐 담지 탄소, TFA=트리플루오로아세트산, TFAA=무수트리플루오로아세트산, WSC.HCl=N-[3-(디메틸아미노)프로필]-N'-에틸카르보디이미드염산염.
- [0144] Pd(PPh₃)₄=테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, PdCl₂(PPh₃)₂=비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂=[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물, Pd₂(dba)₃=(1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온/팔라듐(3:2).

[0145] brine=포화 NaCl 수용액, MgSO₄=무수황산마그네슘, Na₂SO₄=무수황산나트륨, NaHCO₃=탄산수소나트륨, NH₄Cl=염화암모늄, NaBH(OAc)₃=수소화트리아세톡시붕소나트륨.



[0146]

[0147] (제1 공정)

[0148] 본 공정은 화합물 (1)을 환원 반응에 부침으로써, 화합물 (2)를 얻는 방법이다.

[0149] 이 반응은, MeOH, EtOH 또는 1,4-디옥산 등과 물의 혼합 용매 중, 화합물 (1) 및 금속을 산성 조건 하, 실온 내지 가열 환류 하에서, 1시간~5일간 교반함으로써 행할 수 있다. 산으로서, NH₄Cl, AcOH, HCl 등이 이용된다. 금속으로서는, Fe, Zn, Sn 등이 이용된다.

[0150] 또한, 이 반응은, 수소 분위기 하, MeOH, EtOH, EtOAc 등의 반응에 불활성인 용매, 및 이들의 혼합 용매 중, 화합물 (1)을 금속 촉매 존재 하에서, 냉각 하 내지 가열 하, 바람직하게는 실온에서, 1시간~5일간 교반함으로써 행할 수 있다. 금속 촉매로서는, Pd/C, 팔라듐흑, 및 수산화팔라듐 담지 탄소 등의 팔라듐 촉매, 백금 담지 탄소, 산화 백금 등의 백금 촉매, 환원 니켈, 레이니 니켈 등의 니켈 촉매 등이 이용된다.

[0151] (제2 공정)

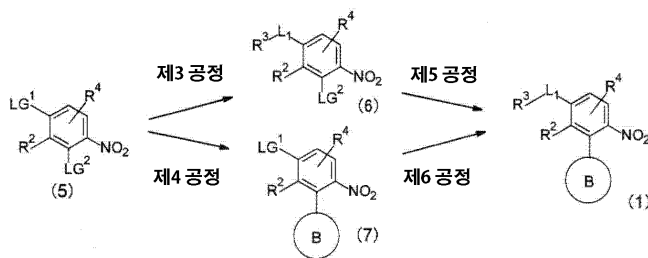
[0152] 본 공정은 화합물 (2)와 화합물 (3)을 아미드화 반응에 부친 후, 적절하게 치환기의 변환을 행함으로써, 식 (I)의 화합물을 얻는 방법이다.

[0153] 이 아미드화 반응은, 화합물 (2)와 화합물 (3)을 등량 혹은 한쪽을 과잉량 이용하여, 이들의 혼합물을, 촉합제의 존재 하, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하 내지 가열 하, 바람직하게는 -20℃~60℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 벤젠, 톨루엔 혹은 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, CH₂Cl₂, 1,2-디클로로에탄 혹은 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN 또는 물, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 촉합제의 예로서는, WSC.HCl, DCC, CDI, DPPA, HATU 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것이 아니다. 첨가제(예컨대 HOBt)를 이용하는 것이 반응에 바람직한 경우가 있다. TEA, DIPEA, NMM 등의 유기 염기 또는 K₂CO₃, Na₂CO₃, KOH 등의 무기 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0154] 또한, 화합물 (3)을 반응성 유도체로 변환한 후에 화합물 (2)와 반응시키는 아미드화 반응도 이용할 수 있다. 화합물 (3)의 반응성 유도체의 예로서는, POCl₃, SOCl₂ 등의 할로젠화제와 반응하여 얻어지는 산할로젠화물, 클로로포름산이소부틸 등과 반응하여 얻어지는 혼합 산무수물, HOBt 등과 축합하여 얻어지는 활성 에스테르 등을 들 수 있다. 이 반응은, 할로젠화탄화수소류, 방향족 탄화수소류, 에테르류 등의 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하~가열 환류 하, 바람직하게는, -20℃~120℃에서 행할 수 있다.

[0155] 상기 아미드화 반응 후, 필요에 따라 보호기를 도입, 및/또는 제거한 후, 적절하게 치환기의 변환을 행함으로써, 식 (I)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0156] (원료 합성 1)



[0157]

[0158] (식 중 LG¹ 및 LG²는 이탈기를 나타낸다. LG¹ 및 LG²는 할로젠 등이며, 각각 달라도 좋다.)

[0158]

[0159] 본 제법은 원료 화합물 (1)을 제조하는 방법이다.

[0159]

[0160] (제3 공정)

[0160]

[0161] 본 공정은 입소 치환 반응에 의해 화합물 (5) 내지 화합물 (6)을 제조하는 방법이다.

[0161]

[0162] 본 반응은, 반응에 불활성인 용매 중 또는 무용매 하, 냉각 하 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 0°C 내지 120°C에 있어서, 통상 0.1시간~5일간 교반한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, CH₂Cl₂, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, DMF, DMSO, NMP, EtOAc, MeCN 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. TEA, DIPEA, NMM, DABCO 등의 유기 염기, NaH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOtBu 등의 무기 염기의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다.

[0162]

[0163] (제4 공정)

[0163]

[0164] 본 공정은, 화합물 (5)와 유기 붕소 화합물을 이용하여 스즈키 커플링 반응에 의해 화합물 (7)을 제조하는 방법, 또는 화합물 (5)와 아민 화합물을 이용하여 부흐발트·하트윅 반응(Buchwald-Hartwig reaction)에 의해 화합물 (7)을 제조하는 방법이다.

[0164]

[0165] 본 반응은, 반응에 불활성인 용매 중, 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하, 실온 내지 가열 환류 하, 통상 0.1시간~5일간 교반한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, CH₂Cl₂, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류, MeOH, EtOH, 이소프로필알코올, 부탄올 등의 알코올류, DMF, DMSO, MeCN, DMI, 물 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 염기로서는, NaH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, CsF 등의 무기 염기를 들 수 있다. 팔라듐 촉매로서는, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ 등을 들 수 있다. 디시클로헥실(2',6'-디메톡시비페닐-2-일)포스핀(SPhos) 등의 배위자의 존재 하에서 반응을 행하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다. 또한, 반응 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 가열하는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다. 본 반응의 참고 문헌으로서, 예컨대 이하를 참조할 수 있다.

[0165]

[0166] J. Am. Chem. Soc. 127, 4685-4696, 2005

[0166]

[0167] Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 34, 1348-1350, 1995

[0167]

[0168] 또한, 화합물 (7)은 입소 치환 반응에 의해 화합물 (5)와 아민 화합물로부터 제조할 수 있다. 이 경우의 반응 조건은 제3 공정과 동일하다.

[0168]

[0169] (제5 공정)

[0169]

[0170] 본 공정은 입소 치환 반응에 의해 화합물 (6)과 아민 화합물로부터 화합물 (1)을 제조하는 방법이다.

[0170]

[0171] 반응 조건은 제3 공정과 동일하다.

[0171]

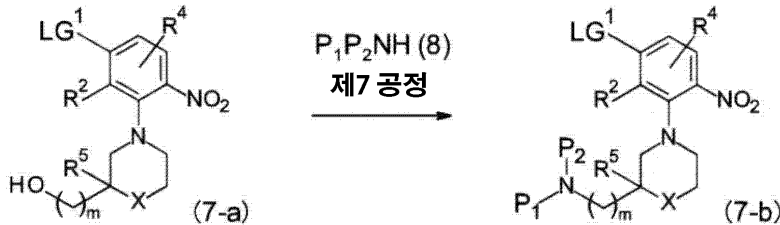
[0172] (제6 공정)

[0172]

[0173] 본 공정은 입소 치환 반응에 의해 화합물 (7)로부터 화합물 (1)을 제조하는 방법 또는 화합물 (7)과 유기 붕소 화합물을 이용하여 스즈키 커플링 반응에 의해 화합물 (1)을 제조하는 방법이다.

[0174] 입소 치환 반응의 반응 조건은 제3 공정과 동일하다. 또한, 스즈키 커플링 반응의 반응 조건은 제4 공정과 동일하다.

[0175] (원료 합성 2)



[0176] (식 중 P₁은 H 또는 보호기를 나타내고, P₂는 보호기를 나타낸다.)

[0178] 본 제법은 상기 (원료 합성 1)에 기재된 화합물 (7)의 어떤 양태인 원료 화합물 (7-b)를 제조하는 방법이다.

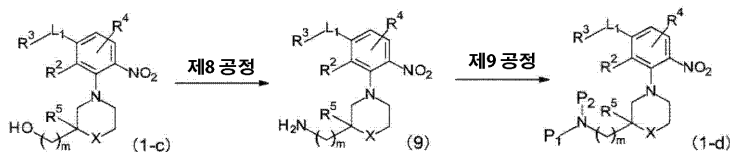
[0179] (제7 공정)

[0180] 본 공정은, 화합물 (7-a)를 산화한 후, 화합물 (8)과의 환원적 아미노화 반응에 의해 화합물 (7-b)를 제조하는 방법이다.

[0181] 화합물 (7-a)의 산화 반응은, 화합물 (7-a)와 소정의 산화제를 당량, 혹은 과잉으로 이용하여, 반응에 불활성인 용매 중, 빙랭 하 내지 가열 환류 하에서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반함으로써 행해진다. 소정의 산화제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane) 등을 들 수 있다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, CH₂Cl₂, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로겐화탄화수소류 등을 들 수 있다.

[0182] 환원적 아미노화 반응은, 전술한 산화 반응에 의해 얻어진 알데히드체와 화합물 (8)을 당량 혹은 한쪽을 과잉량 이용하여, 이들의 혼합물을, 환원제의 존재 하, 반응에 불활성인 용매 중, -45℃ 내지 가열 환류 하, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, MeOH, EtOH 등의 알코올류, 디에틸에테르, THF, 1,4-디옥산, 디메톡시에탄 등의 에테르류, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 환원제로서는, 시아노수소화붕소나트륨, 트리아세톡시수소화붕소나트륨, 수소화붕소나트륨 등을 들 수 있다. 몰레컬러 시브스 등의 탈수제, 또는 아세트산, 염산, 티타늄(IV)이소프로폭시드 착체 등의 산 존재 하에서 반응을 행하는 것이 바람직한 경우가 있다.

[0183] (원료 합성 3)



[0184] (식 중 P₁은 H 또는 보호기를 나타내고, P₂는 보호기를 나타낸다.)

[0186] 본 제법은 상기 (원료 합성 1)에 기재된 화합물 (1)의 어떤 양태인 원료 화합물 (1-d)를 제조하는 방법이다.

[0187] (제8 공정)

[0188] 본 공정은, 화합물 (1-c)에 이탈기를 도입한 후, 가브리엘 아민 반응에 의해, 화합물 (9)를 제조하는 방법이다.

[0189] 이 반응에서는, 화합물 (1-c)를, MsCl이나 TsCl 등의 할로젠화술포닐 화합물 또는 메탄술폰산무수물이나 p-톨루엔술폰산무수물 등의 산무수물과, 반응에 불활성인 용매 중, 염기의 존재 하에서 반응시켜 얻어지는 화합물과, 프탈이미드칼륨을, 등량 혹은 한쪽을 과잉량 이용하여, 이들의 혼합물을, 반응에 불활성인 용매 중, 염기의 존

재 하, 병행 하 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 120℃에 있어서, 통상 0.1시간 내지 5일간 교반한다. 용매의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, 1,4-디옥산 등의 에테르류, CH₂Cl₂ 등의 할로젠화탄화수소류, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 염기의 예로서는, TEA, DIPEA 혹은 NMM 등의 유기 염기 또는 K₂CO₃, Na₂CO₃ 혹은 KOH 등의 무기 염기 등을 들 수 있다.

[0190] 상기 반응 후, 반응에 불활성인 용매 중, 히드라진을 이용한 프탈이미드의 탈보호에 의해, 화합물 (9)를 얻을 수 있다.

[0191] 본 반응의 참고 문헌으로서, 예컨대 이하를 참조할 수 있다.

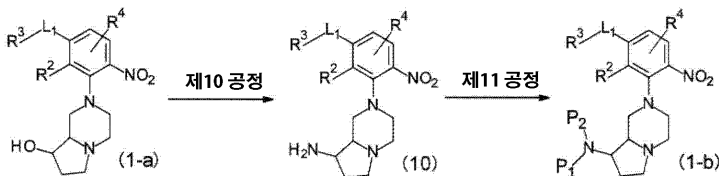
[0192] Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 7, 919-930, 1968

[0193] (제9 공정)

[0194] 본 공정은, 화합물 (9)로부터 보호기를 도입하여, 화합물 (1-d)를 제조하는 방법이다.

[0195] 이 반응에 이용하는 보호기로서는, 예컨대, 윗츠(P. G. M. Wuts) 및 그린(T. W. Greene) 저, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(제4판, 2006년)」에 기재된 보호기 등을 들 수 있으며, 이들의 반응 조건에 따라 적절하게 선택하여 이용할 수 있다.

[0196] (원료 합성 4)



[0197] (식 중 P₁은 H 또는 보호기를 나타내고, P₂는 보호기를 나타낸다.)

[0199] 본 제법은 상기 (원료 합성 1)에 기재된 화합물 (1)의 어떤 양태인 화합물 (1-b)를 제조하는 방법이다.

[0200] (제10 공정)

[0201] 본 공정은, 화합물 (1-a)와 프탈이미드의 미츠노부 반응을 행한 후, 프탈이미드기의 탈보호에 의해 화합물 (10)을 제조하는 방법이다.

[0202] 화합물 (1-a)의 미츠노부 반응은, 화합물 (1-a)와 프탈이미드를 등량 혹은 한쪽을 과잉량 이용하여, 이들의 혼합물을, 공지의 디아조카르복실산에스테르류 또는 디아조카르복실산아미드류 및 공지의 포스핀류의 존재 하, 반응에 불활성인 용매 중, 냉각 하 내지 가열 환류 하, 바람직하게는 0℃ 내지 150℃에 있어서, 통상 0.1시간~5일간 교반한다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정되지는 않지만, 방향족 탄화수소류, 에테르류, 할로젠화탄화수소류, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0203] 상기 반응 후, 반응에 불활성인 용매 중, 히드라진을 이용한 프탈이미드의 탈보호에 의해, 화합물 (10)을 얻을 수 있다.

[0204] 상기 미츠노부 반응의 참고 문헌으로서, 예컨대 이하를 참조할 수 있다.

[0205] Synthesis(1981), 1

[0206] (제11 공정)

[0207] 본 공정은, 화합물 (10)으로부터 보호기를 도입하여, 화합물 (1-b)를 제조하는 방법이다.

[0208] 반응 조건은 제9 공정과 동일하다.

[0209] 식 (I)의 화합물은, 유리 화합물, 그의 염, 수화물, 용매화물, 혹은 결정 다형의 물질로서 단리되어, 정제된다. 식 (I)의 화합물의 염은, 통상적인 방법의 조염 반응에 부침으로써 제조할 수도 있다.

[0210] 단리, 정제는, 추출, 분별 결정화, 각종 크로마토그래피 등, 통상의 화학 조작을 적용하여 행해진다.

[0211] 각종 이성체는, 적당한 원료 화합물을 선택함으로써 제조할 수 있고, 혹은 이성체 간의 물리 화학적 성질의 차

를 이용하여 분리할 수 있다. 예컨대, 광학 이성체는, 라세미체의 일반적인 광학 분할법(예컨대, 광학 활성인 염기 또는 산과의 디아스테레오머염으로 유도하는 분별 결정화나, 키랄 컬럼 등을 이용한 크로마토그래피 등)에 의해 얻어지며, 또한, 적당한 광학 활성인 원료 화합물로부터 제조할 수도 있다.

- [0212] 식 (I)의 화합물의 약리 활성은 이하의 시험 또는 주지의 개량 시험에 의해 확인할 수 있다. 또한, 본 명세서에 있어서, 피험 화합물의 용량은 프리체의 중량으로 환산하여 표시한다. 또한, 시판의 시약이나 키트 등을 이용하는 경우에는 시판품의 지시서에 따라 실시 가능하다.
- [0213] 시험예 1 DGK ζ 저해 작용의 평가
- [0214] 인간 리콤비넨트 DGK ζ (카루나바이오사, 12-410-20N)에 대한 피험 화합물의 저해 작용을 ADP-Glo™ Kinase Assay(Promega사)로 검출하는 이하의 방법을 이용하여 검토하였다.
- [0215] 384 웰 플레이트(Greiner Bio-one사)에, 어세이 버퍼(40 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM 디티오프로판올(DTT), 0.1 mg/mL 소 혈청 알부민(BSA))에 용해한 DGK ζ 효소(90 ng/mL)를 3 μ L 첨가하고, 동일하게 어세이 버퍼에 희석한 피험 화합물을 목적의 최종 농도가 되도록 3 μ L 첨가하였다. 실온에서 15분간 정치 후, 지질 희석 버퍼(40 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.1 mg/mL BSA, 1 mM DTT)에 용해시킨 기질(150 μ M 1-올레일-2-아세틸-sn-글리세롤(SIGMA-ALDRICH사), 480 μ M 포스파티딜세린(Avanti사), 150 μ M UltraPure-ATP(ADP-Glo에 부속))을 3 μ L 첨가하고, 실온에서 30분간 정치하여 반응시켰다. 그 후 ADP-Glo Reagent를 3 μ L 첨가하고, 실온에서 40분간 정치하여 효소 반응을 정지시켰다. 또한 키나아제-검출 시약을 6 μ L 첨가하고, 실온에서 30분간 정치 후, ARVO X3(PerkinElmer사)을 이용하여 루미네센스를 측정하였다. 용매 처리에서의 시그널값을 0% 저해, DGK ζ 효소 무첨가에서의 시그널값을 100% 저해로 하고, 50% 저해 농도(IC₅₀)를 Sigmoid-Emax 모델 비선형 회귀 분석으로 산출하였다. 몇 가지의 식 (I)의 피험 화합물의 결과를 표 1에 나타낸다. 또한, 표 중, Ex는 후기하는 실시예 번호를 나타낸다.

[0216] [표 1]

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
1	16	34	3.1	67	35	100	60
2	28	35	45	68	24	101	69
3	150	36	55	69	60	102	210
4	170	37	23	70	55	103	46
5	330	38	4.1	71	21	104	37
6	57	39	39	72	62	105	46
7	190	40	5.2	73	43	106	7.5
8	88	41	5.0	74	16	107	220
9	9.3	42	150	75	69	108	8.9
10	93	43	30	76	7.6	109	110
11	35	44	8.6	77	5.6	110	190
12	30	45	12	78	1.3	111	280
13	18	46	3.1	79	7.8	112	52
14	150	47	6.7	80	45	113	21
15	99	48	5.8	81	110	114	37
16	73	49	7.8	82	31	115	7.9
17	190	50	55	83	3.5	116	44
18	130	51	17	84	2.1	117	20
19	960	52	46	85	5.2	118	1.4
20	20	53	29	86	2.9	119	41
21	1100	54	12	87	4.1	120	4.3
22	18	55	12	88	110	121	14
23	63	56	0.89	89	27	122	3.2
24	36	57	0.42	90	4.9	123	4.0
25	73	58	21	91	25	124	3.8
26	19	59	11	92	92	125	1.8
27	37	60	27	93	2.8	126	6.2
28	240	61	46	94	1.4		
29	10	62	6.9	95	3.8		
30	7.7	63	70	96	30		
31	23	64	13	97	12		
32	100	65	22	98	7.5		
33	4.8	66	180	99	33		

[0217]

[0218] 시험예 2 인간 T 세포성 백혈병 세포주 Jurkat E6.1에 있어서의 IL-2 생성 작용의 평가

[0219] Jurkat E6.1 세포(ECACC, 88042803)에 있어서 T 세포 수용체(TCR) 자극(anti-CD3/anti-CD28)에 의한 IL-2 생성 능에 대한 피험 화합물의 작용을 평가하였다.

[0220] 96 웰 플레이트(Iwaki사)에 인산 완충 식염수(PBS)로 희석한 5 µg/mL anti-CD3 항체(eBioscience, OKT3 clone)를 50 µL/well로 첨가하고, 4°C에서 12시간 이상 정치하여, anti-CD3 항체 코팅 완료 플레이트를 미리 준비하였다. 실험에 사용할 때는 200 µL의 PBS로 1회 세정한 후, 배양 미디엄(10% 소 태아 혈청(Hyclone사)을 포함하는 RPMI1640 배지(Sigma-Aldrich사))에서 10 µg/mL의 농도로 희석한 anti-CD28 항체(eBioscience, 28.2 clone)를 10 µL/well로 첨가하고, TCR 자극용의 배양 플레이트로서 어세이에 이용하였다.

[0221] 계속해서, 목적의 최종 농도가 되도록 피험 화합물과 Jurkat E6.1 세포를 혼합하여, 1 웰당 1×10⁵ 세포가 되도록, 90 µL/웰씩 파종하였다(즉 최종적으로는 1×10⁵ 세포/100 µL/웰로 배양하였음). 세포 배양 조건은, 10% 소 태아 혈청을 포함하는 RPMI1640 배지를 이용하여, 5% CO₂ 존재 하 37°C에서 행하였다.

[0222] 24시간 후에 배양 상청을 회수하고, AlphaLISA human IL2 Immunoassay Research kit(PerkinElmer사)를 이용하여 IL-2를 정량하였다. IL-2 측정에는 EnVision 2104-0010 및 EnVision 2104-0020(PerkinElmer사)을 이용하여, Alpha Screen의 표준 설정 조건(여기 파장 680 nm로 570 nm에 있어서의 형광 강도를 측정)으로 측정하였다. 용

매 처치 컨트롤의 IL-2 정량값을 1로 하여, 피험 화합물 처치 샘플의 IL-2 정량값이 컨트롤의 10배 증가하였을 때의 피험 화합물 농도(EC_{10fold})를 Sigmoid-Emax 모델 비선형 회귀 분석을 이용하여 역추정으로 산출하였다. 몇 가지의 식 (I)의 피험 화합물의 결과를 표 2에 나타낸다. 또한, 표 중, Ex는 후기하는 실시예 번호를 나타낸다.

[표 2]

Ex	EC _{10fold} (nM)
1	110
13	340
20	36
29	40
45	8.1
47	72
48	35
80	460
86	24
122	110
123	26
124	410
125	56
126	31

시험예 3 마우스 멜라노마 세포주 B16-F1을 담암(擔癌)한 동계 마우스 모델에 있어서의 항종양 작용의 평가

B16-F1 세포(ATCC, CRL-6323)를 PBS로 현탁하고, 2.0×10^6 세포/mL로 조제한 세포 현탁액을 5주령의 자성 마우스(C57BL/6J, 니혼찰스·리버사) 피하에 50 μ L의 용량으로 이식하였다. 이식하고 5일 후, 각 군 간의 종양 체적이 거의 동등해지도록 군 분류를 행하고, 피험 화합물의 투여를 개시하였다. 시험은 용매군 및 피험 화합물 투여군 각 10마리로 행하고, 용매군에는 0.5% 메틸셀룰로오스(신에츠가가쿠 가부시키키가이샤)를, 피험 화합물 투여군에는 0.5% 메틸셀룰로오스에 피험 화합물을 혼합하여 경구 투여하였다. 투여는 10일간 1일 1회 행하고, 종양 직경 및 체중을 1주일에 2회 측정하였다. 종양 체적의 산출에는 이하의 식을 이용하였다.

$$[\text{종양 체적}(\text{mm}^3)] = [\text{종양의 장직경}(\text{mm})] \times [\text{종양의 단직경}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

피험 화합물에 의한 종양 증식 저해율(%)은, 투여 개시 직전의 용매군의 종양 체적을 100% 저해, 최종 투여 일의 용매군의 종양 체적을 0% 저해로서 산출하였다. 몇 가지의 식 (I)의 피험 화합물의 결과를 표 3에 나타낸다. 또한, 표 중, Ex는 후기하는 실시예 번호를 나타낸다.

[0229] [표 3]

Ex	1회 투여량 (mg/kg)	항종양 작용
1	0.03	35%저해
13	0.3	36%저해
20	0.3	33%저해
29	0.3	41%저해
45	0.03	30%저해
47	0.3	42%저해
48	0.3	40%저해
80	0.3	31%저해
86	0.3	31%저해

[0230]

[0231]

상기 시험의 결과, 몇 가지의 식 (I)의 화합물에 있어서 DGK ζ 저해 작용이 확인되었다(시험예 1). 또한, 몇 가지의 식 (I)의 화합물에 있어서, 인간 T 세포성 백혈병 세포주에 있어서의 IL-2 생성이 확인되었다(시험예 2). 또한, 몇 가지의 식 (I)의 화합물에 있어서, 마우스 모델에서의 항종양 작용이 확인되었다(시험예 3). 특히, 시험예 3에서 사용되고 있는 B16-F1 세포는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체가 일반적으로 약효를 나타내지 않는다고 알려져 있는 세포이며, 그 세포를 담당한 마우스 모델에 있어서도, 몇 가지의 식 (I)의 화합물은 항종양 작용을 나타내는 것이 확인되었다. 따라서, 식 (I)의 화합물은, 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암, 특히, 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 면역 세포 활성화에 관련된 암 등의 치료 등에 사용할 수 있다.

[0232]

식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 1종 또는 2종 이상을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 당분야에 있어서 통상 이용되고 있는 부형제, 즉, 약제용 부형제나 약제용 담체 등을 이용하여, 통상 사용되고 있는 방법에 의해 조제할 수 있다.

[0233]

투여는 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제, 액제 등에 의한 경구 투여 또는 관절내, 정맥내, 근육내 등의 주사제, 좌제, 점안제, 안연고, 경피용 액제, 연고제, 경피용 첩부제, 경점막 액제, 경점막 첩부제, 흡입제 등에 의한 비경구 투여 중 어느 형태여도 좋다.

[0234]

경구 투여를 위한 고체 조성물로서는, 정제, 산제, 과립제 등이 이용된다. 이러한 고체 조성물에 있어서는, 1종 또는 2종 이상의 유효 성분을, 적어도 1종의 불활성인 부형제와 혼합한다. 조성물은, 통상적인 방법에 따라, 불활성인 첨가제, 예컨대 활택제나 붕괴제, 안정화제, 용해 보조제를 함유하고 있어도 좋다. 정제, 산제, 과립제 또는 환제는 필요에 따라 왁스, 당의 또는 위용성 혹은 장용성 물질의 필름으로 피막하여도 좋다.

[0235]

경구 투여를 위한 액체 조성물은, 약제적으로 허용되는 유탁제, 용액제, 현탁제, 시럽제 또는 엘릭시르제 등을 포함하고, 일반적으로 이용되는 불활성인 희석제, 예컨대 정제수 또는 에탄올을 포함한다. 상기 액체 조성물은 불활성인 희석제 이외에 가용화제, 습윤제, 현탁제와 같은 보조제, 감미제, 풍미제, 방향제, 방부제를 함유하고 있어도 좋다.

[0236]

비경구 투여를 위한 주사제는, 무균의 수성 또는 비수성의 용액제, 현탁제 또는 유탁제를 함유한다. 수성의 용제로서는, 예컨대 주사용 증류수 또는 생리 식염액이 포함된다. 비수성의 용제로서는, 예컨대 에탄올과 같은 알코올류가 있다. 이러한 조성물은, 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제 또는 용해 보조제를 더 포함하여도 좋다. 이들은 예컨대 박테리아 보류 필터를 통과시키는 여과, 살균제의 배합 또는 조사에 의해 무균화된다. 또한, 이들은 무균의 고체 조성물을 제조하고, 사용 전에 무균수 또는 무균의 주사용 용매에 용해 또는 현탁하여 사용할 수도 있다.

[0237]

외용제로서는, 연고제, 경고제, 크림제, 젤리제, 파프제, 분부제, 로션제, 점안제, 안연고 등을 포함한다. 일반적으로 이용되는 연고 기재, 로션 기재, 수성 또는 비수성의 액제, 현탁제, 유제 등을 함유한다.

[0238]

흡입제나 경비제 등의 경점막제는 고체, 액체 또는 반고체상의 것이 이용되고, 종래 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 예컨대 공지의 부형제나, pH 조정제, 방부제, 계면 활성제, 활택제, 안정제나 증점제 등이 적절하게

더 첨가되어 있어도 좋다. 투여는, 적당한 흡입 또는 취송(吹送)을 위한 디바이스를 사용할 수 있다. 예컨대, 계량 투여 흡입 디바이스 등의 공지의 디바이스나 분무기를 사용하여, 화합물을 단독으로 또는 처방된 혼합물의 분말로서, 혹은 의약적으로 허용할 수 있는 담체와 조합하여 용액 또는 현탁액으로서 투여할 수 있다. 건조 분말 흡입기 등은, 단회 또는 다수회의 투여용의 것이어도 좋고, 건조 분말 또는 분말 함유 캡슐을 이용할 수 있다. 혹은, 적당한 구출제(驅出劑), 예컨대, 클로로플루오로알칸 또는 이산화탄소 등의 적합한 기체를 사용한 가압 에어졸 스프레이 등의 형태여도 좋다.

[0239] 통상 경구 투여의 경우, 1일의 투여량은, 체중당 약 0.001~100 mg/kg, 바람직하게는 0.1~30 mg/kg, 더욱 바람직하게는 0.1~10 mg/kg이 적당하고, 이것을 1회로 혹은 2회~4회로 나누어 투여한다. 정맥내 투여되는 경우는, 1일의 투여량은, 체중당 약 0.0001~10 mg/kg이 적당하고, 1일 1회~복수회로 나누어 투여한다. 또한, 경점막제로서는, 체중당 약 0.001~100 mg/kg을 1일 1회~복수회로 나누어 투여한다. 투여량은 증상, 연령, 성별 등을 고려하여 개개의 경우에 따라 적절하게 결정된다.

[0240] 투여 경로, 제형, 투여 부위, 부형제나 첨가제의 종류에 따라 다르지만, 본 발명의 의약 조성물은 0.01~100 중량%, 어떤 양태로서는 0.01~50 중량%의 유효 성분인 1종 또는 그 이상의 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유한다.

[0241] 식 (I)의 화합물은, 전술한 식 (I)의 화합물이 유효성을 나타낸다고 생각되는 질환의 여러 가지 치료제 또는 예방제와 병용할 수 있다. 상기 병용은, 동시 투여, 혹은 별개로 연속하여, 혹은 소량의 시간 간격을 두고 투여하여도 좋다. 동시 투여 제제는, 배합제여도 별개로 제제화되어 있어도 좋다.

[0242] **실시예**

[0243] 이하, 실시예에 기초하여, 식 (I)의 화합물의 제조법을 더욱 상세하게 설명한다. 또한, 본 발명은, 하기 실시예에 기재된 화합물에 한정되는 것이 아니다. 또한, 원료 화합물의 제법을 제조예에 나타낸다. 또한, 식 (I)의 화합물의 제조법은, 이하에 나타내는 구체적 실시예의 제조법에만 한정되는 것이 아니며, 식 (I)의 화합물은 이들 제조법의 조합, 혹은 당업자에게 자명한 방법에 의해서도 제조될 수 있다.

[0244] 또한, 본 명세서에 있어서, 화합물의 명명에 ACD/Name(등록상표, Advanced Chemistry Development, Inc.) 등의 명명 소프트웨어를 사용하고 있는 경우가 있다.

[0245] 또한, 편의상, 농도 mol/ℓ 를 M으로서 나타낸다. 예컨대, 1 M 수산화나트륨 수용액은 1 mol/ℓ 의 수산화나트륨 수용액인 것을 의미한다.

[0246] 본 명세서에 기재되는 분말 X선 회절 결과는, Empyrean을 이용하며, 관구: Cu, 관전류: 40 mA, 관전압: 45 kV, 스탭 폭: 0.013°, 파장: 1.5418 Å, 측정 회절각 범위(2θ): 2.5~40° 의 조건으로 측정된 것이다.

[0247] **제조예 1**

[0248] (2R)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실산tert-부틸(935 mg)을 2-브로모-1-클로로-3-플루오로-4-니트로벤젠(1.0 g), TEA(1.2 g) 및 THF(10 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 물을 더하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, (2R)-4-(2-브로모-3-클로로-6-니트로페닐)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실산tert-부틸(1.8 g)을 고체로서 얻었다.

[0249] **제조예 2**

[0250] 2-브로모-4-플루오로-1-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠(3.00 g), 2-플루오로페놀(1.00 mL), 탄산칼륨(2.88 g) 및 NMP(30 mL)의 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 물, EtOAc 및 brine을 더하고, 수층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, 2-브로모-4-(2-플루오로페녹시)-1-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠(3.43 g)을 얻었다.

[0251] **제조예 16**

[0252] Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.215 g)를 2-브로모-4-플루오로-1-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠(0.758 g), {2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]에틸}카르바민산tert-부틸(2.844 g), 탄산칼륨(0.910 g), 1,4-디옥산(20 mL) 및 물(4 mL)의 혼합액에 더하고, 아르곤 분위기 하, 110°C에서 5시간 교반하였다. 반응

액을 실온까지 방랭 후, 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여, 수층을 EtOAc로 추출, 합한 유기층을 brine으로 세정 후, Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, (2-{[3'-플루오로-6'-니트로-2'-(트리플루오로메틸)][1,1'-비페닐]-3-일}옥시)에틸)카르바민산tert-부틸(0.502 g)을 얻었다.

[0253] 제조예 20

[0254] tert-부틸클로로디페닐실란(10.0 mL)을 (8S)-8-히드록시헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4-디온(3.250 g), DMF(48 mL) 및 이미다졸(3.972 g)의 혼합 용액에 더하고, 실온에서 23시간 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 추출, 합한 유기층을 물 및 brine으로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/MeOH)로 정제하여, 저극성 물질로서 (8S,8aS)-8-{{tert-부틸디(페닐)실릴}옥시}헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4-디온(1.786 g), 및 고극성 물질로서 (8S,8aR)-8-{{tert-부틸디(페닐)실릴}옥시}헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4-디온(1.164 g)을 얻었다.

[0255] 제조예 21

[0256] (8S,8aR)-8-{{tert-부틸디(페닐)실릴}옥시}헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4-디온(1.164 g)의 THF(10 mL) 용액을 수소화알루미늄리튬(0.594 g) 및 THF(40 mL)의 혼합액에 더하고, 가열 환류 하에서 17시간 교반하였다. 반응 현탁액을 실온까지 방랭 후, 물(0.7 mL)과 THF(7.7 mL) 혼합액 및 4 N 수산화나트륨 수용액(0.7 mL)을 더한 후, Na₂SO₄를 더하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, (8S,8aS)-옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진-8-올(0.972 g)을 얻었다. 이 이상의 정제 없이 다음 공정에 이용하였다.

[0257] 제조예 23

[0258] 아르곤 분위기 하, 빙랭 하에, 수소화나트륨(60% 오일 분산체, 181 mg)을 2-브로모-4-플루오로-1-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠(1.00 g), 시클로펜탄올(380 µL) 및 THF(10 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 빙랭 하, 물을 더하고, EtOAc로 추출하고, brine으로 세정, MgSO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, 2-브로모-4-(시클로펜틸옥시)-1-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠(935 mg)을 얻었다.

[0259] 제조예 33

[0260] 빙랭 하, NaBH(OAc)₃(8.74 g)을 [(2S)-4-벤질피페라진-2-일]메탄올이염산염(576 g), 37% 포름알데히드 수용액(3.35 mL), 아세트산나트륨(3.38 g) 및 THF(60 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 6시간 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 발포가 없어질 때까지 더하고, EtOAc로 추출하였다. 수층에 5 M 수산화나트륨 수용액을 더하고, 디에틸에테르로 2번 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하 농축하여, [(2S)-4-벤질-1-메틸피페라진-2-일]메탄올(4.48 g)을 얻었다.

[0261] 제조예 34

[0262] [(2R)-4-벤질-1-메틸피페라진-2-일]메탄올(5.27 g), TEA(6.7 mL) 및 THF(100 mL)의 용액을 얼음-MeOH 배스에서 냉각한 후, 메탄술폰닐클로라이드(1.96 mL)를 천천히 더하였다. 빙랭 하에서 1시간 교반하여, 40% 메틸아민 수용액(40 mL)을 더한 후, 70°C에서 3시간 교반하였다. 방랭 후, 반응액을 감압 하 농축하고, 잔사에 물 및 CH₂Cl₂를 더하여 수층을 분리하였다. 수층을 CH₂Cl₂로 2회 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조한 후, 감압 하 농축하였다.

[0263] 얻어진 유상물(4.95 g)을 CH₂Cl₂(100 mL)에 용해시켜, 빙랭 하, 이탄산디-tert-부틸(11 g)을 더하였다. 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 CH₂Cl₂ 및 물을 더하고, 수층을 분리하였다. 수층을 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조한 후, 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(암모니아수/MeOH/클로로포름)로 정제하여, {[[(2R)-4-벤질-1-메틸피페라진-2-일]메틸}(메틸)카르바민산tert-부틸(5.92 g)을 얻었다.

[0264] 제조예 36

- [0265] {[(2R)-4-벤질-1-메틸피페라진-2-일]메틸}(메틸)카르바민산tert-부틸(4.92 g) 및 EtOH(100 mL)의 용액에 활성탄(500 mg)을 더하고, 실온에서 10분간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 여과한 후, 여액을 감압 하 농축하였다. 얻어진 유상물 및 EtOH(100 mL)의 용액에, 질소 분위기 하, 10% Pd/C(함수, 510 mg)를 더하였다. 반응을 수소 분위기 하, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과한 후, 여액을 감압 하 농축하여, 메틸 {[(2R)-1-메틸피페라진-2-일]메틸}카르바민산tert-부틸(3.43 g)을 얻었다.
- [0266] 제조예 38
- [0267] Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(142 mg)를 1-브로모-3-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤젠(500 mg), 2-플루오로페닐보론산(316 mg), 탄산세슘(1.13 g), 1,4-디옥산(6 mL) 및 물(1.7 mL)의 혼합물에 더하고, 마이크로 웨이브 조사 하, 120°C에서 30분간 교반하였다. 방랭 후, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 여과를 행하고, 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, 2',3-디플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐(403 mg)을 얻었다.
- [0268] 제조예 39
- [0269] 메틸 {[(2R)-1-메틸피페라진-2-일]메틸}카르바민산tert-부틸(735 mg), 2-브로모-4-(2-플루오로페녹시)-1-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠(1.15 g), 탄산칼륨(627 mg) 및 1,4-디옥산(5.75 mL)의 혼합물을 110°C에서 24시간 교반하였다. 방랭 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트 여과한 후, 여액을 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, {[(2R)-4-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일]메틸}(메틸)카르바민산tert-부틸(1.31 g)을 얻었다.
- [0270] 제조예 60
- [0271] 방랭 하, 1-브로모-3-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤젠(2.07 g)의 THF(21 mL) 용액에, (2R)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실산tert-부틸(1.55 g) 및 TEA(1.10 mL)를 순차 더하였다. 반응 혼합물을 방랭 하, 1시간 교반한 후, 실온에서 64시간 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc 및 물을 더하고, 수층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 물 및 brine으로 세정, Na₂SO₄로 건조 후, 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, (2R)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실산tert-부틸(2.27 g)을 고체로서 얻었다.
- [0272] 제조예 75
- [0273] 방랭 하, (2R)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실산tert-부틸(2.27 g)의 CH₂Cl₂(15.6 mL) 용액에, Dess-Martin 시약(2.98 g)을 더하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 방랭 하, 10% 아황산나트륨 수용액 및 포화 NaHCO₃ 수용액을 더하고, 실온에서 30분 교반하였다. 수층을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기층을 brine으로 세정, Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하여, (2R)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-포르밀피페라진-1-카르복실산tert-부틸(2.20 g)을 고체로서 얻었다.
- [0274] 제조예 91
- [0275] (3S)-3-플루오로-2-옥소피페리진-3-카르복실산(1S,2R,5S)-5-메틸-2-(프로판-2-일)시클로헥실(2.6 g)의 THF(29 mL) 용액에 아르곤 분위기 하, 보란-THF 착체(0.91 M THF 용액, 29 mL)를 더하고, 70°C에서 밤새 교반하였다. 실온까지 방랭 후, MeOH(30 mL)와 2 M 염산(30 mL)을 더하고, 60°C에서 1시간 교반하였다. 톨루엔 공비에 의해 감압 농축하였다. 얻어진 잔사의 NMP(52 mL) 용액에 2-브로모-4-(2-플루오로페녹시)-1-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠(2.3 g)과 탄산칼륨(3 g)을 더하고, 120°C에서 밤새 교반하였다. 2-브로모-4-(2-플루오로페녹시)-1-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠(730 mg)을 더하고, 120°C에서 밤새 교반하였다. EtOAc로 희석하여, 물 및 brine으로 세정 후, MgSO₄로 건조하였다. 용매를 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, {(3S)-3-플루오로-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일}메탄올(1.9 g)을 얻었다.
- [0276] 제조예 92
- [0277] NaBH(OAc)₃(1.93 g)을 (2R)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-포르밀피페라진-1-카르복실산

tert-부틸(2.20 g), 2 M 메틸아민/THF 용액(4.56 mL), 아세트산(522 μL) 및 CH₂Cl₂(22 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 더하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 수층을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂로 추출, 합한 유기층을 brine으로 세정하였다. Na₂SO₄로 건조, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc+클로로포름/MeOH)로 정제하여, (2S)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-카르복실산tert-부틸(1.91 g)을 얻었다.

[0278] 제조예 108

[0279] 빙랭 하, TFAA(1.08 mL)를 (2S)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-카르복실산tert-부틸(1.91 g), DIPEA(1.97 mL) 및 CH₂Cl₂(19.1 mL)의 혼합물에 천천히 더하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액을 더하고, ISOLUTE(등록상표) 페이지 세퍼레이터를 이용하여 CH₂Cl₂로 추출하고, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, (2R)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[(메틸(트리플루오로아세틸)아미노)메틸]피페라진-1-카르복실산tert-부틸(1.42 g)을 고체로서 얻었다.

[0280] 제조예 123

[0281] (2R)-4-[2-클로로-3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로페닐]-2-포르밀피페라진-1-카르복실산tert-부틸(859 mg), 2 M 메틸아민/THF 용액(1.8 mL), CH₂Cl₂(9 mL)와 아세트산(206 μL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(760 mg)을 더하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 더하고, ISOLUTE(등록상표) 페이지 세퍼레이터를 이용하여 CH₂Cl₂로 추출하고, 감압 하, 농축하였다. 잔사에 CH₂Cl₂(9 mL)와 DIPEA(920 μL)를 더하고, 빙랭 하, TFAA(506 μL)를 더하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 빙랭 하, DIPEA(230 μL)와 TFAA(126 μL)를 더하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액을 더하고, ISOLUTE(등록상표) 페이지 세퍼레이터를 이용하여 디클로로메탄으로 추출하고, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)와 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/클로로포름→Hex/EtOAc)로 정제하여, (2R)-4-[2-클로로-3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로페닐]-2-[(메틸(트리플루오로아세틸)아미노)메틸]피페라진-1-카르복실산tert-부틸(606 mg)을 고체로서 얻었다.

[0282] 제조예 125

[0283] 인산칼륨(0.7 g)을 물(2 mL)에 녹인 수용액을 (2R)-4-[2-브로모-3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로페닐]-2-[(메틸(트리플루오로아세틸)아미노)메틸]피페라진-1-카르복실산tert-부틸(0.70 g), 트리시클로헥실포스핀(96 mg), 시클로프로필보론산(0.28 g) 및 톨루엔(20 mL)의 혼합물에 더하였다. 계 중을 아르곤으로 치환 후, 아세트산팔라듐(49 mg)을 더하고, 110°C에서 8시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, EtOAc로 희석, 물 및 brine으로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, (2R)-4-[2-시클로프로필-3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로페닐]-2-[(메틸(트리플루오로아세틸)아미노)메틸]피페라진-1-카르복실산tert-부틸(0.42 g)을 얻었다.

[0284] 제조예 127

[0285] 빙랭 하, (2R)-4-[3-(2-클로로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실산tert-부틸(3.33 g)의 CH₂Cl₂(15 mL) 용액에 4 M HCl/1,4-디옥산 용액(15 mL)을 더하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여, {(2R)-4-[3-(2-클로로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-2-일}메탄올일염산염(3.1 g)을 얻었다.

[0286] 제조예 144

[0287] 빙랭 하, {(2R)-4-[3-(2-클로로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-2-일}메탄올일염산염(2.93 g)과 THF(80 mL)의 혼합물에 아세트산나트륨(770 mg)을 더하고, 실온에서 10분간 교반하였다. 1H-벤조트리아졸-1-메탄올(1.4 g)을 더하고, 실온에서 10분간 교반하였다. NaBH(OAc)₃(2 g)을 더하고, 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙랭 중에서 냉각 후, 포화 NaHCO₃ 수용액을 더하고, 물과 EtOAc로 희석하고, 2층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/클로로포름/EtOAc→클로로포름/MeOH)로 정제하여, {(2R)-4-[3-(2-클로로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일}메탄올(2.65 g)을 얻었다.

- [0288] 제조예 150
- [0289] (2R)-4-[2-클로로-3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로페닐]-2-([메틸(트리플루오로아세틸)아미노]메틸)피페라진-1-카르복실산tert-부틸(603 mg)과 CH₂Cl₂(6 mL)의 혼합물에, 빙랭 하, 4 M HCl/1,4-디옥산 용액(4 mL)을 더하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 용매를 감압 농축하였다. 잔사에 THF(12 mL)를 더하고, 거기에 1H-벤조트리아졸-1-메탄올(230 mg), 아세트산나트륨(130 mg) 및 NaBH(OAc)₃(330 mg)을 더하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 더하고, 혼합 용매(클로로포름/MeOH)로 추출하고, 유기층을 MgSO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제 후, 얻어진 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름/EtOAc)로 정제하여, N-((2R)-4-[2-클로로-3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸)-2,2,2-트리플루오로-N-메틸아세트아미드(415 mg)를 고체로서 얻었다.
- [0290] 제조예 158
- [0291] 빙랭 하, ((2R)-4-[3-(2-클로로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메탄올(2.65 g)과 DIPEA(2.4 mL)의 CH₂Cl₂(60 mL) 용액에 메탄술폰산무수물(1.74 g)을 더하고, 동조건 하, 1시간 교반하였다. 메탄술폰산무수물(440 mg)을 더하고, 동조건 하에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 및 물로 희석하고, 수층을 분리하였다. 수층을 클로로포름으로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하 농축하여, 메탄술폰산((2R)-4-[3-(2-클로로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸(3.18 g)을 얻었다.
- [0292] 제조예 164
- [0293] 프탈이미드칼륨(1.7 g)을 메탄술폰산((2R)-4-[3-(2-클로로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸(3.18 g) 및 NMP(60 mL)의 혼합물에 더하고, 50°C에서 12시간 교반하였다. 빙랭 하에서, 포화 NH₄Cl 수용액, EtOAc 및 물을 더하고, 수층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, 2-((2R)-4-[3-(2-클로로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(1.8 g)을 얻었다.
- [0294] 제조예 171
- [0295] 빙랭 하, ((3S)-3-플루오로-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메탄올(1.9 g)의 CH₂Cl₂(38 mL) 용액에 메탄술폰산무수물(920 mg)과 DIPEA(1.1 mL)를 더하고, 1시간 교반하였다. 물을 더하고, ISOLUTE(등록상표) 페이스 세퍼레이터를 이용하여 클로로포름으로 추출하고, 감압 하, 농축하였다. 얻어진 잔사의 NMP(19 mL) 용액에 프탈이미드칼륨(1.2 g)을 더하고, 60°C에서 밤새 교반하였다. 120°C까지 승온 후, 2시간 교반하였다. 프탈이미드칼륨(800 mg)을 더하고, 100°C에서 7일간 교반하였다. 물과 brine을 더하고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, 2-((3S)-3-플루오로-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(1.2 g)을 고체로서 얻었다.
- [0296] 제조예 173
- [0297] 아르곤 분위기 하, 빙랭 하, 디이소프로필아조디카르복실레이트(0.6 mL)를 (8S,8aR)-2-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진-8-올(0.886 g), THF(13.5 mL), 안식향산(0.245 g) 및 트리페닐포스핀(0.792 g)의 혼합 용액에 더하고, 실온에서 6시간반 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, 안식향산(8R,8aR)-2-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진-8-일을 주로 포함하는 혼합물(1.648 g)을 얻었다.
- [0298] 제조예 174
- [0299] 탄산칼륨(1.396 g)을 안식향산(8R,8aR)-2-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진-8-일을 주로 포함하는 혼합물(1.648 g) 및 MeOH(20 mL)의 혼합 용액에 더하고, 실온에서 6시간 교반하였다. 반응 혼합액을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축하였다. 잔사에 물을 더하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 brine으로 세정하고, Na₂SO₄로 건조, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마

토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, (8R,8aR)-2-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진-8-올(0.631 g)을 고체로서 얻었다.

- [0300] 제조예 175
- [0301] 아르곤 분위기 하, 빙랭 하, 디이소프로필아조디카르복실레이트(0.62 mL)를 (8S,8aS)-2-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진-8-올(0.922 g), THF(15 mL), 프탈이미드(0.322 g) 및 트리페닐포스핀(0.824 g)의 혼합 용액에 더하고, 실온에서 2시간반 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 추출, 합한 유기층을 brine으로 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, 2-((8R,8aS)-2-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진-8-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 주로 포함하는 혼합물(1.480 g)을 얻었다.
- [0302] 제조예 179
- [0303] HATU(0.96 g)를 1-((3S)-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메탄아민(0.70 g), 메톡시아세트산(0.18 g), DIPEA(0.62 mL) 및 DMF(10 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 물을 더하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, N-((3S)-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메틸)-2-메톡시아세트아미드(0.70 g)를 얻었다.
- [0304] 제조예 180
- [0305] 빙랭 하, 보란 THF 착체(1 M THF 용액, 3 mL)를 N-((3S)-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메틸)-2-메톡시아세트아미드(0.50 g) 및 THF(10 mL)의 혼합물에 천천히 더하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 메탄올로 반응을 정지시키고, 감압 하, 농축하여, N-((3S)-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메틸)-2-메톡시에탄-1-아민(0.30 g)을 얻었다. 이 이상의 정제는 하지 않고, 다음 반응에 이용하였다.
- [0306] 제조예 181
- [0307] 2-((3S)-3-플루오로-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(1.2 g)과 MeOH(12 mL)의 혼합물에 히드라진일수화물(520 μL)을 더하고, 60°C에서 1시간 교반하였다. 물을 더하고, ISOLUTE(등록상표) 페이스 세퍼레이터를 이용하여 클로로포름으로 추출하고, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, 1-((3R)-3-플루오로-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메탄아민(270 mg)을 얻었다.
- [0308] 제조예 186
- [0309] 1-((3R)-3-플루오로-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메탄아민(270 mg)의 DMF(2.7 mL) 용액에, 이탄산디-tert-부틸(270 mg)과 DIPEA(210 μL)를 더하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 물을 더하고, EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기층을 brine으로 세정, Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, ((3R)-3-플루오로-1-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메틸)카르바민산tert-부틸(310 mg)을 얻었다.
- [0310] 제조예 193
- [0311] 히드라진일수화물(0.8 mL)을 2-((2R)-4-[3-(2-클로로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(1.8 g) 및 MeOH(20 mL)의 혼합물에 더하고, 60°C에서 2시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 불용물을 여과 분별하고, 여액을 감압 하, 농축하였다. 잔사와 DMF(40 mL) 및 DIPEA(1.6 mL)의 혼합물에 이탄산디-tert-부틸(2 g)을 더하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 물 및 EtOAc를 더하고, 수층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, ((2S)-4-[3-(2-클로로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸)카르바민산tert-부틸(1.60 g)을 얻었다.
- [0312] 제조예 201
- [0313] NaBH(OAc)₃(762 mg)을 N-((2R)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-2-일)메틸)-2,2,2-트

리플루오로-N-메틸아세트아미드일염산염(1.27 g), 아세트산나트륨(295 mg), 1H-벤조트리아졸-1-메탄올(536 mg) 및 THF(25.4 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 더하고, 실온에서 10분 교반하였다. EtOAc 및 물을 더하고, 수층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출, 합한 유기층을 물 및 brine으로 세정하였다. Na₂SO₄로 건조, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, N-((2R)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸)-2,2,2-트리플루오로-N-메틸아세트아미드(1.40 g)를 고체로서 얻었다.

[0314] 제조예 210

[0315] 탄산칼륨(700 mg)을 N-((2R)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸)-2,2,2-트리플루오로-N-메틸아세트아미드(1.0 g), MeOH(10 mL) 및 물(3.4 mL)의 혼합물에 더하고, 50℃에서 2시간 교반하였다. 실온으로 방랭 후, 포화 NH₄Cl 수용액을 더하고, 5분간 교반하였다. 클로로포름과 물을 더하고, ISOLUTE(등록상표) 페이스 세퍼레이터를 이용하여 추출하였다. Na₂SO₄로 건조하여, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 THF(10 mL)에 용해시키고, 이탄산디-tert-부틸(530 mg) 및 TEA(420 μL)를 더하고, 실온에서 16시간 교반하였다. EtOAc 및 물을 더하고, 수층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출, 합한 유기층을 brine으로 세정하였다. Na₂SO₄로 건조 후, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, ((2R)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸)(메틸)카르바민산tert-부틸(720 mg)을 얻었다.

[0316] 제조예 211

[0317] Pd(PPh₃)₄(110 mg)를 ((2R)-4-[3-브로모-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸)(메틸)카르바민산tert-부틸(490 mg), 1-시클로펜테닐보론산(130 mg), 탄산칼륨(260 mg), 1,4-디옥산(10 mL) 및 물(1 mL)의 혼합물에 더하고, 마이크로 웨이브 조사 하, 120℃에서 2시간 교반하였다. 실온에서 방랭 후, EtOAc 및 물을 더하고, 5분간 교반하였다. 수층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 brine으로 세정, Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, ((2R)-4-[3-(시클로펜타-1-엔-1-일)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸)(메틸)카르바민산tert-부틸(420 mg)을 얻었다.

[0318] 제조예 214

[0319] TFA(15 mL)를 4-[3-(시클로부틸옥시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(옥산-2-일)-1H-피라졸(2.594 g) 및 CH₂Cl₂(30 mL)의 혼합 용액에 더하고, 실온에서 2시간반 교반하였다. 반응액을 감압 하, 농축하고, 잔사에 포화 NaHCO₃ 수용액을 더하고, CH₂Cl₂로 2번 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, 4-[3-(시클로부틸옥시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸(1.907 g)을 고체로서 얻었다.

[0320] 제조예 215

[0321] 탄산세슘(1.254 g)을 4-[3-(시클로부틸옥시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸(0.840 g), (3-브로모프로필)카르바민산tert-부틸(0.732 g) 및 DMF(14 mL)의 혼합 용액에 더하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, EtOAc로 2번 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 brine으로 세정하여, Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, (3-{4-[3-(시클로부틸옥시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸1-일}프로필)카르바민산 tert-부틸(0.831 g)을 고체로서 얻었다.

[0322] 제조예 216

[0323] 아르곤 분위기 하, 빙랭 하, 수소화나트륨(55% 오일 분산체, 0.019 g)을 {(8R,8aS)-2-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진-8-일}카르바민산tert-부틸(0.200 g) 및 DMF(2.5 mL)의 혼합 용액에 더하고, 빙랭 하에서 40분간 교반하였다. 반응 혼합액에 빙랭 하, 요오드화메틸(35 μL)을 더하고, 실온에서 17시간 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 물 및 brine으로 세정하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, {(8R,8aS)-2-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]옥타히드로피롤로[1,2-a]피라

진-8-일}(메틸)카르바민산 tert-부틸(0.131 g)을 얻었다.

[0324] 제조예 222

[0325] 5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산에틸(841 mg)의 MeCN(20 mL) 용액에 탄산세슘(1.78 g)을 더하고, 실온에서 10분 간 교반하였다. 3,4,6-트리클로로피리다진(1 g)를 더하고, 실온에서 8시간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 여과에 의해 불용물을 제거하였다. 여액을 감압 하 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/Hex/클로로포름)로 정제하여, 1-(3,6-디클로로피리다진-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산에틸(1.37 g)을 고체로서 얻었다.

[0326] 제조예 225

[0327] 1-(3,6-디클로로피리다진-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산에틸(1.37 g)의 THF/EtOH(1/1, 30 mL) 용액에 TEA(1.3 mL) 및 팔라듐-활성 탄소 에틸렌디아민 복합체(3.5-6.5% Pd, 137 mg)를 더하고, 수소 분위기 하, 실온에서 3시간 교반하였다. 셀라이트 여과에 의해 불용물을 제거하고, 여액을 감압 하 농축하여 고체를 얻었다. 이것을 클로로포름과 물로 희석 후, 2층을 분리하였다. 수층을 클로로포름으로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조한 후, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/클로로포름)로 정제하여, 5-메틸-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복실산에틸(521 mg)을 고체로서 얻었다.

[0328] 제조예 228

[0329] 빙랭 하, 5-메틸-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복실산에틸(521 mg) 및 THF/EtOH(1/1, 30 mL)의 혼합물에, 1 M 수산화나트륨 수용액(10 mL)을 더하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 빙랭 하, 1 M 염산(10 mL)을 더한 후, 감압 하 농축하였다. 얻어진 잔사를 물로 희석하고, 석출한 고체를 여과 취출, 감압 건조함으로써 5-메틸-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복실산(395 mg)을 고체로서 얻었다.

[0330] 제조예 231

[0331] 요오드화메틸(124 μL)을 N-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로-N-((2R)-4-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-2-일}메틸)아세트아미드일염산염(390 mg), DIPEA(342 μL) 및 DMF(4 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 16시간 교반하였다. EtOAc 및 물을 더하고, 수층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출, 합한 유기층을 물 및 brine으로 세정, Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(Hex/EtOAc)로 정제하여, N-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로-N-((2R)-4-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일}메틸)아세트아미드(143 mg)를 얻었다.

[0332] 제조예 232

[0333] ((2R)-4-[3-(2-플루오로페녹시)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일}메틸)(메틸)카르바민산tert-부틸(3.41 g)의 1,4-디옥산(50 mL) 용액에, NH₄Cl(3.36 g)의 물(25 mL) 용액을 더한 후, 빙랭 하, 아연 분말(4.11 g)을 더하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석한 후, 셀라이트 여과하였다. 여액의 분액 조작을 행하고, 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하 농축하여, ((2R)-4-[6-아미노-3-(2-플루오로페녹시)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일}메틸)(메틸)카르바민산tert-부틸(3.32 g)을 얻었다.

[0334] 제조예 293

[0335] 아연 분말(550 mg)을 ((2R)-4-[3-(시클로헥타-1-엔-1-일)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일}메틸)(메틸)카르바민산tert-부틸(420 mg), NH₄Cl(450 mg), 1,4-디옥산(4.2 mL) 및 물(1.7 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 클로로포름으로 희석하고, ISOLUTE(등록상표) 페이지 세퍼레이터를 이용하여 수층을 분리하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 MeOH(8.4 mL)에 용해시키고, 10% Pd/C(50% 함수, 180 mg)를 더하고, 수소 분위기 하(3기압), 실온에서 8시간 교반하였다. 불용물을 셀라이트 여과에 의해 제거한 후, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 MeOH(8.4 mL)에 용해시키고, 10% Pd/C(50% 함수, 360 mg)를 더하고, 수소 분위기 하(3기압), 실온에서 48시간 교반하였다. 불용물을 셀라이트 여과에 의해 제거한 후, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, ((2R)-4-[6-아미노-3-시클로헥타-1-엔-1-일)-6-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일}메틸)(메틸)카르바민산tert-부틸(320 mg)을 고체로서 얻었다.

- [0336] 제조예 294
- [0337] ((2R)-4-[6-아미노-3-(2-플루오로페녹시)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일}메틸)(메틸)카르바민산tert-부틸(3.22 g), 1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복실산(1.43 g), DIPEA(3.3 mL) 및 DMF(50 mL)의 혼합물에 HATU(3.58 g)를 더하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 12시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 반응 혼합물에 클로로포름 및 물을 더하고, 수층을 분리하였다. 수층을 클로로포름으로 추출, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH)로 정제하여, ((2R)-4-[3-(2-플루오로페녹시)-6-{1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르보닐}아미노]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일}메틸)(메틸)카르바민산tert-부틸(4.35 g)을 얻었다.
- [0338] 제조예 403
- [0339] 탄산칼륨(0.24 g)을 물(2 mL)에 녹인 수용액을 N-{3-클로로-2-[(3R)-3-({(3,4-디메톡시페닐)메틸}(트리플루오로아세틸)아미노)메틸]-4-메틸피페라진-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)페닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드(0.27 g) 및 MeOH(10 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 감압 하, 농축하고, EtOAc로 희석, 물로 3회 세정하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여, N-{3-클로로-2-[(3S)-3-({(3,4-디메톡시페닐)메틸}아미노)메틸]-4-메틸피페라진-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)페닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드(0.16 g)를 고체로서 얻었다.
- [0340] 제조예 404
- [0341] TFA(1 mL)를 (2R)-2-{[메틸(트리플루오로아세틸)아미노]메틸}-4-[3-페녹시-6-{2-(피리다진-4-일)-1,3-옥사졸-4-카르보닐}아미노]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-카르복실산tert-부틸(0.414 g) 및 CH₂Cl₂(2 mL)의 혼합 용액에 더하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 감압 하, 농축하고, 잔사에 포화 NaHCO₃ 수용액을 더하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여, N-{2-[(3R)-3-{[메틸(트리플루오로아세틸)아미노]메틸}피페라진-1-일]-4-페녹시-3-(트리플루오로메틸)페닐}-2-(피리다진-4-일)-1,3-옥사졸-4-카르복시아미드(0.333 g)를 얻었다.
- [0342] 제조예 405
- [0343] NaBH(OAc)₃(0.156 g)을 N-{2-[(3R)-3-{[메틸(트리플루오로아세틸)아미노]메틸}피페라진-1-일]-4-페녹시-3-(트리플루오로메틸)페닐}-2-(피리다진-4-일)-1,3-옥사졸-4-카르복시아미드(0.318 g), CH₂Cl₂(5 mL) 및 37% 포름알데히드 수용액(0.2 mL)의 혼합 용액에 더하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 포화 NaHCO₃ 수용액에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여, 감압 하, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/MeOH)로 정제하여, N-{2-[(3R)-4-메틸-3-{[메틸(트리플루오로아세틸)아미노]메틸}피페라진-1-일]-4-페녹시-3-(트리플루오로메틸)페닐}-2-(피리다진-4-일)-1,3-옥사졸-4-카르복시아미드(0.287 g)를 얻었다.
- [0344] 상기에 나타난 제조예의 제조 방법과 동일하게 하여, 후기 표 4에 나타내는 화합물을 제조하였다. 또한, 각 제조예 화합물의 구조를 후기 표 4에, 각 제조예 화합물의 제조법 및 물리 화학적 데이터를 표 5에 나타낸다. 이들은, 상기 제조예의 제조 방법, 및 당업자에게 있어서 자명한 방법, 또는 이들의 변형을 이용함으로써, 용이하게 제조할 수 있다.
- [0345] 실시예 1
- [0346] TFA(330 μL)를 ((3S)-1-[6-{1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르보닐}아미노]-3-(2-플루오로페녹시)-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일}메틸)카르바민산tert-부틸(275 mg) 및 CH₂Cl₂(3 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 감압 하 농축하고, 잔사에 혼합 용매(클로로포름/MeOH) 및 포화 NaHCO₃ 수용액을 더하고, 유기층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(클로로포름/MeOH/암모니아수)로 정제하였다. 얻어진 물질을 EtOAc(3 mL)에 용해시키고, 4 M HCl/EtOAc 용액(500 μL)을 더하고, 실온에서 10분 교반하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 이소프로필에테르로 고화 및 세정 후, 감압 하 건조하여, N-{2-[(3S)-3-(아미노메틸)피페리딘-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페}

닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드염산염(210 mg)을 고체로서 얻었다.

[0347] 실시예 22

[0348] 탄산칼륨(78 mg)을 N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3R)-4-메틸-3-[(메틸(트리플루오로아세틸)아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(피리다진-4-일)-1,3-옥사졸-4-카르복시아미드(190 mg), 물(630 μL) 및 MeOH(2 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 물, 포화 NH₄Cl 수용액 및 클로로포름을 더하고, 수층을 분리하였다. 수층을 혼합 용매(클로로포름/MeOH)로 추출, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(클로로포름/MeOH/암모니아수)로 정제하였다. 얻어진 물질을 EtOAc(2 mL)에 용해시키고, 4 M HCl/EtOAc 용액(350 μL)을 더하고, 실온에서 10분 교반하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 디에틸에테르로 세정, 감압 하에 건조하여, N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(피리다진-4-일)-1,3-옥사졸-4-카르복시아미드삼염산염(131 mg)을 고체로서 얻었다.

[0349] 실시예 29

[0350] 방랭 하, TFA(10 mL)를 ((2R)-4-[3-(2-플루오로페녹시)-6-[[1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르보닐]아미노]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸피페라진-2-일)메틸(메틸)카르바민산tert-부틸(4.3 g) 및 CH₂Cl₂(40 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사에 물, 클로로포름 및 NaHCO₃을 더하여 염기성으로 하였다. 분액 깔때기로 분액 조작을 행하고, 수층을 클로로포름으로 추출, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하여, 감압 하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름/MeOH/암모니아수)로 정제하였다. 얻어진 비정질을 EtOAc/Hex로 세정하여, N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드(2.62 g)를 고체로서 얻었다.

[0351] 실시예 86

[0352] 탄산칼륨(68 mg)을 N-{3-클로로-4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3R)-4-메틸-3-[(메틸(트리플루오로아세틸)아미노)메틸]피페라진-1-일]페닐}-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드(159 mg), MeOH(1.5 mL) 및 물(0.5 mL)의 혼합물에 더하고, 50°C에서 2시간 교반하였다. 방랭 후, 포화 NH₄Cl 수용액을 더하고, 혼합 용매(클로로포름/MeOH)로 추출하고, 유기층을 MgSO₄로 건조하였다. 감압 하 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(클로로포름/MeOH/암모니아수)로 정제하여, N-[3-클로로-4-(2-플루오로페녹시)-2-[(3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일]페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드(106 mg)를 고체로서 얻었다.

[0353] 실시예 109

[0354] HATU(17.1 mg) 및 DMF(100 μL)를 ((3S)-1-[6-아미노-3-페녹시-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-3-일)메틸)카르바민산tert-부틸(14.0 mg), 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복실산(7.3 mg), DIPEA(20.5 μL) 및 DMF(600 μL)의 혼합물에 더하고, 50°C에서 밤새 교반하였다. 방랭 후, 클로로포름 및 물을 더하고, 유기층을 분리하고, 감압 하 농축하고, 잔사를 LC-MS(포름산수/MeOH)로 정제하였다. 얻어진 물질을 CH₂Cl₂(250 μL)에 용해시키고, 4 M HCl/1,4-디옥산 용액(250 μL)을 더하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사에 혼합 용매(클로로포름/MeOH) 및 포화 NaHCO₃ 수용액을 더하고, 유기층을 분리하고, 감압 하 농축하여, N-{2-[(3S)-3-(아미노메틸)피페리딘-1-일]-4-페녹시-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드(6.9 mg)를 얻었다.

[0355] 실시예 112

[0356] 트리플루오로메탄술폰산(1 mL)을 N-{3-클로로-2-[(3S)-3-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]아미노)메틸]-4-메틸피페라진-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)페닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드(0.15 g) 및 TFA(1 mL)의 혼합물에 더하고, 실온에서 16시간, 60°C에서 4시간 교반하였다. 감압 하에 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여, N-{2-[(3S)-3-(아미노메틸)-4-메틸피페라진-1-일]-3-클로로-4-(2-플루오로페녹시)페닐}-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-카르복시아미드(31 mg)를 고체로서 얻었다.

- [0357] 실시예 113
- [0358] $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.064 g)을 N-[4-(시클로부틸옥시)-2-{2-[2-(메틸아미노)에톡시]피리딘-4-일}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(피리다진-4-일)-1,3-옥사졸-4-카르복시아미드 (0.110 g), CH_2Cl_2 (2 mL) 및 37% 포름알데히드 수용액 (81 μL)의 혼합 용액에 더하고, 실온에서 15시간 교반하였다. 반응액을 포화 NaHCO_3 수용액에 붓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 CH_2Cl_2 로 추출, 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하였다. 감압 하, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)로 정제하여, N-[4-(시클로부틸옥시)-2-{2-[2-(디메틸아미노)에톡시]피리딘-4-일}-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(피리다진-4-일)-1,3-옥사졸-4-카르복시아미드 (0.098 g)를 고체로서 얻었다.
- [0359] 실시예 122
- [0360] 80°C 하에, N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-((3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드 (5 g)를 EtOH (50 mL)에 용해시키고, 거기에 숙신산 (1.06 g) 및 물 (2.5 mL)을 더하고, 실온에서 48시간 교반하였다. 석출물을 여과 취출하고, 감압 하 건조하여, 고체 (5.50 g)를 얻었다. 얻어진 고체 (5.45 g), EtOH (40 mL) 및 물 (4 mL)의 혼합물을 70°C에서 교반하여 용액으로 한 후, 실온에서 24시간 교반하였다. 석출물을 여과 취출하고, 감압 하, 40°C에서 2일간 건조하여, N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-((3S)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드 모노부탄이산염 (4.36 g)을 결정으로서 얻었다.
- [0361] 실시예 123
- [0362] 70°C 하에, 숙신산 (34 mg)을 N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-((3R)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드 (150 mg) 및 EtOH (2 mL)의 혼합물에 더하고, 물 (100 μL)을 더하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 감압 하, 농축하였다. 잔사에 MeCN (10 mL)을 더하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 석출물을 여과 취출하고, 감압 하, 건조하여, N-[4-(2-플루오로페녹시)-2-((3R)-4-메틸-3-[(메틸아미노)메틸]피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드 모노부탄이산염 (165 mg)을 결정으로서 얻었다.
- [0363] 실시예 126
- [0364] 70°C 하에, 숙신산 (22 mg)을 N-{2-[(3R)-3-(아미노메틸)-3-플루오로피페리딘-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드 (100 mg) 및 EtOH (1 mL)의 혼합물에 더하고, 물 (50 μL)을 더하고, 실온에서 2일간 교반하였다. 석출 고체를 여과 취출하고, 감압 하 건조하여, N-{2-[(3R)-3-(아미노메틸)-3-플루오로피페리딘-1-일]-4-(2-플루오로페녹시)-3-(트리플루오로메틸)페닐}-1-(피리다진-4-일)-1H-피라졸-3-카르복시아미드 모노부탄이산염 (77 mg)을 결정으로서 얻었다.
- [0365] 상기에 나타난 실시예의 제조 방법과 동일하게 하여, 후기 표 6에 나타내는 화합물을 제조하였다. 또한, 각 실시예 화합물의 구조를 후기 표 6에, 각 실시예 화합물의 제조법 및 물리 화학적 데이터를 후기 표 7에 나타낸다. 이들은, 상기 실시예의 제조 방법, 및 당업자에게 있어서 자명한 방법, 또는 이들의 변형을 이용함으로써, 용이하게 제조할 수 있다.
- [0366] 또한, 후기 표 중에 있어서, 이하의 약호를 이용하는 경우가 있다.
- [0367] PEx: 제조예 번호, Ex: 실시예 번호, PSyn: 제조예 화합물의 제조 방법(PSyn란의 번호는, 해당 화합물이, 그 번호를 제조예 번호로 하는 화합물과 동일한 방법에 의해, 대응하는 원료를 이용하여 제조한 것을 나타낸다. 예컨대 PSyn란이 1인 화합물은 제조예 1의 화합물과 동일한 방법으로 제조한 것을 의미한다.), Syn: 실시예 화합물의 제조 방법(Syn란의 번호는, 해당 화합물이, 그 번호를 실시예 번호로 하는 화합물과 동일한 방법에 의해, 대응하는 원료를 이용하여 제조한 것을 나타낸다. 예컨대 Syn란이 1인 화합물은 실시예 1의 화합물과 동일한 방법으로 제조한 것을 의미한다.), Str: 화학 구조식, DAT: 물리 화학적 데이터, ESI+: 질량 분석에 있어서의 m/z값 (이온화법 ESI, 별도 언급이 없는 경우 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 혹은 $[\text{M}+\text{Na}]^+$), ESI-: 질량 분석에 있어서의 m/z값 (이온화법 ESI, 별도 언급이 없는 경우 $[\text{M}-\text{H}]^-$), NMR DMSO-d₆ (400 MHz), 혹은 NMR DMSO-d₆ (500 MHz): DMSO-d₆ 중의 ¹H-NMR에 있어서의 시그널의 δ 값(ppm), NMR DMSO-d₆ (400 MHz, 80°C): DMSO-d₆ 중, 80°C 가열 하의 ¹H-NMR에 있어서의 시

그들의 δ 값(ppm), NMR CDCl_3 (400 MHz), 혹은 NMR CDCl_3 (500 MHz): CDCl_3 중의 ^1H -NMR에 있어서의 시그널의 δ 값 (ppm), s: 일중선(스펙트럼), d: 이중선(스펙트럼), t: 삼중선(스펙트럼), m: 다중선(스펙트럼), br: 확폭선(스펙트럼), dd: 이중의 이중선(스펙트럼).

[0368] 특별히 별도 언급이 없는 한, 화합물은 화학 구조식에 기재된 절대 입체 배치를 갖는 광학 이성체인 것을 나타낸다. 구조식 중의 HCl은, 그 화합물이 일염산염인 것을, 2HCl은 그 화합물이 이염산염인 것, 3HCl은 그 화합물이 삼염산염인 것을 각각 나타낸다.

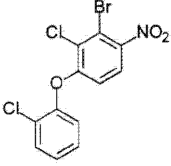
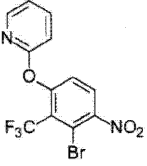
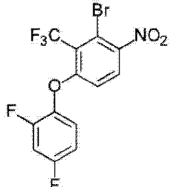
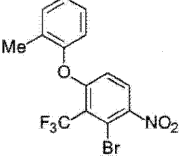
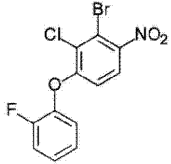
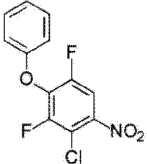
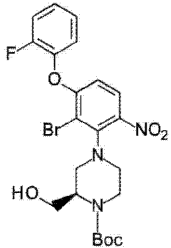
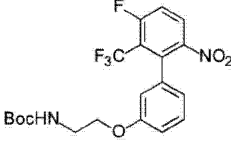
[0369] [표 4-1]

PEX	Str	PEX	Str
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

[0370]

[0371]

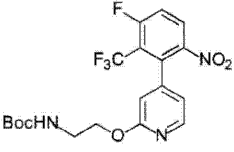
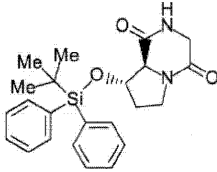
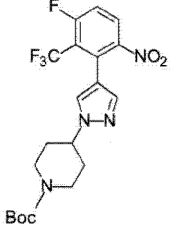
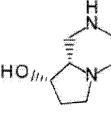
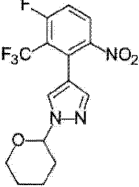
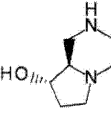
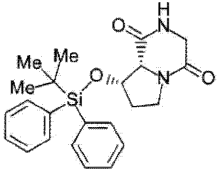
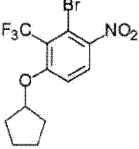
[표 4-2]

PEX	Str	PEX	Str
9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

[0372]

[0373]

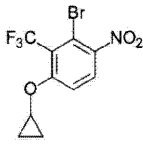
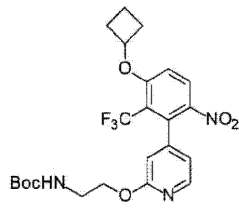
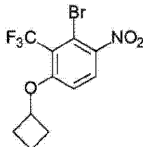
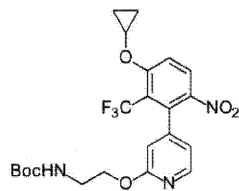
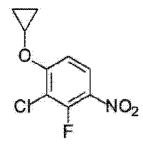
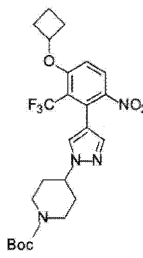
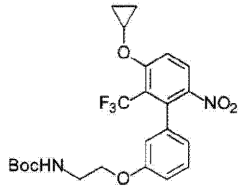
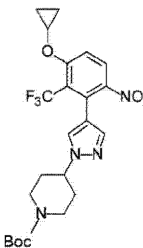
[표 4-3]

PEX	Str	PEX	Str
17		20-2	
18		21	
19		22	
20-1		23	

[0374]

[0375]

[표 4-4]

PEX	Str	PEX	Str
24		28	
25		29	
26		30	
27		31	

[0376]

[0377]

[표 4-5]

PEX	Str	PEX	Str
32		36	
33		37	
34		38	
35		39	

[0378]

[0379]

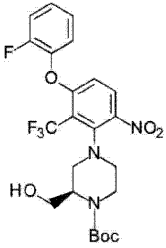
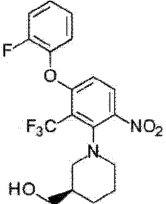
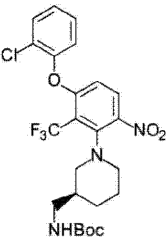
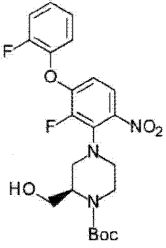
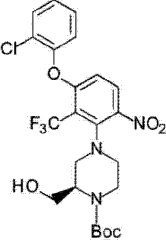
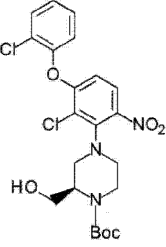
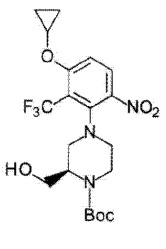
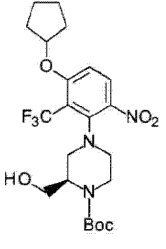
[표 4-6]

PEX	Str	PEX	Str
40		44	
41		45	
42		46	
43		47	

[0380]

[0381]

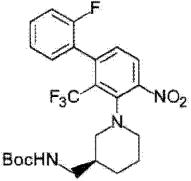
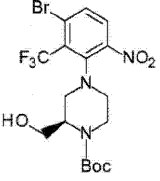
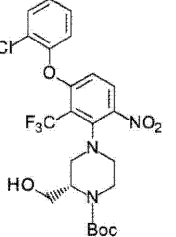
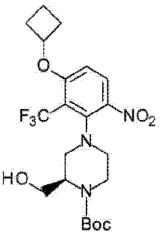
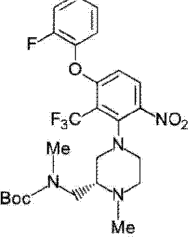
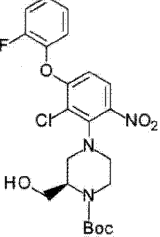
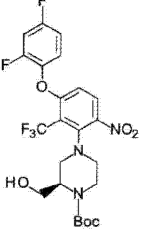
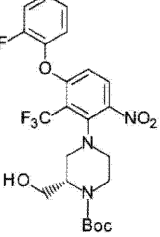
[표 4-7]

PEx	Str	PEx	Str
48		52	
49		53	
50		54	
51		55	

[0382]

[0383]

[표 4-8]

PEX	Str	PEX	Str
56		60	
57		61	
58		62	
59		63	

[0384]

[0385]

[표 4-9]

PEX	Str	PEX	Str
64		68	
65		69	
66		70	
67		71	

[0386]

[0387]

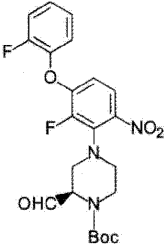
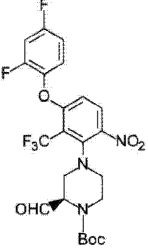
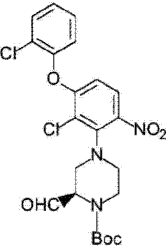
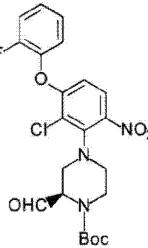
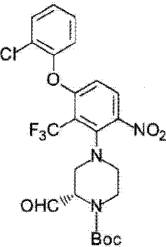
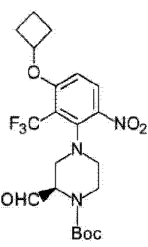
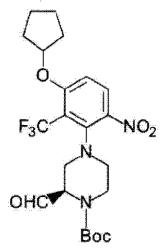
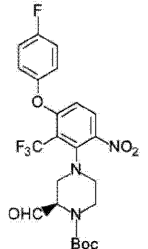
[표 4-10]

PEx	Str	PEx	Str
72		76	
73		77	
74		78	
75		79	

[0388]

[0389]

[표 4-11]

PEX	Str	PEX	Str
80		84	
81		85	
82		86	
83		87	

[0390]

[0391]

[표 4-12]

PEX	Str	PEX	Str
88		92	
89		93	
90		94	
91		95	

[0392]

[0393]

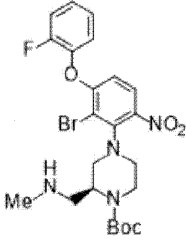
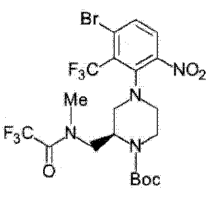
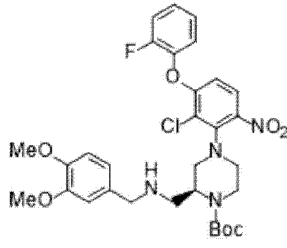
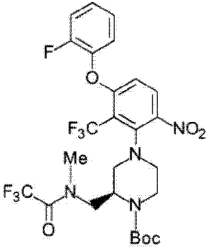
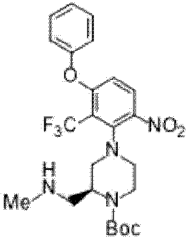
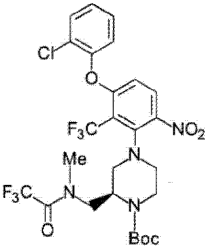
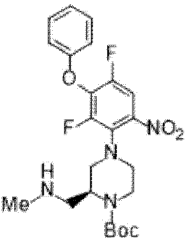
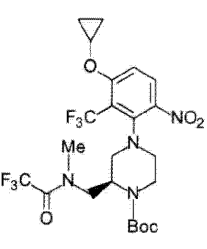
[표 4-13]

PEX	Str	PEX	Str
96		100	
97		101	
98		102	
99		103	

[0394]

[0395]

[표 4-14]

PEX	Str	PEX	Str
104		108	
105		109	
106		110	
107		111	

[0396]

[0397]

[표 4-15]

PEX	Str	PEX	Str
112		116	
113		117	
114		118	
115		119	

[0398]

[0399]

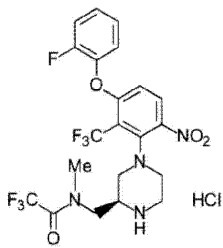
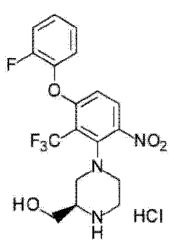
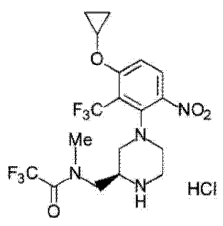
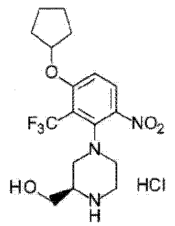
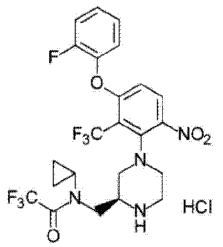
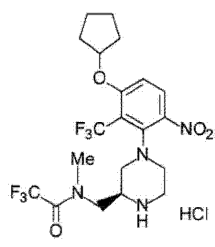
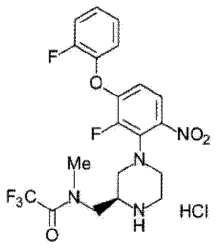
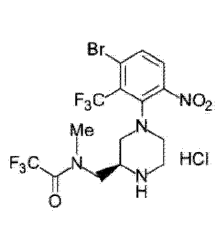
[표 4-16]

PEX	Str	PEX	Str
120		124	
121		125	
122		126	
123		127	

[0400]

[0401]

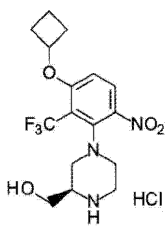
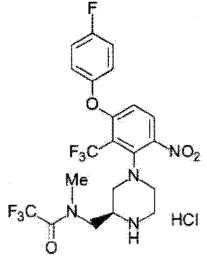
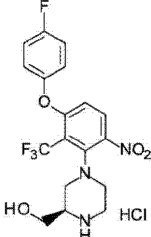
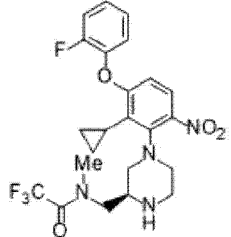
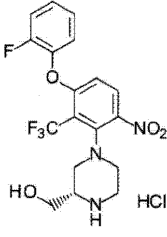
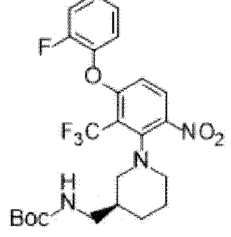
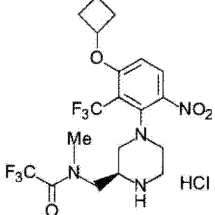
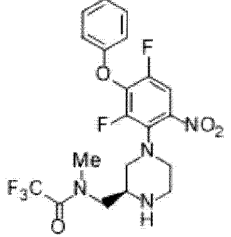
[표 4-17]

PEX	Str	PEX	Str
128		132	
129		133	
130		134	
131		135	

[0402]

[0403]

[표 4-18]

PEX	Str	PEX	Str
136		140	
137		141	
138		142	
139		143	

[0404]

[0405]

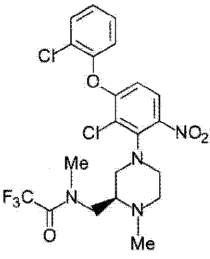
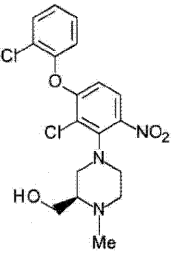
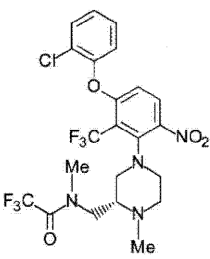
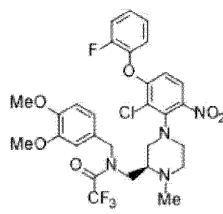
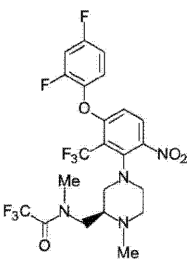
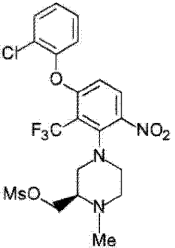
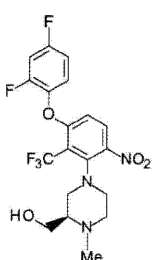
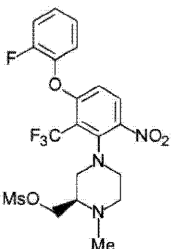
[표 4-19]

PEx	Str	PEx	Str
144		148	
145		149	
146		150	
147		151	

[0406]

[0407]

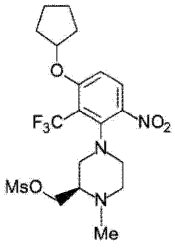
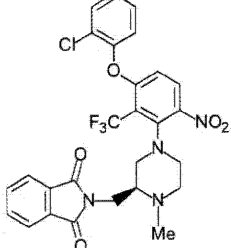
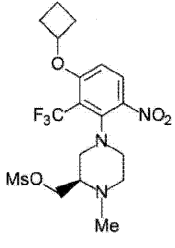
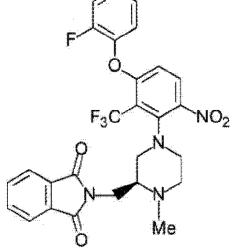
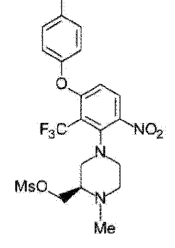
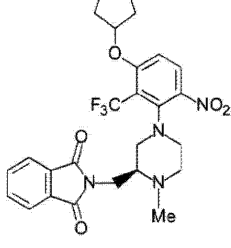
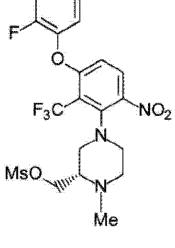
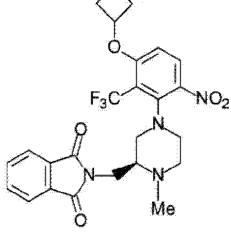
[표 4-20]

PEX	Str	PEX	Str
152		156	
153		157	
154		158	
155		159	

[0408]

[0409]

[표 4-21]

PEX	Str	PEX	Str
160		164	
161		165	
162		166	
163		167	

[0410]

[0411]

[표 4-22]

PEx	Str	PEx	Str
168		172	
169		173	
170		174	
171		175	

[0412]

[0413]

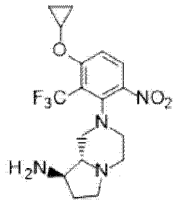
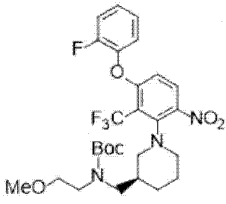
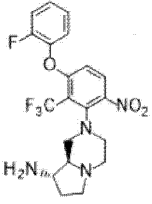
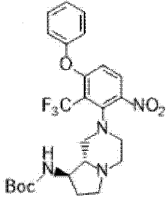
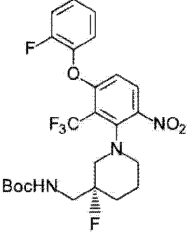
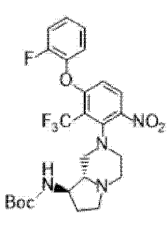
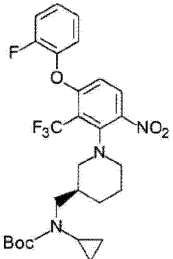
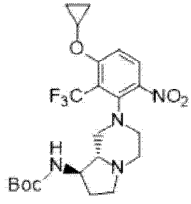
[표 4-23]

PEX	Str	PEX	Str
176		180	
177		181	
178		182	
179		183	

[0414]

[0415]

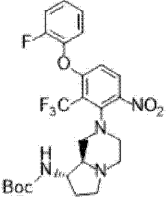
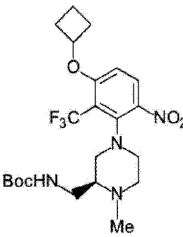
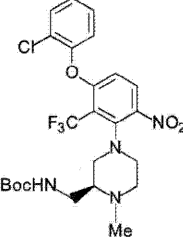
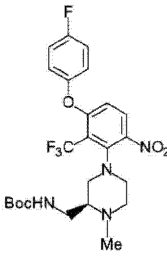
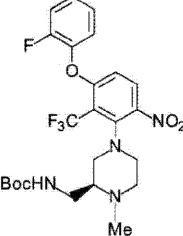
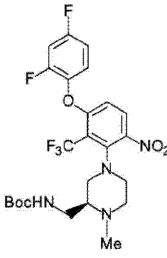
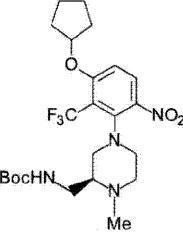
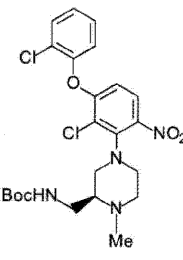
[표 4-24]

PEX	Str	PEX	Str
184		188	
185		189	
186		190	
187		191	

[0416]

[0417]

[표 4-25]

PEX	Str	PEX	Str
192		196	
193		197	
194		198	
195		199	

[0418]

[0419]

[표 4-26]

PEX	Str	PEX	Str
200		204	
201		205	
202		206	
203		207	

[0420]

[0421]

[표 4-27]

PEX	Str	PEX	Str
208		212	
209		213	
210		214	
211		215	

[0422]

[0423]

[표 4-28]

PEX	Str	PEX	Str
216		220	
217		221	
218		222	
219		223	

[0424]

[0425]

[표 4-29]

PEX	Str	PEX	Str
224		228	
225		229	
226		230	
227		231	

[0426]

[0427]

[표 4-30]

PEX	Str	PEX	Str
232		236	
233		237	
234		238	
235		239	

[0428]

[0429]

[표 4-31]

PEX	Str	PEX	Str
240		244	
241		245	
242		246	
243		247	

[0430]

[0431]

[표 4-32]

PEX	Str	PEX	Str
248		252	
249		253	
250		254	
251		255	

[0432]

[0433]

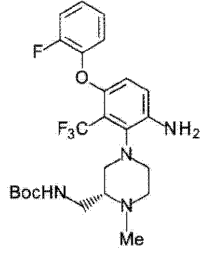
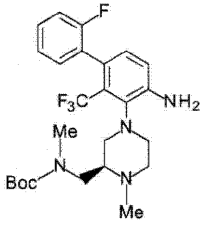
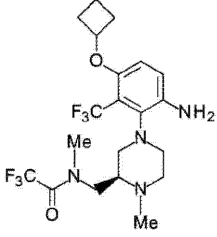
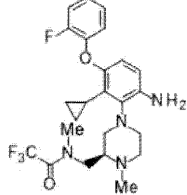
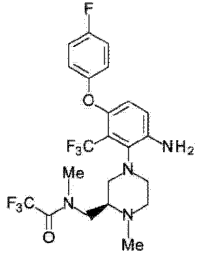
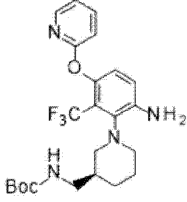
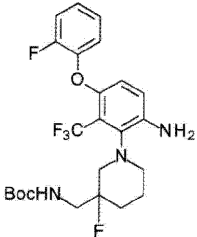
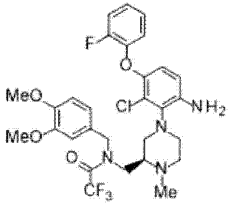
[표 4-33]

PEX	Str	PEX	Str
256		260	
257		261	
258		262	
259		263	

[0434]

[0435]

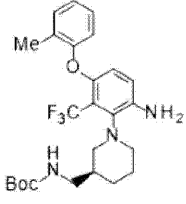
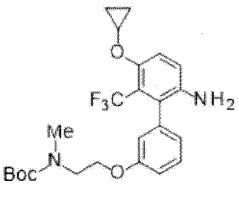
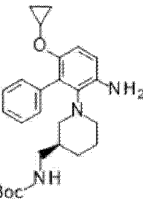
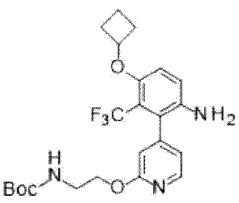
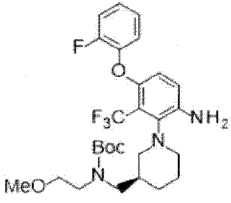
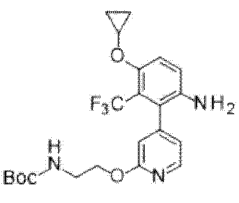
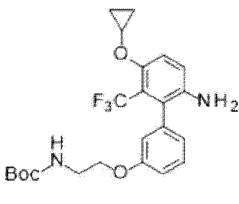
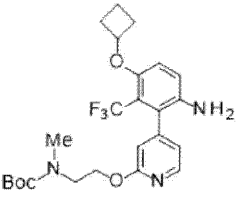
[표 4-34]

PEX	Str	PEX	Str
264		268	
265		269	
266		270	
267		271	

[0436]

[0437]

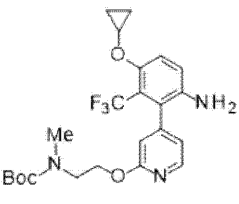
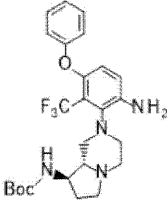
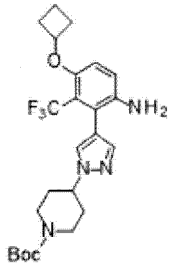
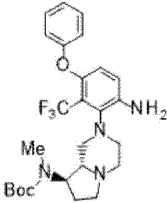
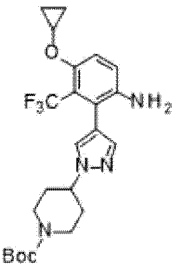
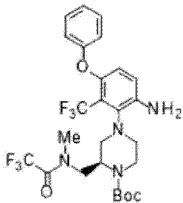
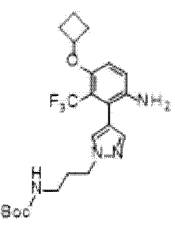
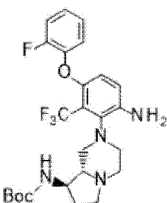
[표 4-35]

PEX	Str	PEX	Str
272		276	
273		277	
274		278	
275		279	

[0438]

[0439]

[표 4-36]

PEX	Str	PEX	Str
280		284	
281		285	
282		286	
283		287	

[0440]

[0441]

[표 4-37]

PEX	Str	PEX	Str
288		292	
289		293	
290		294	
291		295	

[0442]

[0445]

[표 4-39]

PEX	Str	PEX	Str
304		308	
305		309	
306		310	
307		311	

[0446]

[0447]

[표 4-40]

PEX	Str	PEX	Str
312		316	
313		317	
314		318	
315		319	

[0448]

[0449]

[표 4-41]

PEX	Str	PEX	Str
320		324	
321		325	
322		326	
323		327	

[0450]

[0451]

[표 4-42]

PEX	Str	PEX	Str
328		332	
329		333	
330		334	
331		335	

[0452]

[0453]

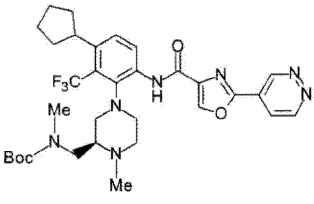
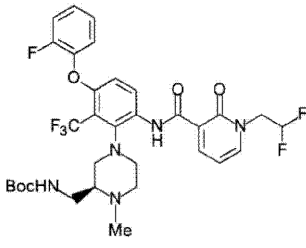
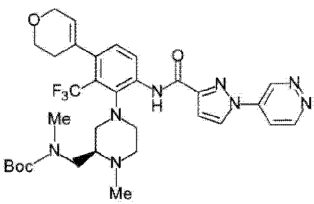
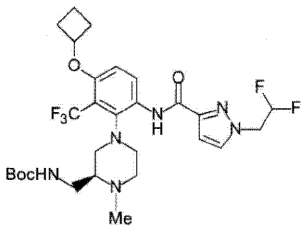
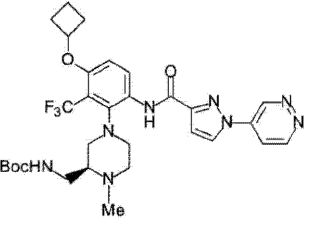
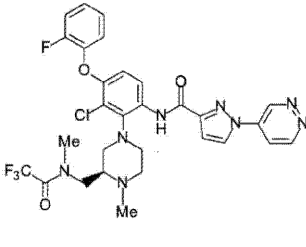
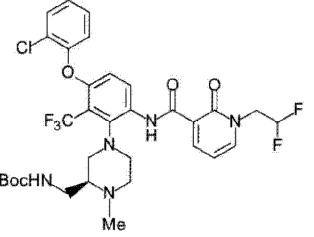
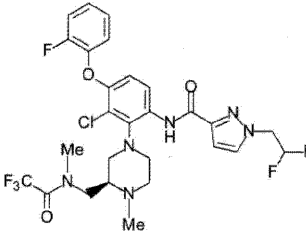
[표 4-43]

PEX	Str	PEX	Str
336		340	
337		341	
338		342	
339		343	

[0454]

[0455]

[표 4-44]

PEX	Str	PEX	Str
344		348	
345		349	
346		350	
347		351	

[0456]

[0457]

[표 4-45]

PEX	Str	PEX	Str
352		356	
353		357	
354		358	
355		359	

[0458]

[0459]

[표 4-46]

PEX	Str	PEX	Str
360		364	
361		365	
362		366	
363		367	

[0460]

[0461]

[표 4-47]

PEX	Str	PEX	Str
368		372	
369		373	
370		374	
371		375	

[0462]

[0463]

[표 4-48]

PEX	Str	PEX	Str
376		380	
377		381	
378		382	
379		383	

[0464]

[0465]

[표 4-49]

PEX	Str	PEX	Str
384		388	
385		389	
386		390	
387		391	

[0466]

[0467]

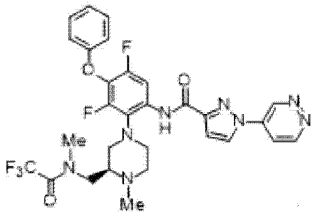
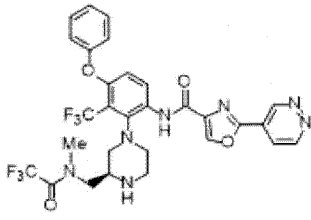
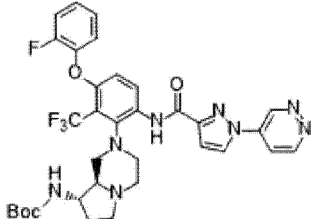
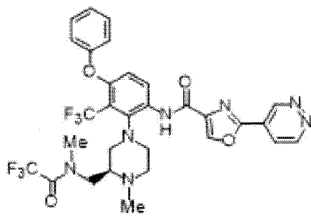
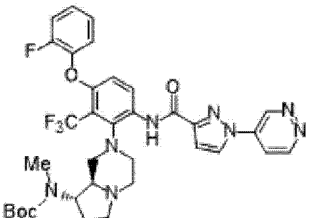
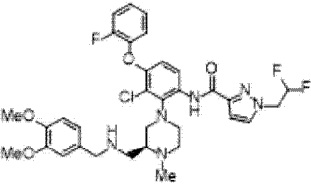
[표 4-50]

PEX	Str	PEX	Str
392		396	
393		397	
394		398	
395		399	

[0468]

[0469]

[표 4-51]

PEX	Str	PEX	Str
400		404	
401		405	
402			
403			

[0470]

[0471] [표 5-1]

PEX	PSyn	DAT
1	1	-
2	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.20 (1H, d), 7.28-7.43 (3H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 8.18 (1H, dd)
3	2	NMR CDCl ₃ (500 MHz): 6.94 (1H, dd), 7.02-7.07 (2H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.63-7.65 (1H, dd)
4	2	ESI+: 409.0
5	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.11 (1H, ddd), 7.28-7.55 (4H, m), 8.01 (1H, dd)
6	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.17 (1H, ddd), 7.30-7.40 (3H, m), 7.49 (1H, dd), 8.21 (1H, dd)
7	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.18 (1H, dd), 7.23-7.29 (2H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 8.16 (1H, dd)
8	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.06 (1H, dd), 7.35-7.41 (2H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 8.16 (1H, dd)
9	2	ESI+: 362.0, 364.1
10	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.17-7.28 (2H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.54-7.62 (1H, m), 8.17 (1H, d)
11	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.06 (1H, dd), 7.28-7.44 (3H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 7.99 (1H, d)
12	2	ESI+: 549.8
13	2	ESI+: 362.6
14	2	-
15	2	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 6.98 (2H, d), 7.15-7.19 (1H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.74 (1H, dd)
16	16	ESI+: 467.3
17	16	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.46 (9H, s), 3.55-3.56 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 4.99 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 7.45 (1H, t), 8.05 (1H, dd), 8.19 (1H, d)
18	16	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.48 (9H, s), 1.90-1.96 (2H, m), 2.14-2.17 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 4.22-4.33 (3H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.83 (1H, dd)
19	16	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.60-1.77 (3H, m), 1.98-2.15 (3H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 5.42-5.45 (1H, m), 7.34 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.84 (1H, dd)

[0472]

[0473]

[표 5-2]

20-1	20	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.00 (9H, s), 1.60-1.69 (2H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.95-4.20 (4H, m), 4.81 (1H, br s), 6.43 (1H, br s), 7.37-7.46 (6H, m), 7.64-7.76 (4H, m)
20-2	20	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.09 (9H, s), 1.61-1.70 (1H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 3.69-3.80 (2H, m), 4.01-4.07 (2H, m), 4.84-4.87 (1H, m), 6.00-6.01 (1H, m), 7.37-7.46 (6H, m), 7.67-7.74 (4H, m)
21	21	ESI+: 143.1
22	21	ESI+: 143.1
23	23	NMR DMSO-d ₆ (500 MHz): 1.56-1.81 (6H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 5.12-5.17 (1H, m), 7.51 (1H, d), 8.18 (1H, dd)
24	23	ESI+: 326.2
25	23	NMR DMSO-d ₆ (500 MHz): 1.57-1.72 (1H, m), 1.76-1.89 (1H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 2.41-2.51 (2H, m), 4.90-5.02 (1H, m), 7.31 (1H, d), 8.17 (1H, d)
26	23	-
27	23	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 0.91-0.94 (4H, m), 1.45 (9H, s), 3.51-3.55 (2H, m), 3.93-4.02 (3H, m), 4.99 (1H, br s), 6.73-6.74 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.26-7.30 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.94 (1H, d)
28	23	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.46 (9H, s), 1.74-1.81 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.27-2.32 (2H, m), 2.51-2.57 (2H, m), 3.54-3.55 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 5.02 (1H, br s), 6.59 (1H, s), 6.80 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.15 (1H, d)
29	23	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 0.94-0.97 (4H, m), 1.47 (9H, s), 3.55-3.56 (2H, m), 3.97-4.00 (1H, m), 4.40 (2H, t), 5.02 (1H, br s), 6.60 (1H, s), 6.80 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.16 (1H, d)
30	23	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.48 (9H, s), 1.72-1.79 (1H, m), 1.91-1.96 (3H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 2.48-2.52 (2H, m), 2.90-2.92 (2H, m), 4.25-4.28 (3H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 6.89 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.79 (1H, d)

[0474]

[0475] [표 5-3]

PEX	PSyn	DAT
31	23	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 0.86-0.93 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.90-1.97 (2H, m), 2.13-2.17 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.13-4.28 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.84 (1H, d)
32	23	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.59-1.81 (4H, m), 1.90-2.32 (6H, m), 2.48-2.55 (2H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.76-4.83 (1H, m), 5.43 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.80 (1H, d)
33	33	ESI+: 221.2
34	34	ESI+: 334.3
35	34	ESI+: 334.3
36	36	ESI+: 244.2
37	36	ESI+: 244.2
38	38	NMR DMSO-d ₆ (500 MHz): 7.33-7.41 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.51-7.62 (2H, m), 8.51 (1H, dd)
39	39	ESI+: 543.4
40	39	ESI+: 496.3
41	39	ESI+: 488.3
42	39	ESI+: 460.3
43	39	ESI+: 543.4
44	39	ESI+: 464.4
45	39	ESI+: 552.3, 554.3
46	39	ESI+: 536.4
47	39	ESI+: 514.3
48	39	ESI+: 538.2
49	39	ESI+: 552.2, 554.2
50	39	ESI+: 554.3, 556.2
51	39	ESI+: 484.2
52	39	ESI+: 415.3
53	39	ESI+: 488.3
54	39	ESI+: 520.3, 522.3
55	39	ESI+: 512.4
56	39	ESI+: 520.3
57	39	ESI+: 554.3, 556.3
58	39	ESI+: 543.4

[0476]

[0477] [표 5-4]

PEx	PSyn	DAT
59	39	ESI+: 556.3
60	60	ESI+: 508.1
61	39	ESI+: 498.3
62	39	ESI+: 504.2, 506.2
63	39	ESI+: 538.2
64	39	ESI+: 538.2
65	39	ESI+: 554.3
66	39	ESI+: 497.2
67	39	ESI+: 532.0
68	39	ESI+: 426.1
69	39	ESI+: 424.3
70	39	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.49 (9H, s), 3.03-3.06 (1H, m), 3.24-3.26 (4H, m), 3.84-3.90 (3H, m), 4.20 (1H, br s), 6.74 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.23-7.26 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, d)
71	39	ESI+: 442.2
72	39	ESI+: 388.2
73	39	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.45-1.47 (9H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 3.12-3.25 (3H, m), 3.29-3.37 (1H, m), 3.74-4.04 (3H, m), 4.16-4.29 (1H, m), 6.85-6.97 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.31-7.42 (3H, m)
74	39	ESI+: 442.3
75	75	NMR CDCl ₃ (500 MHz): 1.38-1.57 (9H, m), 2.99-3.58 (5H, m), 3.80-4.08 (1H, m), 4.32-4.91 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.71 (1H, d), 9.59 (1H, br s)
76	75	ESI+: 536.2
77	75	ESI+: 552.1
78	75	NMR DMSO-d ₆ (500 MHz): 0.63-0.79 (2H, m), 0.82-0.92 (2H, m), 1.29-1.48 (9H, m), 2.79-3.26 (4H, m), 3.61 (1H, d), 3.64-3.76 (1H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 7.49-7.61 (1H, m), 8.03-8.17 (1H, m), 9.46 (1H, br s)
79	75	ESI+: 413.3

[0478]

[0479] [표 5-5]

PEx	PSyn	DAT
80	75	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.31-1.50 (9H, m), 2.79-3.42 (4H, m), 3.72-3.87 (2H, m), 4.52-4.80 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.23-7.41 (3H, m), 7.42-7.51 (1H, m), 7.68 (1H, dd), 9.55 (1H, d)
81	75	ESI+: 518.2
82	75	ESI+: 552.2
83	75	ESI+: 510.3
84	75	ESI+: 554.3
85	75	ESI+: 502.3
86	75	ESI-: 472.3
87	75	ESI+: 536.2
88	75	-
89	75	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.47-1.51 (9H, m), 3.13-3.54 (5H, m), 3.88-4.05 (1H, m), 4.43-4.71 (1H, m), 6.76 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.23-7.27 (1H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.63 (1H, d), 9.63-9.66 (1H, m)
90	75	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.46-1.49 (9H, m), 2.90-3.34 (3H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.56-3.69 (1H, m), 3.71-4.10 (1H, m), 4.42-4.71 (1H, m), 6.96 (2H, d), 7.11-7.18 (1H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 7.40 (1H, dd), 9.63-9.66 (1H, m)
91	91	ESI+: 433.2
92	92	ESI+: 499.2
93	92	ESI+: 529.2
94	92	ESI+: 545.3, 547.2
95	92	ESI+: 475.4
96	92	ESI+: 555.2
97	92	ESI+: 454.3
98	92	ESI+: 479.4
99	92	ESI+: 545.3, 547.3
100	92	ESI+: 503.3
101	92	ESI+: 547.3
102	92	ESI+: 489.3
103	92	ESI+: 529.3
104	92	ESI+: 538.9
105	92	ESI+: 631.4

[0480]

[0481] [표 5-6]

PEx	PSyn	DAT
106	92	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.49 (9H, s), 2.44 (3H, s), 2.80-2.83 (1H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.25 (4H, m), 3.92-4.16 (2H, m), 6.72 (1H, d), 7.04-7.06 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.58 (1H, d)
107	92	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.47 (9H, s), 2.46 (3H, s), 2.77-3.37 (7H, m), 3.86-4.03 (1H, m), 4.13-4.29 (1H, m), 6.96 (2H, d), 7.10-7.17 (1H, m), 7.31-7.41 (3H, m)
108	108	ESI+: 617.2
109	108	ESI+: 647.3
110	108	ESI+: 663.3, 665.3
111	108	ESI+: 593.3
112	108	ESI+: 673.2
113	108	NMR DMSO-d ₆ (500 MHz): 1.38 (9H, s), 2.91-3.49 (9H, m), 3.68-3.98 (1H, m), 4.28-4.62 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 7.25-7.39 (3H, m), 7.42-7.53 (1H, m), 7.64-7.74 (1H, m)
114	108	ESI+: 663.3, 665.2
115	108	ESI+: 621.2
116	108	ESI+: 665.3
117	108	ESI+: 607.3
118	108	ESI+: 647.3
119	108	-
120	108	-
121	108	ESI+: 629.3
122	108	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.42 (9H, s), 2.86-3.58 (9H, m), 3.65-3.90 (1H, m), 4.43-4.60 (2H, m), 6.92-6.98 (2H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.30-7.44 (3H, m)
123	123	ESI+: 613.2, 615.2
124	123	ESI+: 629.3, 631.2, 633.3
125	125	-
126	125	-
127	127	ESI+: 432.3, 434.3
128	127	ESI+: 525.3
129	127	ESI+: 471.3
130	127	ESI+: 551.3
131	127	ESI+: 475.3

[0482]

[0483] [표 5-7]

PEx	PSyn	DAT
132	127	ESI+: 416.3
133	127	ESI+: 390.3
134	127	-
135	127	ESI+: 493.1
136	127	ESI+: 376.3
137	127	ESI+: 416.2
138	127	ESI+: 416.2
139	127	ESI+: 485.2
140	127	ESI+: 525.2
141	127	-
142	127	-
143	127	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 2.80-3.26 (10H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.41 (1H, dd)
144	144	ESI+: 446.3, 448.2
145	144	ESI+: 430.3
146	144	ESI+: 404.3
147	144	ESI+: 390.3
148	144	ESI+: 430.2
149	144	ESI+: 430.2
150	150	ESI+: 505.1, 507.1
151	150	ESI+: 555.3, 557.3
152	150	ESI+: 521.2, 523.2
153	150	ESI+: 555.3, 557.2
154	150	ESI+: 557.2
155	150	ESI+: 448.2
156	150	ESI+: 412.1, 414.1
157	150	ESI+: 641.1
158	158	ESI+: 524.2, 526.2
159	158	ESI+: 508.3
160	158	ESI+: 482.3
161	158	ESI+: 468.3
162	158	ESI+: 508.1
163	158	ESI+: 508.2
164	164	ESI+: 575.3, 577.3

[0484]

[0485] [표 5-8]

PEx	PSyn	DAT
165	164	ESI+: 559.3
166	164	ESI+: 533.4
167	164	ESI+: 519.4
168	164	ESI+: 559.2
169	171	ESI+: 577.2
170	164	ESI+: 559.3
171	171	ESI+: 584.3
172	171	ESI+: 541.1, 543.1
173	173	ESI+: 546.2
174	174	ESI+: 442.3
175	175	ESI+: 571.3
176	175	ESI+: 553.3
177	175	ESI+: 517.3
178	175	ESI+: 571.5
179	179	ESI+: 485.9
180	180	-
181	181	ESI+: 432.3
182	181	ESI+: 423.3
183	181	ESI+: 441.4
184	181	ESI+: 387.3
185	181	ESI+: 441.4
186	186	ESI+: 554.3
187	186	ESI+: 576.4
188	186	NMR DMSO-d6 (400 MHz): 0.97-1.00 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.52-1.55 (1H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.94-1.98 (1H, m), 2.61 (1H, t), 2.88-2.91 (1H, m), 2.97-3.12 (4H, m), 3.20 (3H, s), 3.25-3.29 (2H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 6.79 (1H, m), 7.27-7.37 (3H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.94-7.96 (1H, m)
189	186	ESI+: 523.4
190	186	ESI+: 541.4
191	186	ESI+: 487.3
192	186	ESI+: 541.5
193	193	ESI+: 545.3, 547.3
194	193	ESI+: 529.3
195	193	ESI+: 503.4

[0486]

[0487] [표 5-9]

PEx	PSyn	DAT
196	193	ESI+: 489.3
197	193	ESI+: 529.3
198	193	ESI+: 547.3
199	193	ESI+: 511.2, 513.2
200	193	ESI+: 529.3
201	201	ESI+: 509.1
202	201	ESI+: 539.3
203	201	ESI+: 485.3
204	201	ESI+: 489.3
205	201	ESI+: 513.3
206	201	ESI+: 499.3
207	201	ESI+: 539.2
208	201	-
209	201	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 2.36-2.52 (4H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 2.82-3.36 (8H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 6.94-7.01 (2H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 7.31-7.44 (3H, m)
210	210	ESI+: 513.3
211	211	ESI+: 499.3
212	211	ESI+: 515.3
213	211	ESI+: 527.3
214	214	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.70-1.82 (1H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 2.48-2.56 (2H, m), 4.77-4.84 (1H, m), 6.91 (1H, d), 7.58 (2H, s), 7.81 (1H, d)
215	215	ESI+: 507.1
216	216	ESI+: 555.3
217	216	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 0.91-0.94 (4H, m), 1.45 (9H, s), 2.96 (3H, s), 3.58 (2H, br s), 3.93-3.97 (1H, m), 4.07 (2H, br s), 6.73-6.74 (1H, m), 6.80 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.26-7.29 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.93 (1H, d)
218	216	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.46 (9H, s), 1.76-1.81 (1H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.27-2.32 (2H, m), 2.53-2.55 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.60-3.62 (2H, m), 4.39-4.46 (2H, m), 4.82-4.86 (1H, m), 6.59 (1H, d), 6.79-6.80 (1H, m), 6.97 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.15 (1H, d)

[0488]

[0489]

[표 5-10]

PEx	PSyn	DAT
219	216	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 0.92-0.96 (4H, m), 1.46 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.61 (2H, br s), 3.96-3.97 (1H, m), 4.46 (2H, br s), 6.58 (1H, s), 6.78 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.15 (1H, d)
220	216	ESI+: 537.3
221	216	ESI+: 555.5
222	222	ESI+: 301.1
223	222	ESI+: 301.2, 303.2, 305.2
224	222	ESI+: 274.2, 276.1
225	225	ESI+: 233.3
226	225	ESI+: 233.3
227	225	ESI+: 206.1
228	228	ESI+: 205.3
229	228	ESI+: 205.1
230	228	ESI+: 192.0
231	231	ESI+: 565.3
232	232	ESI+: 513.4
233	232	ESI+: 466.3
234	232	ESI+: 458.3
235	232	ESI+: 430.3
236	232	ESI+: 491.4
237	232	ESI+: 434.4
238	232	ESI+: 500.4, 502.3
239	232	ESI+: 484.3
240	232	ESI+: 484.3
241	232	ESI+: 509.4
242	232	ESI+: 500.3, 502.2
243	232	ESI+: 525.2, 527.1
244	232	ESI+: 455.4
245	232	ESI+: 535.3
246	232	ESI+: 524.4
247	232	ESI+: 459.4
248	232	ESI+: 499.4
249	232	ESI+: 491.3, 493.2
250	232	ESI+: 473.4

[0490]

[0491]

[표 5-11]

PEx	PSyn	DAT
251	232	ESI+: 468.4
252	232	ESI+: 525.3, 527.2
253	232	ESI+: 483.3
254	232	ESI+: 502.3
255	232	ESI+: 515.4, 517.3
256	232	ESI+: 513.4
257	232	ESI+: 527.2
258	232	ESI+: 485.3
259	232	ESI+: 459.3
260	232	ESI+: 475.2, 477.2
261	232	ESI+: 499.3
262	232	ESI+: 517.3
263	232	ESI+: 481.2, 483.2
264	232	ESI+: 499.3
265	232	ESI+: 469.3
266	232	ESI+: 509.3
267	232	ESI+: 502.3
268	232	ESI+: 497.4
269	232	ESI+: 481.0
270	232	ESI+: 467.1
271	232	ESI+: 611.0
272	232	ESI+: 480.2
273	232	ESI+: 438.3
274	232	ESI+: 542.2
275	232	ESI+: 475.3
276	232	ESI+: 489.4
277	232	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.45 (9H, s), 1.60-2.05 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.38-2.42 (2H, m), 3.22 (2H, br s), 3.55-3.56 (2H, m), 4.39-4.41 (2H, m), 4.60-4.63 (1H, m), 5.03 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 6.76-6.85 (3H, m), 8.21 (1H, d)
278	232	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 0.77-0.82 (4H, m), 1.45 (9H, s), 3.26 (2H, br s), 3.55-3.56 (2H, m), 3.80-3.83 (1H, m), 4.40 (2H, t), 5.03 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 6.77 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.29 (1H, d), 8.21 (1H, d)

[0492]

[0493]

[표 5-12]

PEX	PSyn	DAT
279	232	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.45 (9H, s), 1.61-1.86 (2H, m), 2.18-2.23 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.60-3.62 (4H, m), 4.45 (2H, br s), 4.59-4.63 (1H, m), 6.62 (1H, d), 6.76-6.85 (3H, m), 8.21 (1H, d)
280	232	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 0.76-0.81 (4H, m), 1.46 (9H, s), 2.95 (3H, s), 3.22 (2H, br s), 3.60-3.63 (2H, m), 3.80-3.82 (1H, m), 4.45 (2H, br s), 6.61 (1H, s), 6.75 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.26-7.29 (1H, m), 8.21 (1H, d)
281	232	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.48 (9H, s), 1.58-1.64 (1H, m), 1.79-2.00 (3H, m), 2.17-2.22 (4H, m), 2.36-2.42 (2H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.44 (2H, br s), 4.11-4.34 (3H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 6.76 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.45 (1H, s)
282	232	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 0.74-0.90 (4H, m), 1.48 (9H, s), 1.92-1.99 (2H, m), 2.16-2.19 (2H, m), 2.90-2.93 (2H, m), 3.46 (2H, br s), 3.77-3.81 (1H, m), 4.15-4.33 (3H, m), 6.88 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.45 (1H, s)
283	232	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 1.44 (9H, s), 1.57-1.68 (1H, m), 1.79-1.87 (1H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 3.11-3.12 (2H, m), 3.47 (2H, br s), 4.24 (2H, t), 4.54-4.61 (1H, m), 4.78 (1H, br s), 6.75-6.83 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.44 (1H, s)
284	232	ESI+: 493.5
285	232	ESI+: 507.4
286	232	ESI+: 577.1
287	232	ESI-: 509.0
288	232	ESI+: 525.3
289	232	ESI+: 457.4
290	232	NMR CDCl ₃ (400 MHz): 2.36-3.47 (14H, m), 3.76-4.06 (1H, m), 4.19-4.52 (2H, m), 6.33 (1H, dd), 6.93 (2H, d), 6.99-7.07 (1H, m), 7.23-7.33 (2H, m)
291	232	ESI+: 511.5
292	232	ESI+: 525.7
293	293	ESI+: 471.3
294	294	ESI+: 685.5

[0494]

[0495] [표 5-13]

PEx	PSyn	DAT
295	294	ESI+: 639.3
296	294	ESI+: 646.5
297	294	ESI+: 610.4
298	294	ESI+: 616.4
299	294	ESI+: 588.5
300	294	ESI+: 660.4
301	294	ESI+: 671.4
302	294	ESI+: 592.5
303	294	ESI+: 658.3
304	294	ESI+: 664.4
305	294	ESI+: 642.3
306	294	ESI+: 680.3, 682.3
307	294	ESI+: 682.4
308	294	ESI+: 672.2
309	294	ESI+: 656.3
310	294	ESI+: 667.4
311	294	ESI+: 683.3, 685.2
312	294	ESI+: 697.2, 699.2
313	294	ESI+: 674.4
314	294	ESI+: 627.4
315	294	ESI+: 707.4
316	294	ESI+: 696.5
317	294	ESI+: 704.4
318	294	ESI+: 691.4
319	294	ESI+: 692.5
320	294	ESI+: 631.4
321	294	ESI+: 686.3
322	294	ESI+: 617.4
323	294	ESI+: 695.3
324	294	ESI+: 671.4
325	294	ESI+: 657.4
326	294	ESI+: 664.3, 666.3
327	294	ESI+: 649.3, 651.2
328	294	ESI+: 663.3, 665.3
329	294	ESI+: 692.4

[0496]

[0497] [표 5-14]

PEx	PSyn	DAT
330	294	ESI+: 645.5
331	294	ESI+: 646.5
332	294	ESI+: 663.4
333	294	ESI+: 662.4
334	294	ESI+: 697.3, 699.3
335	294	ESI+: 655.4
336	294	ESI+: 674.4
337	294	ESI+: 687.3, 689.3
338	294	ESI+: 673.3, 675.3
339	294	ESI+: 685.5
340	294	ESI+: 699.3
341	294	ESI+: 698.2, 700.2
342	294	ESI+: 643.4
343	294	ESI+: 629.4
344	294	ESI+: 644.4
345	294	ESI+: 657.4
346	294	ESI+: 631.4
347	294	ESI+: 700.3, 702.3
348	294	ESI+: 684.3
349	294	ESI+: 617.4
350	294	ESI+: 647.3, 649.2
351	294	ESI+: 633.2, 635.2
352	294	ESI+: 648.2, 650.2
353	294	ESI+: 671.4
354	294	ESI+: 672.4
355	294	ESI+: 675.4
356	294	ESI+: 657.4
357	294	ESI+: 671.4
358	294	ESI+: 672.4
359	294	ESI+: 653.4, 655.3
360	294	ESI+: 639.3, 641.4
361	294	ESI+: 654.3, 656.3
362	294	ESI+: 684.4
363	294	ESI+: 641.4
364	294	ESI+: 642.4

[0498]

[0499] [표 5-15]

PEx	PSyn	DAT
365	294	ESI+: 681.4
366	294	ESI+: 682.3
367	294	ESI+: 657.4
368	294	ESI+: 674.4
369	294	ESI+: 669.5
370	294	ESI+: 670.5
371	294	ESI+: 654.0
372	294	ESI+: 653.1
373	294	ESI+: 639.3
374	294	ESI+: 769.0
375	294	ESI+: 652.2
376	294	ESI+: 610.1
377	294	ESI+: 712.7
378	294	ESI+: 648.4
379	294	ESI+: 662.3
380	294	ESI+: 663.2
381	294	ESI+: 649.4
382	294	ESI+: 677.5
383	294	ESI+: 663.3
384	294	ESI+: 676.4
385	294	ESI+: 639.5
386	294	ESI+: 650.3
387	294	ESI+: 627.4
388	294	ESI+: 666.3
389	294	ESI+: 680.3
390	294	ESI+: 772.4
391	294	ESI+: 683.2
392	294	ESI+: 697.4
393	294	ESI+: 640.4
394	294	ESI+: 684.4
395	294	ESI+: 630.4
396	294	ESI+: 629.3
397	294	ESI+: 632.3
398	294	ESI+: 617.4
399	294	ESI+: 698.6

[0500]

[0501] [표 5-16]

PEx	PSyn	DAT
400	294	ESI+: 631.6
401	294	ESI+: 683.5
402	294	ESI+: 697.5
403	403	ESI+: 673.1
404	404	ESI+: 650.3
405	405	ESI+: 664.3

[0502]

[0503]

[표 6-1]

Ex	Str	Ex	Str
1	 HCl	5	 HCl
2	 HCl	6	 HCl
3	 HCl	7	 HCl
4	 HCl	8	 HCl

[0504]

[0505]

[표 6-2]

Ex	Str	Ex	Str
9	<p>HCl</p>	13	<p>2HCl</p>
10	<p>HCl</p>	14	<p>2HCl</p>
11	<p>HCl</p>	15	<p>2HCl</p>
12	<p>2HCl</p>	16	<p>2HCl</p>

[0506]

[0507]

[표 6-3]

Ex	Str	Ex	Str
17	<p>2HCl</p>	21	<p>2HCl</p>
18	<p>2HCl</p>	22	<p>3HCl</p>
19	<p>2HCl</p>	23	<p>2HCl</p>
20	<p>2HCl</p>	24	<p>2HCl</p>

[0508]

[0509]

[표 6-4]

Ex	Str	Ex	Str
25	<p>2HCl</p>	29	
26	<p>2HCl</p>	30	
27	<p>2HCl</p>	31	
28	<p>2HCl</p>	32	

[0510]

[0511]

[표 6-5]

Ex	Str	Ex	Str
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

[0512]

[0513]

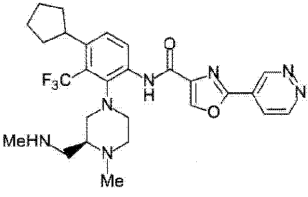
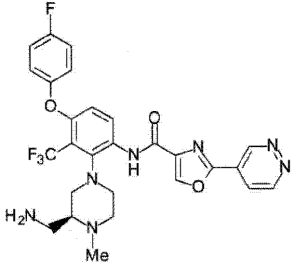
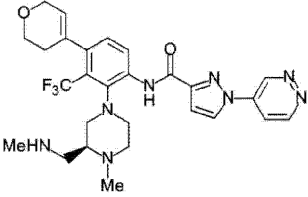
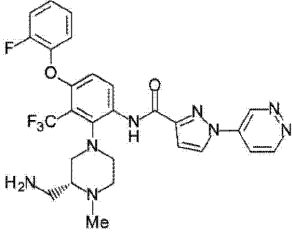
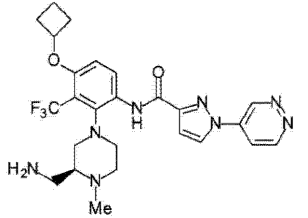
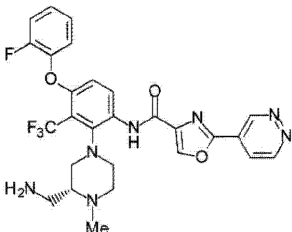
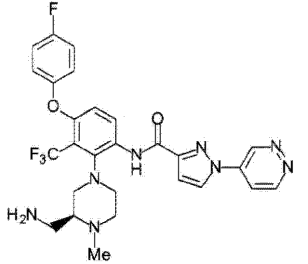
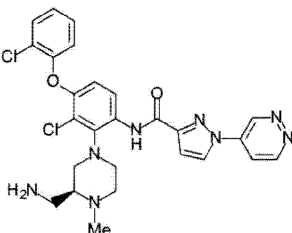
[표 6-6]

Ex	Str	Ex	Str
41		45	
42		46	
43		47	
44		48	

[0514]

[0515]

[표 6-7]

Ex	Str	Ex	Str
49		53	
50		54	
51		55	
52		56	

[0516]

[0517]

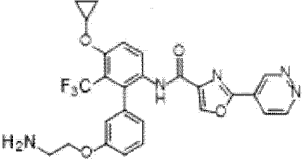
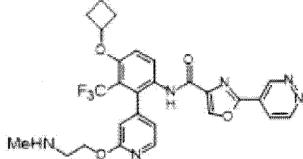
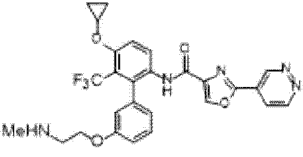
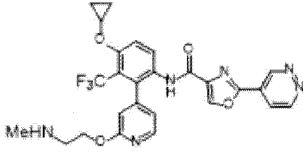
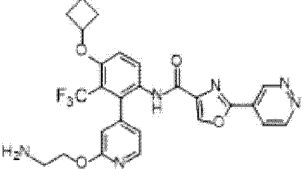
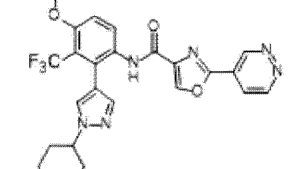
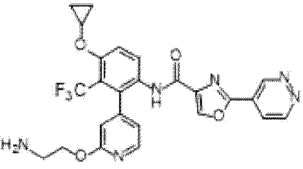
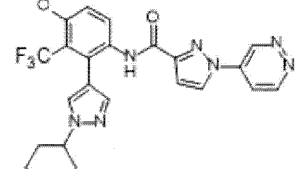
[표 6-8]

Ex	Str	Ex	Str
57		61	
58		62	
59		63	
60		64	

[0518]

[0519]

[표 6-9]

Ex	Str	Ex	Str
65		69	
66		70	
67		71	
68		72	

[0520]

[0521]

[표 6-10]

Ex	Str	Ex	Str
73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

[0522]

[0523]

[표 6-11]

Ex	Str	Ex	Str
81		85	
82		86	
83		87	
84		88	

[0524]

[0525]

[표 6-12]

Ex	Str	Ex	Str
89		93	
90		94	
91		95	
92		96	

[0526]

[0527]

[표 6-13]

Ex	Str	Ex	Str
97		101	
98		102	
99		103	
100		104	

[0528]

[0529]

[표 6-14]

Ex	Str	Ex	Str
105		109	
106		110	
107		111	
108		112	

[0530]

[0531]

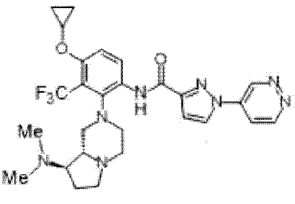
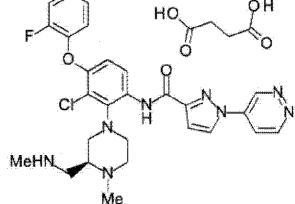
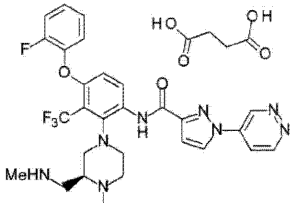
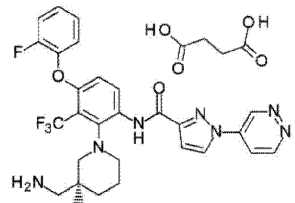
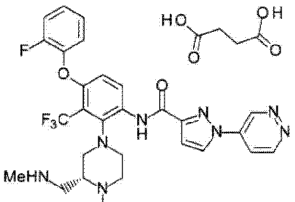
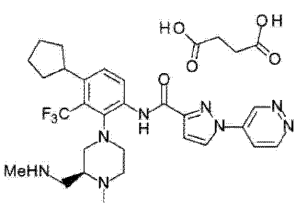
[표 6-15]

Ex	Str	Ex	Str
113		117	
114		118	
115		119	
116		120	

[0532]

[0533]

[표 6-16]

Ex	Str	Ex	Str
121		125	
122		126	
123			
124			

[0534]

[0535] [표 7-1]

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 542.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.07-1.21 (1H, m), 1.39-2.33 (3H, m), 2.61-3.19 (6H, m), 3.34-3.67 (1H, m), 4.74-4.93 (2H, m), 6.26-6.62 (1H, m), 6.86-6.90 (1H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.91 (3H, br s), 8.00-8.05 (1H, m), 8.39-10.30 (2H, m)
2	1	ESI+: 524.4
3	1	ESI+: 510.3
4	1	ESI+: 516.4
5	1	ESI+: 488.4
6	1	ESI+: 492.4
7	1	ESI+: 558.4, 560.4
8	1	ESI+: 542.2
9	1	ESI+: 558.3, 560.3
10	1	ESI+: 582.4
11	1	ESI+: 569.3
12	1	ESI+: 557.4
13	1	ESI+: 573.2, 575.2 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 2.78-4.07 (12H, m), 4.76-5.33 (2H, m), 6.34-6.70 (1H, m), 6.87-7.12 (3H, m), 7.19-7.30 (1H, m), 7.33-7.45 (1H, m), 7.63 (1H, dd), 7.96-8.10 (1H, m), 8.13-8.70 (4H, m), 9.40-10.04 (1H, m), 11.82-12.65 (1H, m)
14	1	ESI+: 529.3
15	1	ESI+: 600.2, 602.2
16	1	ESI+: 584.3
17	1	ESI+: 517.3
18	1	ESI+: 575.3
19	1	ESI+: 557.3

[0536]

[0537]

[표 7-2]

Ex	Syn	DAT
20	1	ESI+: 539.3, 541.3 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 2.76-4.49 (12H, m), 4.79-5.19 (2H, m), 6.32-6.69 (1H, m), 6.83-6.97 (2H, m), 6.97-7.11 (1H, m), 7.17-7.27 (1H, m), 7.31-7.41 (1H, m), 7.62 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.09-8.57 (4H, m), 9.71-10.43 (1H, m), 11.50-12.37 (1H, m)
21	1	ESI+: 584.4
22	22	ESI+: 586.4
23	22	ESI+: 571.4
24	22	ESI+: 587.3, 589.3
25	22	ESI+: 521.4
26	22	ESI+: 553.3, 555.3
27	22	ESI+: 537.2, 539.3
28	1	ESI+: 557.3
29	29	ESI+: 585.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.47 (1H, br s), 2.13-2.19 (3H, m), 2.23-2.58 (5H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.00-3.46 (3H, m), 7.00 (1H, d), 7.05-7.15 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 8.15-8.70 (2H, m), 8.96-9.04 (1H, m), 9.39-9.49 (1H, m), 10.01-10.17 (2H, m)
30	29	ESI+: 539.3
31	29	ESI+: 538.3
32	29	ESI+: 549.4
33	29	ESI+: 572.3, 574.3
34	29	ESI+: 556.4
35	29	ESI+: 552.4
36	29	ESI+: 596.4
37	29	ESI+: 570.4
38	29	ESI+: 571.4
39	29	ESI+: 570.4
40	29	ESI+: 545.4
41	29	ESI+: 546.4
42	29	ESI+: 541.4
43	29	ESI+: 540.4
44	86	ESI+: 559.4

[0538]

[0539] [표 7-3]

Ex	Syn	DAT
45	29	ESI+: 574.3 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.54-1.89 (4H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.34-2.48 (1H, m), 2.70-2.88 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.12-3.29 (2H, m), 6.93-7.06 (1H, m), 7.08-7.17 (1H, m), 7.19-7.28 (3H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 8.17-8.77 (2H, m), 8.99 (1H, d), 9.42-9.48 (1H, m), 9.94-10.38 (2H, m)
46	29	ESI+: 587.2, 589.2
47	29	ESI+: 585.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.46 (1H, br s), 2.13-2.18 (3H, m), 2.22-2.57 (5H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 2.99-3.47 (3H, m), 7.00 (1H, d), 7.06-7.15 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 8.13-8.69 (2H, m), 8.96-9.04 (1H, m), 9.39-9.48 (1H, m), 10.01-10.18 (2H, m)
48	29	ESI+: 543.3 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.52-1.72 (4H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 1.92-2.06 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.20-2.74 (7H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 2.92-3.44 (4H, m), 7.23 (1H, d), 7.46-7.55 (1H, m), 8.23-8.70 (2H, m), 8.94-9.07 (1H, m), 9.38-9.48 (1H, m), 10.01-10.06 (1H, m), 10.11 (1H, s)
49	29	ESI+: 544.3
50	29	ESI+: 557.3
51	29	ESI+: 531.3
52	29	ESI+: 571.3
53	29	ESI+: 572.3
54	29	ESI+: 571.3
55	29	ESI+: 572.3
56	29	ESI+: 553.3, 555.3
57	29	ESI+: 554.3, 556.3
58	29	ESI+: 574.3
59	29	ESI+: 569.4
60	29	ESI+: 570.4
61	29	ESI+: 539.0
62	29	ESI+: 552.0

[0540]

[0541] [표 7-4]

Ex	Syn	DAT
63	29	ESI+: 510.2
64	29	ESI+: 614.1
65	29	ESI+: 526.3
66	29	ESI+: 540.4
67	29	ESI+: 541.4
68	29	ESI+: 527.4
69	29	ESI+: 555.3
70	29	ESI+: 541.3
71	29	ESI+: 554.5
72	29	ESI+: 539.3
73	29	ESI+: 528.4
74	29	ESI+: 527.2
75	29	ESI+: 566.3
76	29	ESI+: 580.3
77	29	ESI+: 583.2
78	29	ESI+: 597.4
79	29	ESI+: 540.2
80	29	ESI+: 584.3 NMR DMSO-d6 (400 MHz): 1.40-1.46 (1H, m), 2.09-2.71 (4H, m), 2.88-3.60 (7H, m), 7.00-7.27 (4H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 8.11-8.74 (2H, m), 9.20-9.23 (1H, m), 9.51-9.56 (1H, m), 9.92 (1H, s), 10.24 (1H, s)
81	29	ESI+: 530.3
82	29	ESI+: 529.5
83	29	ESI+: 598.4
84	29	ESI+: 583.4
85	29	ESI+: 597.4
86	86	ESI+: 551.3 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.53 (1H, br s), 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.37-2.74 (3H, m), 2.77-3.06 (3H, m), 3.32-3.57 (2H, m), 3.63-3.76 (1H, m), 6.92-7.03 (1H, m), 7.06 (1H, d), 7.12-7.29 (3H, m), 7.33-7.46 (1H, m), 8.13-8.56 (2H, m), 8.96-9.07 (1H, m), 9.45 (1H, d), 10.07 (1H, s), 10.59 (1H, s)
87	86	ESI+: 601.4, 603.4

[0542]

[0543]

[표 7-5]

Ex	Syn	DAT
88	86	ESI+: 531.4
89	86	ESI+: 611.4
90	86	ESI+: 535.4
91	29	ESI+: 586.2, 588.2
92	86	ESI+: 599.4
93	86	ESI+: 568.3, 570.3
94	86	ESI+: 567.3, 569.2
95	86	ESI+: 601.4, 603.4
96	86	ESI+: 603.3
97	86	ESI+: 602.2, 604.2
98	86	ESI+: 552.3
99	86	ESI+: 545.3
100	86	ESI+: 546.4
101	86	ESI+: 585.4
102	86	ESI+: 586.4
103	86	ESI+: 558.0
104	86	ESI+: 557.1
105	86	ESI+: 568.2
106	86	ESI+: 536.3
107	86	ESI+: 521.4
108	86	ESI+: 535.4
109	109	ESI+: 542.5
110	109	ESI+: 569.5
111	109	ESI+: 593.5
112	112	ESI+: 523.0
113	113	ESI+: 569.3
114	113	ESI+: 554.2
115	113	ESI+: 594.3
116	113	ESI+: 582.4
117	113	ESI+: 568.2
118	113	ESI+: 611.4
119	113	ESI+: 558.4
120	113	ESI+: 612.4
121	113	ESI+: 557.3

[0544]

[0545] [표 7-6]

Ex	Syn	DAT
122	122	ESI+: 585.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 2.22-2.54 (11H, m), 2.55-2.76 (3H, m), 2.82-2.98 (3H, m), 3.01-3.30 (2H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.07-7.16 (1H, m), 7.19-7.28 (3H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 8.09-8.66 (2H, m), 8.96-9.05 (1H, m), 9.39-9.50 (1H, m), 9.99-10.14 (2H, m) 2θ(°)=8.4, 9.9, 10.5, 11.2, 11.4, 14.7, 16.3, 19.2, 22.2, 24.0
123	123	ESI+: 585.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 2.21-2.54 (11H, m), 2.56-2.77 (3H, m), 2.82-2.99 (3H, m), 3.01-3.28 (2H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.06-7.17 (1H, m), 7.19-7.30 (3H, m), 7.35-7.46 (1H, m), 8.04-8.66 (2H, m), 8.96-9.05 (1H, m), 9.39-9.50 (1H, m), 9.99-10.18 (2H, m) 2θ(°)=8.4, 9.9, 10.5, 11.2, 11.4, 14.7, 16.3, 19.2, 22.2, 24.0
124	123	ESI+: 543.5 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.47-1.75 (4H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 1.91-2.08 (2H, m), 2.20-2.41 (11H, m), 2.53-2.80 (3H, m), 2.80-3.08 (6H, m), 7.24 (1H, br s), 7.47-7.58 (1H, m), 8.15-8.76 (2H, m), 8.94-9.14 (1H, m), 9.37-9.55 (1H, m), 9.95-10.23 (2H, m) 2θ(°)=7.7, 8.1, 11.6, 12.8, 20.3, 20.7, 22.3
125	123	ESI+: 551.4, 553.3 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 2.32 (4H, s), 2.34-2.69 (8H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 2.84-2.95 (2H, m), 2.95-3.03 (2H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 6.92-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, d), 7.14-7.29 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 8.10-8.53 (2H, m), 8.97-9.04 (1H, m), 9.46 (1H, d), 9.95-10.10 (1H, m), 10.54 (1H, s) 2θ(°)=7.0, 10.5, 12.1, 14.4, 14.6, 17.8, 19.3, 19.9, 20.2, 21.2

[0546]

[0547] [표 7-7]

Ex	Syn	DAT
126	126	ESI+: 574.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.57-1.86 (2H, m), 2.05-2.21 (1H, m), 2.35 (4H, s), 2.38-2.47 (1H, m), 2.85-3.30 (6H, m), 6.92-7.07 (1H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.18-7.29 (3H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 8.16-8.77 (2H, m), 9.00 (1H, d), 9.41-9.50 (1H, m), 9.94-10.35 (2H, m) 2θ(°)=9.4, 10.7, 12.3, 13.2, 14.0, 16.8, 20.7, 21.1, 23.0, 23.5

[0548]

산업상 이용가능성

[0549] 본 발명 화합물 또는 그의 염은, DGK ζ 저해제로서 유용하며, 의약 조성물, 예컨대 면역 세포 활성화에 관련된 암, 또는 항PD-1 항체/항PD-L1 항체 요법에 내성을 갖는 암의 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 사용할 수 있다.