

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2022-0139912
(43) 공개일자 2022년10월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/14 (2006.01) A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 495/14 (2013.01)
A61K 31/5517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7030071
(22) 출원일자(국제) 2021년02월05일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년08월30일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/004231
(87) 국제공개번호 WO 2021/157684
국제공개일자 2021년08월12일
- (30) 우선권주장
JP-P-2020-019227 2020년02월06일 일본(JP)
- (71) 출원인
미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션
일본 오사카후 오사카시 주오구 도쇼마치 3초메 2방 10고
- (72) 발명자
오바 기요미
일본국 5418505 오사카후 오사카시 주오구 도쇼마치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 프로비전 코퍼레이션 내
니와 야스키
일본국 5418505 오사카후 오사카시 주오구 도쇼마치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인(유한) 다래

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 BRD4 단백질 분해 유도 작용을 갖는 술폰아미드 또는 술피아미드 화합물 및 그 의약으로서의 용도

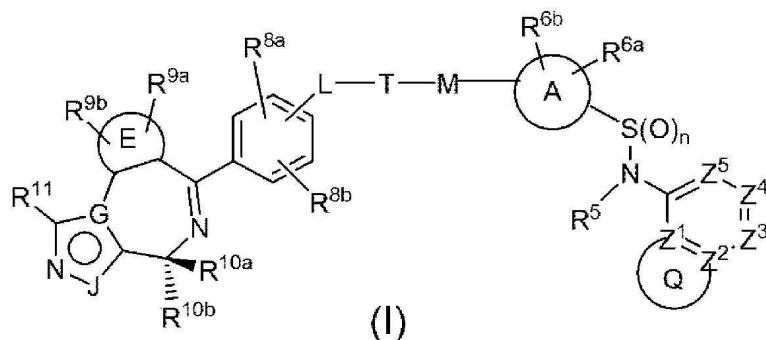
(57) 요약

본 발명은, BRD4 단백질 분해 유도 작용이 뛰어나고, 암의 치료제로서 유용한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.

하기 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염이다.

{식 중, 각 기호는 명세서 중에서 정의한 바와 같다.}

[화학식]



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

(72) 발명자

마츠다이라 데츠지

일본국 5418505 오사카후 오사카시 줌오쿠 도쇼마
치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내

하마다 마이코

일본국 5418505 오사카후 오사카시 줌오쿠 도쇼마
치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내

야마자키 류타

일본국 1058660 도쿄토 미나토쿠 가이간 1-10-30
가부시키키가이샤 야쿠르트 혼샤 내

이부키 다츠야

일본국 1058660 도쿄토 미나토쿠 가이간 1-10-30
가부시키키가이샤 야쿠르트 혼샤 내

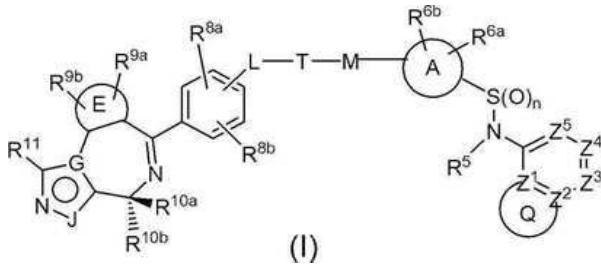
명세서

청구범위

청구항 1

식 (I):

[화학식 1]



[식 중,

A 및 Q는 서로 독립하여, 방향족 탄화수소환; 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 방향족 복소환; 시클로알칸환; 그리고 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 지방족 복소환; 으로부터 선택되는 환(環)을 나타내고,

상기 환은,

할로겐 원자;

히드록시기;

시아노기;

히드록시카르보닐기;

옥소기;

티옥소기;

할로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;

할로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;

할로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기;

$-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$;

$-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$; 그리고

$-\text{N}(\text{R}^{7c})-\text{CO}-\text{R}^{7d}$;

로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되며,

Z^1 은, C 및 N으로부터 선택되는 기이고,

Z^2 는, C 및 N으로부터 선택되는 기이며,

Z^3 는, $=\text{CR}^{Z3}-$ 및 $=\text{N}-$ 으로부터 선택되는 기이고,

Z^4 는, $=\text{CR}^{Z4}-$ 및 $=\text{N}-$ 으로부터 선택되는 기이며,

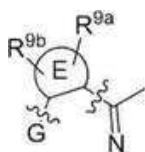
Z^5 는, $=\text{CR}^{Z5}-$ 및 $=\text{N}-$ 으로부터 선택되는 기이고,

R^{Z3} , R^{Z4} , 및 R^{Z5} 는 서로 독립하여,

수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$; $-N(R^{7a})(R^{7b})$; $-N(R^{7c})-CO-R^{7d}$; 방향족 탄화수소기; 및 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 5~6원의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기를 나타내며,

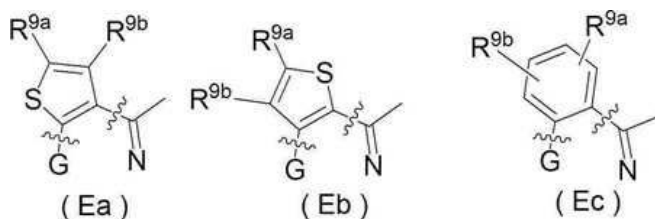
부분 구조:

[화학식 2]



는, 하기 식 (Ea), (Eb) 또는 (Ec):

[화학식 3]



중 어느 하나를 표시하고,

L, T 및 M은, 각각 서로 독립하여, 단결합을 나타내거나,

$-O-$; $-S-$; $-NR^{7a}-$; $-CO-$; $-SO-$; $-SO_2-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; $-SO_2-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-SO_2-$; $-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-$; $-(OCH_2CH_2)_m-$; $-O-R^{7r}-$; $-R^{7r}-O-$; $-S-R^{7r}-$; $-R^{7r}-S-$; $-NR^{7a}-R^{7r}-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; $-CO-NR^{7c}-R^{7r}-$; $-R^{7r}-CO-NR^{7c}-$; $-SO_2-NR^{7c}-R^{7r}-$; 및 $-R^{7r}-SO_2-NR^{7c}-$;로부터 선택되는 기를 나타내거나,

2가의 방향족 탄화수소기; 2가의 지방족 복소환기; 일부 수소화되어 있어도 되는 2가의 방향족 복소환기; 알킬렌기; 시클로알킬렌기; 알케닐렌기; 그리고, 알키닐렌기;로부터 선택되는 기를 나타내며,

상기 기는, 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 옥소기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되고,

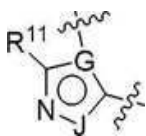
$-L-T-M-$ 은, 전부 또는 일부의 구조로서, $-O-O-$, $-S-S-$, $-NR^{7a}-NR^{7a}-$, $-O-S-$, $-S-O-$, $-O-NR^{7a}-$, $-NR^{7a}-O-$, $-S-NR^{7a}-$ 및 $-NR^{7a}-S-$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 경우는 없으며,

G는 N 또는 C를 나타내고,

J는 N 또는 O를 나타내며,

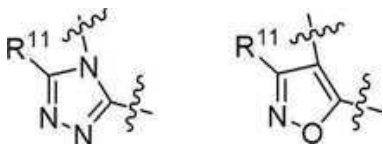
또한 부분 구조:

[화학식 4]



는,

[화학식 5]



로부터 선택되는 부분 구조를 표시하고,

n은 1 또는 2이며,

m은 1부터 6의 정수를 나타내고,

R^5 는 수소 원자; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,

R^{6a} 및 R^{6b} 는 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 기이고,

R^{7a} 및 R^{7b} 는 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이거나,

동일한 질소 원자에 결합하는 R^{7a} 및 R^{7b} 는 결합하여, 상기 질소 원자와 함께, 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는, 질소 원자를 1개 포함하는 지방족 복소환을 형성하고 있어도 되며,

R^{7c} 및 R^{7d} 는 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

R^{7r} 은, 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알케닐렌기; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알키닐렌기;로부터 선택되는 기이며,

R^{8a} 및 R^{8b} 는, 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 기이고,

R^{9a} 및 R^{9b} 는, 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; 그리고 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$;로부터 선택되는 기이거나,

R^{9a} 및 R^{9b} 는 함께, 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 또는, 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는

알케닐렌기;를 나타내며 인접하는 환 E와 축합환을 형성해도 되고,

R^{10a} 및 R^{10b} 는, 서로 독립하여, 수소 원자; 히드록시기; 시아노기; $-N(R^{7a})(R^{7b})$; $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$; 및 알킬기;로부터 선택되는 치환기를 나타내며,

상기 알킬기는,

할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; 히드록시카르보닐기; 그리고 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되고, 또는,

R^{10a} 및 R^{10b} 는, 함께 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기를 나타내며 환을 형성하고,

R^{11} 은, 수소 원자; 그리고, 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이다.]

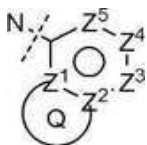
로 표시되는 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

부분 구조:

[화학식 6]



이, 하기 식:

[화학식 7]



[식 중,

R^a 는, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;를 나타내고,

$R^{a'}$ 는, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; 또는 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 를 나타내며,

$R^{a''}$ 는, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; 또는 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 를 나타낸다.]

로 표시되는, 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

A가 방향족 탄화수소환, 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 5~6원의 방향족 복소환 및 시클로알칸환으로부터 선택되는 환이고,

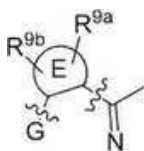
R^{Z3} 가,

수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기;로부터 선택되는 기를 나타내며,

R^{Z4} 및 R^{Z5} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 기를 나타내고,

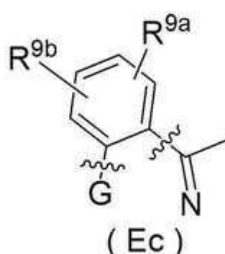
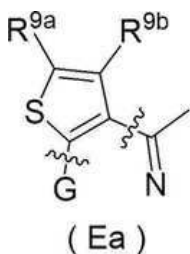
부분 구조:

[화학식 8]



이, 하기 식 (Ea) 또는 (Ec):

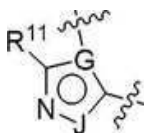
[화학식 9]



를 표시하며,

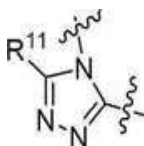
부분 구조:

[화학식 10]



이,

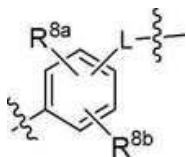
[화학식 11]



을 표시하고,

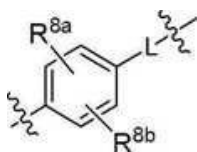
부분 구조:

[화학식 12]



가,

[화학식 13]



을 표시하며,

L이, 2가의 방향족 탄화수소기; 2가의 지방족 복소환기; 일부 수소화되어 있어도 되는 2가의 방향족 복소환기; 알킬렌기; 시클로알킬렌기; 알케닐렌기; 그리고, 알킬닐렌기;로부터 선택되는 기이고,

상기 기는, 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되며,

T가, 단결합, $-CO-$, $-CO-NR^{7c}-$, $-NR^{7c}-CO-$, 또는 $-O-$ 를 나타내거나,

할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 옥소기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기이고,

M이, 단결합이거나,

$-O-$; $-S-$; $-NR^{7a}-$; $-CO-$; $-SO-$; $-SO_2-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; $-SO_2-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-SO_2-$; $-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-$; $-(OCH_2CH_2)_m-$; $-O-R^{7r}-$; $-R^{7r}-O-$; $-S-R^{7r}-$; $-R^{7r}-S-$; $-NR^{7a}-R^{7r}-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; $-CO-NR^{7c}-R^{7r}-$; $-R^{7r}-CO-NR^{7c}-$; 그리고

할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐렌기; 그리고 a) 할로젠 원자, b) 히드록시기, c) 시아노기, d) 옥소기, e) 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 f) 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,

R^5 가 수소 원자이고,

R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,

R^{7c} 가 수소 원자이고,

R^{8a} 및 R^{8b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 및 시아노기;로부터 선택되는 기이며,

R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 기이며,

택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고,

R^{10a} 및 R^{10b} 는 서로 독립하여, 수소 원자; $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$; 및 알킬기;로부터 선택되는 치환기를 나타내며,

당해 알킬기는,

할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$; 그리고 히드록시카르보닐기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는, 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 4

제 2 항 또는 제 3 항에 있어서,

A가, 벤젠환; 피리딘환; 그리고 시클로알칸환으로부터 선택되는 환이고,

R^a 가, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,

$R^{a'}$ 가, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내고,

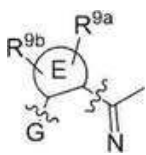
$R^{a''}$ 가, 수소 원자; 할로젠 원자; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 또는 시아노기를 나타내며,

R^{23} 가, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;를 나타내고,

R^{24} 및 R^{25} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;를 나타내며,

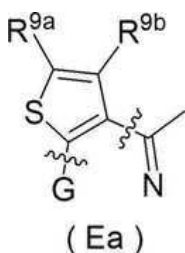
부분 구조:

[화학식 14]



가, 하기 식 (Ea):

[화학식 15]



를 표시하고,

L이, 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; a) 할로젠 원자, b) 히드록시기, c) 시아노기, d) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환

되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 e) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는, 질소 원자를 하나 함유하는 2가의 지방족 복소환기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,

상기 방향족 복소환기는 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기 및 옥소기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되고,

T가, 단결합; $-CO-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; 또는 $-O-$;를 나타내며,

M이, 단결합이거나,

$-R^{7r}-O-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 그리고, 2가의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이고,

R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,

R^{7a} 및 R^{7b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내고,

R^{7c} 가 수소 원자를 나타내며,

R^{7d} 가 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내고,

R^{7r} 이 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기를 나타내며,

R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이고,

R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이며,

R^{10a} 가 수소 원자; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기, $-NH-CO-OR^{7d}$, $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$, 알콕시카르보닐기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고,

R^{10b} 가 수소 원자이며,

R^{11} 이 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 5

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 가, 수소 원자; 또는 알킬기를 나타내고,

$R^{a'}$ 가, 수소 원자; 또는 알킬기를 나타내며,

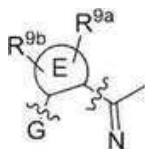
$R^{a''}$ 가, 수소 원자; 할로젠 원자; 알킬기; 또는 시아노기를 나타내고,

R^{z3} 가, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 시클로알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내며,

R^{Z4} 및 R^{Z5} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 알킬기;를 나타내고,

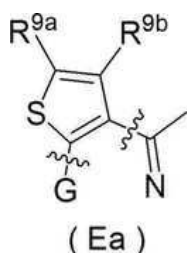
부분 구조:

[화학식 16]



이, 하기 식 (Ea):

[화학식 17]



을 표시하며,

L이, 알킬닐렌기; 할로젠 원자, 히드록시기, 1~3개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 질소 원자를 하나 함유하는 2가의 지방족 복소환기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로 부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이고,

상기 방향족 복소환기는, 일부 수소화된, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기일 때, 옥소기로 치환되어 있어도 되며,

T가, 단결합이거나,

$-CO-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; 또는 $-O-$;를 나타내고,

M이, 단결합이거나,

$-R^{7r}-O-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; 1개의 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 알킬닐렌기; 그리고, 2가의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,

R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 알킬기;로부터 선택되는 기이고,

R^{7a} 및 R^{7b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 알킬기를 나타내며,

R^{7c} 가 수소 원자를 나타내고,

R^{7d} 가 알킬기를 나타내며,

R^{7r} 이 알킬렌기를 나타내고,

R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이며,

R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 1개의 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

R^{10a} 가 수소 원자; 그리고 $-NH-CO-OR^{7d}$, $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$, 시아노기, 알콕시카르보닐기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,

R^{10b} 가 수소 원자이고,

R^{11} 이 알킬기인, 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 6

제 2 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

A가, 벤젠환을 나타내고,

R^a 가, 수소 원자를 나타내며,

R^{10a} 가, 1개의 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

L이, 할로젠 원자, 1~3개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,

M이, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기인, 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 7

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{a'}$ 가, 수소 원자를 나타내고,

$R^{a''}$ 가, 시아노기를 나타내며,

R^{Z3} 가, 1~3개의 할로젠 원자 또는 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내고,

R^{Z4} 가 수소 원자를 나타내며,

R^{Z5} 가 수소 원자를 나타내는, 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 8

제 2 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이고,

R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 1개의 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이며,

R^{10a} 가, 1개의 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

R^{10b} 가 수소 원자이며,

R^{11} 이 알킬기인 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 9

제 2 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

L이 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐렌기; 또는 피라진디일기;이고,

T가 $-CO-NR^{7c}-$ 이며, R^{7c} 가 수소 원자이고,

M이 -CH₂- 또는 -CH(CH₃)-인 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 10

메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸

[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메톡시-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-{4'-[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일]-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-{2'-클로로-4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸

[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}피리딘-3-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

t-부틸

[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

t-부틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(3'-클로로-4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

5-클로로-N-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]-2-플루오로-4'-[(6S)-2,3,6,9-테트라메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복사미드,

메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트

트,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피리딘-3-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2'-플루오로-5'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일]-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸

{(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-{[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸

{(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-{[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸]카르바모일}피리딘-3-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피리딘-3-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸

[(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피리딘-3-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(4-{[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸]카르바모일}-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸}카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트, 및

t-부틸

[(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]메틸}카르바모일}피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트로부터 선택되는 화합물, 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 11

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]메틸}카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

메틸

[(6S)-4-(4'-{(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸}카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸}카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]메틸}카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(2'-클로로-4'-{[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]메틸}카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]메틸}카르바모일}피리딘-3-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

t-부틸

[(6S)-4-(4'-{[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]메틸}카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

t-부틸 [(6S)-4-(4'-{(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸}카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]메틸}카르바모일}피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸}카르바모일}-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

5-클로로-N-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]메틸)-2-플루오로-4'-[(6S)-2,3,6,9-테트라메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복사미드,

메틸 [(6S)-4-(4'-{[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]메틸}카르바모일)-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

메틸

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸}카르바모일}피리딘-3-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

메틸

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸}카르바모일}피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트,

메틸

{(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸}카르바모일}피라진-2-일)페

닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐}메틸)카르바모일}피라진-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,

메틸

{(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐}에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,

메틸

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐}에틸)카르바모일}피라진-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,

메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐}메틸)카르바모일}피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,

메틸

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐}에틸]카르바모일}피리딘-3-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, 및

메틸

[(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐}에틸)카르바모일}피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로부터 선택되는 화합물, 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염을 포함하는, 의약 조성물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

BRD4 단백질 분해 유도를 위한 의약 조성물.

청구항 14

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

암을 치료하기 위한 의약 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

암이, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 대세포형 B 세포성 림프종, 성인 T 세포성 백혈병·림프종, 버킷 림프종, 전립선암, 난소암, 방광암, 유방암, 자궁 경암, 자궁육종, 위암, 폐암, 대장암, 글리오마, 췌장암, 간암, 담관암, 신세포암, 및 섬유육종으로부터 선택되는 암인, 의약 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

암이, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 미만성 대세포형 B 세포성 림프종, 다발성 골수종, 버킷 림프종, 글리오마, 위암, 대장암, 췌장암, 간암, 전립선암, 비소세포 폐암, 유방암, 난소암 및 자궁육종으로부터 선택되는 암인, 의약 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

암이, 급성 골수성 백혈병, 미만성 대세포형 B 세포성 림프종, 다발성 골수종, 전립선암, 난소암 및 유방암으로부터 선택되는 암인, 의약 조성물.

청구항 18

암을 치료하기 위한 제 12 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 기재한 의약 조성물의 사용.

청구항 19

암을 치료하기 위한 의약 조성물을 제조하기 위한 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염의 사용.

청구항 20

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염 또는 제 12 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 기재한 의약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 암 세포에 대한 세포 상해 작용, 암 세포에 있어서의 BRD4 단백질의 분해를 유도하는 작용, 및 BRD4 단백질과 아세틸화 히스톤과의 결합 저해 작용이 뛰어나고, 항암제, BRD4 단백질의 분해 유도제 및 BRD4 단백질 저해제로서 유용한 술폰아미드 또는 술폰아미드 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 진핵생물의 DNA는, 크로마틴 구조를 형성하여 핵내에 수납되어 있다. 그 구성 단위인 뉴클레오솜은, 4 종류의 히스톤, H2A, H2B, H3, H4의 각 2분자씩으로 형성되는 히스톤 8량체에 DNA가 감긴 구조를 하고 있다. 히스톤의 N 말단측의 수식 잔기는 히스톤 테일이라고 불리고, 아세틸화, 메틸화, 인산화, 유비퀴틴화와 같은 다양한 번역 후 수식(修飾)이 존재하고 있다. 그 히스톤 코드라고도 불리는 번역 후 수식은, DNA 상의 유전 정보를 「언제」 또는 「어디에서」 발현하는지를 결정하는 에피제네틱인 유전자 발현의 제어를 담당하는 기구의 하나로 되어 있다. 히스톤 수식은 가역적이며, 히스톤에 수식기를 기입하는 수식 효소(writer), 수식기를 떼어내는 탈수식 효소(eraser), 및 수식된 히스톤을 특이적으로 판독하는 히스톤 리더(reader)에 의해 기능적으로 제어되고 있다. 이러한 제어 기구가, 개체 발생이나 세포 분화에 크게 공헌하는 동시에, 에피제네틱스의 이상(異常)이 다양한 질병에 관여하고 있는 것이 알려져 있다.

[0003] 브로모도메인은, 히스톤의 아세틸화 리신을 인식하는 약 110 아미노산으로 이루어지는 reader 단백질이다. 브로모도메인을 보유하고 있는 단백질은, 지금까지 약 50종류 정도가 알려져 있고, 히스톤의 아세틸화 리신에 결합함으로써 각종의 전사 인자의 스캐폴드 단백질로서 기능하는 동시에, 자신의 히스톤 아세틸화 전이 효소 활성화나 키나아제 활성을 개재하여 크로마틴의 재구성 및 전사 조절을 담당하는 등, 세포내에서 다양한 기능을 발휘하고 있다. 브로모도메인 보유 단백질의 BET(bromodomain and extraterminal) 패밀리를 단백질(본 명세서 및 특허청구의 범위에 있어서, BET 단백질이라고 표기하는 경우가 있다.)에 포함되는 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT는, 패밀리아내에서 보존도가 높은 N 말단측의 2개의 브로모도메인과 C 말단측의 Extra C-Terminal 도메인을 보유하고 있으며, 각각의 BET 단백질은 독자적으로도, 협동적으로도 기능하고 있는 것이 알려져 있다(비특허문헌 1).

[0004] BET 패밀리를 단백질 중에서도 BRD4는, 암원(癌原)유전자인 c-MYC의 발현을 제어하고 있는 것(비특허문헌 2), 또, 다양한 암종(癌腫), 예를 들면, 위암(비특허문헌 3), 난소암(비특허문헌 4), 폐암(비특허문헌 5), 간장암(비특허문헌 6), 요로상피암(비특허문헌 7), 정소 종양(비특허문헌 8), 피부암(비특허문헌 9), 전립선암(비특허문헌 10), 유방암(비특허문헌 11), 대장암(비특허문헌 12) 및 백혈병(비특허문헌 13)에서 예후와의 상관이 보고되고 있는 점에서, 암 치료에 있어서의 창약(創藥)의 표적으로서 기대되고 있다.

[0005] 지금까지, BRD4를 표적으로 한 항암제로서, BRD4의 히스톤에의 결합을 저해하는 BRD4 저해제가 임상 개발되어 있다(비특허문헌 14). 그러나, BRD4 저해제는, BRD4의 축적을 일으키기 때문에 충분한 효과를 나타내지 않는 점(비특허문헌 15), 또, BRD4의 발현을 안정화시키는 단백질이나 BRD4를 개재한 전사 활성을 브로모도메인 비의존적으로 향상시키는 단백질의 발현에 의해 내성이 획득되는 점에서(비특허문헌 16, 17), 새로운 수단에 의한 BRD4를 표적으로 한 항암제의 개발이 요구되고 있다.

[0006] 근래, 유비퀴틴 리가아제 활성을 갖는 E3 리가아제[Von Hippel-Lindau(VHL), Cereblon(CRBN), Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1(cIAP1)]에 대한 리간드와, 표적 단백질에 결합하는 바인더를 연결시킨 화합물을 이용하여, 세포내에서 E3 리가아제와 표적 단백질의 인공 복합체를 형성시키고, 세포내의 단백질 분해 기구인 유비퀴틴-프로테아솜계를 이용함으로써 표적 단백질의 분해를 유도하는 기술(케미컬 넥다운)이 새로운 창약 기술로서 주목받고 있다(비특허문헌 18). 지금까지, 본 기술을 이용한 BRD4 단백질 분해 유도제로서, VHL에 대한 리간드를 이용한 ARV-771이나, CRBN에 대한 리간드를 이용한 ARV-825 등이 보고되어 있다(비특허문헌 15, 19).

[0007] 암 화학요법에 있어서, 치료 개시 시부터 항암제에 무효한 자연 내성이나 항암제를 장기로 연용(連用)하면 그 효과가 저하되는 획득 내성의 출현은 큰 문제로 되어 있다(비특허문헌 20). 이 항암제에 대한 내성의 극복은, 암 화학요법의 치료 성적 향상으로 이어지는 것이 기대되며, 지금까지 다양한 내성 기구의 존재가 밝혀져 왔다(비특허문헌 20). BRD4 단백질 분해 유도제에 대해서는, 단백질 분해 작용을 가져오는 E3 리가아제 VHL 또는 CRBN의 복합체의 기능 이상에 의해 암 세포에 획득 내성이 유도되는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 21). 또, VHL 유전자의 변이가 기인하게 되는 신세포암 등의 종양에서는(비특허문헌 22), VHL에 대한 리간드를 이용한 BRD4 단백질 분해 유도제에 자연 내성을 나타낸다고 생각되며, 종래의 BRD4 단백질 분해 유도제의 내성을 극복하는, 새로운 E3 리가아제에 대한 리간드를 이용한 신규 BRD4 단백질 분해 유도제의 개발이 요망된다. 근래, 새로운 E3 리가아제에 대한 리간드와, 표적 단백질에 대한 바인더를 결합시킨 표적 단백질 분해 유도 화합물이 많이 보고되어 있다(비특허문헌 23). 예를 들면, 새롭게 E3 리가아제 DCAF15를 이용한 BRD4 단백질 분해 유도제가 보고되어 있다(비특허문헌 24). 그러나, 그 BRD4 단백질 분해 유도 작용 및 세포 상해 작용은 충분하다고는 하기 어렵다. E3 리가아제에 대한 리간드와 표적 단백질에 대한 바인더와의 조합은 현재로는 한정되어 있으며(비특허문헌 23), BRD4 단백질에 대한 바인더에 대해, 항암제로서 충분한 BRD4 단백질 분해 유도 작용 및 세포 상해 작용을 나타내기 위한 적절한 E3 리가아제에 대한 리간드 및 링커 구조의 조합을 찾아내는 것이 요구된다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) Taniguchi Y., Int J Mol Sci. 2016, 17:E1849
 (비특허문헌 0002) Kanno T., Nat Struct Mol Biol. 2014, 21: 1047-1057
 (비특허문헌 0003) Zhu Y., Oncotarget. 2017, 8: 31092-31100
 (비특허문헌 0004) Ucar D., Mol Clin Oncol. 2015, 3: 1291-1294
 (비특허문헌 0005) Liao YF., Oncotarget. 2016, 7: 9491-9500
 (비특허문헌 0006) Zhang P., Int J Immunopathol Pharmacol. 2015, 28: 36-44
 (비특허문헌 0007) Yan Y., Int J Clin Exp Pathol. 2014, 7: 4231-4238
 (비특허문헌 0008) Stathis A., Cancer Discov. 2016, 6: 492-500
 (비특허문헌 0009) Segura MF., Cancer Res. 2013, 73:6264-6276
 (비특허문헌 0010) Dai X., Nat Med. 2017, 23:1063-1071
 (비특허문헌 0011) Crawford NP., Proc Natl Acad Sci U S A. 2008, 105: 6380-6385
 (비특허문헌 0012) Hu Y., Int J Mol Sci. 2015, 16:1928-1948
 (비특허문헌 0013) Herrmann H., Oncotarget. 2012, 3: 1588-1599
 (비특허문헌 0014) Liu Z., J Med Chem. 2017, 60: 4533-4558
 (비특허문헌 0015) Lu J., Chem Biol. 2015, 22: 755-763
 (비특허문헌 0016) Dai X., Nat Med. 2017, 23: 1063-1071
 (비특허문헌 0017) Shu S., Nature. 2016, 529: 413-417

- (비특허문헌 0018) Toure M., Angew Chem Int Ed Engl. 2016, 55: 1966-1973
- (비특허문헌 0019) Raina K., Proc Natl Acad Sci U S A. 2016, 113: 7124-7129
- (비특허문헌 0020) Neil V., Nature. 2019, 575: 299-309
- (비특허문헌 0021) Zhang L., Mol Cancer Ther. 2019, 18: 1302-1311.
- (비특허문헌 0022) Iliopoulos O., Nat Med. 1995, 1:822-826.
- (비특허문헌 0023) Schapira M., Nat Rev Drug Discov. 2019, 18: 949-963.
- (비특허문헌 0024) Li L., Signal Transduct Target Ther. 2020, 5: 129.

발명의 내용

해결하려는 과제

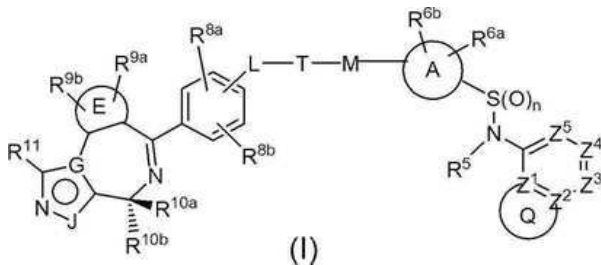
- [0009] 본 발명은, E3 리가아제 DCAF15에 대한 리간드를 이용한, BRD4 단백질 분해 유도 작용이 뛰어나고, 암의 치료제로서 유용한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해 예의 연구한 결과, E3 리가아제 DCAF15에 대한 리간드를 이용한, BRD4 단백질 분해 유도 작용을 갖는 화합물을 찾아내고, 암의 치료제를 제공할 수 있는 것을 찾아내며, 특히 DCAF15에 대한 리간드에 매우 적합한 링커 구조를 찾아냄으로써 본 발명을 완성하기에 이르렀다. 즉, 본 발명의 요지는 이하와 같다.

- [0011] [1] 식 (I):

- [0012] [화학식 1]



- [0013]

- [0014] [식 중,

- [0015] A 및 Q는 서로 독립하여, 방향족 탄화수소환; 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 방향족 복소환; 시클로알칸환; 그리고 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 지방족 복소환; 으로부터 선택되는 환(環)을 나타내고,

- [0016] 해당 환은,

- [0017] 할로젠 원자;

- [0018] 히드록시기;

- [0019] 시아노기;

- [0020] 히드록시카르보닐기;

- [0021] 옥소기;

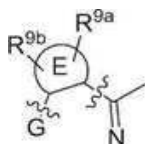
- [0022] 티옥소기;

- [0023] 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;

- [0024] 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;
- [0025] 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기;
- [0026] $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$;
- [0027] $-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$; 그리고
- [0028] $-\text{N}(\text{R}^{7c})-\text{CO}-\text{R}^{7d}$;
- [0029] 로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되며,
- [0030] Z^1 은, C 및 N으로부터 선택되는 기이고,
- [0031] Z^2 는, C 및 N으로부터 선택되는 기이며,
- [0032] Z^3 는, $=\text{CR}^{Z3}-$ 및 $=\text{N}-$ 으로부터 선택되는 기이고,
- [0033] Z^4 는, $=\text{CR}^{Z4}-$ 및 $=\text{N}-$ 으로부터 선택되는 기이며,
- [0034] Z^5 는, $=\text{CR}^{Z5}-$ 및 $=\text{N}-$ 으로부터 선택되는 기이고,
- [0035] R^{Z3} , R^{Z4} , 및 R^{Z5} 는 서로 독립하여,
- [0036] 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$; $-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$; $-\text{N}(\text{R}^{7c})-\text{CO}-\text{R}^{7d}$; 방향족 탄화수소기; 및 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 5~6원의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기를 나타내며,

[0037] 부분 구조:

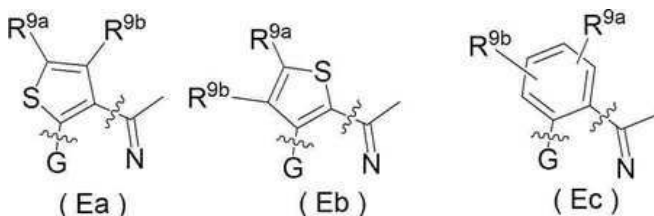
[0038] [화학식 2]



[0039]

[0040] 는, 하기 식 (Ea), (Eb) 또는 (Ec):

[0041] [화학식 3]



[0042]

[0043] 중 어느 것을 표시하고,

[0044] L, T 및 M은, 각각 서로 독립하여, 단결합을 나타내거나,

[0045] $-\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{NR}^{7a}-$; $-\text{CO}-$; $-\text{SO}-$; $-\text{SO}_2-$; $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$; $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$; $-\text{SO}_2-\text{NR}^{7c}-$; $-\text{NR}^{7c}-\text{SO}_2-$; $-\text{NR}^{7a}-\text{CO}-\text{NR}^{7b}-$;
 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$; $-\text{O}-\text{R}^{7r}-$; $-\text{R}^{7r}-\text{O}-$; $-\text{S}-\text{R}^{7r}-$; $-\text{R}^{7r}-\text{S}-$; $-\text{NR}^{7a}-\text{R}^{7r}-$; $-\text{R}^{7r}-\text{NR}^{7a}-$; $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-\text{R}^{7r}-$; $-\text{R}^{7r}-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$; $-\text{SO}_2-$

$\text{NR}^{7c}\text{-R}^{7r}\text{-}$; 및 $\text{-R}^{7r}\text{-SO}_2\text{-NR}^{7c}\text{-}$;로부터 선택되는 기를 나타내거나, 2가의 방향족 탄화수소기; 2가의 지방족 복소환기; 일부 수소화되어 있어도 되는 2가의 방향족 복소환기; 알킬렌기; 시클로알킬렌기; 알케닐렌기; 그리고, 알킬렌기;로부터 선택되는 기를 나타내며,

[0046] 해당 기는, 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 옥소기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되고,

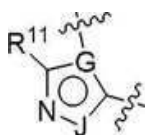
[0047] -L-T-M- 은, 전부 또는 일부의 구조로서, -O-O- , -S-S- , $\text{-NR}^{7a}\text{-NR}^{7a}\text{-}$, -O-S- , -S-O- , $\text{-O-NR}^{7a}\text{-}$, $\text{-NR}^{7a}\text{-O-}$, $\text{-S-NR}^{7a}\text{-}$ 및 $\text{-NR}^{7a}\text{-S-}$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 경우는 없으며,

[0048] G는 N 또는 C를 나타내고,

[0049] J는 N 또는 O를 나타내며,

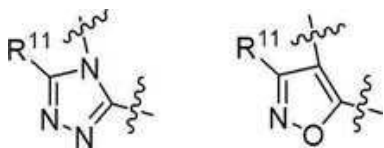
[0050] 또한 부분 구조:

[0051] [화학식 4]



[0052] 는,
[0053]

[0054] [화학식 5]



[0055]로부터 선택되는 부분 구조를 표시하고,
[0056]

[0057] n은 1 또는 2이며,

[0058] m은 1부터 6의 정수를 나타내고,

[0059] R^5 는 수소 원자; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,

[0060] R^{6a} 및 R^{6b} 는 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 기이고,

[0061] R^{7a} 및 R^{7b} 는 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이거나,

[0062] 동일한 질소 원자에 결합하는 R^{7a} 및 R^{7b} 는 결합하여, 해당 질소 원자와 함께, 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는, 질소 원자를 1개 포함하는 지방족 복소환을 형성하고 있어도 되며,

[0063] R^{7c} 및 R^{7d} 는 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

[0064] R^{7r} 은, 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기;

할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알케닐렌기; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐렌기;로부터 선택되는 기이며,

[0065] R^{8a} 및 R^{8b} 는, 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 기이고,

[0066] R^{9a} 및 R^{9b} 는, 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; 그리고 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$;로부터 선택되는 기이거나,

[0067] R^{9a} 및 R^{9b} 는 함께, 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 또는, 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알케닐렌기;를 나타내며 인접하는 환 E와 축합환을 형성해도 되고,

[0068] R^{10a} 및 R^{10b} 는, 서로 독립하여, 수소 원자; 히드록시기; 시아노기; $-N(R^{7a})(R^{7b})$; $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$; 및 알킬기;로부터 선택되는 치환기를 나타내며,

[0069] 해당 알킬기는,

[0070] 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; 히드록시카르보닐기; 그리고 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되고, 또는,

[0071] R^{10a} 및 R^{10b} 는, 함께 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기를 나타내며 환을 형성하고,

[0072] R^{11} 은, 수소 원자; 그리고, 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이다.]

[0073] 로 표시되는 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염(본 명세서 중, 「화합물 (I)」이라고 약기하는 경우가 있다).

[0074] [2] 부분 구조:

[0075] [화학식 6]



[0076]

이, 하기 식:

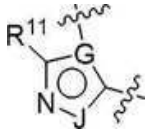
[0078] [화학식 7]



[0079]

- [0080] [식 중,
- [0081] R^a 는, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;를 나타내고,
- [0082] $R^{a'}$ 는, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; 또는 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 를 나타내며,
- [0083] $R^{a''}$ 는, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; 또는 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 를 나타낸다.]
- [0084] 로 표시되는, [1]에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.
- [0085] [3] A가 방향족 탄화수소환, 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 5~6원의 방향족 복소환 및 시클로알칸환으로부터 선택되는 환이고,
- [0086] R^{23} 가,
- [0087] 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기;로부터 선택되는 기를 나타내며,
- [0088] R^{24} 및 R^{25} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 기를 나타내고,
- [0089] 부분 구조:
- [0090] [화학식 8]
-
- [0091]
- [0092] 이, 하기 식 (Ea) 또는 (Ec):
- [0093] [화학식 9]
- (Ea)
- (Ec)
- [0094]
- [0095] 를 표시하며,
- [0096] 부분 구조:

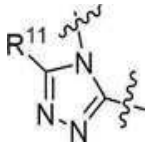
[0097] [화학식 10]



[0098]

[0099] 이,

[0100] [화학식 11]

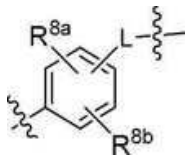


[0101]

[0102] 을 표시하고,

[0103] 부분 구조:

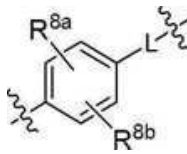
[0104] [화학식 12]



[0105]

[0106] 가,

[0107] [화학식 13]



[0108]

[0109] 을 표시하며,

[0110] L이, 2가의 방향족 탄화수소기; 2가의 지방족 복소환기; 일부 수소화되어 있어도 되는 2가의 방향족 복소환기; 알킬렌기; 시클로알킬렌기; 알케닐렌기; 그리고, 알키닐렌기;로부터 선택되는 기이고,

[0111] 해당 기는, 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되며,

[0112] T가, 단결합, $-CO-$, $-CO-NR^{7c}-$, $-NR^{7c}-CO-$, 또는 $-O-$ 를 나타내거나,

[0113] 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 옥소기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기이고,

[0114] M이, 단결합이거나,

[0115] $-O-$; $-S-$; $-NR^{7a}-$; $-CO-$; $-SO-$; $-SO_2-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; $-SO_2-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-SO_2-$; $-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-$; $-(OCH_2CH_2)_m-$; $-O-R^{7r}-$; $-R^{7r}-O-$; $-S-R^{7r}-$; $-R^{7r}-S-$; $-NR^{7a}-R^{7r}-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; $-CO-NR^{7c}-R^{7r}-$; $-R^{7r}-CO-NR^{7c}-$; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알키닐렌기; 그리고 a) 할로젠 원자, b) 히드록시기, c) 시아노기, d) 옥소기, e) 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아

노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 f) 할로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,

[0116] R^5 가 수소 원자이고,

[0117] R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로겐 원자; 히드록시기; 시아노기; 및 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,

[0118] R^{7c} 가 수소 원자이고,

[0119] R^{8a} 및 R^{8b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로겐 원자; 히드록시기; 및 시아노기;로부터 선택되는 기이며,

[0120] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 할로겐 원자; 시아노기; 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고,

[0121] R^{10a} 및 R^{10b} 는 서로 독립하여, 수소 원자; $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$; 및 알킬기;로부터 선택되는 치환기를 나타내며,

[0122] 당해 알킬기는,

[0123] 할로겐 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$; 그리고 히드록시카르보닐기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는, [2]에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

[0124] [4] A가, 벤젠환; 피리딘환; 그리고 시클로알칸환으로부터 선택되는 환이고,

[0125] R^a 가, 수소 원자; 또는 할로겐 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,

[0126] $R^{a'}$ 가, 수소 원자; 또는 할로겐 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내고,

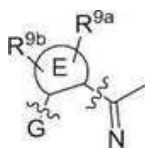
[0127] $R^{a''}$ 가, 수소 원자; 할로겐 원자; 할로겐 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 또는 시아노기를 나타내며,

[0128] R^{Z3} 가, 수소 원자; 할로겐 원자; 시아노기; 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 또는 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;를 나타내고,

[0129] R^{Z4} 및 R^{Z5} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;를 나타내며,

[0130] 부분 구조:

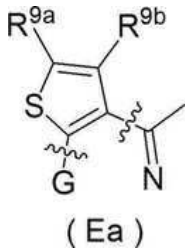
[0131] [화학식 14]



[0132]

[0133] 가, 하기 식 (Ea):

[0134] [화학식 15]



[0135]

[0136] 를 표시하고,

[0137] L이, 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐기; a) 할로젠 원자, b) 히드록시기, c) 시아노기, d) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 e) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는, 질소 원자를 하나 함유하는 2가의 지방족 복소환기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,

[0138] 해당 방향족 복소환기는 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기 및 옥소기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되고,

[0139] T가, 단결합; $-CO-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; 또는 $-O-$;를 나타내며,

[0140] M이, 단결합이거나,

[0141] $-R^{7r}-O-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐렌기; 그리고, 2가의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이고,

[0142] R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,

[0143] R^{7a} 및 R^{7b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내고,

[0144] R^{7c} 가 수소 원자를 나타내며,

[0145] R^{7d} 가 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내고,

[0146] R^{7r} 이 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기를 나타내며,

[0147] R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이고,

[0148] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이며,

[0149] R^{10a} 가 수소 원자; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기, $-NH-CO-OR^{7d}$, $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$, 알콕시카르보닐기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고,

[0150] R^{10b} 가 수소 원자이며,

[0151] R^{11} 이 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, [2] 또는 [3]에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

[0152] R^a 가, 수소 원자; 또는 알킬기를 나타내고,

[0153] $R^{a'}$ 가, 수소 원자; 또는 알킬기를 나타내며,

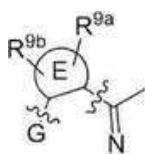
[0154] $R^{a''}$ 가, 수소 원자; 할로젠 원자; 알킬기; 또는 시아노기를 나타내고,

[0155] R^{23} 가, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 시클로알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내며,

[0156] R^{24} 및 R^{25} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 알킬기;를 나타내고,

[0157] 부분 구조:

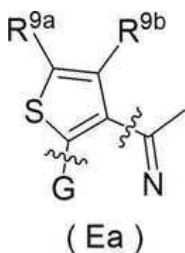
[0158] [화학식 16]



[0159]

[0160] 이, 하기 식 (Ea):

[0161] [화학식 17]



[0162]

[0163] 을 표시하며,

[0164] L이, 알킬닐렌기; 할로젠 원자, 히드록시기, 1~3개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 질소 원자를 하나 함유하는 2가의 지방족 복소환기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이고,

[0165] 해당 방향족 복소환기는, 일부 수소화된, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기일 때, 옥소기로 치환되어 있어도 되며,

[0166] T가, 단결합이거나,

[0167] $-CO-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; 또는 $-O-$;를 나타내고,

[0168] M이, 단결합이거나,

[0169] $-R^{7r}-O-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; 1개의 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 알킬닐렌기; 그리고, 2가의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,

[0170] R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 알킬기;로부터 선택되는 기이고,

[0171] R^{7a} 및 R^{7b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 알킬기를 나타내며,

[0172] R^{7c} 가 수소 원자를 나타내고,

[0173] R^{7d} 가 알킬기를 나타내며,

- [0174] R^{7r} 이 알킬렌기를 나타내고,
- [0175] R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이며,
- [0176] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 1개의 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,
- [0177] R^{10a} 가 수소 원자; 그리고 $-NH-CO-OR^{7d}$, $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$, 시아노기, 알콕시카르보닐기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,
- [0178] R^{10b} 가 수소 원자이고,
- [0179] R^{11} 이 알킬기인, [2]~[4] 중 어느 1항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.
- [0180] [6] A가, 벤젠환을 나타내고,
- [0181] R^a 가, 수소 원자를 나타내며,
- [0182] R^{10a} 가, 1개의 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,
- [0183] L이, 할로젠 원자, 1~3개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,
- [0184] M이, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기인, [2]~[5] 중 어느 1항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.
- [0185] [7] $R^{a'}$ 가, 수소 원자를 나타내고,
- [0186] $R^{a''}$ 가, 시아노기를 나타내며,
- [0187] R^{Z3} 가, 1~3개의 할로젠 원자 또는 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내고,
- [0188] R^{Z4} 가 수소 원자를 나타내며,
- [0189] R^{Z5} 가 수소 원자를 나타내는, [2]~[6] 중 어느 1항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.
- [0190] [8] R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이고,
- [0191] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 1개의 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이며,
- [0192] R^{10a} 가, 1개의 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,
- [0193] R^{10b} 가 수소 원자이며,
- [0194] R^{11} 이 알킬기인 [2]~[7] 중 어느 1항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.
- [0195] [9] L이 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐렌기; 또는 피라진디일기;이고,
- [0196] T가 $-CO-NR^{7c}-$ 이며, R^{7c} 가 수소 원자이고,
- [0197] M이 $-CH_2-$ 또는 $-CH(CH_3)-$ 인 [2]~[8] 중 어느 1항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염.
- [0198] [10] 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0199] 메틸

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0200]

메틸

[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메톡시-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0201]

메틸

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0202]

메틸

[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0203]

메틸

[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0204]

메틸

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일]-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0205]

메틸

[(6S)-4-{2'-클로로-4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0206]

메틸

[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0207]

메틸

[(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일}피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0208]

t-부틸

[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0209]

t-부틸

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0210]

메틸

[(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일}피라진-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0211]

메틸

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0212]

메틸

[(6S)-4-(3'-클로로-4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0213]

5-클로로-N-

{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)-2-플루오로-4'-[(6S)-2,3,6,9-테트라메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복사미드,

[0214]

메틸

[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0215]

메틸

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0216]

메틸

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피리딘-3-일)페

닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,

- [0217] 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0218] 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2'-플루오로-5'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0219] 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0220] 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0221] 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피라진-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0222] 메틸 {(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0223] 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-{[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸]카르바모일}피라진-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0224] 메틸 {(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0225] 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피라진-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0226] 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-{[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸]카르바모일}피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0227] 메틸 {(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피리딘-3-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0228] 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0229] 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸]카르바모일}-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트,
- [0230] 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, 및
- [0231] t-부틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-{[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸]카르바모일}피라진-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로부터 선택되는 화합물, 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

- [02332] 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [02333] 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0234] 메틸 [(6S)-4-{4'-[(1R)-1-{4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0235] 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0236] 메틸 [(6S)-4-{2'-클로로-4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0237] 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}피리딘-3-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0238] t-부틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0239] t-부틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0240] 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0241] 메틸 [(6S)-4-(4-{(1R)-1-{4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)에틸]카르바모일}-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0242] 5-클로로-N-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]-2-플루오로-4'-[(6S)-2,3,6,9-테트라메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카복사미드,
- [0243] 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0244] 메틸 {(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)에틸]카르바모일}피리딘-3-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0245] 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0246] 메틸 {(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0247] 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0248] 메틸 {(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,
- [0249] 메틸

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술파모일]페닐}에틸)카르바모일]피라진-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0250] 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술파모일]페닐}메틸)카르바모일]피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트,

[0251] 메틸 {[(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술파모일]페닐}에틸)카르바모일]피리딘-3-일}페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트, 및

[0252] 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술파모일]페닐}에틸)카르바모일]피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트로부터 선택되는 화합물, 또는 그 의약적으로 허용되는 염.

[0253] [12] [1]~[11] 중 어느 1항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염을 포함하는, 의약 조성물.

[0254] [13] BRD4 단백질 분해 유도를 위한 [12]에 기재한 의약 조성물.

[0255] [14] 암을 치료하기 위한 [12] 또는 [13]에 기재한 의약 조성물.

[0256] [15] 암이, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 대세포형 B 세포성 림프종, 성인 T 세포성 백혈병·림프종, 버킷 림프종, 전립선암, 난소암, 방광암, 유방암, 자궁 경암, 자궁육종, 위암, 폐암, 대장암, 글리오마, 췌장암, 간암, 담관암, 신세포암, 및 섬유육종으로부터 선택되는 암인, [14]에 기재한 의약 조성물.

[0257] [16] 암이, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 미만성 대세포형 B 세포성 림프종, 다발성 골수종, 버킷 림프종, 글리오마, 위암, 대장암, 췌장암, 간암, 전립선암, 비소세포 폐암, 유방암, 난소암 및 자궁육종으로부터 선택되는 암인, [15]에 기재한 의약 조성물.

[0258] [17] 암이, 급성 골수성 백혈병, 미만성 대세포형 B 세포성 림프종, 다발성 골수종, 전립선암, 난소암 및 유방암으로부터 선택되는 암인, [16]에 기재한 의약 조성물.

[0259] [18] 암을 치료하기 위한 [12]~[17] 중 어느 1항에 기재한 의약 조성물의 사용.

[0260] [19] 암을 치료하기 위한 의약 조성물을 제조하기 위한 [1]~[11] 중 어느 1항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염의 사용.

[0261] [20] [1]~[11] 중 어느 1항에 기재한 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염 또는 [12]~[17] 중 어느 1항에 기재한 의약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법.

발명의 효과

[0262] 본 발명의 화합물은, BRD4 단백질 분해 유도 작용이 뛰어나고, 암의 치료제로서 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0263] 도 1은 시험예 4의 BRD4 단백질 분해 유도 작용의 결과를 나타낸다.

도 2는 시험예 6의 항종양 효과의 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0264] 본 발명의 화합물은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염이다. 본 명세서에 있어서는, 「일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염」을 총칭하여, 본 발명의 화합물이라고 칭하는 경우가 있다.

[0265] 이하에, 본 명세서에 있어서 이용되는 용어의 의미를 기재하고, 본 발명에 대해 더욱 상세하게 설명한다. 또한, 이하의 용어의 설명은 본 발명을 조금도 한정하는 것이 아니다.

[0266] 본 명세서 중, 「할로겐 원자」로는, 예를 들면, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자를 들 수 있다.

- [0267] 본 명세서 중, 「알킬기」로는, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸 등의 「C₁₋₆ 알킬기」를 들 수 있다.
- [0268] 본 명세서 중, 「시클로알킬기」로는, 예를 들면, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[3.2.1]옥틸, 아다만틸 등의 「C₃₋₁₀ 시클로알킬기」를 들 수 있다.
- [0269] 본 명세서 중, 「알콕시기」로는, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등의 「C₁₋₆ 알콕시기」를 들 수 있다.
- [0270] 본 명세서 중, 「알킬렌기」로는, 예를 들면, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(C₂H₅)-, -CH(C₃H₇)-, -CH(CH(CH₃)₂)-, -(CH(CH₃))₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-CH₂- 등의 「C₁₋₆ 알킬렌기」를 들 수 있다.
- [0271] 본 명세서 중, 「알케닐렌기」로는, 예를 들면, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH=CH-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH- 등의 「C₂₋₆ 알케닐렌기」를 들 수 있다.
- [0272] 본 명세서 중, 「알키닐렌기」로는, 예를 들면, -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C(CH₃)₂-C≡C-, -C≡C-C(CH₃)₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -CH₂-CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C≡C- 등의 「C₂₋₆ 알키닐렌기」를 들 수 있다.
- [0273] 본 명세서 중, 「시클로알킬렌기」로는, 예를 들면, 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌, 시클로헵틸렌, 시클로옥틸렌 등의 「C₃₋₁₀ 시클로알킬렌기」를 들 수 있다.
- [0274] 본 명세서 중, 「알콕시카르보닐기」로는, 예를 들면, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐, 헥실옥시카르보닐 등의 「C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기」를 들 수 있다.
- [0275] 본 명세서 중, 「시클로알칸환」으로는, 예를 들면, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로옥탄 등의 「C₃₋₁₀ 시클로알칸환」을 들 수 있다.
- [0276] 본 명세서 중, 「방향족 탄화수소환」으로는, 예를 들면, 벤젠, 나프탈렌, 안트라센 등의 「C₆₋₁₄ 방향족 탄화수소환」을 들 수 있다.
- [0277] 본 명세서 중, 「방향족 탄화수소기」로는, 예를 들면, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트릴, 2-안트릴, 9-안트릴 등의 C₆₋₁₄ 아릴기를 들 수 있다.
- [0278] 본 명세서 중, 「2가의 방향족 탄화수소기」로는, 예를 들면, 페닐렌, 나프틸렌, 안트릴렌 등의 C₆₋₁₄ 아릴렌기를 들 수 있다.
- [0279] 본 명세서 중, 「산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 지방족 복소환」으로는, 예를 들면, 환 구성 원자로서 탄소 원자 이외에 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 함유하는 3 내지 14 원(바람직하게는 4 내지 10원)의 지방족 복소환을 들 수 있다. 해당 「지방족 복소환」의 적합한 예로는, 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘, 테트라히드로이소티아졸, 테트라히드로옥사졸, 테트라히드로이소옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 테트라히드로피리딘, 디히드로피리딘, 디히드로티오피란, 테트라히드로피리미딘, 테트라히드로피리다진, 디히드로피란, 테트라히드로피란, 테트라히드로티오피란, 모르폴린, 티오모르폴린, 아제판, 디아제판, 아제핀, 아조칸, 디아조칸, 옥세판 등의 3 내지 8원 단환식(單環式) 지방족 복소환;

- [0280] 디히드로벤조푸란, 디히드로벤조이미다졸, 디히드로벤즈옥사졸, 디히드로벤조티아졸, 디히드로벤조이소티아졸, 디히드로나프토[2,3-b]티오펜, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 4H-퀴놀리진, 인돌린, 이소인돌린, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘, 테트라히드로벤조아제핀, 테트라히드로퀴녹살린, 테트라히드로페난트리딘, 헥사히드로페노티아진, 헥사히드로페녹사진, 테트라히드로프탈라진, 테트라히드로나프티리딘, 테트라히드로퀴나졸린, 테트라히드로신놀린, 테트라히드로카르바졸, 테트라히드로-β-카르볼린, 테트라히드로아크리딘, 테트라히드로페나진, 테트라히드로티옥산텐, 옥타히드로이소퀴놀린 등의 9 내지 14원 축합 다환식(바람직하게는 2 또는 3 환식) 지방족 복소환을 들 수 있다.
- [0281] 본 명세서 중, 「질소 원자를 1개 포함하는 지방족 복소환」으로는, 예를 들면, 상기 「산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 지방족 복소환」 중, 질소 원자를 1개 포함하는 지방족 복소환을 들 수 있다.
- [0282] 본 명세서 중, 「2개의 지방족 복소환기」로는, 예를 들면, 상기 「지방족 복소환」으로부터 유도되는 2개의 지방족 복소환기를 들 수 있다.
- [0283] 본 명세서 중, 「질소 원자를 하나 함유하는 2개의 지방족 복소환기」로는, 예를 들면, 상기 「지방족 복소환」 중 질소 원자를 하나 함유하는 지방족 복소환으로부터 유도되는 2개의 지방족 복소환기를 들 수 있다.
- [0284] 본 명세서 중, 「산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 방향족 복소환」으로는, 예를 들면, 환 구성 원자로서 탄소 원자 이외에 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 함유하는 5 내지 14원(바람직하게는 5 내지 10원)의 방향족 복소환을 들 수 있다. 해당 「방향족 복소환」의 적합한 예로는, 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 트리아졸, 테트라졸, 트리아진 등의 5 내지 6원 단환식 방향족 복소환;
- [0285] 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤조이미다졸, 벤즈옥사졸, 벤조이소옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤조트리아졸, 이미다조피리딘, 티에노피리딘, 푸로피리딘, 피롤로피리딘, 피라졸로피리딘, 옥사졸로피리딘, 티아졸로피리딘, 이미다조피라진, 이미다조피리미딘, 티에노피리미딘, 푸로피리미딘, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 옥사졸로피리미딘, 티아졸로피리미딘, 피라졸로트리아진, 나프토[2,3-b]티오펜, 페녹사티인, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 퓨린, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 카르바졸, β-카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페나진, 페노티아진, 페녹사진 등의 8 내지 14원 축합 다환식(바람직하게는 2 또는 3 환식) 방향족 복소환을 들 수 있다.
- [0286] 본 명세서 중, 「산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 5~6원의 방향족 복소환기」로는, 예를 들면, 환 구성 원자로서 탄소 원자 이외에 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 함유하는 5~6원의 방향족 복소환기를 들 수 있다.
- [0287] 해당 「방향족 복소환기」의 적합한 예로는, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피리딜, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 등의 5 내지 6원 단환식 방향족 복소환기를 들 수 있다.
- [0288] 본 명세서 중, 「일부 수소화되어 있어도 되는 2개의 방향족 복소환기」로는, 예를 들면, 상기 「지방족 복소환」 및 상기 「방향족 복소환」으로부터 유도되는 2개의 환기(環基)를 들 수 있다.
- [0289] 본 명세서 중, 「일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2개의 방향족 복소환기」로는, 예를 들면, 상기 「지방족 복소환」 및 상기 「방향족 복소환」 중 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 환으로부터 유도되는 2개의 환기를 들 수 있다.
- [0290] 「일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2개의 방향족 복소환기」 중, 「일부 수소화된, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2개의 방향족 복소환기」의 적합한 예로는, 테트라히드로이소퀴놀린디일(특히, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2,6-디일)을 들 수 있다.
- [0291] 본 명세서에 있어서, 「치환된」 경우의 치환기의 수는, 특별히 명시되어 있는 경우를 제외하고, 1 또는 2 이상이며, 치환기의 종류는 동일해도 달라도 된다.

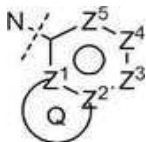
[0292] 다음으로 상기 일반식 (I)에 있어서의 바람직한 실시형태에 대해 설명한다.

[0293] A는, 바람직하게는, 방향족 탄화수소환(예, 벤젠환), 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 5~6원의 방향족 복소환 및 시클로알칸환(예, 시클로부탄환)으로부터 선택되는 환이고, 보다 바람직하게는, 벤젠환; 피리딘환; 그리고 시클로알칸환(예, 시클로부탄환)으로부터 선택되는 환이며, 더욱 바람직하게는, 벤젠환이다.

[0294] Q는, 바람직하게는, 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 5~6원의 방향족 복소환(예, 피롤환)이다.

[0295] 부분 구조:

[0296] [화학식 18]



[0297]

[0298] 은, 바람직하게는, 하기 식:

[0299] [화학식 19]



[0300]

[0301] 이다. 즉, Z^1 은 바람직하게는 C이고, Z^2 는 바람직하게는 C이며, Z^3 는 바람직하게는 $=CR^{Z3}-$ 이고, Z^4 는 바람직하게는 $=CR^{Z4}-$ 이며, Z^5 는 바람직하게는 $=CR^{Z5}-$ 이고, Q는 바람직하게는 피롤환이다.

[0302] R^{Z3} 은, 바람직하게는, 수소 원자; 할로젠 원자(예, 염소 원자, 브롬 원자); 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자(예, 불소 원자), 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸, 에틸); 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기(예, 시클로프로필); 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기(예, 메톡시); 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기;로부터 선택되는 기이고, 보다 바람직하게는, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기이며, 더욱 바람직하게는, 1~3개의 할로젠 원자 또는 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 또는 알콕시기이고, 특히 바람직하게는 알킬기이며, 더욱더 특히 바람직하게는 메틸기 또는 에틸기이다.

[0303] R^{Z4} 및 R^{Z5} 는, 바람직하게는, 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸); 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 기이고, 보다 바람직하게는, 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이며, 더욱 바람직하게는 모두 수소 원자이다.

[0304] R^a 는, 바람직하게는, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고, 보다 바람직하게는, 수소 원자; 또는 알킬기이며, 더욱 바람직하게는, 수소 원자이다.

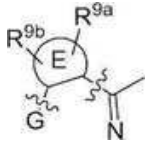
[0305] $R^{a'}$ 는, 바람직하게는, 수소 원자; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸)이고, 보다 바람직하게는, 수소 원자; 또는 알킬기이며, 더욱 바람직하게는, 수소

원자이다.

[0306] $R^{a''}$ 는, 바람직하게는, 수소 원자; 할로젠 원자(예, 염소 원자); 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸); 또는 시아노기이고, 보다 바람직하게는, 수소 원자; 할로젠 원자; 알킬기; 또는 시아노기이며, 더욱 바람직하게는, 시아노기이다.

[0307] 부분 구조:

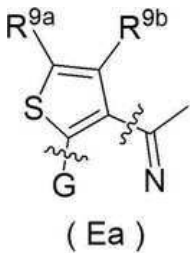
[0308] [화학식 20]



[0309]

[0310] 은, 바람직하게는, 하기 식 (Ea) 또는 (Ec):

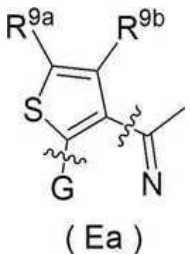
[0311] [화학식 21]



[0312]

[0313] 이고, 보다 바람직하게는,

[0314] [화학식 22]



[0315]

[0316] 이다.

[0317] R^{9a} 및 R^{9b} 는, 예를 들면, 서로 독립하여 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸); 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기(예, 메톡시)이고, 바람직하게는, 서로 독립하여 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸);로부터 선택되는 기이며, 보다 바람직하게는, 서로 독립하여 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고, 더욱 바람직하게는, 서로 독립하여 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이며, 특히 바람직하게는 무치환의 알킬기이고, 더욱더 특히 바람직하게는, 메틸기이다.

[0318] L은, 바람직하게는, 2가의 방향족 탄화수소기(예, 페닐렌); 2가의 지방족 복소환기(예, 피롤리딘디일); 일부 수소화되어 있어도 되는 2가의 방향족 복소환기(예, 티오펜디일, 피리딘디일, 테트라히드로피리딘디일, 피라진디일, 벤조푸란디일, 벤즈옥사진디일, 벤조티오펜디일, 테트라히드로퀴놀린디일); 알킬렌기; 시클로알킬렌기; 알케닐렌기; 그리고, 알키닐렌기(예, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$);로부터 선택되는 기이고, 해당 기는, 할로젠 원자(예, 불소 원자, 염소 원자); 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자(예, 불소 원자), 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸); 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기(예, 메톡시);로부터 선택되

는 치환기로 치환되어 있어도 되고, 보다 바람직하게는, 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; a) 할로젠 원자, b) 히드록시기, c) 시아노기, d) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 e) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는, 질소 원자를 하나 함유하는 2가의 지방족 복소환기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이며, 해당 방향족 복소환기는 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기 및 옥소기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되고, 더욱 바람직하게는, 알킬렌기; 할로젠 원자, 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 질소 원자를 하나 함유하는 2가의 지방족 복소환기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이며, 해당 방향족 복소환기는 옥소기로 치환되어 있어도 되고, 특히 바람직하게는, 할로젠 원자, 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 방향족 탄화수소기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이며, 더욱 특히 바람직하게는, 1~2개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 및 질소 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기로부터 선택되는 기이며, 특히 바람직하게는, 1~2개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 페닐렌; 피리딘디일; 및 피라진디일로부터 선택되는 기이고, 더욱더 특히 바람직하게는, 1~2개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 페닐렌; 및 피라진디일로부터 선택되는 기이다.

[0319] 다른 양태에서는, L은, 바람직하게는, 2가의 방향족 탄화수소기(예, 페닐렌)이고, 해당 기는, 할로젠 원자(예, 불소 원자, 염소 원자); 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자(예, 불소 원자), 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸); 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기(예, 메톡시);로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되며, 보다 바람직하게는, a) 할로젠 원자, b) 히드록시기, c) 시아노기, d) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 e) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기이고, 특히 바람직하게는, 할로젠 원자, 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기이며, 더욱더 특히 바람직하게는, 1~2개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기이고, 특히 바람직하게는, 1~2개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 페닐렌이다.

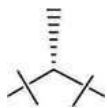
[0320] 또 다른 양태에서는, L은, 바람직하게는, 일부 수소화되어 있어도 되는 2가의 방향족 복소환기(예, 티오펜디일, 피리딘디일, 테트라히드로피리딘디일, 피라진디일, 벤조푸란디일, 벤즈옥사진디일, 벤조티오펜디일, 테트라히드로퀴놀린디일); 알킬렌기; 시클로알킬렌기; 알케닐렌기; 그리고, 알킬렌기(예, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$)이고, 해당 기는, 할로젠 원자(예, 불소 원자, 염소 원자); 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자(예, 불소 원자), 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸); 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기(예, 메톡시);로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되며, 보다 바람직하게는, 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기이고, 해당 기는 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기 및 옥소기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되며, 더욱 바람직하게는, 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이고, 해당 방향족 복소환기는 옥소기로 치환되어 있어도 되며, 특히 바람직하게는, 할로젠 원자, 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기이고, 더욱더 특히 바람직하게는, 질소 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기로부터 선택되는 기이며, 특히 바람직하게는, 피리딘디일; 및 피라진디일로부터 선택되는 기이고, 더욱더 특히 바람직하게는, 피라진디일이다.

[0321] T는, 바람직하게는, 단결합, $-CO-$, $-CO-NR^{7c}-$, $-NR^{7c}-CO-$, 또는 $-O-$ 를 나타내거나, 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 옥소기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환

기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기(예, $-\text{CH}_2-$)이고, 보다 바람직하게는, 단결합; $-\text{CO}-$; $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$; $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$; 또는 $-\text{O}-$ 이며, 특히 바람직하게는 $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 이다.

[0322] M은, 바람직하게는, 단결합이거나, $-\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{NR}^{7a}-$; $-\text{CO}-$; $-\text{SO}-$; $-\text{SO}_2-$; $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$; $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$; $-\text{SO}_2-\text{NR}^{7c}-$; $-\text{NR}^{7c}-\text{SO}_2-$; $-\text{NR}^{7a}-\text{CO}-\text{NR}^{7b}-$; $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$; $-\text{O}-\text{R}^{7r}-$; $-\text{R}^{7r}-\text{O}-$; $-\text{S}-\text{R}^{7r}-$; $-\text{R}^{7r}-\text{S}-$; $-\text{NR}^{7a}-\text{R}^{7r}-$; $-\text{R}^{7r}-\text{NR}^{7a}-$; $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-\text{R}^{7r}-$; $-\text{R}^{7r}-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기(예, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$); 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기(예, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$); 그리고 a) 할로젠 원자, b) 히드록시기, c) 시아노기, d) 옥소기, e) 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 f) 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 지방족 복소환기(예, 피페리딘디일);로부터 선택되는 기이고, 보다 바람직하게는, 단결합이거나, $-\text{R}^{7r}-\text{O}-$; $-\text{R}^{7r}-\text{NR}^{7a}-$; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 그리고, 2가의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이며, 더욱 바람직하게는, 단결합이거나, $-\text{R}^{7r}-\text{O}-$; $-\text{R}^{7r}-\text{NR}^{7a}-$; 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 알킬렌기; 그리고, 2가의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이고, 특히 바람직하게는, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기이며, 특히 바람직하게는, $-\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 이고, 특히 더 바람직하게는, $-\text{CH}_2-$, 또는

[0323] [화학식 23]



[0324]
[0325] 이다.

[0326] 단, $-\text{L}-\text{T}-\text{M}-$ 은, 전부 또는 일부의 구조로서, $-\text{O}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{NR}^{7a}-\text{NR}^{7a}-$, $-\text{O}-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{NR}^{7a}-$, $-\text{NR}^{7a}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{NR}^{7a}-$ 및 $-\text{NR}^{7a}-\text{S}-$ 로부터 선택되는 기를 나타내는 경우는 없다.

[0327] $-\text{L}-\text{T}-\text{M}-$ 은,

[0328] 바람직하게는,

[0329] L이 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 방향족 탄화수소기; 그리고 질소 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기로부터 선택되는 기이고,

[0330] T가, $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 이며, R^{7c} 가 수소 원자이며,

[0331] M이, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 이고,

[0332] 보다 바람직하게는,

[0333] L이 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐렌기; 피리딘디일; 그리고 피라진디일기로부터 선택되는 기이며,

[0334] T가, $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 이고, R^{7c} 가 수소 원자이며,

[0335] M이, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 이고,

[0336] 더욱 바람직하게는,

[0337] L이 1~2개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 페닐렌기; 그리고 피라진디일기이며,

[0338] T가, $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 이고, R^{7c} 가 수소 원자이며,

[0339] M이, $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 이고,

[0340] 특히 바람직하게는,

[0341] L이 1~2개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 페닐렌기; 그리고 피라진디일기이며,

[0342] T가, $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 이고, R^{7c} 가 수소 원자이며,

[0343] M이, $-\text{CH}_2-$, 또는,

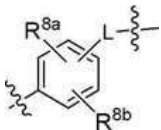
[0344] [화학식 24]



[0345] 이다.
[0346]

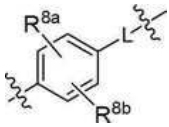
[0347] 부분 구조:

[0348] [화학식 25]



[0349] 는, 바람직하게는,
[0350]

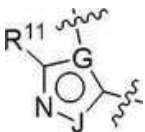
[0351] [화학식 26]



[0352] 이다.
[0353]

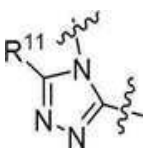
[0354] 부분 구조:

[0355] [화학식 27]



[0356] 은, 바람직하게는,
[0357]

[0358] [화학식 28]



[0359] 이다. 즉, G는 바람직하게는 N이고, J는 바람직하게는 N이다.
[0360]

[0361] R^5 는 바람직하게는 수소 원자이다.

[0362] R^{6a} 및 R^{6b} 는, 바람직하게는, 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자(예, 불소 원자); 히드록시기; 시아노기;

및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸);로부터 선택되는 기이고, 보다 바람직하게는, 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며, 더욱 바람직하게는, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 알킬기;로부터 선택되는 기이다.

[0363] R^{7a} 및 R^{7b} 는, 바람직하게는, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸, 에틸)이고, 보다 바람직하게는, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이다.

[0364] R^{7c} 는, 바람직하게는 수소 원자이다.

[0365] R^{7d} 는, 바람직하게는, 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸)이고, 보다 바람직하게는, 알킬기이다.

[0366] R^{7r} 은, 바람직하게는, 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기(예, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$)이고, 보다 바람직하게는 알킬렌기이다.

[0367] R^{8a} 및 R^{8b} 는, 바람직하게는, 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 및 시아노기;로부터 선택되는 기이고, 보다 바람직하게는, 모두 수소 원자이다.

[0368] R^{10a} 및 R^{10b} 는, 바람직하게는, 서로 독립하여, 수소 원자; $-\text{N}(R^{7c})-\text{CO}-OR^{7d}$; 및 알킬기(예, 메틸);로부터 선택되는 치환기를 나타내고, 당해 알킬기는, 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기(예, 메톡시카르보닐, *t*-부톡시카르보닐); $-\text{CO}-\text{N}(R^{7a})(R^{7b})$; 그리고 히드록시카르보닐기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되며, 보다 바람직하게는, R^{10a} 가 수소 원자; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기, $-\text{NH}-\text{CO}-OR^{7d}$, $-\text{CO}-\text{N}(R^{7a})(R^{7b})$, 알콕시카르보닐기, 및 히드록시카르보닐기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고, 또한 R^{10b} 가 수소 원자이며, 더욱 바람직하게는, R^{10a} 가 수소 원자; 그리고 $-\text{NH}-\text{CO}-OR^{7d}$, $-\text{CO}-\text{N}(R^{7a})(R^{7b})$, 시아노기, 알콕시카르보닐기, 및 히드록시카르보닐기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고, 또한 R^{10b} 가 수소 원자이며, 특히 바람직하게는, R^{10a} 가 1개의 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고, 또한 R^{10b} 가 수소 원자이며, 더욱더 특히 바람직하게는, R^{10a} 가 *tert*-부톡시카르보닐기 및 메톡시카르보닐기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 메틸기이며, 가장 바람직하게는 메톡시카르보닐기로 치환된 메틸기이다.

[0369] R^{11} 은, 바람직하게는, 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기(예, 메틸)이고, 보다 바람직하게는, 알킬기이며, 특히 바람직하게는 메틸기이다.

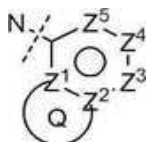
[0370] 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 적합한 예로는, 이하의 화합물을 들 수 있다.

[0371] [화합물 I-A]

[0372] A가, 방향족 탄화수소환, 산소, 유황 및 질소로부터 선택되는 원자를 1~3개 포함하는 5~6원의 방향족 복소환 및 시클로알칸환으로부터 선택되는 환이고,

[0373] 부분 구조:

[0374] [화학식 29]



[0375]

[0376] 가, 하기 식:

[0377] [화학식 30]



[0378]

[0379] 을 표시하며,

[0380] R^a 가, 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;를 나타내고,

[0381] $R^{a'}$ 가, 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; 또는 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 를 나타내며,

[0382] $R^{a''}$ 가, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; 또는 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 를 나타내고,

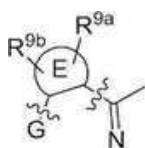
[0383] R^{Z3} 가,

[0384] 수소 원자; 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기;로부터 선택되는 기를 나타내며,

[0385] R^{Z4} 및 R^{Z5} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 기를 나타내고,

[0386] 부분 구조:

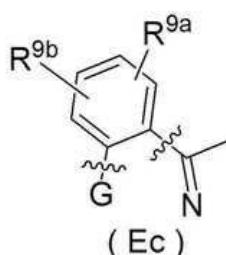
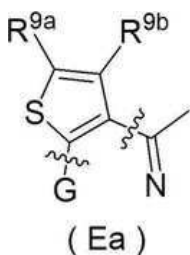
[0387] [화학식 31]



[0388]

[0389] 이, 하기 식 (Ea) 또는 (Ec):

[0390] [화학식 32]

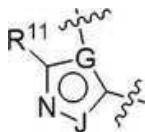


[0391]

[0392] 를 표시하며,

[0393] 부분 구조:

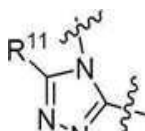
[0394] [화학식 33]



[0395]

[0396] 이,

[0397] [화학식 34]

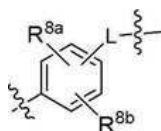


[0398]

[0399] 를 표시하고,

[0400] 부분 구조:

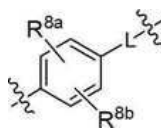
[0401] [화학식 35]



[0402]

[0403] 가,

[0404] [화학식 36]



[0405]

[0406] 을 표시하며,

[0407] L이, 2가의 방향족 탄화수소기; 2가의 지방족 복소환기; 일부 수소화되어 있어도 되는 2가의 방향족 복소환기; 알킬렌기; 시클로알킬렌기; 알케닐렌기; 그리고, 알킬닐렌기;로부터 선택되는 기이고,

[0408] 해당 기는, 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되며,

[0409] T가, 단결합, $-CO-$, $-CO-NR^{7c}-$, $-NR^{7c}-CO-$, 또는 $-O-$ 를 나타내거나,

[0410] 할로젠 원자; 히드록시기; 시아노기; 옥소기; 히드록시카르보닐기; 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기이고,

[0411] M이, 단결합이거나,

[0412] $-O-$; $-S-$; $-NR^{7a}-$; $-CO-$; $-SO-$; $-SO_2-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; $-SO_2-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-SO_2-$; $-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-$; $-(OCH_2CH_2)_m-$; $-O-R^{7r}-$; $-R^{7r}-O-$; $-S-R^{7r}-$; $-R^{7r}-S-$; $-NR^{7a}-R^{7r}-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; $-CO-NR^{7c}-R^{7r}-$; $-R^{7r}-CO-NR^{7c}-$; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 할

로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 그리고 a) 할로겐 원자, b) 히드록시기, c) 시아노기, d) 옥소기, e) 할로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 f) 할로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,

[0413] R^5 가 수소 원자이고,

[0414] R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로겐 원자; 히드록시기; 시아노기; 및 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,

[0415] R^{7c} 가 수소 원자이고,

[0416] R^{8a} 및 R^{8b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로겐 원자; 히드록시기; 및 시아노기;로부터 선택되는 기이며,

[0417] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 할로겐 원자; 시아노기; 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고,

[0418] R^{10a} 및 R^{10b} 는 서로 독립하여, 수소 원자; $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$; 및 알킬기;로부터 선택되는 치환기를 나타내며,

[0419] 당해 알킬기는,

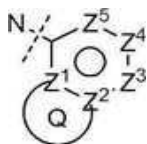
[0420] 할로겐 원자; 히드록시기; 시아노기; 할로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 할로겐 원자, 히드록시기, 알콕시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기; $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$; 그리고 히드록시카르보닐기;로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는, 화합물 (I).

[0421] [화합물 I-B]

[0422] A가, 벤젠환; 피리딘환; 그리고 시클로알칸환으로부터 선택되는 환이고,

[0423] 부분 구조:

[0424] [화학식 37]



[0425]

이, 하기 식:

[0427] [화학식 38]



[0428]

을 표시하며,

[0430] R^a 가, 수소 원자; 또는 할로겐 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내고,

[0431] $R^{a'}$ 가, 수소 원자; 또는 할로겐 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,

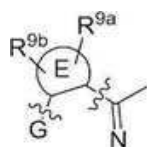
[0432] $R^{a''}$ 가, 수소 원자; 할로겐 원자; 할로겐 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 또는 시아노기를 나타내고,

[0433] R^{Z3} 가, 수소 원자; 할로겐 원자; 시아노기; 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 또는 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기;를 나타내며,

[0434] R^{Z4} 및 R^{Z5} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;를 나타내고,

[0435] 부분 구조:

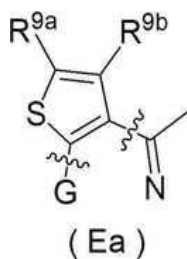
[0436] [화학식 39]



[0437]

[0438] 가, 하기 식 (Ea):

[0439] [화학식 40]

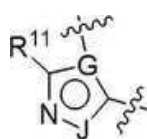


[0440]

[0441] 을 표시하며,

[0442] 부분 구조:

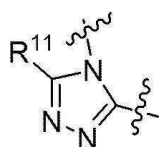
[0443] [화학식 41]



[0444]

[0445] 이,

[0446] [화학식 42]

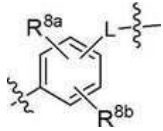


[0447]

[0448] 를 표시하고,

[0449] 부분 구조:

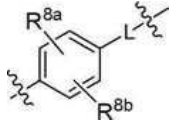
[0450] [화학식 43]



[0451]

[0452] 이,

[0453] [화학식 44]



[0454]

[0455] 를 표시하며,

[0456] L이, 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐기; a) 할로젠 원자, b) 히드록시기, c) 시아노기, d) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 e) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는, 질소 원자를 하나 함유하는 2가의 지방족 복소환기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이고,

[0457] 해당 방향족 복소환기는 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기 및 옥소기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되며,

[0458] T가, 단결합; $-CO-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; 또는 $-O-$;를 나타내고,

[0459] M이, 단결합이거나,

[0460] $-R^{7r}-O-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐렌기; 그리고, 2가의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,

[0461] R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고,

[0462] R^{7a} 및 R^{7b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,

[0463] R^{7c} 가 수소 원자를 나타내고,

[0464] R^{7d} 가 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,

[0465] R^{7r} 이 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기를 나타내고,

[0466] R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이며,

[0467] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

[0468] R^{10a} 가 수소 원자; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기, $-NH-CO-OR^{7d}$, $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$, 알콕시카르보닐기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,

[0469] R^{10b} 가 수소 원자이고,

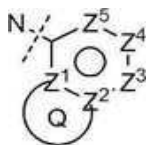
[0470] R^{11} 이 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 (I).

[0471] [화합물 I-C]

[0472] A가, 벤젠환; 피리딘환; 그리고 시클로알칸환으로부터 선택되는 환이고,

[0473] 부분 구조:

[0474] [화학식 45]



[0475]

[0476] 가, 하기 식:

[0477] [화학식 46]



[0478]

[0479] 을 표시하며,

[0480] R^a 가, 수소 원자; 또는 알킬기를 나타내고,

[0481] $R^{a'}$ 가, 수소 원자; 또는 알킬기를 나타내며,

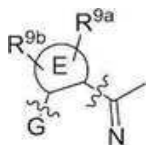
[0482] $R^{a''}$ 가, 수소 원자; 할로겐 원자; 알킬기; 또는 시아노기를 나타내고,

[0483] R^{23} 가, 수소 원자; 할로겐 원자; 시아노기; 할로겐 원자 또는 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 시클로알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내며,

[0484] R^{24} 및 R^{25} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 알킬기;를 나타내고,

[0485] 부분 구조:

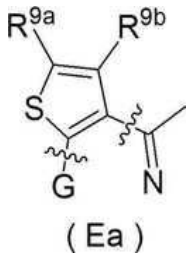
[0486] [화학식 47]



[0487]

[0488] 이, 하기 식 (Ea):

[0489] [화학식 48]



[0490]

을 표시하며,

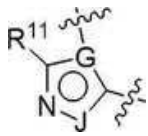
[0491]

부분 구조:

[0492]

[화학식 49]

[0493]



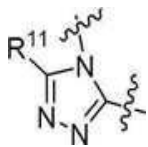
[0494]

가,

[0495]

[화학식 50]

[0496]



[0497]

을 표시하고,

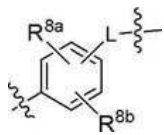
[0498]

부분 구조:

[0499]

[화학식 51]

[0500]



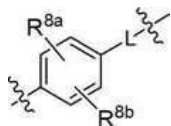
[0501]

이,

[0502]

[화학식 52]

[0503]



[0504]

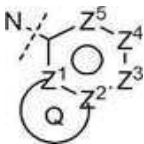
를 표시하며,

[0505]

L이, 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐기; a) 할로젠 원자, b) 히드록시기, c) 시아노기, d) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 e) 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는, 질소 원자를 하나 함유하는 2가의 지방족 복소환기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이고,

해당 방향족 복소환기는 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기 및 옥소기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되며,

[0507]

- [0508] T가, 단결합; $-CO-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; 또는 $-O-$;를 나타내고,
- [0509] M이, 단결합이거나,
- [0510] $-R^{7r}-O-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐렌기; 그리고, 2개의 지방족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,
- [0511] R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고,
- [0512] R^{7a} 및 R^{7b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,
- [0513] R^{7c} 가 수소 원자를 나타내고,
- [0514] R^{7d} 가 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,
- [0515] R^{7r} 이 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기를 나타내고,
- [0516] R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이며,
- [0517] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,
- [0518] R^{10a} 가 수소 원자; 그리고 할로젠 원자, 히드록시기, 시아노기, $-NH-CO-OR^{7d}$, $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$, 알콕시카르보닐기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,
- [0519] R^{10b} 가 수소 원자이고,
- [0520] R^{11} 이 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 (I).
- [0521] [화합물 I-D]
- [0522] A가, 벤젠환이고,
- [0523] 부분 구조:
- [0524] [화학식 53]
- [0525] 
- [0526] 이, 하기 식:
- [0527] [화학식 54]
- [0528] 
- [0529] 를 표시하며,

[0530] R^a 가, 수소 원자를 나타내고,

[0531] $R^{a'}$ 가, 수소 원자; 또는 알킬기를 나타내며,

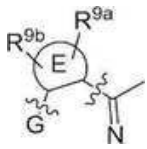
[0532] $R^{a''}$ 가, 수소 원자; 할로젠 원자; 알킬기; 또는 시아노기를 나타내고,

[0533] R^{Z3} 가, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자 또는 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 시클로알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내며,

[0534] R^{Z4} 및 R^{Z5} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 또는 알킬기;를 나타내고,

[0535] 부분 구조:

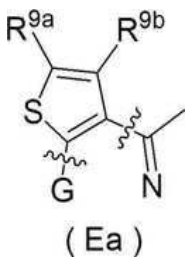
[0536] [화학식 55]



[0537]

[0538] 가, 하기 식 (Ea):

[0539] [화학식 56]

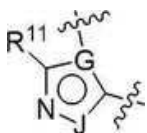


[0540]

[0541] 을 표시하며,

[0542] 부분 구조:

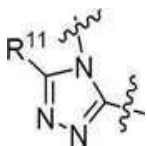
[0543] [화학식 57]



[0544]

[0545] 이,

[0546] [화학식 58]

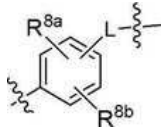


[0547]

[0548] 을 표시하고,

[0549] 부분 구조:

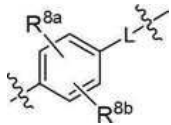
[0550] [화학식 59]



[0551]

[0552] 가,

[0553] [화학식 60]



[0554]

[0555] 을 표시하며,

[0556] L이, 할로젠 원자, 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이고,

[0557] T가, 단결합; -CO-; -CO-NR^{7c}-; -NR^{7c}-CO-; 또는 -O-;를 나타내며,

[0558] M이, 히드록시기 및 시아노기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기이고,

[0559] R^{6a} 및 R^{6b}가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이며,

[0560] R^{7a} 및 R^{7b}가, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내고,

[0561] R^{7c}가 수소 원자를 나타내며,

[0562] R^{7d}가 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내고,

[0563] R^{7r}이 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기를 나타내며,

[0564] R^{8a} 및 R^{8b}가 모두 수소 원자이고,

[0565] R^{9a} 및 R^{9b}가, 서로 독립하여 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이며,

[0566] R^{10a}가, 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

[0567] R^{10b}가 수소 원자이며,

[0568] R¹¹이 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 (I).

[0569] [화합물 I-E]

[0570] A가, 벤젠환이고,

[0571] 부분 구조:

[0572] [화학식 61]



[0573]

[0574] 이, 하기 식:

[0575] [화학식 62]



[0576]

[0577] 를 표시하며,

[0578] R^a 가, 수소 원자를 나타내고,

[0579] $R^{a'}$ 가, 수소 원자를 나타내며,

[0580] $R^{a''}$ 가, 시아노기를 나타내고,

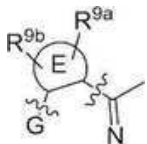
[0581] R^{Z3} 가, 1~3개의 할로젠 원자 또는 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내며,

[0582] R^{Z4} 가 수소 원자를 나타내고,

[0583] R^{Z5} 가 수소 원자를 나타내며,

[0584] 부분 구조:

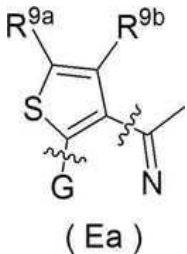
[0585] [화학식 63]



[0586]

[0587] 이, 하기 식 (Ea):

[0588] [화학식 64]

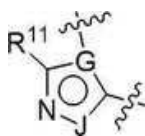


[0589]

[0590] 를 표시하고,

[0591] 부분 구조:

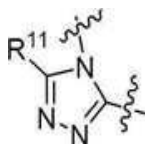
[0592] [화학식 65]



[0593]

[0594] 가,

[0595] [화학식 66]

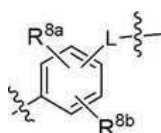


[0596]

[0597] 을 표시하며,

[0598] 부분 구조:

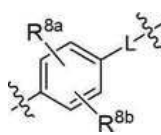
[0599] [화학식 67]



[0600]

[0601] 이,

[0602] [화학식 68]



[0603]

[0604] 을 표시하고,

[0605] L이, 할로젠 원자, 1~3개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 그리고 일부 수소화되어 있어도 되는, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이며,

[0606] T가, 단결합; -CO-; -CO-NR^{7c}-; -NR^{7c}-CO-; 또는 -O-;를 나타내고,

[0607] M이, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기이며,

[0608] R^{6a} 및 R^{6b}가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고,

[0609] R^{7a} 및 R^{7b}가, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,

[0610] R^{7c}가 수소 원자를 나타내고,

[0611] R^{7d}가 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,

[0612] R^{7r}이 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기를 나타내고,

[0613] R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이며,

[0614] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

[0615] R^{10a} 가, 1개의 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이며,

[0616] R^{10b} 가 수소 원자이고,

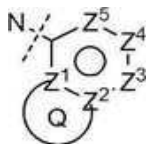
[0617] R^{11} 이 할로겐 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 (I).

[0618] [화합물 I-F]

[0619] A가, 벤젠환이고,

[0620] 부분 구조:

[0621] [화학식 69]



[0622]

[0623] 가, 하기 식:

[0624] [화학식 70]



[0625]

[0626] 을 표시하며,

[0627] $R^{a'}$ 가, 수소 원자를 나타내고,

[0628] $R^{a''}$ 가, 시아노기를 나타내며,

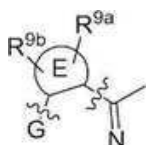
[0629] R^{Z3} 가, 알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내고,

[0630] R^{Z4} 가 수소 원자를 나타내며,

[0631] R^{Z5} 가 수소 원자를 나타내고,

[0632] 부분 구조:

[0633] [화학식 71]



[0634]

[0635] 이, 하기 식 (Ea):

[0636] [화학식 72]



(Ea)

[0637]

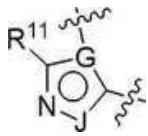
를 표시하며,

[0638]

부분 구조:

[0639]

[0640] [화학식 73]

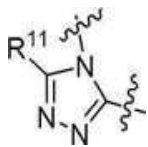


[0641]

이,

[0642]

[0643] [화학식 74]



[0644]

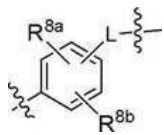
를 표시하고,

[0645]

부분 구조:

[0646]

[0647] [화학식 75]

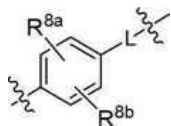


[0648]

가,

[0649]

[0650] [화학식 76]



[0651]

을 표시하며,

[0652]

L이 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기; 및 질소 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기;로부터 선택되는 기이고,

[0653]

T가, $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 이며, R^{7c} 가 수소 원자이고,

[0654]

M이, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 이며,

[0655]

R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이고,

[0656]

R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 알킬기이며,

[0657]

[0658] R^{10a} 가 1개의 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

[0659] R^{10b} 가 수소 원자이며,

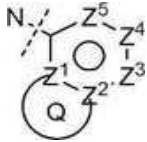
[0660] R^{11} 이 알킬기인, 화합물 (I).

[0661] [화합물 I-G]

[0662] A가, 벤젠환이고,

[0663] 부분 구조:

[0664] [화학식 77]



[0665]

[0666] 이, 하기 식:

[0667] [화학식 78]



[0668]

[0669] 을 표시하며,

[0670] $R^{a'}$ 가, 수소 원자를 나타내고,

[0671] $R^{a''}$ 가, 시아노기를 나타내며,

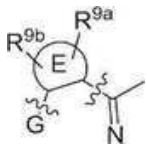
[0672] R^{Z3} 가, 알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내고,

[0673] R^{Z4} 가 수소 원자를 나타내며,

[0674] R^{Z5} 가 수소 원자를 나타내고,

[0675] 부분 구조:

[0676] [화학식 79]



[0677]

[0678] 가, 하기 식 (Ea):

[0679] [화학식 80]



(Ea)

[0680]

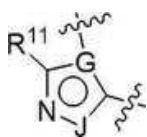
을 표시하며,

[0681]

부분 구조:

[0682]

[화학식 81]

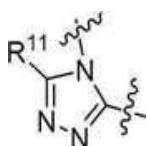


[0684]

이,

[0685]

[화학식 82]



[0687]

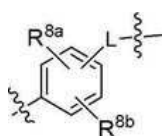
를 표시하고,

[0688]

부분 구조:

[0689]

[화학식 83]

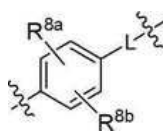


[0691]

이,

[0692]

[화학식 84]



[0694]

를 표시하며,

[0695]

L이 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐렌기; 피리딘디일기; 및 피라진디일기;로부터 선택되는 기이고,

[0696]

T가, -CO-NR^{7c}-이며, R^{7c}가 수소 원자이고,

[0697]

M이, -CH₂-, -(CH₂)₂-, 또는 -CH(CH₃)-이며,

[0698]

R^{8a} 및 R^{8b}가 모두 수소 원자이고,

[0699]

R^{9a} 및 R^{9b}가, 서로 독립하여 알킬기이며,

[0700]

[0701] R^{10a} 가 1개의 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

[0702] R^{10b} 가 수소 원자이며,

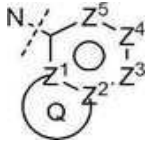
[0703] R^{11} 이 알킬기인, 화합물 (I).

[0704] [화합물 I-H]

[0705] A가, 벤젠환이고,

[0706] 부분 구조:

[0707] [화학식 85]



[0708]

[0709] 가, 하기 식:

[0710] [화학식 86]



[0711]

[0712] 을 표시하며,

[0713] $R^{a'}$ 가, 수소 원자를 나타내고,

[0714] $R^{a''}$ 가, 시아노기를 나타내며,

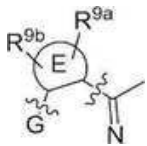
[0715] R^{Z3} 가, 알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내고,

[0716] R^{Z4} 가 수소 원자를 나타내며,

[0717] R^{Z5} 가 수소 원자를 나타내고,

[0718] 부분 구조:

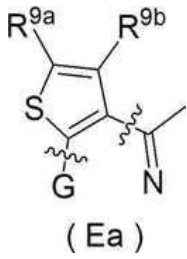
[0719] [화학식 87]



[0720]

[0721] 이, 하기 식 (Ea):

[0722] [화학식 88]

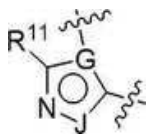


[0723]

[0724] 을 표시하며,

[0725] 부분 구조:

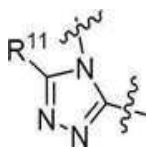
[0726] [화학식 89]



[0727]

[0728] 가,

[0729] [화학식 90]

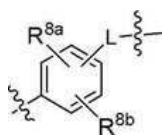


[0730]

[0731] 을 표시하고,

[0732] 부분 구조:

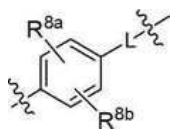
[0733] [화학식 91]



[0734]

[0735] 이,

[0736] [화학식 92]



[0737]

[0738] 를 표시하며,

[0739] L이 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐렌기; 및 피라진디일 기;로부터 선택되는 기이고,

[0740] T가, $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 이며, R^{7c} 가 수소 원자이고,

[0741] M이, $-\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 이며,

[0742] R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이고,

[0743] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 알킬기이며,

[0744] R^{10a} 가 1개의 알콕시카르보닐기로 치환된 알킬기이고,

[0745] R^{10b} 가 수소 원자이며,

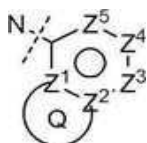
[0746] R^{11} 이 알킬기인, 화합물 (I).

[0747] [화합물 I-I]

[0748] A가, 벤젠환이고,

[0749] 부분 구조:

[0750] [화학식 93]



[0751]

[0752] 이, 하기 식:

[0753] [화학식 94]



[0754]

[0755] 를 표시하며,

[0756] R^a 가, 수소 원자를 나타내고,

[0757] $R^{a'}$ 가, 수소 원자를 나타내며,

[0758] $R^{a''}$ 가, 시아노기를 나타내고,

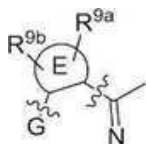
[0759] R^{Z3} 가, 1~3개의 할로젠 원자 또는 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내며,

[0760] R^{Z4} 가 수소 원자를 나타내고,

[0761] R^{Z5} 가 수소 원자를 나타내며,

[0762] 부분 구조:

[0763] [화학식 95]



[0764]

[0765] 가, 하기 식 (Ea):

[0766] [화학식 96]

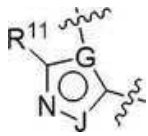


[0767] (Ea)

[0768] 을 표시하고,

[0769] 부분 구조:

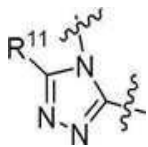
[0770] [화학식 97]



[0771]

[0772] 이,

[0773] [화학식 98]

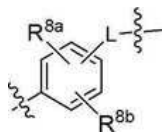


[0774]

[0775] 을 표시하며,

[0776] 부분 구조:

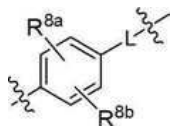
[0777] [화학식 99]



[0778]

[0779] 가,

[0780] [화학식 100]



[0781]

[0782] 을 표시하고,

[0783] L 이, 할로젠 원자, 1~3개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 그리고 알콕시기로부터 선택되는 1~2개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2가의 방향족 탄화수소기이며,

[0784] T 가, 단결합; $-CO-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; 또는 $-O-$ 를 나타내고,

[0785] M 이, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기이며,

[0786] R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고,

[0787] R^{7a} 및 R^{7b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,

[0788] R^{7c} 가 수소 원자를 나타내고,

[0789] R^{7d} 가 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,

[0790] R^{7r} 이 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기를 나타내고,

[0791] R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이며,

[0792] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,

[0793] R^{10a} 가, 1개의 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이며,

[0794] R^{10b} 가 수소 원자이고,

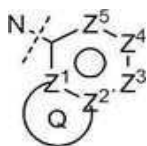
[0795] R^{11} 이 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 (I).

[0796] [화합물 I-J]

[0797] A가, 벤젠환이고,

[0798] 부분 구조:

[0799] [화학식 101]



[0800]

[0801] 이, 하기 식:

[0802] [화학식 102]



[0803]

[0804] 를 표시하며,

[0805] R^a 가, 수소 원자를 나타내고,

[0806] $R^{a'}$ 가, 수소 원자를 나타내며,

[0807] $R^{a''}$ 가, 시아노기를 나타내고,

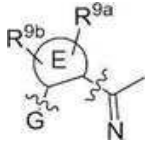
[0808] R^{Z3} 가, 1~3개의 할로젠 원자 또는 히드록시기로 치환되어 있어도 되는 알킬기; 또는 알콕시기;를 나타내며,

[0809] R^{Z4} 가 수소 원자를 나타내고,

[0810] R^{Z5} 가 수소 원자를 나타내며,

[0811] 부분 구조:

[0812] [화학식 103]



[0813]

[0814] 이, 하기 식 (Ea):

[0815] [화학식 104]

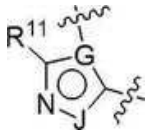


[0816] (Ea)

[0817] 를 표시하고,

[0818] 부분 구조:

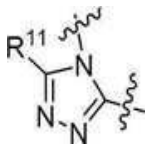
[0819] [화학식 105]



[0820]

[0821] 가,

[0822] [화학식 106]

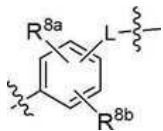


[0823]

[0824] 을 표시하며,

[0825] 부분 구조:

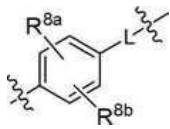
[0826] [화학식 107]



[0827]

[0828] 이,

[0829] [화학식 108]

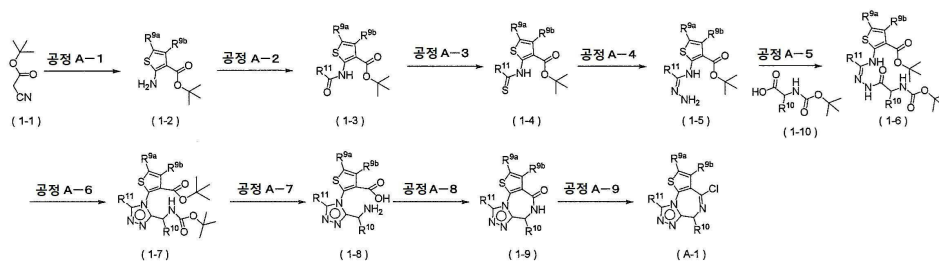


[0830]

- [0831] 을 표시하고,
- [0832] L이, 질소 원자를 1~2개 함유하는 2가의 방향족 복소환기이며,
- [0833] T가, 단결합; $-CO-$; $-CO-NR^{7c}-$; $-NR^{7c}-CO-$; 또는 $-O-$;를 나타내고,
- [0834] M이, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기이며,
- [0835] R^{6a} 및 R^{6b} 가 서로 독립하여, 수소 원자; 할로젠 원자; 시아노기; 및 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기;로부터 선택되는 기이고,
- [0836] R^{7a} 및 R^{7b} 가, 서로 독립하여 수소 원자; 또는 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,
- [0837] R^{7c} 가 수소 원자를 나타내고,
- [0838] R^{7d} 가 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기를 나타내며,
- [0839] R^{7r} 이 할로젠 원자, 히드록시기, 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기를 나타내고,
- [0840] R^{8a} 및 R^{8b} 가 모두 수소 원자이며,
- [0841] R^{9a} 및 R^{9b} 가, 서로 독립하여 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고,
- [0842] R^{10a} 가, 1개의 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이며,
- [0843] R^{10b} 가 수소 원자이고,
- [0844] R^{11} 이 할로젠 원자, 히드록시기 및 시아노기로부터 선택되는 1~3개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 (I).
- [0845] 식 (I)로 표시되는 화합물의 구체예로는, 예를 들면, 후술의 실시예 1~126의 화합물을 들 수 있고, 바람직하게는, 실시예 1, 11, 15, 26, 43, 45, 46, 47, 50, 53, 63, 64, 65, 69, 70, 71, 74, 85, 92, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 118, 127 및 148의 화합물이며, 보다 바람직하게는, 실시예 1, 11, 26, 43, 47, 53, 63, 64, 65, 69, 71, 74, 92, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109 및 110의 화합물이고, 더욱 바람직하게는 실시예 1, 47, 74 및 106의 화합물이다.
- [0846] 본 발명에 있어서, 「의약적으로 허용되는 염」이란, 의약으로서 허용되는 염이면, 특별히 제한은 없고, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 알칼리 금속과의 염, 알칼리 토류 금속과의 염, 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염을 들 수 있다. 또한, 함수염(含水鹽)인 수화물 및 함유매염(含溶媒鹽)인 용매화물도 본 발명에 있어서의 의약적으로 허용되는 염에 포함된다.
- [0847] 「의약적으로 허용된다」란, 본 명세서에 있어서, 일반적으로 안전하고 또한 무해하며, 생물학적으로 바람직하지 않은 것이어도 그 외의 점에서 바람직한 것이면 되고, 인간의 의약으로서의 사용뿐만 아니라 수의학에서의 사용에도 유용한 것을 포함하는 의약 조성물을 조제할 때에 유용한 것을 의미한다.
- [0848] 본 발명의 화합물은, 이하의 방법 A~F에 의해 제조할 수 있다. 이들의 방법이나 공정은 서로 조합해도 되지만, 그 제조 방법은 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0849] 이하, R^{10} 은 R^{10a} 또는 R^{10b} 를 나타내며, R^{10a} 또는 R^{10b} 중 하나가 수소 원자인 경우를 예로서 기재하지만, R^{10a} , R^{10b} 가 모두 치환되어 있어도 되는 알킬인 경우라도, 이하의 방법에 준한다. (R^{10a} , R^{10b} 는 상기와 동의(同義)이다.)
- [0850] (방법 A)

[0851] (1) 여기에서 서술하는 제조 방법은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중 환 E가 상술의 일반식 (Ea)로 표시되고, G가 질소 원자, 또한 J가 질소 원자인 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (A-1)을 제조하는 데 적합하다.

[0852] [화학식 109]



[0853] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다.)

[0854] 공정 A-1

[0855] 화합물 (1-2)는, 공지의 방법(예를 들면, J.Med.Chem.1973, 16, 214-219)에 준하여 화합물 (1-1)로부터 유도할 수 있다.

[0856] 공정 A-2

[0857] 화합물 (1-3)은 화합물 (1-2)를 아실화합으로써 얻어진다. 반응은 염기를 이용하여, 적절한 용매 중, 통상 -20℃ 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 아실화제로는, 트리플루오로 초산(酢酸) 무수물, 무수 초산, 무수 프로판산, 아세틸 클로리드 등을 들 수 있다. 염기로는, 예를 들면 트리에틸아민, 피리딘 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 톨루엔, 1,4-디옥산 등을 들 수 있다.

[0858] 공정 A-3

[0859] 화합물 (1-4)는, 화합물 (1-3)을 티오아미드화합함으로써 얻어진다. 티오아미드화 반응은, 황화제를 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 황화제로는, 예를 들면 라웨슨 시약이나 오황화 이인 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 1,2-디클로로에탄, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 등을 들 수 있다.

[0860] 공정 A-4

[0861] 화합물 (1-5)는, 화합물 (1-4)와 히드라진과의 반응에 의해 얻어진다. 히드라진과의 반응은, 히드라진 일수화물을 이용하고, 적절한 용매 중에서, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 용매로는, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있다.

[0862] 공정 A-5

[0863] 화합물 (1-6)은, R¹⁰의 치환기를 갖는 카르복시산체 (1-10)을, 할로겐화제를 이용하여 산 할라이드로 변환한 후, 화합물 (1-5)와 반응시킴으로써 얻어진다. 반응은 염기를 이용하고, 적절한 용매 중에서, 통상 0℃ 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 할로겐화제로는, 예를 들면 염화 티오닐, 옥살릴 클로리드, 페닐포스포닐 디클로리드 등을 들 수 있다. 염기로는 트리에틸아민, 피리딘 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 피리딘, 톨루엔 등을 들 수 있다.

[0864] 공정 A-6

[0865] 화합물 (1-7)은, 화합물 (1-6)의 고리화 반응에 의해 얻어진다. 적절한 용매 중, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 용매로는, 예를 들면 2-프로판올, 1-부탄올, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있다.

[0866] 공정 A-7

[0867] 화합물 (1-8)은, 화합물 (1-7)의 탈보호 반응에 의해 얻어진다. 반응은 산을 이용하고, 적절한 용매 중, 통상

실은 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 산으로는, 예를 들면 염산, 트리플루오로 초산 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 초산 에틸, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 클로로포름 등을 들 수 있다.

[0869] 공정 A-8

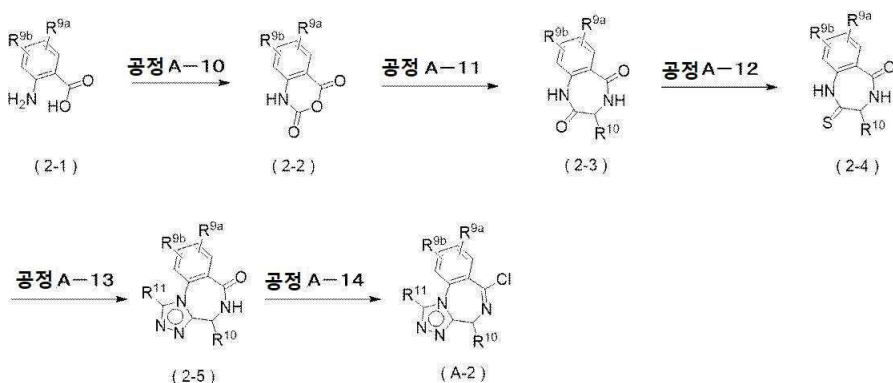
[0870] 화합물 (1-9)는, 화합물 (1-8)의 고리화 반응에 의해 얻어진다. 반응은 축합제를 이용하고, 적당한 염기의 존재하, 적당한 용매 중, 0℃~용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 축합제로는, 예를 들면, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(WSC·HCl), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시도헥사플루오로포스페이트(HATU), 4-(4,6-디메톡시[1.3.5]트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로리드 하이드레이트(DMT-MM), 2-클로로-1-메틸피리딘 요오디드 등을 들 수 있다. 용매로는, 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있다. 또, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)을 첨가함으로써 반응이 촉진되는 경우가 있다. 염기로는, 예를 들면 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘 등을 들 수 있다.

[0871] 공정 A-9

[0872] 화합물 (A-1)은, 화합물 (1-9)의 할로겐화에 의해 얻어진다. 반응은, 할로겐화제를 이용하고, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 할로겐화제로는, 예를 들면 염화 포스포릴 등을 들 수 있다.

[0873] (2) 여기에서 서술하는 제조 방법은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중 환 E가 상술의 일반식 (Ec)로 표시되고, G가 질소 원자, 또한 J가 질소 원자인 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (A-2)를 제조하는 데 적합하다.

[0874] [화학식 110]



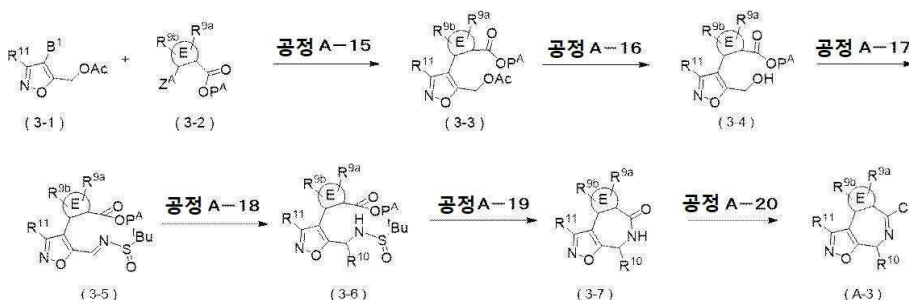
[0875]

[0876] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다.)

[0877] 화합물 (A-2)는, 공지의 방법(예를 들면, J. Med. Chem. 2016, 59, 1426)에 준하여 화합물 (2-1)로부터 유도할 수 있다.

[0878] (3) 여기에서 서술하는 제조 방법은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중 G가 탄소 원자 또한 J가 산소 원자인 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (A-3)를 제조하는 데 적합하다.

[0879] [화학식 111]



[0880]

[0881] (식 중, B¹은 보론산 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 보론산 에스테르, Z^A는 할로젠 원자, P^A는 보호기를 나타내고, 다른 각 기호는 상기와 동의이다.)

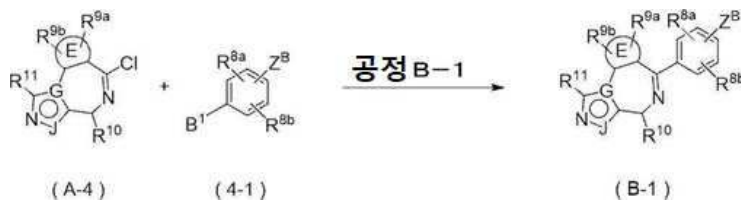
[0882] 식 중의 B¹의 치환기를 갖고 있어도 되는 보론산 에스테르란, 피나콜라토보론, 네오헨틸글리콜라토보론 등을 나타내고, Z^A의 할로젠 원자란, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자를 나타낸다. 식 중의 P^A의 보호기란 카르복실기를 보호하는 것이고, 화합물 (3-7)이 얻어지는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면 알킬(구체적으로는 메틸, 에틸) 등을 들 수 있다.

[0883] 화합물 (A-3)은, 공지의 방법(예를 들면, W02012/075383)에 준하여 화합물 (3-1)로부터 유도할 수 있다.

[0884] (방법 B)

[0885] (1) 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-1)은 다음 방법으로 합성할 수 있다.

[0886] [화학식 112]



[0887]

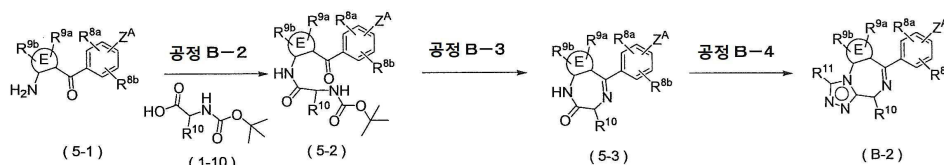
[0888] (식 중, Z^B는 염소 원자 또는 수산기를 나타내고, 다른 기호는 상기와 동의이다.)

[0889] 공정 B-1

[0890] 화합물 (B-1)은, 화합물 (A-4)와 보론산 유도체 (4-1)과의 커플링 반응에 의해 얻어진다. 반응은 팔라듐 촉매, 포스핀 리간드 및 염기의 존재하, 적당한 용매 중, 0℃~가열하, 특히 실온 내지 용매의 비점(沸點)에서 적합하게 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 팔라듐 촉매로는, 예를 들면 초산 팔라듐(II), 염화 팔라듐(II), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 또는 그 클로로포름 부가물 등을 들 수 있다. 포스핀 리간드로는, 트리페닐포스핀, 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐, 2-(디시클로헥실포스피노)-3,6-디메톡시-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐, 2-(디시클로헥실포스피노)-2,6-다이소프로폭시-1,1'-비페닐, 2-(디-t-부틸포스피노)-2'-4'-6'-트라이소프로필비페닐, 2-(디시클로헥실포스피노)-2'-6'-디메톡시비페닐, 2-(디시클로헥실포스피노)-2-(N,N-디메틸아미노)비페닐, 트리-오르토-톨릴포스핀, 2-(디시클로헥실포스피노)비페닐, 2-(디-t-부틸포스피노)비페닐, 2-(디-t-부틸포스피노)-1,1'-비나프틸, 트리-t-부틸포스핀, 트리-t-부틸포스포늄테트라플루오로보레이트 등을 들 수 있다. 팔라듐 촉매와 포스핀 리간드가 착체를 형성한 시약을 이용해도 되고, 예를 들면 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로리드, 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 디클로로비스(트라이시클로헥실포스핀)팔라듐(II), 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II), [(2-디시클로헥실포스피노-3,6-디메톡시-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)팔라듐(II) 메탄술포네이트, (2-디시클로헥실포스피노-2,6-다이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트, [(2-디-t-부틸포스피노-3,6-디메톡시-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)팔라듐(II) 메탄술포네이트, [1,3-비스(2,6-디-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)디클로로팔라듐(II) 등을 들 수 있다. 염기로는, t-부톡시 나트륨, 초산 칼륨, 인산 삼칼륨, 탄산 세슘, 탄산 칼륨, 탄산수소 나트륨, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디시클로헥실에틸아민, 불화 칼륨, 불화 세슘 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산 등의 에테르계 용매, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등의 알코올계 용매, N,N-디메틸포름아미드, 또는 이들 유기용매와 물과의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0891] (2) 여기에서 서술하는 제조 방법은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중 G가 질소 원자 또한 J가 질소 원자인 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-2)를 제조하는 데 적합하다.

[0892] [화학식 113]



[0893]

[0894] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다.)

[0895] 공정 B-2

[0896] 화합물 (5-2)는, R¹⁰의 치환기를 갖는 카르복시산체 (1-10)을 할로겐화제로 산 할라이드로 변환한 후, 화합물 (5-1)과 반응시킴으로써 얻어진다. 반응은 염기를 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 -20℃ 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 할로겐화제로는, 예를 들면 염화 티오닐, 옥살릴 클로리드, 페닐포스포닐 디클로리드 등을 들 수 있다. 염기로는, 예를 들면 트리에틸아민, 피리딘 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 피리딘, 톨루엔 등을 들 수 있다.

[0897] 공정 B-3

[0898] 화합물 (5-3)은, 화합물 (5-2)의 탈보호 반응 및 고리화 반응에 의해 얻어진다. 탈보호 반응은 산을 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 0℃ 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 산으로는, 예를 들면 트리플루오로 초산, 염산 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있다. 또한 본 반응은 산만으로 행할 수도 있다. 고리화 반응은 산을 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 산으로는, 예를 들면 트리플루오로 초산, 초산 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 1-부탄올, 2-프로판올 등을 들 수 있다.

[0899] 공정 B-4

[0900] 화합물 (B-2)는, 화합물 (5-3)으로부터 이하의 2가지 방법에 의해 얻을 수 있다.

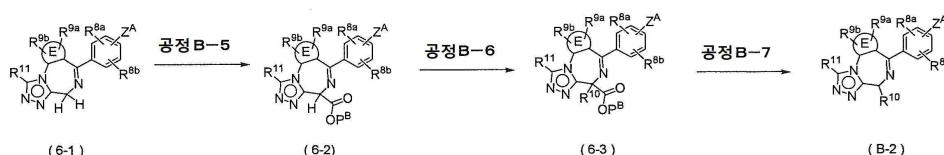
[0901] 첫번째는 히드라진 부가, 아실화와 고리화 반응에 의해 얻을 수 있다. 히드라진과의 반응은, 염기와 히드라진을 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 0℃ 내지 실온에서 진행한다. 염기로는, 예를 들면 수소화 나트륨, t-부톡시나트륨, t-부톡시칼륨 등을 들 수 있다. 아실화 반응은, 아실화제를 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 아실화제로는, 예를 들면 트리플루오로 초산 무수물, 무수 초산, 무수 프로판산 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, N,N-디메틸포름아미드, 디클로로메탄 등을 들 수 있다. 히드라진과 산 클로리드나 산무수물을 이용하는 대신에 아실히드라지드를 이용하여 상기 반응을 행할 수도 있다. 아실히드라지드로는, 예를 들면 아세틸히드라진 등을 들 수 있다. 고리화 반응은, 산을 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 산으로는, 예를 들면 초산, 트리플루오로 초산 등을 들 수 있다. 용매로는, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 1-부탄올, 2-프로판올 등을 들 수 있다. 또한 본 반응은, 히드라진의 부가 후에 대응하는 오르토 에스테르체를 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 오르토 에스테르체로는, 예를 들면 1,1,1-트리에톡시에탄, 1,1,1-트리메톡시펜탄 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 톨루엔, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있다.

[0902] 두번째는 아미드기를 티오아미드기로 한 후, 히드라진 부가, 아실화와 고리화 반응에 의해 얻을 수 있다. 티오아미드화 반응은, 황화제를 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 황화제로는, 예를 들면 라웨슨 시약이나 오황화 이인 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 1,2-디클로로에탄, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 등을 들 수 있다. 히드라진 부가 반응은, 히드라진을 이용하고, 적절한 용매 중에서, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상

1시간 내지 24시간이다. 용매로는, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있다. 아실화 반응은, 아실화제를 이용하고, 적절한 용매 중에서 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 아실화제로는, 트리플루오로 초산 무수물, 무수 초산, 무수 프로판산 등을 들 수 있다. 히드라진과 산 클로리드나 산무수물을 이용하는 대신에, 아실히드라지드를 이용하여 상기 반응을 행할 수도 있다. 아실히드라지드로는, 예를 들면 아세틸히드라진 등을 들 수 있다. 용매로는, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있다. 고리화 반응은, 산을 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 산으로는, 예를 들면 초산, 트리플루오로 초산 등을 들 수 있다. 용매로는, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 1-부탄올, 2-프로판올 등을 들 수 있다. 또한 본 반응은, 히드라진의 부가 후에 대응하는 오르토 에스테르체를 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 오르토 에스테르체로는, 예를 들면 1,1,1-트리에톡시에탄, 1,1,1-트리메톡시에탄 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 톨루엔, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있다.

[0903] (3) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중 G가 질소 원자 또한 J가 질소 원자인 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-2)는 다음 방법으로도 합성할 수 있다.

[0904] [화학식 114]



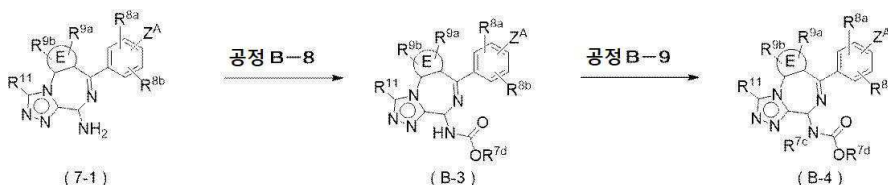
[0905] (식 중, P^B는 보호기를 나타내고, 다른 기호는 상기와 동의이다)

[0907] 식 중의 P^B는 카르복실기를 보호하는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면 알킬(구체적으로는 메틸, 에틸, t-부틸 등), 아랄킬(벤질 등) 등을 들 수 있다.

[0908] 화합물 (B-2)는, 공지의 방법(예를 들면, W01993/007129, W01998/011111에 기재되어 있는 방법)에 준하여 화합물 (6-1)로부터 합성할 수도 있다.

[0909] (4) 여기에서 서술하는 제조 방법은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중 R¹⁰이 -N(R^{7c})-CO-OR^{7d}인 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-3), 화합물 (B-4)를 제조하는 데 적합하다. (R^{7c} 및 R^{7d}는 상기와 동의이다.)

[0910] [화학식 115]



[0912] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다.)

[0913] 공정 B-8

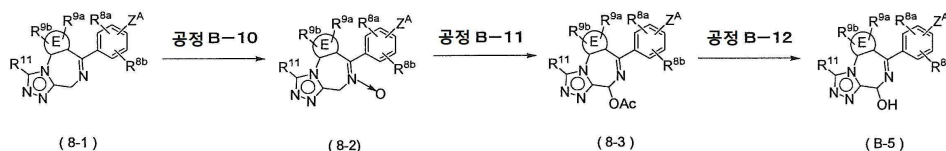
[0914] 화합물 (B-3)은, 공지의 방법(예를 들면 일본공개공보: 특개평7-17941)에 준하여 합성된 화합물 (7-1)로부터, 대응하는 산 할라이드(CI-CO-OR^{7d}) 또는 산무수물(R^{7d}O-CO-O-CO-OR^{7d})과 반응시킴으로써 얻어진다. 반응은 염기를 이용하고, 적당한 용매 중, 통상 -20℃ 내지 용매의 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상, 30분~24시간이다. 염기로는, 예를 들면 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, N-메틸피롤리돈, 피리딘, 톨루엔 등을 들 수 있다. 또한, 본 반응에서는 이용하는 염기를 용매로서 사용할 수도 있다.

[0915] 공정 B-9

[0916] 화합물 (B-4)는, 화합물 (B-3)을 알킬화함으로써 얻어진다. 알킬화 반응은 염기와 할로젠화 알킬 등의 알킬화제를 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 0℃ 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 10분 내지 24시간이다. 염기로는, 수소화 나트륨, 수산화 칼륨, 탄산 칼륨 등의 무기 염기, 칼륨 t-부톡시드 등의 알콕시드 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디메틸 술폰시드 등을 들 수 있다.

[0917] (5) 여기에서 서술하는 제조 방법은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중 R^{10} 이 수산기인 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-5)를 제조하는 데 적합하다.

[0918] [화학식 116]



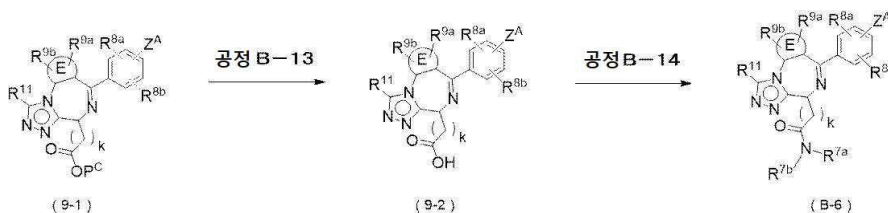
[0919]

[0920] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다.)

[0921] 화합물 (B-5)는, 공지의 방법(예를 들면, US4959361)에 준하여 화합물 (8-1)로부터 유도할 수 있다.

[0922] (6) 여기에서 서술하는 제조 방법은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중 R^{10} 이 $-(CH_2)_k-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 인 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-6)을 제조하는 데 적합하다.

[0923] [화학식 117]



[0924]

[0925] (식 중, P^C 는 수소 원자 또는 보호기를 나타내고, k는 1~6의 정수 중 어느 것을 나타낸다. 각 기호는 상기와 동의이다.)

[0926] 식 중의 P^C 의 보호기로는 카르복실기를 보호하는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면 알킬(구체적으로는 메틸, 에틸, t-부틸 등), 아랄킬(벤질 등) 등을 들 수 있다.

[0927] 공정 B-13

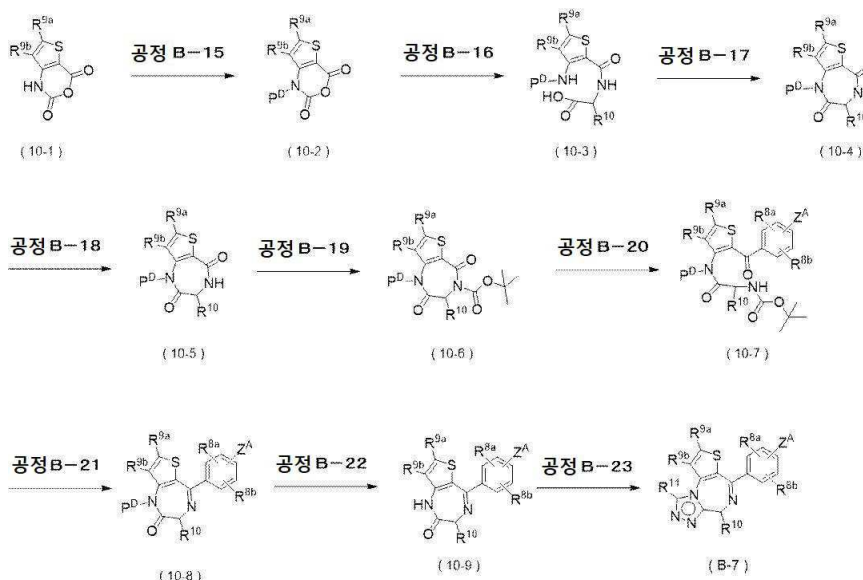
[0928] 화합물 (9-2)는, 화합물 (9-1)의 보호기 P^C 를 제거함으로써 얻어진다. P^C 가 수소 원자인 경우는, 이 공정을 생략할 수 있다. 탈보호의 조건으로는, P^C 의 탈보호에 이용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, P^C 가 메틸, 에틸이면 알코올계 용매와 물과의 혼합 용매 중에서 수산화 나트륨 등의 무기 염기를 이용한 방법, t-부틸이면, 염산이나 트리플루오로 초산 등의 산을 이용한 방법 등을 들 수 있다. 또한, P^C 가 벤질 또는 치환 벤질, 벤질옥시메틸 등이면, 접촉 수소 첨가 반응을 이용한 방법을 들 수 있다.

[0929] 공정 B-14

[0930] 화합물 (B-6)은, 화합물 (9-2)와 대응하는 R^{7a} , R^{7b} 를 갖는 아민을 축합시킴으로써 얻어진다. 반응은 축합제를 이용하고, 적당한 염기의 존재하, 적당한 용매 중, 0℃~용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간 그리고 사용하는 축합제, 용매, 반응 촉진제 및 염기는, 공정 A-8과 마찬가지로이다.

[0931] (7) 여기에서 서술하는 제조 방법은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중 환 E가 상술의 일반식 (Eb)로 표시되고, G가 질소 원자 또한 J가 질소 원자인 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-7)을 제조하는 데 적합하다.

[0932] [화학식 118]



[0933]

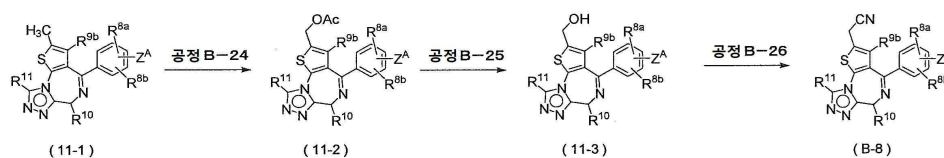
[0934] (식 중, P^D는 보호기를 나타내고, 각 기호는 상기와 동의이다.)

[0935] 식 중의 P^D는 아미드기를 보호하고, 화합물 (10-9)가 얻어지는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면 4-메톡시벤질기, 2,4-디메톡시벤질기 등을 들 수 있다.

[0936] 화합물 (B-7)은, SYNLETT, 2008, 15, 2360-2364와 J. Org. Chem. 2009, 74, 4975-4981에 기재한 방법에 준하여, 화합물 (10-1)로부터 합성할 수 있다.

[0937] (8) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, 환 E가 상술한 일반식 (Ea)로 표시되고, G가 질소 원자 또한 J가 질소 원자, R^{9a}가 시아노메틸을 나타내는 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-8)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[0938] [화학식 119]



[0939]

[0940] (식 중의 기호는 상기와 동의이다)

[0941] 공정 B-24

[0942] 화합물 (11-2)는, 화합물 (11-1)을 초산 마그네슘 이수화물, 초산, 무수 초산과 농황산의 혼합물을 실온에서 적당한 시간, 반응시킴으로써 얻어진다.

[0943] 공정 B-25

[0944] 화합물 (11-3)은, 화합물 (11-2)와 염기와의 반응으로 얻어진다. 반응은, 적절한 용매 중, 통상 0℃~실온에서 진행한다. 반응 시간은 사용하는 원료나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 염기로는, 예를 들면 수산화 나트륨 수용액, 수산화 칼륨 수용액 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 등을 들 수 있다.

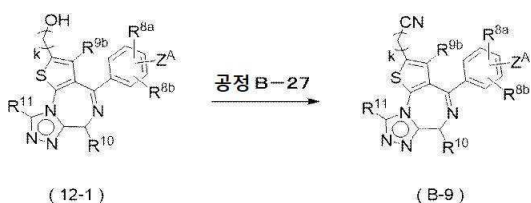
[0945] 공정 B-26

[0946] 화합물 (B-8)은, 화합물 (11-3)의 수산기를 이탈기로 변환한 후, 시아노기에 치환(시아노화)함으로써 얻어진다. 이탈기로의 변환은, 보호화제와 염기를 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 0℃~실온에서 진행한다. 보호화제로는, 예를 들면 p-톨루엔술포닐 클로리드, 메실 클로리드(mesyl chloride) 등을 들 수 있다. 반응 시간은 사용

하는 원료나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 염기로는, 예를 들면 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있다. 시아노화 반응은, 시아노화제를 이용함으로써, 적절한 용매 중, 통상 0℃~용매의 환류 온도에 서 진행한다. 반응 시간은 사용하는 원료나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 시아노화제로는, 예를 들면 시안화 나트륨, 트리메틸실릴 시아나이드 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 디메틸 술폭시드, 아세트니트릴, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있다. 또한 트리메틸실릴 시아나이드일 때는, 테트라부틸암모늄 플루오리드를 이용한다.

[0947] (9) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, 환 E가 상술의 일반식 (Ea)로 표시되고, G가 질소 원자 또한 J가 질소 원자, R^{9a}가 시아노기로 치환된 탄소수 1~6의 알킬을 나타내는 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-9)는, 예를 들면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[0948] [화학식 120]



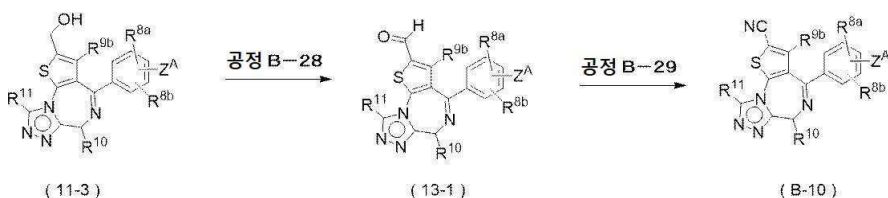
[0949] (식 중, k는 1~6의 정수 중 어느 것을 나타낸다. 그 외의 기호는 상기와 동의이다.)

[0951] 공정 B-27

[0952] 화합물 (B-9)는, 화합물 (12-1)을 시아노화함으로써 얻어진다. 반응 조건으로는, 상술의 공정 B-26과 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

[0953] (10) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, 환 E가 상술의 일반식 (Ea)로 표시되고, G가 질소 원자 또한 J가 질소 원자, R^{9a}가 시아노기를 나타내는 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-10)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[0954] [화학식 121]



[0955] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다)

[0957] 공정 B-28

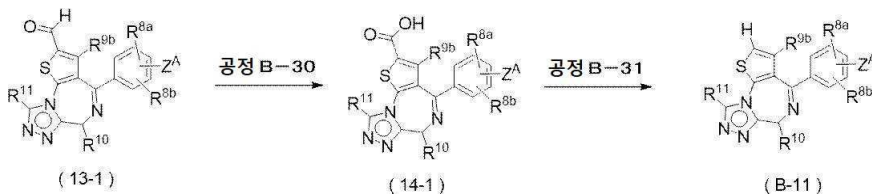
[0958] 화합물 (13-1)은, 화합물 (11-3)을 산화함으로써 얻어진다. 반응 조건으로는, 예를 들면, 화합물 (11-3), 이산화 망간 및 디클로로메탄의 혼합물을 적당한 시간, 실온에서 반응시키는 조건을 들 수 있다.

[0959] 공정 B-29

[0960] 화합물 (B-10)은, 화합물 (13-1)을 시아노화함으로써 얻어진다. 반응 조건으로는, 예를 들면 히드록실아민 염산염과 디메틸 술폭시드의 혼합물을 적당한 시간, 가열하에서 반응시키는 조건을 들 수 있다.

[0961] (11) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, 환 E가 상술의 일반식 (Ea)로 표시되고, G가 질소 원자 또한 J가 질소 원자, R^{9a}가 수소 원자를 나타내는 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (B-11)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[0962] [화학식 122]



[0963]

[0964] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다)

[0965] 공정 B-30

[0966] 화합물 (14-1)은, 화합물 (13-1)을 산화함으로써 얻어진다. 반응은 산화제를 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 0℃ 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 산화제로는, 예를 들면 과산화수소, t-부틸 히드로퍼옥사이드, 아염소산 나트륨, 과망간산 칼륨 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 메탄올, 아세토니트릴, 물 등을 들 수 있다. 반응은, 예를 들면 아세토니트릴과 인산 이수소 나트륨 수용액의 혼합액 중, 0℃~실온에서 35% 과산화수소수, 아염소산 나트륨 수용액을 첨가함으로써 진행한다.

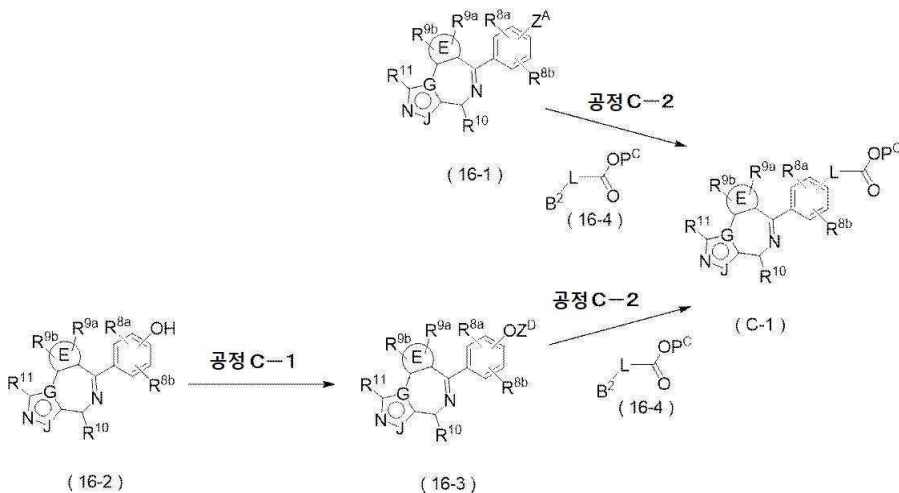
[0967] 공정 B-31

[0968] 화합물 (B-11)은, 화합물 (14-1)을 탈탄산함으로써 얻어진다. 반응 조건으로는, 예를 들면 구리 존재 퀴놀린 중, 150℃에서 반응시키는 조건을 들 수 있다.

[0969] (방법 C)

[0970] (1) 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (C-1)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로 제조할 수 있다.

[0971] [화학식 123]



[0972]

[0973] (식 중, Z^A 는 할로젠 원자를 나타내고, Z^D 는 수산기의 활성화기를 나타내며, B^2 는 수소 원자, 아민, 올레핀, 아세틸렌, 티올, 알코올, 보론산 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 보론산 에스테르를 나타낸다. 다른 기호는 상기와 동의이다.)

[0974] 식 중 Z^A 의 할로젠 원자란, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자를 나타내고, Z^D 로 나타내어지는 수산기의 활성화기로는, 트리플루오로메탄술포닐이나 톨루엔술포닐 등의 술포닐기를 들 수 있다. 식 중 B^2 의 치환기를 갖고 있어도 되는 보론산 에스테르란, 피나콜라토보론, 네오펜틸글리콜라토보론 등을 나타낸다.

[0975] 공정 C-1

[0976] 화합물 (16-2)의 수산기를 활성화기 OZ^D 로 변환하는 공정이다. 반응은 염기의 존재하, 적당한 용매 중, -50~50℃ 정도, 특히 0℃ 내지 실온에서 적합하게 진행한다. 활성화 시약으로는 트리플루오로메탄술포산 무수물이

나 1-(트리플루오로메탄술포닐)이미다졸, 염화 톨루엔술포닐과 같은 활성화된 술포산 유도체가 이용된다. 또 술포산과 촉합제를 합쳐서 사용하는 것에 의해서도 본 반응을 행할 수 있다. 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, 루티딘 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 피리딘, 톨루엔 등을 들 수 있다.

[0977] 공정 C-2

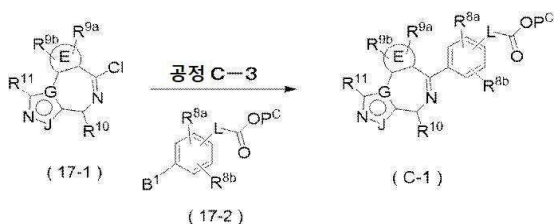
[0978] 화합물 (C-1)은, 화합물 (16-1) 또는 화합물 (16-3)과 화합물 (16-4)를 반응시킴으로써 얻어진다.

[0979] 화합물 (16-1) 또는 화합물 (16-3)과, $P^C OC(O)-L-B^2$ (식 중, L, P^C 는 상기와 동의.)로 나타내어지는 아민, 올레핀, 아세틸렌, 티올, 알코올, $L-B(OH)_2$ 또는 그의 에스테르(식 중, L은 상기와 동의.)로 나타내어지는 아릴 보론산 유도체와의 커플링 반응으로, 화합물 (C-1)이 얻어진다. 사용하는 팔라듐 촉매, 포스핀 리간드, 팔라듐 촉매와 포스핀 리간드가 착체를 형성한 시약, 염기 및 용매는 공정 B-1과 마찬가지로이다.

[0980] 또, L이 탄소수 6~12인 아릴, 환의 구성 원자수 5~12의 헤테로아릴, 올레핀 또는 아세틸렌의 경우, L의 유기 금속염(예를 들면, 주석, 아연, 구리 등), 또는 L의 알킬메탈 유도체(예를 들면, 알킬알루미늄 유도체, 알킬주석 유도체, 알킬보론 유도체 등) 등과, 화합물 (16-1) 또는 화합물 (16-3)과의 커플링 반응에 의해서도 화합물 (C-1)을 얻을 수 있다.

[0981] (2) 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (C-1)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[0982] [화학식 124]



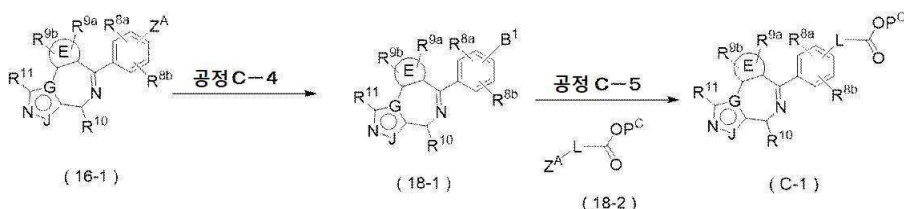
[0983]

[0984] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다)

[0985] 화합물 (C-1)은 화합물 (17-1)과 보론산 유도체 (17-2)와의 커플링 반응에 의해 얻어진다. 반응 조건으로는, 상술의 공정 B-1과 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

[0986] (3) 하기의 공정은, 화합물 (C-1) 중, L이 보론산 (18-1)과의 반응에 의해 도입될 수 있는 화합물(예를 들면, L이 무치환 또는 치환된 탄소수 6~10의 아릴, 무치환 또는 치환된, 질소 원자, 산소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 1~5개 포함하고, 환의 구성 원자수가 3~10인 헤테로아릴, 올레핀 및 아세틸렌 등)을 제조하는 데 적합하다.

[0987] [화학식 125]



[0988]

[0989] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다)

[0990] 공정 C-4

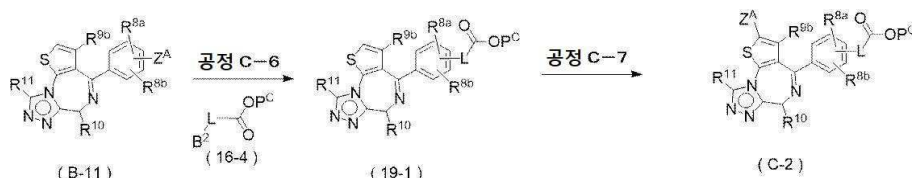
[0991] 화합물 (16-1)과, 보론산 유도체(예를 들면, 비스피나콜라토디보론, 비스네오펜틸글리콜라토디보론 등)와의 반응에 의해, 보론산 (18-1)이 얻어진다. 반응은 팔라듐 촉매, 포스핀 리간드 및 염기의 존재하, 적당한 용매 중, 0℃~가열하, 특히 실온 내지 용매의 비점에서 적합하게 진행한다. 팔라듐 촉매, 포스핀 리간드, 염기 및 용매는, 공정 B-1에서 예로 든 것을 사용할 수 있다.

[0992] 공정 C-5

[0993] 보론산 (18-1)과, 화합물 (18-2)와의 반응에 의해, 화합물 (C-1)이 얻어진다. 반응은 팔라듐 촉매, 포스핀 리간드 및 염기의 존재하, 적당한 용매 중, 0℃~가열하, 특히 실온 내지 용매의 비점에서 적합하게 진행한다. 팔라듐 촉매, 포스핀 리간드, 염기 및 용매는, 공정 B-1에서 예로 든 것을 사용할 수 있다.

[0994] (4) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, 환 E가 상술의 일반식 (Ea)로 표시되고, G가 질소 원자 또한 J가 질소 원자, R^{9a}가 할로겐 원자인 화합물의 중간체, 즉 하기의 화합물 (C-2)는, 예를 들면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[0995] [화학식 126]



[0996] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다.)

[0998] 공정 C-6

[0999] 화합물 (19-1)은 화합물 (B-11)과 화합물 (16-4)를 반응시킴으로써 얻어진다. 반응 조건으로는, 공정 C-2와 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

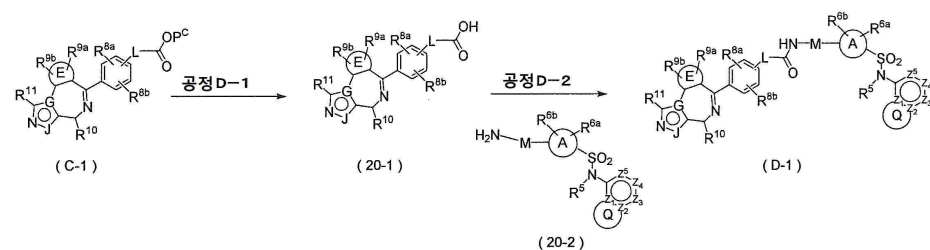
[1000] 공정 C-7

[1001] 화합물 (19-1)을, 초산 또는 초산 및 클로로포름의 혼합액 중, 염화 술푸릴, N-브로모숙신산이미드 등과, 실온~50℃에서 반응시킴으로써, 화합물 (C-2)가 얻어진다.

[1002] (방법 D)

[1003] (1) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, T가 -CO-NH-, 또한 n이 2인 화합물, 즉 하기의 화합물 (D-1)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로 제조할 수 있다.

[1004] [화학식 127]



[1005] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다)

[1007] 공정 D-1

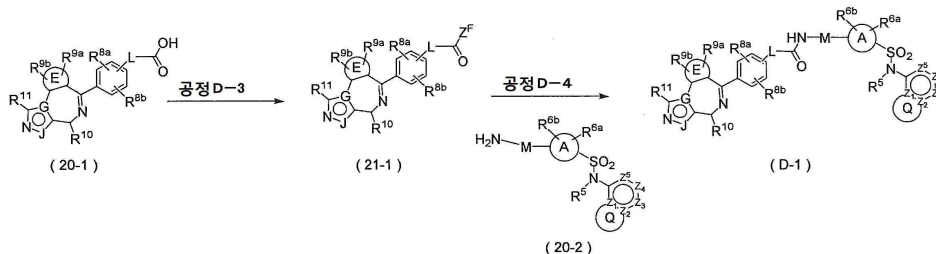
[1008] 화합물 (20-1)은, 화합물 (C-1)의 보호기 P^C를 제거함으로써 얻어진다. P^C가 수소 원자인 경우, 이 공정은 생략할 수 있다. 보호기 P^C의 탈보호의 조건으로는, P^C의 탈보호에 이용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, P^C가 메틸이면 염화 메틸렌 용매 중에서 삼브롬화 붕소 등의 루이스산을 이용한 방법이나 알코올계 용매와 물과의 혼합 용매 중에서 수산화 나트륨 등의 무기 염기를 이용한 방법, 에틸이면 알코올계 용매와 물과의 혼합 용매 중에서 수산화 나트륨 등의 무기 염기를 이용한 방법, t-부틸이면, 염산이나 트리플루오로 초산 등의 산을 이용한 방법 등을 들 수 있다. 또한, P^C가 벤질 또는 치환 벤질, 벤질옥시메틸 등이면, 접촉 수소 첨가 반응을 이용한 방법을 들 수 있다.

[1009] 공정 D-2

[1010] 화합물 (D-1)은, 카르복시산 유도체 (20-1)과 아민 유도체 (20-2)와의 축합 반응에 의해 얻어진다. 반응 조건으로는, 상술의 공정 B-14와 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

[1011] (2) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, T가 -CO-NH-, 또한 n이 2인 화합물, 즉 하기의 화합물 (D-1)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[1012] [화학식 128]



[1013]

[1014] (식 중, Z^F는 염소 원자, 브롬 원자를 나타내고, 다른 기호는 상기와 동의이다.)

[1015] 공정 D-3

[1016] 화합물 (20-1)을, 산 할라이드 (21-1)로 변환하는 공정이다. 반응은 적절한 용매 중에서, 통상 0℃ 내지 용매 환류 온도에서, 통상 1시간 내지 24시간으로 진행한다. 할로젠화제로는, 예를 들면 염화 티오닐, 옥살릴 클로리드, 페닐포스포닐 디클로리드 등을 들 수 있다. 염기로는 트리에틸아민, 피리딘 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 피리딘, 톨루엔 등을 들 수 있다.

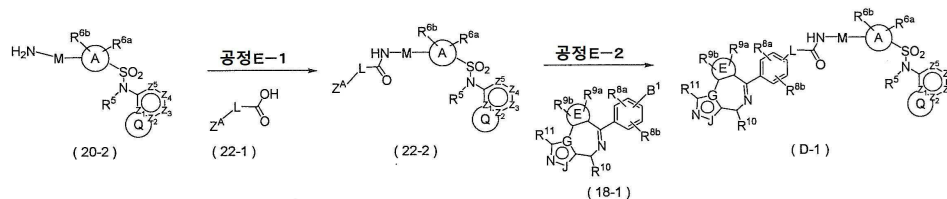
[1017] 공정 D-4

[1018] 화합물 (D-1)은, 산 할라이드 (21-1)과 아민 유도체 (20-2)와의 반응에 의해 얻어진다. 반응은 염기를 이용하고, 적당한 용매 중, 통상 0℃ 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상, 30분~12시간이다. 염기로는, 예를 들면 트리에틸아민, 피리딘 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, N-메틸피롤리돈, 피리딘, 톨루엔 등을 들 수 있다.

[1019] (방법 E)

[1020] (1) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, T가 -CO-NH-, 또한 n이 2인 화합물, 즉 하기의 화합물 (D-1)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[1021] [화학식 129]



[1022]

[1023] (식 중, 각 기호는 상기와 동의이다.)

[1024] 공정 E-1

[1025] 화합물 (22-2)는, 아민 (20-2)와 HOC(O)-L-Z^A(식 중, Z^A는 상기와 동의이다)로 나타내어지는 카르복시산 (22-1)과의 반응에 의해 얻어진다. 반응 조건으로는, 상술의 공정 B-14와 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

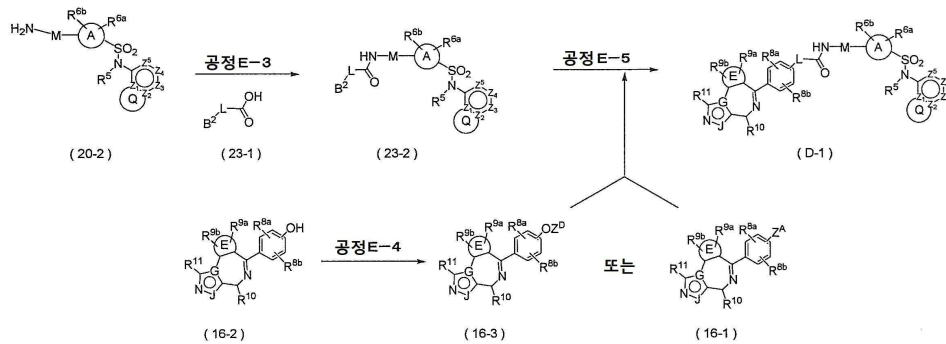
[1026] 공정 E-2

[1027] 이 공정은, 화합물 (22-2)와 보론산 또는 그 에스테르 유도체 (18-1)과의 반응에 의해, 화합물 (D-1)을 얻는 공정이다. 반응 조건으로는, 공정 B-1과 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

[1028] (2) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, T가 -CO-NH-, 또한 n이 2인 화합물, 즉 하기의 화합물 (D-1)은, 예를 들

면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[화학식 130]



(식 중의 기호는 상기와 동의이다)

공정 E-3

화합물 (23-2)는, 아민 유도체 (20-2)와 카르복시산 유도체 (23-1)과의 반응에 의해 얻어진다. 반응 조건으로는, 상술의 공정 B-14와 마찬가지로의 조건을 들 수 있다. B²가 아민인 등, 자기축합할 가능성이 있는 경우는, 적절히 보호, 탈보호의 공정을 넣을 수 있다.

공정 E-4

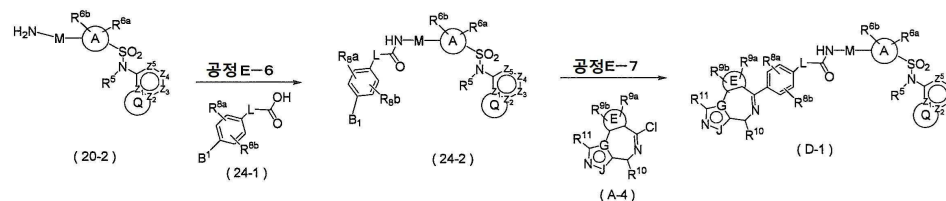
화합물 (16-2)의 수산기를 활성화기 OZ^D로 변환하는 공정이다. 반응 조건으로는, 상술의 공정 C-1과 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

공정 E-5

화합물 (16-1), 또는 공정 E-4에 의해 얻어진 화합물 (16-3)과, 화합물 (23-2)와의 반응에 의해, 화합물 (D-1)을 얻는 공정이다. 반응 조건으로는, 상술의 공정 C-2와 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

(3) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, T가 -CO-NH-, 또한 n이 2인 화합물, 즉 하기의 화합물 (D-1)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[화학식 131]



(식 중의 기호는 상기와 동의이다)

상술 방법 E의 (2)에 있어서, 화합물 (23-1) 대신에 화합물 (24-1)을 이용하여 보론산 유도체 (24-2)를 얻은 후, 이미노클로리드 (A-4)와의 반응에 의해 화합물 (D-1)을 얻는 방법이다.

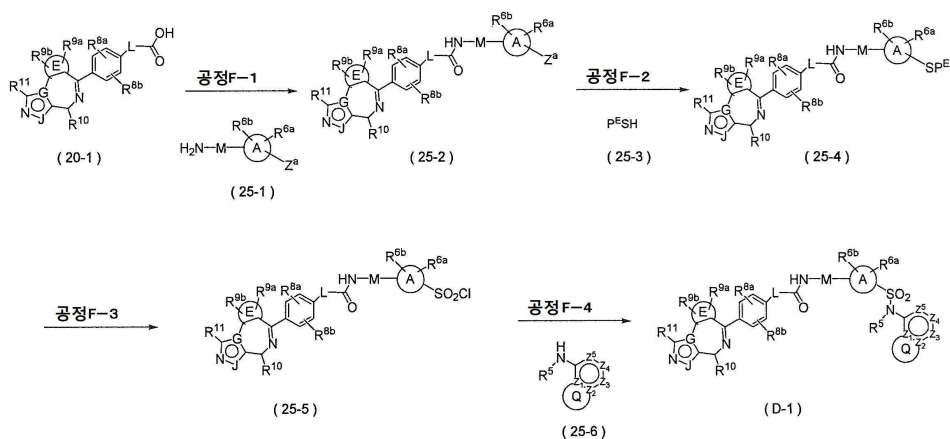
공정 E-6의 반응 조건으로는, 공정 B-14와 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

공정 E-7의 반응 조건으로는, 공정 B-1과 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

(방법 F)

(1) 일반식 (I)로 표시되는 화합물 중, T가 -CO-NH-, 또한 n이 2인 화합물, 즉 하기의 화합물 (D-1)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로도 제조할 수 있다.

[1047] [화학식 132]



[1048]

[1049] (식 중, P^E는 보호기를 나타내고, 다른 각 기호는 상기와 동의이다.)

[1050] 식 중의 P^E는 티올기를 보호하고, 화합물 (25-5)가 얻어지는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면 벤질기 등을 들 수 있다.

[1051] 공정 F-1

[1052] 화합물 (25-2)는, 카르복시산 유도체 (20-1)과 아민 유도체 (25-1)과의 반응에 의해 얻어진다. 반응 조건으로는, 상술의 공정 B-14와 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

[1053] 공정 F-2

[1054] 화합물 (25-2)와, P^ESH (25-3)과의 반응에 의해, 화합물 (25-4)를 얻는 공정이다. 반응 조건으로는, 상술의 공정 C-2와 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

[1055] 공정 F-3

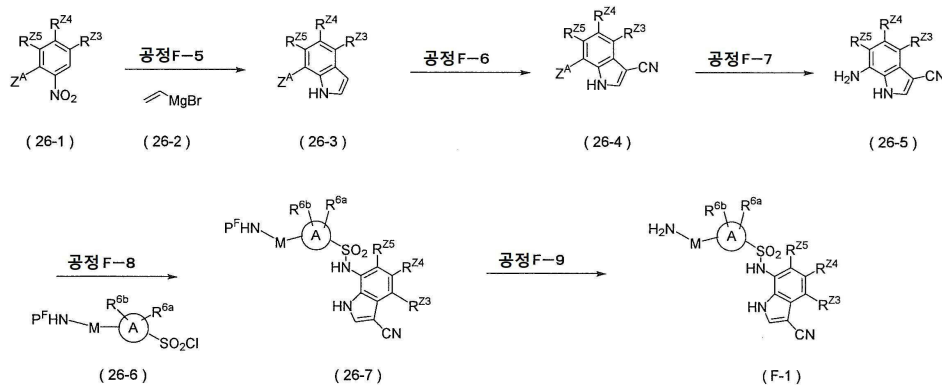
[1056] 화합물 (25-5)는, 화합물 (25-4)를, 아세트니트릴-염산의 혼합액 중, 또는 초산 중, N-클로로숙신산이미드 등과, 0℃~50℃에서 반응시킴으로써 얻어진다.

[1057] 공정 F-4

[1058] 화합물 (D-1)은, 술폰일 클로라이드 유도체 (25-5)과 아민 유도체 (25-6)을 반응시킴으로써 얻어진다. 반응은 염기를 이용하고, 적절한 용매 중, 통상 0℃ 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 염기로는, 예를 들면 트리에틸아민, 피리딘 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 아세트니트릴 등을 들 수 있다.

[1059] (2) 상술의 (20-2)로 표시되는 화합물 중, 축환(縮環) 부분이 3-시아노-1H-인돌인 화합물, 즉 하기의 화합물 (F-1)은, 예를 들면 이하의 제조 방법으로 제조할 수 있다.

[1060] [화학식 133]



[1061]

[1062] (식 중, P^F 는 아미노기의 보호기를 나타내고, 다른 각 기호는 상기와 동의이다.)

[1063] 식 중의 P^F 는 아미노기를 보호하고, 화합물 (26-6)이 얻어지는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면 t-부틸옥시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.

[1064] 공정 F-5

[1065] 화합물 (26-3)은, 니트로 화합물 (26-1)과 비닐마그네슘 브로마이드 (26-2)와의 반응에 의해 얻어진다. 반응은 적절한 용매 중, 통상 -78°C 내지 실온에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다. 용매로는, 예를 들면 테트라히드로푸란을 들 수 있다.

[1066] 공정 F-6

[1067] 화합물 (26-4)는, 예를 들면, 인돌 유도체 (26-3)의 포르밀화, 계속되는 옥심의 생성, 탈수 반응에 의해 얻어진다. 포르밀화 반응은, 할로겐화제와 DMF를 이용하고, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 할로겐화제로는, 예를 들면 염화 포스포릴, 페닐포스포닐 디클로리드 등을 들 수 있다. 용매로는, 예를 들면 DMF, 또는 디클로로벤젠-DMF 혼합 용액 등을 들 수 있다. 화합물 (26-4)는, 상기 반응 용액 중에 염산 히드록실아민을 첨가하고, 가열 함으로써 얻어진다. 반응은, 통상 40°C 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 0.5시간 내지 24시간이다.

[1068] 공정 F-7

[1069] 화합물 (26-5)는, 화합물 (26-4)와 벤조페논 이민과의 커플링 반응, 계속되는 탈보호 반응에 의해 얻어진다. 커플링 반응의 반응 조건으로는, 공정 C-2와 마찬가지로의 조건을 들 수 있다. 탈보호의 반응 조건으로는, 염산 등의 산을 작용시키거나, 히드록실아민 등을 작용시킨다. 반응은, 통상 실온 내지 용매 환류 온도에서 진행한다. 반응 시간은, 사용하는 원료나 용매, 반응 온도에 따라 다르지만, 통상 1시간 내지 24시간이다. 용매로는, 메탄올, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 또는 그들의 혼합 용액 등을 들 수 있다.

[1070] 공정 F-8

[1071] 화합물 (26-7)은, 술폰일 클로라이드 유도체 (26-6)과 아민 유도체 (26-5)를 반응시킴으로써 얻어진다. 공정 F-8의 반응 조건으로는, 공정 F-4와 마찬가지로의 조건을 들 수 있다.

[1072] 공정 F-9

[1073] 화합물 (F-1)은, 화합물 (26-7)의 보호기 P^F 를 제거함으로써 얻어진다. 탈보호의 조건으로는, P^F 의 탈보호에 이용되는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, P^F 가 t-부틸옥시카르보닐기인 경우, 산에 의해 탈보호될 수 있다. 이때의 산으로는, 염산 등의 무기산이나 트리플루오로 초산 등을 들 수 있다. 또 반응 조건으로는, 에탄올 등의 알코올성 용매나 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매, 물, 또는 그들의 혼합 용매 중, 빙냉하 $\sim 80^{\circ}\text{C}$ 에서, 10분 ~ 12 시간 정도를 들 수 있다. P^F 가 벤질옥시카르보닐기인 경우, 접촉 수소 첨가에 의한 환원을 행함으로써 탈보호를 할 수 있다. 촉매로는, 예를 들면 팔라듐 탄소 등을 들 수 있고, 그 반응 온도는, 통상 실온 $\sim$ 용매의 환류 온도이며, 수소압은 1 내지 20 기압이고, 반응 시간은 사용하는 원료나 용매, 반응 온도 등에

따라 다르지만 통상 1시간~48시간이다.

- [1074] 상술한 방법에 의해 제조되는 일반식 (I)로 표시되는 화합물은, 관용의 정제 수단, 예를 들면, 농축, 추출, 크로마토그래피, 재침전, 재결정 등의 수단을 실시함으로써, 임의의 순도로 정제할 수 있다. 또, 필요에 따라 적당한 용매(물, 알코올, 에테르 등) 중, 산 또는 염기 등으로 처리함으로써 의약적으로 허용되는 염으로 할 수 있다. 또한, 얻어진 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염을 물, 함수 용매 또는 그 외의 용매와 처리함으로써, 수화물 또는 용매화물로 할 수 있다.
- [1075] 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염은, 라세미 화합물, 입체이성체, 및 이들 화합물의 혼합물을 포함하고, 동위체 표식, 및 방사능 표식 화합물을 포함한다. 이와 같은 이성체는 분별 결정 및 키랄 컬럼 크로마토그래피를 포함하는 표준적인 분리 기술에 의해 분리(單離)할 수 있다. 또, 본 발명의 화합물은 부제(不齊) 탄소 원자를 갖는다. 따라서, 에난티오머 또는 디아스테레오머를 포함한다. 디아스테레오머 혼합물은, 그들의 물리적/화학적 상이(相異)에 의거하여, 종래 기술에 있어서 주지의 방법으로, 예를 들면 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해, 이들 개개의 디아스테레오머로 분리할 수 있다. 에난티오머는 키랄 컬럼 크로마토그래피 또는, 에난티오머 화합물을 적절한 광학 활성 화합물과 반응시켜, 디아스테레오머 혼합물로 변환하고, 각 디아스테레오머를 분리한 후, 개개의 디아스테레오머를 대응하는 에난티오머로 전환함으로써 분리할 수 있다. 본 발명의 화합물로는, 디아스테레오머, 에난티오머 및 이들의 혼합물을 포함시킨 임의의 이성체 중 어느 것이어도 된다.
- [1076] 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염은, 암 세포에 대해 세포 상해 작용을 갖고 있다. 또한, 암 세포에 있어서의 BET 단백질의 분해를 유도하는 작용이나, BET 단백질과 아세틸화 히스톤과의 결합 저해 작용도 갖고 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염은 항암제로서 이용할 수 있고, 또한 BET 단백질의 분해 유도제나 BET 단백질 저해제로서도 이용할 수 있다. 또, 본 발명에 의하면, 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염을 이용한 암의 치료 방법, BET 단백질의 분해 유도 방법 및 BET 단백질 저해 방법도 제공 가능하다.
- [1077] 또한, 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염은, 암 세포에 있어서의 BRD4 단백질의 분해를 유도하는 작용이나, BRD4 단백질과 아세틸화 히스톤과의 결합 저해 작용도 갖고 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염은 BRD4 단백질의 분해 유도제나 BRD4 단백질 저해제로서도 이용할 수 있다. 또, 본 발명에 의하면, 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염을 이용한 암의 치료 방법, BRD4 단백질의 분해 유도 방법 및 BRD4 단백질 저해 방법도 제공 가능하다.
- [1078] 본 발명에 있어서 암이란, 그 종류를 따지지 않지만, 그 구체예로는, 구강암, 인두암, 후두암, 갑상선암, 식도암, 위암, 십이지장암, 소장암, 대장암, 항문암, 간장암, 담도암, 췌장암, 소화관 간질 종양, 폐암, 피부암, 유방암, 자궁암, 난소암, 전립선암, 정소 종양, 방광암, 신장암, 요로상피암, 뇌종양, 골연부 종양, 백혈병, 악성 림프종, 다발성 골수종, 육종(예를 들면, 유잉(Ewing) 육종, 횡문근 육종, 골연부 육종) 등을 들 수 있다.
- [1079] 의료의 분야에서는, 대장암은 결장암 또는 직장암과, 간장암은 간세포암과, 담도암은 담관암 또는 담낭암과, 췌장암은 췌관암 또는 췌장 내분비 종양과, 폐암은 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 대세포 폐암, 악성 흉막중피종 또는 흉선 종양과, 피부암은 피부 악성 종양 또는 피부 림프종과, 자궁암은 자궁경부암, 자궁체부암 또는 자궁 육종과, 신장암은 신세포암과, 요로상피암은 신우암 또는 요관암과, 뇌종양은 글리오마라고 호칭되는 경우도 있다. 또, 유방암에는 트리플 네거티브 유방암, HER2 양성 유방암, 루미날 A 타입 유방암 및 루미날 B 타입 유방암 등이라고 불리는 서브타입이, 전립선암에는 호르몬 의존성 전립선암, 호르몬 비의존성 전립선암 및 거세 저항성 전립선암 등이라고 불리는 서브타입이, 백혈병에는 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수구성 백혈병(APL), 급성 림프 아구(芽球)성 백혈병(ALL), 림프 아구성 림프종(LBL), 만성 골수성 백혈병(CML), 골수 증식성 종양(MPN), 만성 림프성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 골수 이형성 증후군(MDS) 등이라고 불리는 서브타입이, 악성 림프종에는 여포성 림프종(FL), MALT 림프종, 변연대 림프종, 림프 형질 세포성 림프종(LPL), 왈덴스트롬 마크로글로블린혈증(WM), 맨틀세포 림프종(MCL), 미만성 대세포형 B 세포 림프종(DLBCL, NOS), 버킷 림프종(BL), 말초성 T 세포 림프종(PTCL), 성인 T 세포 백혈병·림프종(ATL), 절외성 NK/T 세포 림프종, 코형(ENKL) 및 호지킨 림프종(HL) 등이라고 불리는 서브타입이 존재하고 있다.
- [1080] 하나의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염은, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 대세포형 B 세포성 림프종, 성인 T 세포성 백혈병·림프종, 버킷 림프종, 전립선암, 난소암, 방광암, 유방암, 자궁 경암, 자궁육종, 위암, 폐암, 대장암, 글리오마, 췌장암, 간암, 담관암, 신세포암 및 섬유육종의 치료에 유용할 수 있다.

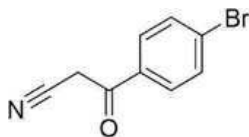
- [1081] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염은, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 미만성 대세포형 B 세포성 림프종, 다발성 골수종, 버킷 림프종, 글리오마, 위암, 대장암, 췌장암, 간암, 전립선암, 비소세포 폐암, 유방암, 난소암 및 자궁육종의 치료에 유용할 수 있다.
- [1082] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염은, 급성 골수성 백혈병, 미만성 대세포형 B 세포성 림프종, 다발성 골수종, 전립선암, 비소세포 폐암, 난소암 및 유방암 치료에 유용할 수 있다.
- [1083] 더 나아가 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염은, 급성 골수성 백혈병, 미만성 대세포형 B 세포성 림프종, 다발성 골수종, 전립선암, 난소암 및 유방암 치료에 유용할 수 있다.
- [1084] 본 명세서에 있어서, 항암제란 제암제, 항종양제 등을 포함하는 개념이고, 암을 치료하는 목적으로, 암 세포나 종양 세포에 상해를 주어 사멸시키거나 약화시키고, 세포가 비정상적으로 증가하여 덩어리가 된 것을 축소 또는 소멸시키거나, 또는 증대시키지 않는 효과를 갖는 것이다. 또, 치료란 이미 병이나 질환이나 증상을 발증한 개체에 대해 본 발명의 화합물 또는 그 의약적으로 허용되는 염 또는 이들을 포함하는 의약 조성물을 투여하는 행위를 의미하고 있다. 따라서, 이미 병이나 질환이나 증상을 발증한 개체에 대해, 증상 등의 악화 방지나 재발 방지를 위해서 투여하는 행위는 치료의 한 양태이다.
- [1085] 본 발명의 화합물을 의약으로서 이용하는 경우, 본 발명의 화합물을 제약상 허용할 수 있는 첨가제(부형제, 결합제, 붕괴제, 교미제(矯味劑), 교취제(矯臭劑), 유화제, 희석제, 용해 보조제 등)와 혼합하여 얻어지는 의약 조성물로서 경구적 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 의약 조성물은 통상의 방법에 따라 제제화할 수 있다.
- [1086] 본 발명의 화합물 또는 의약 조성물을 투여하는 대상은, 특별히 한정되지 않지만, 포유동물이 바람직하다. 포유동물로는, 예를 들면, 영장류(예를 들면, 인간, 원숭이, 침팬지), 설치류(예를 들면, 마우스, 래트, 모르모트), 펫(예를 들면, 개, 고양이, 토끼), 사육 동물 또는 가축(예를 들면, 소, 말, 돼지, 양, 염소)을 들 수 있지만, 인간이 바람직하다.
- [1087] 본 명세서에 있어서 비경구란, 피하 주사, 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 점적법 또는 국소 투여(관절내 투여, 경피적 투여, 경안적 투여, 경폐·기관지적 투여, 경비적 투여 또는 경직장적 투여 등) 등을 포함하는 것이다.
- [1088] 본 발명의 화합물의 투여량은, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식사, 투여 시간, 투여 방법, 배설 속도, 환자의 그 때에 치료를 행하고 있는 병상의 정도에 따라, 그들, 또는 그 외의 요인을 고려하여 결정된다. 본 발명 화합물의 1일당 투여량은, 환자의 상태나 체중, 화합물의 종류, 투여 경로 등에 따라 다르지만, 예를 들면 비경구적으로는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 경피적, 경안적, 경폐·기관지적, 경비적 또는 직장내에, 약 0.001~100mg/인(人)/일 투여되고, 또 경구적으로는 약 0.01~1000mg/인/일 투여된다.
- [1089] **실시예**
- [1090] 이하, 본 발명을 참고예, 실시예 및 시험예에 의해 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들에 의해 조금도 한정되는 것이 아니다.
- [1091] 참고예 1
- [1092] (1-1) 메틸 [(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(참고예 화합물 1)
- [1093] [화학식 134]
-
- [1094]
- [1095] (6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-초산(300 g)의 메탄올(1.5L) 현탁액에, 빙냉하에서 염화 티오닐(320g)을 1시간에 걸쳐 적하(10~25℃)하고, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 종료 후, 용매를 감압 증류로 제거(溜去)하고, 클로로포름(1.5L) 및 물(1L)을 첨가하여 분

액하고, 추가로 클로로포름(500mL)으로 추출했다. 유기층을 포화 중조수(500mL)로 세정, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 증류로 제거(메탄올로 공비(共沸) 2회)했다. 잔사(殘渣)를 메탄올/물(300mL/300mL)로 세정하여, 표제 화합물(250g)을 얻었다. MS(ESI)m/z:415.2[M+H]⁺

[1096] 참고예 2

[1097] (2-1) 3-(4-브로모페닐)-3-옥소프로판니트릴(참고예 화합물 2-1)

[1098] [화학식 135]



[1099]

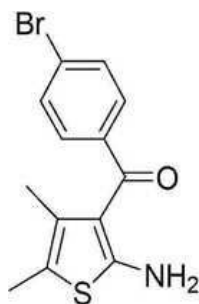
[1100] 실온에서 나트륨메톡시드(12.4g)의 디메틸 술폭시드(23mL) 현탁액에 아세토니트릴(12.3g)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반한 후, 4-브로모 안식향산 에틸(22.9g)의 디메틸 술폭시드(23mL) 용액을 천천히 첨가하고, 45℃에서 3시간 교반했다. 반응 용액을 빙냉으로 식히고, 물과 농염산을 첨가하고 0.5시간 교반한 후, 석출물을 여과하여 취했다. 얻어진 잔사를 건조함으로써, 표제 화합물(22.4g)을 담갈색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.

[1101]

[1102] (2-2) (2-아미노-4,5-디메틸티오펜-3-일)(4-브로모페닐)메탄(참고예 화합물 2-2)

[1103] [화학식 136]

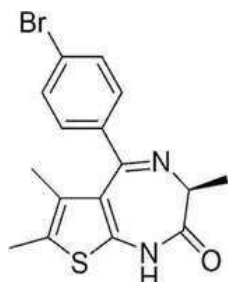


[1104]

[1105] 참고예 화합물 2-1(25.0g)과 에틸 메틸 케톤(8.0g)과 유황(3.6g)과 모르폴린(9.7mL)과 에탄올(325mL)의 혼합물을 70℃에서 7시간 교반했다. 용매를 증류 제거한 후, 초산 에틸을 첨가했다. 유기층을 1N 염산, 1N 수산화 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액(濾液)을 감압 농축했다. 얻어진 고체에 에탄올을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반한 후, 석출물을 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(13.5g)을 황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:310.2, 312.1[M+H]⁺

[1106] (2-3) (3S)-5-(4-브로모페닐)-3,6,7-트리메틸-1,3-디히드로-2H-티에노[2,3-e][1,4]디아제핀-2-온(참고예 화합물 2-3)

[1107] [화학식 137]



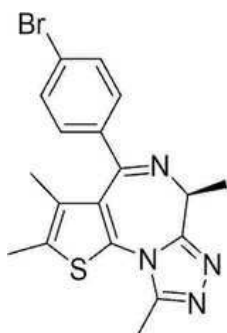
[1108]

[1109] 빙냉하에서 참고예 화합물 2-2(43.0g)에 (2S)-2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로판산(27.6g)과 피리딘(200mL)을

첨가한 후, 페닐포스포닐 디클로리드(29.7g)를 천천히 적하하고, 빙냉하에서 1시간 교반했다. 용매를 증류 제거한 후, 초산 에틸을 첨가하고, 유기층을 포화 중조수와 물로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사의 디클로로메탄(70mL) 용액에 트리플루오로 초산(53mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반한 후, 트리플루오로 초산(53mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 용액을 농축하고, 톨루엔을 이용하여 공비했다. 얻어진 혼합물에 포화 중조수를 첨가하고, 초산 에틸로 추출하고, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사의 2-프로판올(200mL) 현탁액에 초산(12mL)을 첨가하고, 90℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 중조수와 초산 에틸을 첨가하고, 추출했다. 유기층을 포화 중조수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사에 초산 에틸(43mL)을 첨가하고, 45℃에서 1시간 교반한 후, 불용물을 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 감압하에서 건조함으로써, 표제 화합물(25.7g)을 황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:363.2, 365.2[M+H]⁺

[1110] (2-4) (6S)-4-(4-브로모페닐)-2,3,6,9-테트라메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀(참고예 화합물 2)

[1111] [화학식 138]



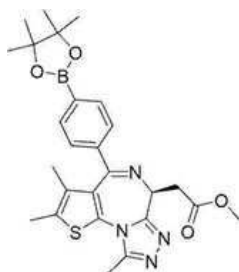
[1112]

[1113] 빙냉하에서 참고예 화합물 2-3(9.6g)의 테트라히드로푸란(65mL) 용액에 수소화 나트륨(60%, 1.1g)을 첨가하고 0.5시간 교반한 후, 디에틸포스포닐 클로리드(5.5g)를 첨가하고 실온에서 0.25시간 교반했다. 아세트히드라지드(2.9g)와 n-부탄올(10mL)를 첨가하고 70℃에서 0.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 중조수를 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:초산 에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(8.9g)을 황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:401.1, 403.1[M+H]⁺

[1114] 참고예 3

[1115] (3-1) 메틸 {(6S)-2,3,9-트리메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로난-2-일)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(참고예 화합물 3)

[1116] [화학식 139]



[1117]

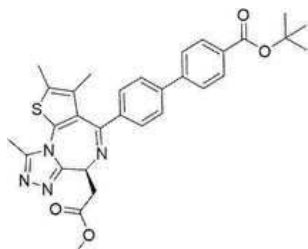
[1118] 아르곤 기류하, 참고예 화합물 1(5.00g), 비스(피나콜라토)디보론(4.59g), 초산 칼륨(2.37g), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(445mg)을 테트라히드로푸란 용매 중에서 25시간 가열 환류했다. 추가로 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(445mg), 비스(피나콜라토)디보론(1.53g)을 첨가하고 7시간 가열 환류 후, 비스(피나콜라토)디보론(1.53g), 초산 칼륨(1.18g), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(445mg)을 추가하고 16시간 가열 환류했다. 실온까지 냉각하고, 초산 에틸을 이용하여 반응액을 셀라이트 여과했다. 여액을 포화 식염수로 2회 세정하고, 유기층을 감압하에서 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름/메

탄올=100:0~97:3)로 정제하고, 계속해서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(초산 에틸/메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써 표제 화합물(5.27g)을 얻은 황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :507.2[M+H]⁺

[1119] 참고예 4

[1120] (4-1) t-부틸 4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(참고예 화합물 4-1)

[1121] [화학식 140]

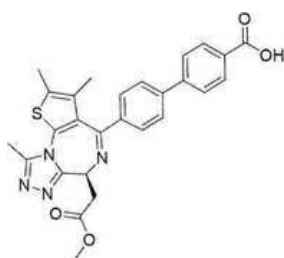


[1122]

[1123] 참고예 화합물 1(5.00g), t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤조에이트(4.03g), 불화 칼륨(2.10g), 2-디시클로헥실포스포노-2'-6'-디메톡시비페닐(이하, S-phos라고 표기한다, 495mg), 초산 팔라듐(271mg), 테트라히드로푸란(40.2mL), 물(0.78mL)의 혼합물을 가열 환류하에서 40시간 교반했다. 추가로 (4-t-부톡시카르보닐페닐)보론산(803mg), S-phos(247mg), 초산 팔라듐(135mg), 물(0.78mL)을 첨가하고 20시간 교반했다. 반응액에 초산 에틸을 첨가하고, 반응액의 불용물을 규조토에 의해 여과 제거(濾去)한 후, 여액을 감압 농축했다. 잔사에 클로로포름, 물을 첨가하여 유기층을 추출하고, 수층을 클로로포름으로 재추출했다. 유기층을 모아서 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 감압하에서 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)로 정제했다. 추가로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제하고, 조(粗)정제체로서 표제 화합물(6.55g)을 황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :557.3[M+H]⁺

[1124] (4-2) 4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복시산(참고예 화합물 4)

[1125] [화학식 141]



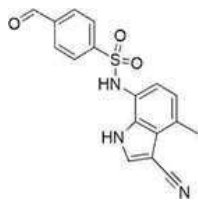
[1126]

[1127] 참고예 화합물 4-1(7.05g)을 클로로포름(8.0mL)에 용해시키고, 실온에서 트리플루오로 초산(8.0mL)을 첨가하고, 실온에서 7시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 톨루엔 공비를 2회 행하였다. 초산 에틸에 용해하고, 0℃로 냉각하고, 포화 중조수를 조금씩 첨가하여 pH=8로 했다. 유기층을 분리하고, 초산 에틸로 세정했다. 수층에 1N 염산을 천천히 첨가하여 pH=5로 하고, 클로로포름으로 2회 추출했다. 유기층을 감압 농축함으로써, 담황색 고체(6.29g)를 얻었다. MS(ESI) m/z :501.2[M+H]⁺

[1128] 참고예 5

[1129] (5-1) N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-4-포르밀벤젠-1-술폰아미드(참고예 화합물 5-1)

[1130] [화학식 142]

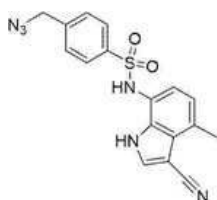


[1131]

[1132] 참고예 화합물 9(100mg), 4-포르밀벤젠설포닐 클로리드(132mg)의 테트라히드로푸란(6.0mL) 용액에, 실온에서 피리딘(0.29mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 16시간 교반했다. 4-포르밀벤젠설포닐 클로리드(48mg)를 추가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액에 1N 염산을 첨가하여 산성으로 한 후, 초산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조 여과 후, 감압하에서 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(헥산:초산 에틸=100:0~40:60)하고, 얻어진 정제물에 클로로포름을 첨가하여 고화(固化) 후, 감압 농축함으로써, 표제 화합물(126mg)을 황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:340.1[M+H]⁺

[1133] (5-2) 4-(아지도메틸)-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술폰아미드(참고예 화합물 5-2)

[1134] [화학식 143]

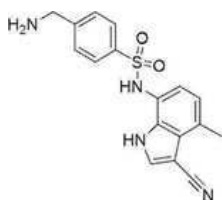


[1135]

[1136] 참고예 화합물 5-1(730mg)의 메탄올(21.0mL) 용액에, 실온에서 수소화 붕소 나트륨(163mg)을 첨가하고, 같은 온도에서 20분 교반했다. 반응액에 1N 염산-물-포화 식염수, 및 초산 에틸-아세톤을 첨가하고 분액했다. 수층을 초산 에틸로 1회 추출하고, 합친 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 테트라히드로푸란(30.0mL)에 용해시키고, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.49mL)과 2-아지도-1,3-디메틸이미다졸리늄 헥사플루오로포스페이트(736mg)를 실온에서 첨가하고, 같은 온도에서 15시간 교반했다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.486mL)과 2-아지도-1,3-디메틸이미다졸리늄 헥사플루오로포스페이트(736mg)를 실온에서 추가하고, 같은 온도에서 4시간 교반했다. 반응액에 1N 염산을 첨가하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(헥산:초산 에틸=100:0~60:40)하고, 얻어진 정제물에 클로로포름을 첨가하여 고화 후, 감압 농축함으로써, 표제 화합물(355mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:365.3[M-H]⁻

[1137] (5-3) 4-(아미노메틸)-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술폰아미드(참고예 화합물 5)

[1138] [화학식 144]



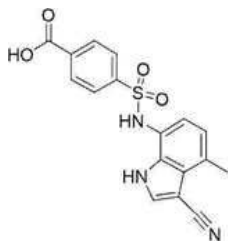
[1139]

[1140] 참고예 화합물 5-2(350mg)와 트리페닐포스핀(326mg)의 혼합물에, 테트라히드로푸란(10.0mL)과 물(1.0mL)을 첨가하고, 50℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 클로로포름을 첨가하고, 석출물을 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(300mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:341.1[M+H]⁺

[1141] 참고예 6

[1142] (6-1) 4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드] 안식향산(참고예 화합물 6)

[1143] [화학식 145]



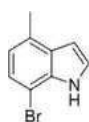
[1144]

[1145] 참고예 화합물 9(1.00g), 테트라히드로푸란(30.0mL)의 혼합물에, 빙냉하 4-클로로술포닐 안식향산(1.42g)을 첨가하고, 실온에서 24시간 교반했다. 반응액에 1N 염산을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사에 디에틸 에테르를 첨가하고, 석출물을 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(1.81g)을 갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:354.1[M-H]⁻

[1146] 참고예 7

[1147] (7-1) 7-브로모-4-메틸-1H-인돌(참고예 화합물 7)

[1148] [화학식 146]



[1149]

[1150] 1-브로모-4-메틸-2-니트로벤젠(1.08g)의 테트라히드로푸란 용액(35.0mL)에, -40℃에서 1M 비닐마그네슘 브로미드/테트라히드로푸란 용액(15.0mL)을 첨가했다. 같은 온도에서 40분 교반 후, 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액, 물을 첨가하고 분액했다. 수층을 초산 에틸로 2회 추출하고, 합친 유기층을 포화 식염수로 세정, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(헥산:초산 에틸=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(600mg)을 황색 유상물(油狀物)로서 얻었다.

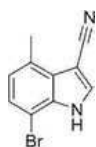
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.52 (3H, d, J=0.77Hz), 6.63 (1H, dd, J=3.28, 2.25Hz), 6.80 (1H, dq, J=7.71, 0.81Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 8.32 (1H, brs)

[1151]

[1152] 참고예 8

[1153] (8-1) 7-브로모-4-메틸-1H-인돌-3-카르보니트릴(참고예 화합물 8)

[1154] [화학식 147]



[1155]

[1156] 참고예 화합물 7(284mg)의 N,N-디메틸포름아미드 용액(1.35mL)에, 실온에서 페닐포스포닐 디클로리드(0.23mL)를 첨가했다. 실온에서 0.5시간 교반 후, 페닐포스포닐 디클로리드(0.04mL)를 추가하고, 같은 온도에서 추가로 0.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 실온에서 히드록실아민 염산염(188mg)을 첨가하고, 60℃에서 1시간, 100℃에서 2시간 가열 교반했다. 반응액에 초산 에틸을 첨가하여 희석 후, 포화 중조수로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2)함으로써, 표제 화합물(220mg)을 담갈색 고체로서 얻었다.

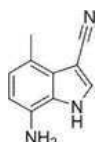
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm
 2.75 (3H, d, $J=0.6\text{ Hz}$),
 6.92 (1H, dq, $J=7.6, 1.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d,
 $J=7.7\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.73 (
 1H, brs)

[1157]

[1158] 참고예 9

[1159] (9-1) 7-아미노-4-메틸-1H-인돌-3-카르보니트릴(참고예 화합물 9)

[1160] [화합식 148]



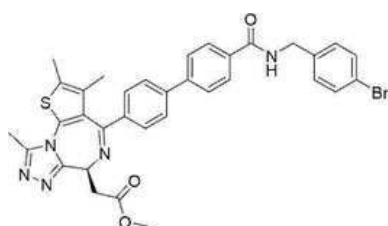
[1161]

[1162] 참고예 화합물 8(215mg), 벤조페논 이민(240mg), [1,3-비스(2,6-디-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)디클로로팔라듐(II)(Pd-PEPPSI-IPent catalyst, 22mg), 테트라히드로푸란(2.3mL)의 혼합물에, 실온에서 1.3M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드/테트라히드로푸란 용액(2.5mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 120℃에서 0.5시간 교반했다. 실온까지 방냉(放冷) 후, 반응액에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정 후에 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 테트라히드로푸란(2.3mL)-메탄올(2.3mL)에 용해하고, 실온에서 히드록실아민 염산염(159mg)과 초산 나트륨(225mg)을 첨가하고, 같은 온도에서 4시간 교반했다. 반응액에 포화 중조수를 첨가하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정 후에 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2)함으로써, 표제 화합물(139mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:172.1[M+H]⁺

[1163] 참고예 10

[1164] (10-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(4-브로모페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(참고예 화합물 10-1)

[1165] [화합식 149]

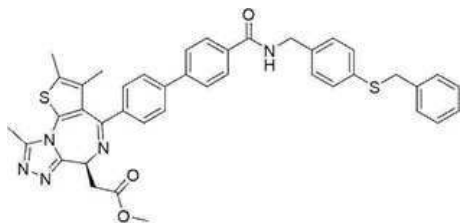


[1166]

[1167] 참고예 화합물 4(500mg), 4-브로모벤질아민(223mg)의 N,N-디메틸포름아미드(5.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.52mL), HATU(456mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~90:10)함으로써, 표제 화합물(643mg)을 담갈색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:668.3, 670.3[M+H]⁺

[1168] (10-2) 메틸 {(6S)-4-[4'-({[4-(벤질술팜닐)페닐]메틸}카르바모일)[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(참고예 화합물 10-2)

[1169] [화합식 150]

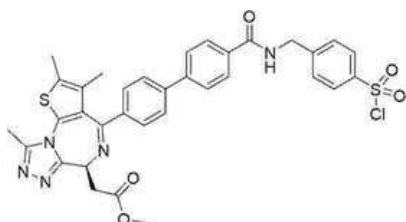


[1170]

[1171] 참고예 화합물 10-1(635mg), 벤질메르캅탄(0.14mL), N,N-디이소프로필에틸아민(0.50mL), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(Xantphos, 110mg), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(87mg), 톨루엔(9.0mL), 테트라히드로푸란(3.0mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 150℃에서 0.5시간 교반했다. 실온까지 방냉 후, 반응액을 직접, NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=50:50~0:100)로 정제함으로써, 표제 화합물(613mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:712.4[M+H]⁺

[1172] (10-3) 메틸 {[(6S)-4-{4'-([4-(클로로술폰닐)페닐]메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(참고예 화합물 10)

[1173] [화합식 151]



[1174]

[1175] 참고예 화합물 10-2(594mg)의 아세토니트릴(12.0mL)-2N 염산(2.4mL) 용액에, 빙냉하, N-클로로숙신이미드(390mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1.5시간 교반했다. 반응액에 N-클로로숙신이미드(23mg)를 추가하고, 같은 온도에서 0.5시간 교반했다. 반응액에 포화 식염수-물(1:1)을 첨가하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2)함으로써, 표제 화합물(570mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:670.4[M-Cl+H₂O]⁺;

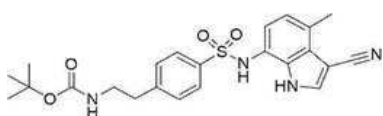
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ pp
m 1.75 (3H, d, J=0.64 Hz), 2.41-2.46 (3H, m), 2.70 (3H, s), 3.66 (2H, dd, J=7.06, 3.72 Hz), 3.79 (3H, s), 4.44 (1H, d, J=5.65 Hz), 4.67 (1H, dd, J=7.77, 6.36 Hz), 4.80 (2H, d, J=6.04 Hz), 7.55-7.63 (6H, m), 7.68 (2H, m, J=8.61 Hz), 7.90 (2H, m, J=8.61 Hz), 8.02 (2H, d, J=7.74 Hz)

[1176]

[1177] 참고예 11

[1178] (11-1) t-부틸 (2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바메이트(참고예 화합물 11-1)

[1179] [화합식 152]

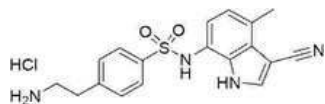


[1180]

[1181] 참고예 화합물 9(120mg), t-부틸 N-2-[4-(클로로술포닐)페닐]에틸카르바메이트(250mg), 피리딘(0.28mL), 테트라히드로푸란(5.0mL)의 혼합 용액을, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 1N 염산으로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 헥산으로 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(301mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 455.4[M+H]⁺

[1182] (11-2) 4-(2-아미노에틸)-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술포아미드 염산염(참고예 화합물 11)

[1183] [화학식 153]



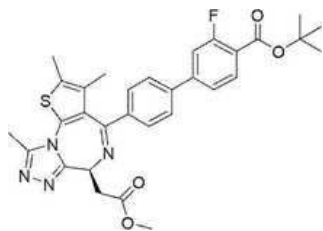
[1184]

[1185] 실시예 화합물 11-1(301mg)에 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(3.0mL)을 실온에서 첨가했다. 같은 온도에서 1시간 교반 후, 반응액을 감압 농축했다. 잔사를 디에틸 에테르로 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써 표제 화합물(260mg)을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 355.1[M+H]⁺

[1186] 참고예 12

[1187] (12-1) t-부틸 3-플루오로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(참고예 화합물 12-1)

[1188] [화학식 154]

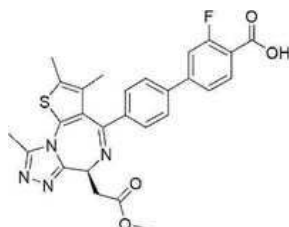


[1189]

[1190] 참고예 화합물 3(300mg)을 테트라히드로푸란(3.0mL)에 용해시키고, 4-브로모-2-플루오로 안식향산 t-부틸(196mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(69mg), 인산 칼륨(377mg) 및 물(0.038mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 불용물을 규조토로 여과 제거했다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~98:2, 프리(pre)컬럼: NH 실리카겔)로 정제함으로써, 표제 화합물(346mg)을 백색 분체의 조(粗)정제물로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 575.4[M+H]⁺

[1191] (12-2) 3-플루오로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복시산(참고예 화합물 12)

[1192] [화학식 155]



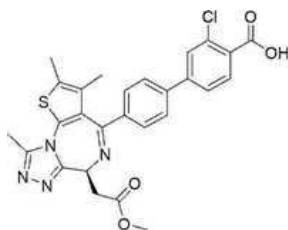
[1193]

[1194] 참고예 화합물 12-1(240mg)을 디클로로메탄(2.0mL)에 용해시키고, 실온에서 트리플루오로 초산(2.0mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 초산 에틸에 용해하고, 포화 중조수로 2회 추출했다. 수층을 합치고, 빙냉하에 2N 염산을 조금씩 첨가하여 pH=4로 했다. 클로로포름으로 2회 추출하고, 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(205mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 519.1[M+H]⁺

[1195] 참고예 13

[1196] (13-1) 3-클로로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복시산(참고예 화합물 13)

[1197] [화학식 156]



[1198]

[1199] 참고예 화합물 3(117mg)을 테트라히드로푸란(1.0mL)에 용해시키고, 4-브로모-2-클로로 안식향산(48mg), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐(X-Phos, 10mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리(pre)촉매(16mg), 불화 세슘(93mg) 및 물(0.25mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 120℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 포화 중조수로 2회 추출했다. 수층을 합치고, 빙냉하에 2N 염산을 조금씩 첨가하여 pH=1로 했다. 수층을 초산 에틸로 2회 추출하고, 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(73mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:535.1, 537.1[M+H]⁺

[1200] 참고예 14

[1201] (14-1) 4-브로모-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술폰아미드(참고예 화합물 14)

[1202] [화학식 157]



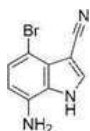
[1203]

[1204] 참고예 화합물 9(622mg)와 피리딘(2.92mL)의 테트라히드로푸란 용액(12.0mL)에, 실온에서 4-브로모벤젠술폰닐 클로리드(929mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 3시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 클로로포름으로 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(1061mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:390.2, 392.1[M+H]⁺

[1205] 참고예 15

[1206] (15-1) 7-아미노-4-브로모-1H-인돌-3-카르보니트릴(참고예 화합물 15)

[1207] [화학식 158]



[1208]

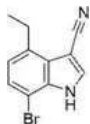
[1209] N,N-디메틸포름아미드(11.0mL)에 페닐포스포닐 디클로리드(1.27mL)를 첨가하고, 70℃에서 10분간 교반 후, N-(4-브로모-1H-인돌-7-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(929mg) 및 N,N-디메틸포름아미드(11.0mL)를 첨가하고, 70℃에서 1시간 교반했다. 이어서 히드록실아민 염산염(2.42g)을 첨가하고, 100℃에서 2시간 교반했다. 또한 에틸렌디아민(2.02mL) 및 메탄올(22.0mL)을 첨가하고, 70℃에서 1시간 교반했다. 실온까지 냉각 후, 감압하 메탄올을 증류 제거하고, 얻어진 잔사에 초산 에틸, 포화 중조수 및 포화 식염수를 첨가하고 분액했다. 유기층을 포화 중조수와 포화 식염수의 혼합액으로 2회, 물로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나

트럼으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 초산 에틸로 현탁 세정하고, 여과하여 취하고 감압 건조시킴으로써, 표제 화합물(260mg)을 갈색 분체로서 얻었다. 또, 여액을 감압하 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(헥산:초산 에틸=50:50~75:25)함으로써 표적 화합물(104mg)을 갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:236.0, 237.9[M+H]⁺

[1210] 참고예 16

[1211] (16-1) 7-브로모-4-에틸-1H-인돌-3-카르보니트릴(참고예 화합물 16-1)

[1212] [화학식 159]

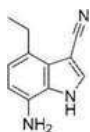


[1213]

[1214] 7-브로모-4-에틸-1H-인돌(3.90g)의 N,N-디메틸포름아미드 용액(17.4mL)에, 빙냉하, 페닐포스포닐 디클로리드(3.64mL)를 첨가하고, 실온에서 30분간, 70℃에서 40분간 교반했다. 히드록실아민 염산염(2.42g)을 첨가하고, 70℃에서 30분간, 80℃에서 30분간 교반했다. 실온까지 냉각 후, 반응액에 초산 에틸을 첨가하여 희석후 빙냉하고, 교반하면서 포화 중조수를 첨가했다. 초산 에틸로 2회 추출하고, 추출액을 합치고, 포화 식염수와 포화 중조수의 혼합수로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(헥산:초산 에틸=90:10~70:30)하고, 잔사에 톨루엔을 첨가하여 감압 농축하는 것을 2회 반복함으로써, 표제 화합물(3.12g)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:246.9, 248.9[M-H]⁻

[1215] (16-2) 7-아미노-4-에틸-1H-인돌-3-카르보니트릴(참고예 화합물 16)

[1216] [화학식 160]



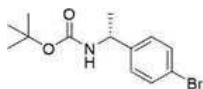
[1217]

[1218] 참고예 화합물 16-1(2.12g), 벤조페논 이민(2.16g), [1,3-비스(2,6-디-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로로피리딜)디클로로팔라듐(II)(Pd-PEPPSI-IPent catalyst, 202mg)의 혼합물에, 1.3M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드/테트라히드로푸란 용액(23.0mL)을 실온에서 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 120℃에서 1시간 교반했다. 실온까지 방냉 후, 반응액에 물을 첨가하고 초산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정 후에 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 테트라히드로푸란(11.0mL)-메탄올(11.0mL)에 용해하고, 실온에서 히드록실아민 염산염(1.48g)과 초산 나트륨(2.09g)을 첨가하고, 같은 온도에서 16시간 교반했다. 반응액에 포화 중조수를 첨가하고 초산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수와 물의 혼합액으로 1회, 포화 식염수로 1회 세정 후에 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=100:0~98:2)함으로써, 표제 화합물(954mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:186.1[M+H]⁺

[1219] 참고예 17

[1220] (17-1) t-부틸[(1R)-1-(4-브로모페닐)에틸]카르바메이트(참고예 화합물 17-1)

[1221] [화학식 161]



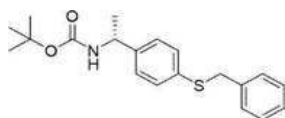
[1222]

[1223] (R)-1-(4-브로모페닐)에탄아민(3.00g)과 트리에틸아민(2.50mL)의 디클로로메탄 용액(45.0mL)에, 실온에서 디-t-부틸 카르보네이트(3.60g)를 첨가하고, 실온에서 14시간 교반했다. 반응액에 1N 염산을 첨가하고, 분액했다. 수층을 클로로포름으로 1회 추출하고, 합친 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 헥산으로 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(4.36g)을 백색 고체로서

얻었다. MS(ESI)m/z:300.2, 302.1[M+H]⁺

[1224] (17-2) t-부틸 {(1R)-1-[4-(벤질술폰닐)페닐]에틸}카르바메이트(참고예 화합물 17-2)

[1225] [화학식 162]

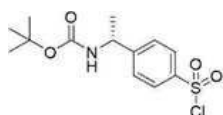


[1226]

[1227] 참고예 화합물 17-1(4.34g), 벤질메르캅탄(2.04mL), N,N-디이소프로필에틸아민(3.75mL), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(Xantphos, 1.67g), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(1.32g), 톨루엔(10.0mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 150℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액에 초산 에틸을 첨가하고, 불용물을 규조토에 의해 여과하여 제거한 후, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=90:10~80:20)로 정제하여, 표제 화합물(4.91g)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:344.3[M+H]⁺

[1228] (17-3) t-부틸 {(1R)-1-[4-(클로로술폰닐)페닐]에틸}카르바메이트(참고예 화합물 17-3)

[1229] [화학식 163]



[1230]

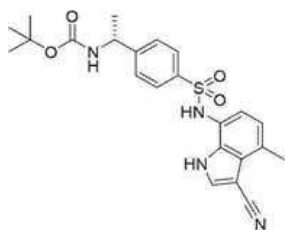
[1231] 참고예 화합물 17-2(2.72g)의 아세트니트릴(50.0mL)-2N 염산(10.0mL) 용액에, 빙냉하, N-클로로숙신이미드(4.30g)를 첨가하고, 같은 온도에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(헥산:초산 에틸=90:10~75:25)함으로써, 표제 화합물(2.21g)을 백색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32-1.51 (12H, m), 4.87 (2H, brs), 7.48-7.60 (2H, m), 7.93-8.06 (2H, m)

[1232]

[1233] (17-4) t-부틸 [(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}에틸]카르바메이트(참고예 화합물 17-4)

[1234] [화학식 164]

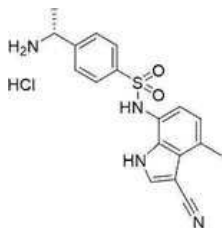


[1235]

[1236] 참고예 화합물 17-3(2.20g)의 테트라히드로푸란(66.0mL) 용액에, 실온에서 참고예 화합물 9(1.18g)와 피리딘(2.77mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 2시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 1N 염산으로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 잔사를 클로로포름으로 현탁 세정하고, 여과함으로써, 표제 화합물(1.67g)을 담갈색 고체로서 얻었다. 여액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2)로 정제함으로써, 표제 화합물(0.84g)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:455.3[M+H]⁺

[1237] (17-5) 4-[(1R)-1-아미노에틸]-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술폰아미드 염산염(참고예 화합물 17)

[1238] [화학식 165]



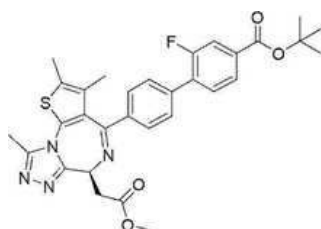
[1239]

[1240] 실시예 화합물 17-4(2.47g)에 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(25.0mL)을 실온에서 첨가했다. 같은 온도에서 3시간 교반 후, 반응액을 디에틸 에테르로 희석하고, 고체를 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(2.27g)을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:355.2[M+H]⁺

[1241] 참고예 18

[1242] (18-1) t-부틸 2-플루오로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(참고예 화합물 18-1)

[1243] [화학식 166]

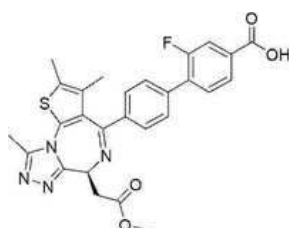


[1244]

[1245] 참고예 화합물 3(300mg)을 테트라히드로푸란(3.0mL)에 용해시키고, 4-브로모-3-플루오로 안식향산 t-부틸(180mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(69mg), 인산 칼륨(378mg) 및 물(0.039mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 불용물을 규조토로 여과 제거했다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=50:50~0:100)로 정제함으로써, 표제 화합물(300mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:575.3[M+H]⁺

[1246] (18-2) 2-플루오로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복시산(참고예 화합물 18)

[1247] [화학식 167]



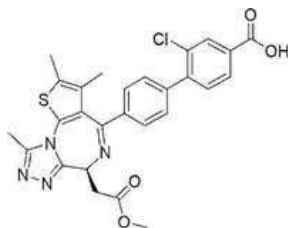
[1248]

[1249] 참고예 화합물 18-1(290mg)을 디클로로메탄(2.0mL)에 용해시키고, 실온에서 트리플루오로 초산(2.0mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 초산 에틸에 용해하고, 포화 중조수로 2회 추출했다. 수층을 합치고, 빙냉하에 2N 염산을 조금씩 첨가하여 pH=4로 했다. 클로로포름으로 2회 추출하고, 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(246mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:519.3[M+H]⁺

[1250] 참고예 19

[1251] (19-1) 2-클로로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복시산(참고예 화합물 19)

[1252] [화학식 168]



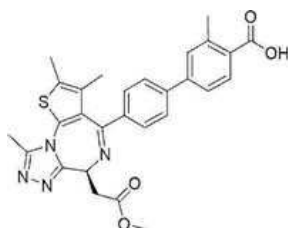
[1253]

[1254] 참고예 화합물 3(364mg)을 테트라히드로푸란(3.2mL)에 용해시키고, 4-브로모-3-클로로 안식향산(150mg), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(X-Phos, 30mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(50mg), 불화 세슘(290mg) 및 물(0.80mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 120℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 포화 중조수로 2회 추출했다. 수층을 합치고, 빙냉하에 2N 염산을 조금씩 첨가하여 pH=1로 했다. 수층을 초산 에틸로 2회 추출하고, 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(247mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:535.3, 537.3[M+H]⁺

[1255] 참고예 20

[1256] (20-1) 4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]-3-메틸[1,1'-비페닐]-4-카르복시산(참고예 화합물 20)

[1257] [화학식 169]



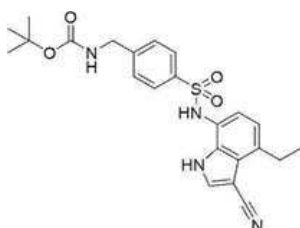
[1258]

[1259] 참고예 화합물 3(231mg)을 테트라히드로푸란(2.0mL)에 용해시키고, 4-브로모-2-메틸 안식향산(87mg), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(X-Phos, 19mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(32mg), 불화 세슘(185mg) 및 물(0.50mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 120℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 포화 중조수로 2회 추출했다. 수층을 합치고, 빙냉하에 2N 염산을 조금씩 첨가하여 pH=1로 했다. 수층을 초산 에틸로 2회 추출하고, 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(229mg)을 백색 분체의 조정제물로서 얻었다. MS(ESI)m/z:515.3[M+H]⁺

[1260] 참고예 21

[1261] (21-1) t-부틸 ({4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바메이트(참고예 화합물 21-1)

[1262] [화학식 170]



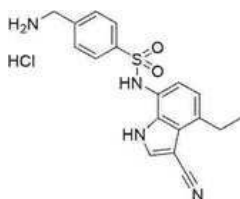
[1263]

[1264] 참고예 화합물 16(347mg)의 테트라히드로푸란(9.4mL) 용액에, 실온에서 t-부틸 N-[(4-클로로술폰닐페닐)메틸]카르바메이트(630mg)와 피리딘(0.76mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 1N 염산으로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 디에틸 에테르-헥산(1:1)으로 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물

(730mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:453.3[M-H]⁻

[1265] (21-2) 4-(아미노메틸)-N-(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술폰아미드 염산염(참고예 화합물 21)

[1266] [화학식 171]



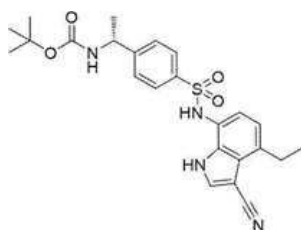
[1267]

[1268] 참고예 화합물 21-1(720mg)에 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(7.2mL)을 실온에서 첨가했다. 같은 온도에서 16시간 교반 후, 반응액을 디에틸 에테르로 희석하고, 고체를 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(653mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:355.0[M+H]⁺

[1269] 참고예 22

[1270] (22-1) t-부틸 [(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}에틸]카르바메이트(참고예 화합물 22-1)

[1271] [화학식 172]

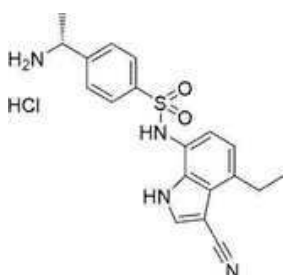


[1272]

[1273] 참고예 화합물 16(300mg)의 테트라히드로푸란(8.0mL) 용액에, 실온에서 참고예 화합물 17-3(570mg)과 피리딘(0.65mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 1N 염산으로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 헥산-클로로포름(15:1)으로 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(710mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:467.3[M-H]⁻

[1274] (22-2) 4-[(1R)-1-아미노에틸]-N-(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술폰아미드 염산염(참고예 화합물 22)

[1275] [화학식 173]



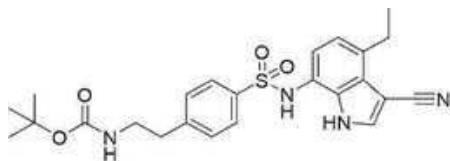
[1276]

[1277] 참고예 화합물 22-1(701mg)에 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(7.0mL)을 실온에서 첨가했다. 같은 온도에서 16시간 교반 후, 반응액을 디에틸 에테르로 희석하고, 고체를 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(653mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:369.1[M+H]⁺

[1278] 참고예 23

[1279] (23-1) t-부틸 (2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}에틸)카르바메이트(참고예 화합물 23-1)

[1280] [화학식 174]

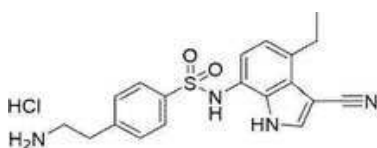


[1281]

[1282] 참고예 화합물 16(300mg)의 테트라히드로푸란(8.0mL) 용액에, 실온에서 t-부틸 N-2-[4-(클로로술폰닐)페닐]에틸 카르바메이트(570mg)와 피리딘(0.65mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 1N 염산으로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 디에틸 에테르-헥산(1:1)으로 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물 (710mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z:467.3[M-H]⁻

[1283] (23-2) 4-(2-아미노에틸)-N-(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술폰아미드 염산염(참고예 화합물 23)

[1284] [화학식 175]



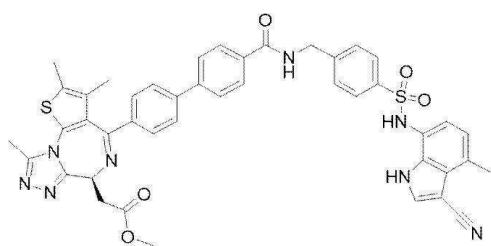
[1285]

[1286] 참고예 화합물 23-1(702mg)에 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(7.0mL)을 실온에서 첨가했다. 같은 온도에서 16시간 교반 후, 반응액을 디에틸 에테르로 희석하고, 고체를 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물 (610mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:369.1[M+H]⁺

[1287] 실시예 1

[1288] (1-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 1)

[1289] [화학식 176]



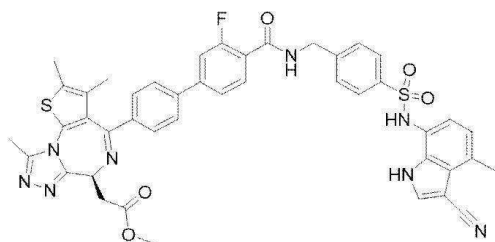
[1290]

[1291] 참고예 화합물 4(50mg), 참고예 화합물 5(38mg) 및 트리에틸아민(0.042mL)의 N,N-디메틸포름아미드(2.0mL) 용액에 HATU(46mg)를 실온에서 첨가하고, 같은 온도에서 5시간 교반했다. 빙냉하, 반응액에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 2회 추출했다. 합친 유기층을 물로 2회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를, 분취(分取) HPLC(10mM 탄산 암모늄 수용액-아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물(49mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:823.5[M+H]⁺

[1292] 실시예 2

[1293] (2-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}메틸)카르바모일]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 2)

[1294] [화학식 177]



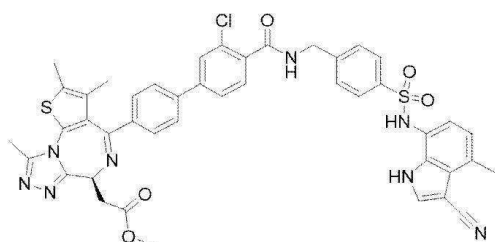
[1295]

[1296] 참고예 화합물 12(78mg), 참고예 화합물 5(56mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.052mL), HATU(86mg)의 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드(3.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별(濾別)했다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(86mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:841.6[M+H]⁺

[1297] 실시예 3

[1298] (3-1) 메틸 [(6S)-4-{3'-클로로-4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 3)

[1299] [화학식 178]



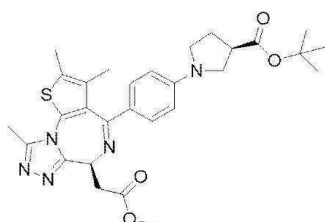
[1300]

[1301] 참고예 화합물 13(80mg), 참고예 화합물 5(56mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.052mL), HATU(86mg)의 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드(3mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별했다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(115mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:857.6, 859.6[M+H]⁺

[1302] 실시예 4

[1303] (4-1) t-부틸 (3R)-1-{4-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]페닐}피롤리딘-3-카르복실레이트(실시예 화합물 4-1)

[1304] [화학식 179]

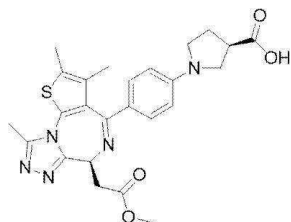


[1305]

[1306] 질소 기류하, 참고예 화합물 1(200mg), t-부틸 피롤리딘-3-카르복실레이트(99mg), (2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트(40mg), 인산 칼륨(256mg), 물(0.043mL)을 테트라히드로푸란(1.0mL) 용매 중, 100분 가열 환류했다. 반응액을 방냉하고, 초산 에틸로 희석하고, 물, 포화 식염수로 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 활성탄으로 여과하고, 메탄올, 테트라히드로푸란으로 세정하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(266mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:550.3[M+H]⁺

[1307] (4-2) (3R)-1-{4-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]페닐}피롤리딘-3-카르복시산(실시예 화합물 4-2)

[1308] [화학식 180]

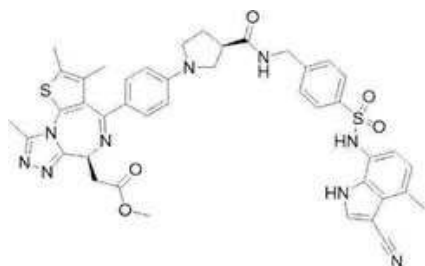


[1309]

[1310] 실시예 화합물 4-1(266mg)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 클로로포름-톨루엔으로 3회 공비했다. 잔사를 초산 에틸에 용해하고, 교반하면서, N,N-디이소프로필에틸아민(0.30mL)을 조금씩 첨가했다. 헥산(2.5mL)을 적하하고, 실온에서 1시간 교반했다. 발생한 고체를 여과하고, 초산 에틸-헥산 혼합액(2:1)으로 세정함으로써, 표제 화합물(181mg)을 황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:494.3[M+H]⁺

[1311] (4-3) 메틸 [(6S)-4-{4-[(3R)-3-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포닐]페닐}메틸]카르바모일}피롤리딘-1-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 4)

[1312] [화학식 181]



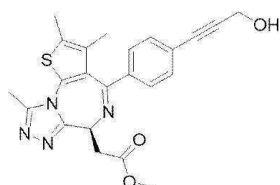
[1313]

[1314] 실시예 2에 있어서 참고예 화합물 12 대신에 실시예 화합물 4-2(74mg)를 이용하고 (2-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써 표제 화합물(111mg)을 황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:816.3[M+H]⁺

[1315] 실시예 5

[1316] (5-1) 메틸 {(6S)-4-[4-(3-히드록시프로프-1-인-1-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 5-1)

[1317] [화학식 182]



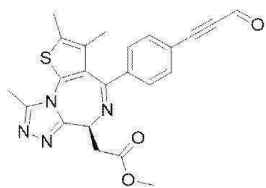
[1318]

[1319] 참고예 화합물 1(100mg), 프로파르길 알코올(27mg), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(X-Phos, 12mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리축매(21mg), 인산 칼륨(102mg) 및 테트라히드로푸란(1.2mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 포화 식염수-물(1:1)로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2~90:10, 프리컬럼: NH 실리카겔)로 정제하여, 표제 화합물(63mg)을 담황색 점체(粘體)로서 얻었다. MS(ESI)m/z:435.3[M+H]⁺

[1320] (5-2) 메틸 {(6S)-2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-옥소프로프-1-인-1-일)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로

[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 5-2)

[1321] [화학식 183]

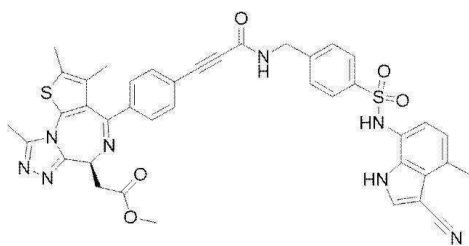


[1322]

[1323] 디클로로메탄(1.2mL) 중의 실시예 화합물 5-1(60mg)에, 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤지오독솔-3-(1H)-온(Dess-Martin 시약, 71mg)을 첨가하고, 실온에서 30분 교반했다. 반응액에 포화 중조수와 포화 티오 황산나트륨 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 포화 중조수로 2회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2~90:10)로 정제함으로써, 표제 화합물(59mg)을 담황색 점체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 433.3[M+H]⁺

[1324] (5-3) 메틸 [(6S)-4-(4-{3-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미노]페닐)메틸]아미노}-3-옥스포프로프-1-인-1-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 5)

[1325] [화학식 184]



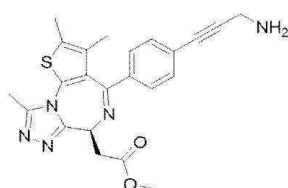
[1326]

[1327] 실시예 화합물 5-2(57mg), 2-메틸-부트-2-엔(0.021mL)의 아세토니트릴(3.0mL) 용액에, 80% 아염소산 나트륨(18mg)과 인산 이수소 나트륨(19mg)의 수(1.0mL)용액을 첨가하고, 실온에서 30분 교반했다. 반응액에 2-메틸-부트-2-엔(0.021mL), 80% 아염소산 나트륨(18mg) 및 인산 이수소 나트륨(19mg)을 실온에서 추가하고, 같은 온도에서 추가로 30분 교반했다. 반응액을 감압 농축한 후, 에탄올을 첨가하여 재차 감압 농축했다. 얻어진 잔사에 실온에서, 참고예 화합물 5(47mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.11mL), N,N-디메틸포름아미드(2.0mL)를 첨가하고, 마지막으로 HATU(57mg)를 첨가했다. 같은 온도에서 16시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~90:10)함으로써, 표제 화합물(17mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 771.4[M+H]⁺

[1328] 실시예 6

[1329] (6-1) 메틸 {(6S)-4-[4-(3-아미노프로프-1-인-1-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 6-1)

[1330] [화학식 185]



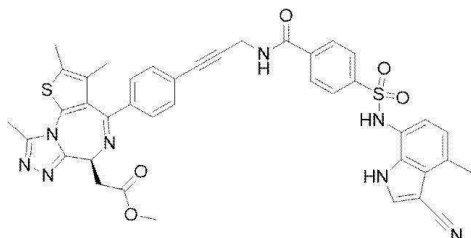
[1331]

[1332] 참고예 화합물 1(25mg), 프로파라길아민(0.019mL), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(X-Phos, 3mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(5mg), 인산 칼륨(64mg) 및 테트라히드로푸란(0.3mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후,

물로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=95:5~90:10)로 정제하여, 표제 화합물(15mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:434.3[M+H]⁺

[1333] (6-2) 메틸 {(6S)-4-[4-(3-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]벤즈아미드}프로프-1-인-1-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 6)

[1334] [화학식 186]



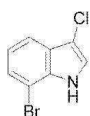
[1335]

[1336] 실시예 화합물 6-1(14mg), 참고예 화합물 6(13mg)의 N,N-디메틸포름아미드(0.4mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.11mL)과 HATU(15mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~90:10)함으로써, 표제 화합물(20mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:771.4[M+H]⁺

[1337] 실시예 7

[1338] (7-1) 7-브로모-3-클로로-1H-인돌(실시예 화합물 7-1)

[1339] [화학식 187]



[1340]

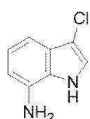
[1341] 7-브로모-1H-인돌(500mg)의 N,N-디메틸포름아미드(5.0mL) 용액에, 실온에서 N-클로로숙신이미드(358mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 2시간 교반했다. 반응액에 포화 중조수와 포화 티오 황산나트륨 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=95:5~90:10)로 정제함으로써, 표제 화합물(577mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ pp
m 7.09 (1H, t, J=7.77Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=7.71, 0.64Hz), 7.59 (1H, dt, J=7.96, 0.77Hz), 8.25 (1H, brs)

[1342]

[1343] (7-2) 3-클로로-1H-인돌-7-아민(실시예 화합물 7-2)

[1344] [화학식 188]



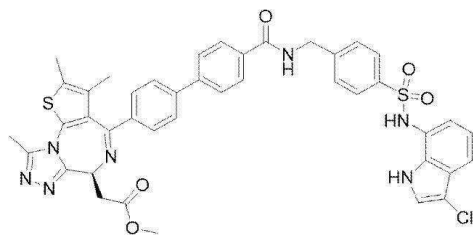
[1345]

[1346] 참고예 9에 있어서, 참고예 화합물 8 대신에 실시예 화합물 7-1(570mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(163mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:167.0, 169.0[M+H]⁺

[1347] (7-3) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-[(3-클로로-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-

2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 7)

[1348] [화학식 189]



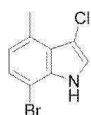
[1349]

[1350] 실시예 화합물 7-2(18mg)와 참고예 화합물 10(50mg)의 테트라히드로푸란(2.0mL) 용액에, 실온에서 피리딘 (0.060mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 16시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 1N 염산으로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2~90:10)로 정제함으로써, 표제 화합물(37mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:818.4, 820.4[M+H]⁺

[1351] 실시예 8

[1352] (8-1) 7-브로모-3-클로로-4-메틸-1H-인돌(실시예 화합물 8-1)

[1353] [화학식 190]



[1354]

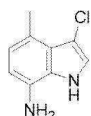
[1355] 실시예 7에 있어서, 7-브로모-1H-인돌 대신에 7-브로모-4-메틸-1H-인돌(200mg)을 이용하고, (7-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(212mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.75 (3H, d, J=0.64Hz), 6.77 (1H, d, J=7.87Hz), 7.20 (1H, d, J=2.70Hz), 7.24 (1H, d, J=7.71Hz), 8.22 (1H, brd, J=1.67Hz)

[1356]

[1357] (8-2) 3-클로로-4-메틸-1H-인돌-7-아민(실시예 화합물 8-2)

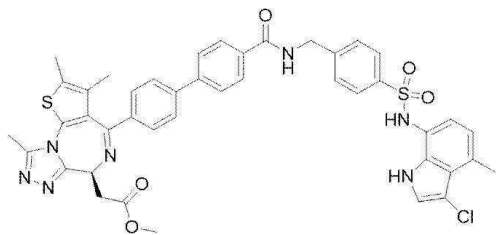
[1358] [화학식 191]



[1359]

[1360] 참고예 9에 있어서, 참고예 화합물 8 대신에 실시예 화합물 8-1(205mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(56mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:181.0, 183.0[M+H]⁺

[1361] (8-3) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-클로로-4-메틸-1H-인돌-7-일)술파모일]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 8)



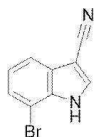
[1363]

[1364] 실시예 7에 있어서, 실시예 화합물 7-2 대신에 실시예 화합물 8-2(20mg), 및 참고예 화합물 10(50mg)을 이용하고, (7-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(44mg)을 회색 분체로서 얻었다.
MS(ESI)m/z: 832.4, 834.4[M+H]⁺

[1365] 실시예 9

[1366] (9-1) 7-브로모-1H-인돌-3-카르보니트릴(실시예 화합물 9-1)

[1367] [화학식 193]



[1368]

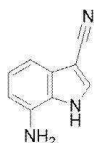
[1369] 참고예 8에 있어서, 참고예 화합물 7 대신에 7-브로모-1H-인돌(500mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(548mg)을 담갈색 고체로서 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.20 (1H, t, $J=7.83\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=7.71, 0.77\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=7.96\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=2.95\text{ Hz}$), 8.84 (1H, brs)

[1370]

[1371] (9-2) 7-아미노-1H-인돌-3-카르보니트릴 (실시예 화합물 9-2)

[1372] [화·학·식 194]



[1373]

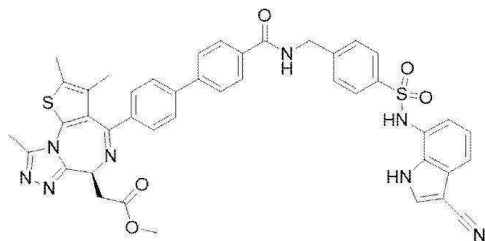
[1374] 참고예 9에 있어서, 참고예 화합물 8 대신에 실시예 화합물 9-1(542mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(322mg)을 담갈색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-
d6) δ ppm 5.33 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J=7.58, 0.90Hz), 6.81 (1H, dd, J=7.96, 0.90Hz), 6.94 (1H, t, J=7.77Hz), 8.13 (1H, s), 11.73 (1H, brs)

[1375]

[1376] (9-3) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트 (실시예 화합물 9)

[1377] [화학식 195]



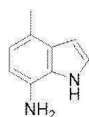
[1378]

[1379] 실시예 7에 있어서, 실시예 화합물 7-2 대신에 실시예 화합물 9-2(15mg), 및 참고예 화합물 10(44mg)을 이용하고, (7-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(40mg)을 베이지색 분체로서 얻었다.
MS(ESI)m/z: 809.4[M+H]⁺

[1380] 실시예 10

[1381] (10-1) 4-메틸-1H-인돌-7-아민(실시예 화합물 10-1)

[1382] [화학식 196]

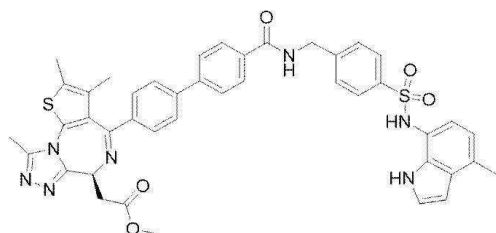


[1383]

[1384] 참고예 9에 있어서, 참고예 화합물 8 대신에 참고예 화합물 7(92mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(29mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 147.1[M+H]⁺

[1385] (10-2) 메틸 [(6S)-2,3,9-트리메틸-4-{4'-[(4-((4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드)페닐]메틸}카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 10)

[1386] [화학식 197]



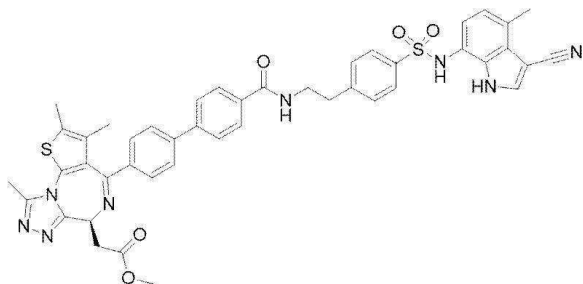
[1387]

[1388] 실시예 7에 있어서, 실시예 화합물 7-2 대신에 실시예 화합물 10-1(28mg), 및 참고예 화합물 10(120mg)을 이용하고, (7-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(107mg)을 베이지색 분체로서 얻었다.
MS(ESI)m/z: 798.5[M+H]⁺

[1389] 실시예 11

[1390] (11-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}에틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 11)

[1391] [화학식 198]



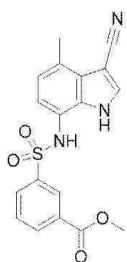
[1392]

[1393] 참고예 화합물 4(75mg), 참고예 화합물 11(65mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.078mL), HATU(86mg)의 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드(3.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별했다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(115mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:837.4[M+H]⁺

[1394] 실시예 12

[1395] (12-1) 메틸 3-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]벤조에이트(실시예 화합물 12-1)

[1396] [화학식 199]

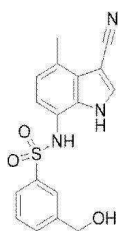


[1397]

[1398] 참고예 화합물 9(200mg), 3-(클로로술포닐) 안식향산 메틸(302mg), 트리에틸아민(0.33mL)을 클로로포름(5.0mL) 중, 실온에서 7시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 수층을 PhaseSeparator로 제거, 유기층을 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:조산 에틸=70:30~30:70), 및 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제하여, 표제 화합물(190mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:370.3[M+H]⁺

[1399] (12-2) N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-3-(히드록시메틸)벤젠-1-술포나미드(실시예 화합물 12-2)

[1400] [화학식 200]



[1401]

[1402] 실시예 화합물 12-1(190mg)의 테트라히드로푸란(5.0mL) 용액을 0℃로 냉각하고, 2M 수소화 붕소 리튬/테트라히드로푸란 용액(0.77mL) 및 메탄올(0.063mL)을 첨가하여 실온으로 자연 승온(昇溫)하면서 4시간 교반했다. 2M 수소화 붕소 리튬/테트라히드로푸란 용액(0.77mL)을 추가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액에 1N 염산을 조금씩 첨가하여 교반하고, 계속해서 클로로포름을 첨가하여 교반했다. 수층을 PhaseSeparator로 제거하고, 유기층을 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(124mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:342.1[M+H]⁺

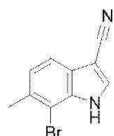
[1403] (12-3) 3-(아지도메틸)-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술포나미드(실시예 화합물 12-3)

가지의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(1108mg)을 백색 고체로서 얻었다.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.52 (3H, s), 6.58 (1H, dd, $J=3.21, 2.18\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=7.96\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=3.08, 2.44\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=7.96\text{Hz}$), 8.27 (1H, brs)

(13-2) 7-브로모-6-메틸-1H-인돌-3-카르보니트릴(실시예 화합물 13-2)

[화학식 205]

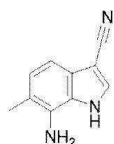


참고예 8에 있어서, 참고예 화합물 7 대신에 실시예 화합물 13-1(500mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(461mg)을 베이지색 고체로서 얻었다.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.54 (3H, s), 7.19 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.72 (1H, brs)

(13-3) 7-아미노-6-메틸-1H-인돌-3-카르보니트릴(실시예 화합물 13-3)

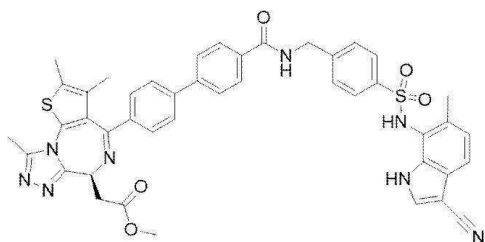
[화학식 206]



참고예 9에 있어서, 참고예 화합물 8 대신에 실시예 화합물 13-2(455mg)를 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(146mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:172.1[M+H]⁺

(13-4) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-6-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 13)

[화학식 207]

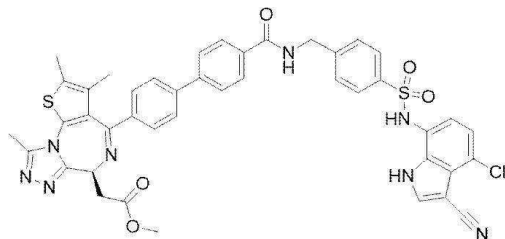


실시예 7에 있어서, 실시예 화합물 7-2 대신에 실시예 화합물 13-3(17mg), 및 참고예 화합물 10(60mg)을 이용하고, (7-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(34mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:823.5[M+H]⁺

[1434] 실시예 14

[1435] (14-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(4-클로로-3-시아노-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 14)

[1436] [화학식 208]



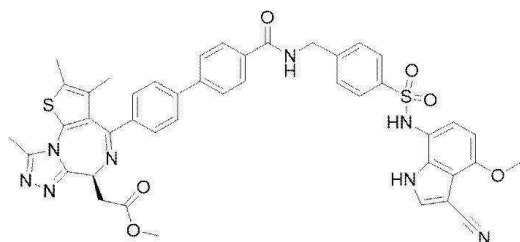
[1437]

[1438] 실시예 13에 있어서, 2-브로모-3-니트로톨루엔 대신에 1-브로모-4-클로로-2-니트로벤젠을 이용하고, (13-1)-(13-4)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:843.4, 845.5[M+H]⁺

[1439] 실시예 15

[1440] (15-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메톡시-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 15)

[1441] [화학식 209]



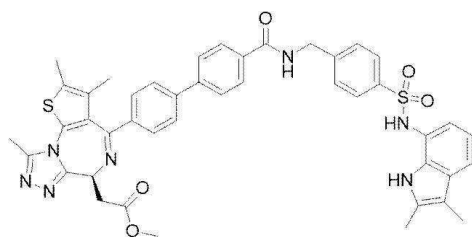
[1442]

[1443] 실시예 13에 있어서, 2-브로모-3-니트로톨루엔 대신에 4-브로모-3-니트로아니솔을 이용하고, (13-1)-(13-4)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 보라색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:839.5[M+H]⁺

[1444] 실시예 16

[1445] (16-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(2,3-디메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 16)

[1446] [화학식 210]



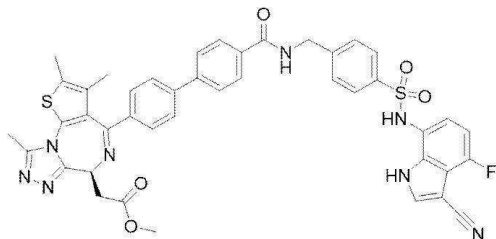
[1447]

[1448] 실시예 7에 있어서, 실시예 화합물 7-2 대신에 2,3-디메틸-1H-인돌-7-아민(17mg), 및 참고예 화합물 10(50mg)을 이용하고, (7-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(22mg)을 갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:812.5[M+H]⁺

[1449] 실시예 17

[1450] (17-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-플루오로-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 17)

[1451] [화학식 211]



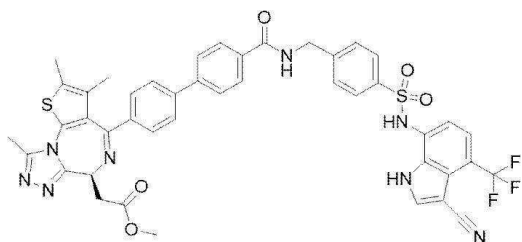
[1452]

[1453] 실시예 13에 있어서, 2-브로모-3-니트로톨루엔 대신에 1-브로모-4-플루오로-2-니트로벤젠을 이용하고, (13-1)-(13-4)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :827.5[M+H]⁺

[1454] 실시예 18

[1455] (18-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-[(4-{(3-시아노-4-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 18)

[1456] [화학식 212]



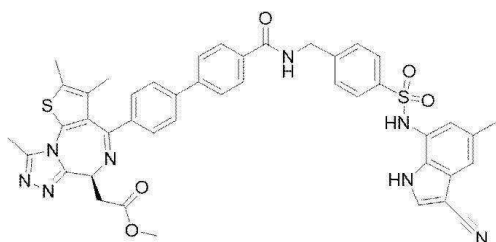
[1457]

[1458] 실시예 13에 있어서, 2-브로모-3-니트로톨루엔 대신에 1-브로모-2-니트로-4-트리플루오로메틸벤젠을 이용하고, (13-1)-(13-4)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :877.5[M+H]⁺

[1459] 실시예 19

[1460] (19-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-5-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 19)

[1461] [화학식 213]



[1462]

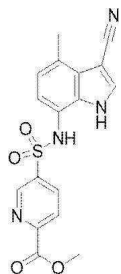
[1463] 실시예 13에 있어서, 2-브로모-3-니트로톨루엔 대신에 3-브로모-4-니트로톨루엔을 이용하고, (13-1)-(13-4)와

마찬가지의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :823.5[M+H]⁺

[1464] 실시예 20

[1465] (20-1) 메틸 5-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]피리딘-2-카르복실레이트(실시예 화합물 20-1)

[1466] [화학식 214]

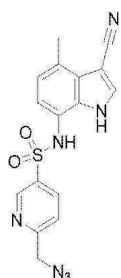


[1467]

[1468] 참고예 화합물 9(300mg), 5-(클로로술포닐)피리딘-2-카르복시산 메틸(454mg), 피리딘(0.71mL)을 테트라히드로푸란(5.0mL) 중, 실온에서 4시간 교반했다. 반응액에 초산 에틸 및 1N 염산을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별했다. 고체에 포화 중조수, 테트라히드로푸란을 첨가하여 교반하고, 그 후 클로로포름을 첨가하고, 수층을 PhaseSeparator로 제거, 유기층을 감압 농축했다. 잔사를 디에틸 에테르로 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(210mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :371.1[M+H]⁺

[1469] (20-2) 6-(아지도메틸)-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)피리딘-3-술포아미드(실시예 화합물 20-2)

[1470] [화학식 215]

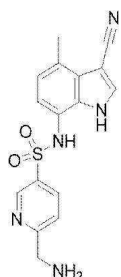


[1471]

[1472] 질소 기류하, 실시예 화합물 20-1(210mg)의 테트라히드로푸란(5.0mL) 현탁액에 2M 수소화 붕소 리튬/테트라히드로푸란 용액(1.14mL)을 첨가하고 실온에서 5시간 교반했다. 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하여 교반하고, 계속해서 클로로포름을 첨가하여 교반하고, 수층을 PhaseSeparator로 제거, 유기층을 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 백색 고체(75mg)를 얻었다. 이 고체, 및 2-아지도-1,3-디메틸이미다졸리늄 헥사플루오로포스페이트(125mg), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.066mL)을 테트라히드로푸란(5.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액, 클로로포름을 첨가하여 교반하고, 수층을 PhaseSeparator로 제거, 유기층을 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=70:30~30:70)로 정제하여, 표제 화합물(63mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :368.2[M+H]⁺

[1473] (20-3) 6-(아미노메틸)-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)피리딘-3-술포아미드(실시예 화합물 20-3)

[1474] [화학식 216]

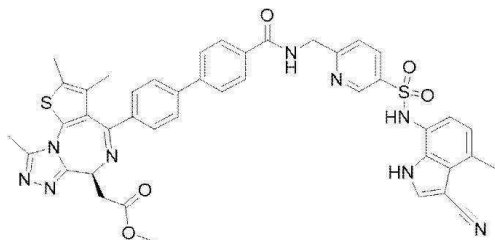


[1475]

[1476] 실시예 12에 있어서, 실시예 화합물 12-3 대신에 실시예 화합물 20-2(63mg)를 이용하고 (12-4)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써 표제 화합물(24mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:342.1[M+H]⁺

[1477] (20-4) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({5-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미노]피리딘-2-일}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 20)

[1478] [화학식 217]



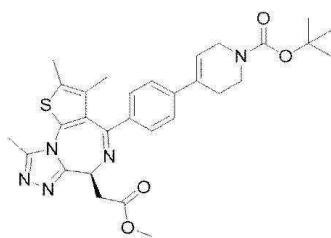
[1479]

[1480] 실시예 11에 있어서 참고예 화합물 11 대신에 실시예 화합물 20-3을 이용하고 (11-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써 표제 화합물을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:824.3[M+H]⁺

[1481] 실시예 21

[1482] (21-1) t-부틸 4-{4-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]페닐}-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(실시예 화합물 21-1)

[1483] [화학식 218]

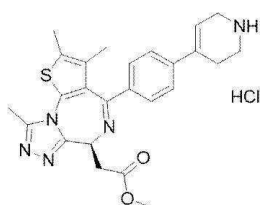


[1484]

[1485] 아르곤 기류하, 참고예 화합물 1(500mg), N-(t-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-보론산 피나콜 에스테르(447mg), 초산 팔라듐(7mg), S-phos(99mg), 불화 칼륨(210mg), 물(0.078mL)을 테트라히드로푸란(5.0mL) 용매 중, 7시간 가열 환류했다. 초산 에틸을 이용하고 반응액을 규조토로 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=70:30~20:80)로 정제하여, 표제 화합물(680mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:562.5[M+H]⁺

[1486] (21-2) 메틸 {(6S)-2,3,9-트리메틸-4-[4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트 염산염(실시예 화합물 21-2)

[1487] [화학식 219]



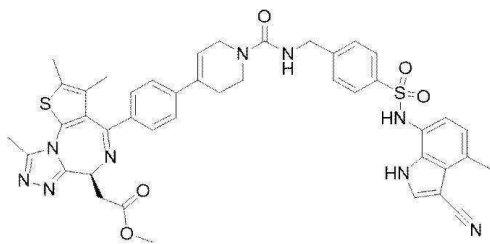
[1488]

[1489] 실시예 화합물 21-1(217mg)의 메탄올(0.5mL) 용액에 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(2.0mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 디이소프로필 에테르로 현탁 세정하고, 여과하여 취하고, 건조함으로써, 표제 화합물(198mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:462.2[M+H]⁺

[1490] (21-3) 메틸 [(6S)-4-(4-{1-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미노]페닐}메틸)카르바모일]-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]

아세테이트(실시예 화합물 21)

[1491] [화학식 220]



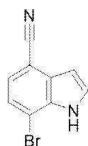
[1492]

[1493] 트리포스겐(22mg)의 테트라히드로푸란(3.0mL) 용액에 참고예 화합물 5(68mg), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.11mL)을 첨가하여 실온에서 15분 교반하고, 계속해서 실시예 화합물 21-2(100mg), 및 N,N-디메틸포름아미드(0.5mL)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 초산 에틸로 3회 추출하고, 유기층을 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제하고, 디에틸 에테르로 현탁 세정하고, 여과하여 취하고, 건조함으로써 표제 화합물(60mg)을 유백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 828.4[M+H]⁺

[1494] 실시예 22

[1495] (22-1) 7-브로모-1H-인돌-4-카르보니트릴(실시예 화합물 22-1)

[1496] [화학식 221]



[1497]

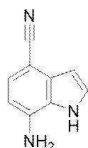
[1498] 참고예 7에 있어서, 1-브로모-4-메틸-2-니트로벤젠 대신에 4-브로모-3-벤조니트릴(2270mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(540mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 6.86 (1H, dd, J=3.21, 2.18Hz), 7.36 (1H, d, J=8.35Hz), 7.41 (1H, d, J=7.83Hz), 7.46 (1H, t, J=3.21Hz), 8.65 (1H, brs)

[1499]

[1500] (22-2) 7-아미노-1H-인돌-4-카르보니트릴(실시예 화합물 22-2)

[1501] [화학식 222]



[1502]

[1503] 참고예 9에 있어서, 참고예 화합물 8 대신에 실시예 화합물 22-1(100mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(53mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

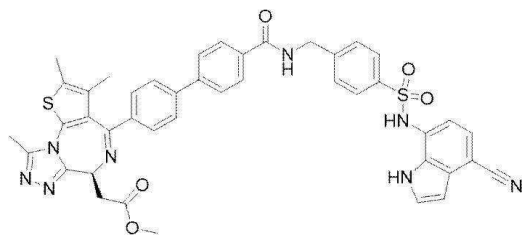
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.06 (2H, s), 6.34-6.41 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=7.96Hz), 7.49 (1H, t, J=2.83Hz), 11.15 (1H, brs)

[1504]

[1505] (22-3) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(4-시아노-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-

2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 22)

[1506] [화학식 223]



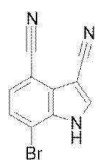
[1507]

[1508] 실시예 7에 있어서, 실시예 화합물 7-2 대신에 실시예 화합물 22-2(29mg), 및 참고예 화합물 10(80mg)을 이용하고, (7-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(26mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 809.4[M+H]⁺

[1509] 실시예 23

[1510] (23-1) 7-브로모-1H-인돌-3,4-디카르보니트릴(실시예 화합물 23-1)

[1511] [화학식 224]

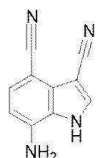


[1512]

[1513] 참고예 8에 있어서, 참고예 화합물 7 대신에 실시예 화합물 22-1(100mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(48mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 246.0, 248.0[M+H]⁺

[1514] (23-2) 7-아미노-1H-인돌-3,4-디카르보니트릴(실시예 화합물 23-2)

[1515] [화학식 225]

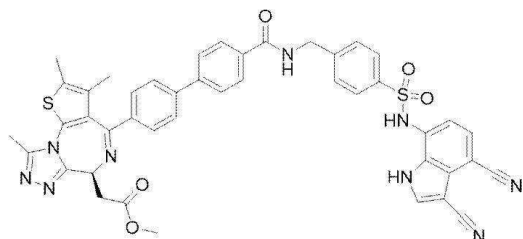


[1516]

[1517] 참고예 9에 있어서, 참고예 화합물 8 대신에 실시예 화합물 23-1(45mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(10mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 183.1[M+H]⁺

[1518] (23-3) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3,4-디시아노-1H-인돌-7-일)술파모일]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 23)

[1519] [화학식 226]



[1520]

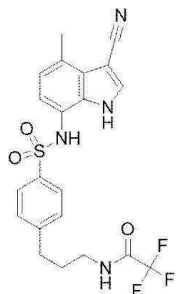
[1521] 실시예 7에 있어서, 실시예 화합물 7-2 대신에 실시예 화합물 23-2(9.4mg), 및 참고예 화합물 10(72mg)을 이용하고, (7-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(15mg)을 담황색 분체로서 얻었다.

MS(ESI) m/z : 834.5[M+H]⁺

[1522] 실시예 24

[1523] (24-1) N-(3-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}프로필)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(실시예 화합물 24-1)

[1524] [화학식 227]

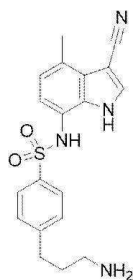


[1525]

[1526] 실시예 20에 있어서 5-(클로로술폰닐)피리딘-2-카르복시산 메틸 대신에 4-[3-(트리플루오로아세트아미도)프로필]벤젠술폰닐 클로리드를 이용하고 (20-1)과 마찬가지로 반응, 처리를 함으로써 표제 화합물을 갈색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 465.2[M+H]⁺

[1527] (24-2) 4-(3-아미노프로필)-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술폰아미드(실시예 화합물 24-2)

[1528] [화학식 228]

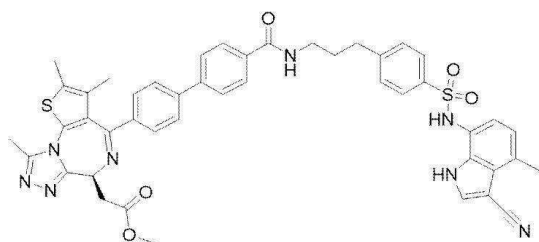


[1529]

[1530] 실시예 화합물 24-1(610mg), 탄산 칼륨(545mg), 물(0.8mL)을 메탄올(8.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 메탄올을 감압하에 증류 제거하고, 물을 첨가하여 교반했다. 1N 염산(5mL)을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별했다. 물로 현탁 세정하고, 건조함으로써 회색 고체를 얻었다. 이 고체에 탄산 칼륨(273mg), 물(0.5mL), 메탄올(5.0mL)을 첨가하고, 6시간 가열 환류했다. 메탄올을 감압하에 증류 제거하고, 물을 첨가하여 교반했다. 1N 염산을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별했다. 물로 현탁 세정하고, 여과하여 취하고, 건조함으로써 표제 화합물(453mg)을 회색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 369.2[M+H]⁺

[1531] (24-3) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(3-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}프로필)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 24)

[1532] [화학식 229]



[1533]

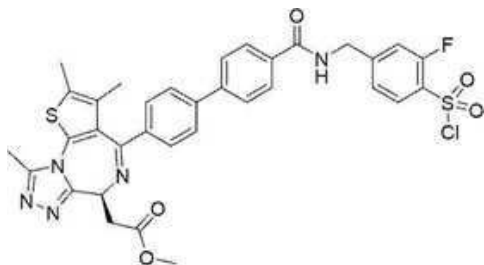
[1534] 실시예 11에 있어서 참고예 화합물 11 대신에 실시예 화합물 24-2를 이용하고 (11-1)과 마찬가지로 반응, 처리

를 함으로써, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 851.7[M+H]⁺

[1535] 실시예 25

[1536] (25-1) 메틸 {(6S)-4-[4'-({[4-(클로로술포닐)-3-플루오로페닐]메틸}카르바모일)[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 25-1)

[1537] [화학식 230]

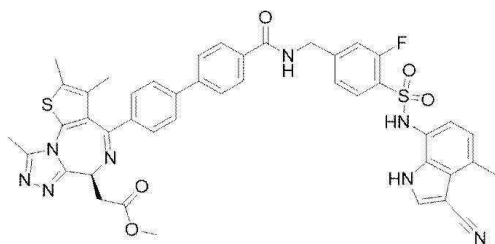


[1538]

[1539] 참고예 10에 있어서, 4-브로모벤질아민 대신에 4-브로모-3-플루오로페닐메탄아민 염산염을 이용하고, (10-1)-(10-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 688.4[M-Cl+H₂O]⁺

[1540] (25-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]-3-플루오로페닐}메틸)카르바모일)[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 25)

[1541] [화학식 231]



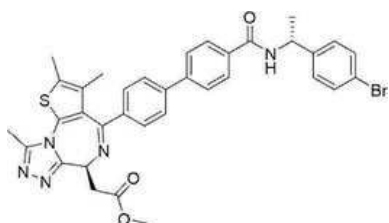
[1542]

[1543] 실시예 7에 있어서, 실시예 화합물 7-2 대신에 참고예 화합물 9(26mg), 및 실시예 화합물 10 대신에 실시예 화합물 25-1(97mg)을 이용하고, (7-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(69mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 841.5[M+H]⁺

[1544] 실시예 26

[1545] (26-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-({[(1R)-1-(4-브로모페닐)에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 26-1)

[1546] [화학식 232]



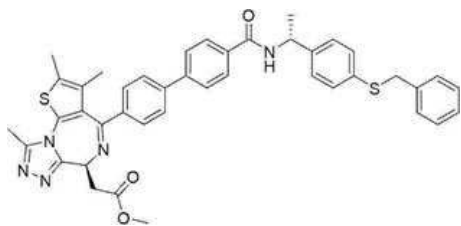
[1547]

[1548] 참고예 화합물 4(100mg), (1R)-1-(4-브로모페닐)에탄아민(48mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.10mL), HATU(91mg)의 N,N-디메틸포름아미드(2.0mL)의 혼합 용액을, 실온에서 16시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압 하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~

90:10)함으로써, 표제 화합물(156mg)을 담황색 분체의 조정제물로서 얻었다. MS(ESI)m/z:682.4, 684.4[M+H]⁺

[1549] (26-2) 메틸 {(6S)-4-[4'-({(1R)-1-[4-(벤질술폰아닐)페닐]에틸}카르바모일)[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 26-2)

[1550] [화학식 233]

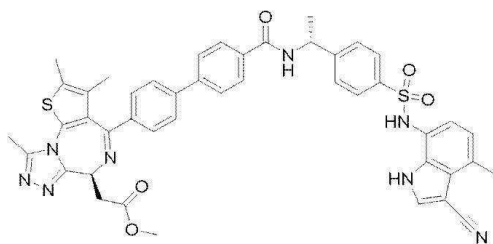


[1551]

[1552] 실시예 화합물 26-1(133mg), 벤질메르캅탄(0.028mL), N,N-디이소프로필에틸아민(0.10mL), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(Xantphos, 23mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(18mg), 톨루엔(2.0mL), 테트라히드로푸란(0.70mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 150℃에서 0.5시간 교반했다. 실온까지 방냉 후, 반응액을 직접 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=50:50~0:100)로 정제함으로써, 표제 화합물(126mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:726.5[M+H]⁺

[1553] (26-3) 메틸 [(6S)-4-(4'-({(1R)-1-{4-[3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일]술폰아닐}페닐}에틸}카르바모일)[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 26)

[1554] [화학식 234]



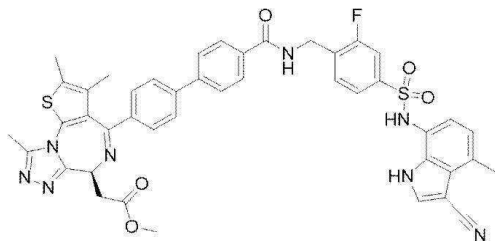
[1555]

[1556] 실시예 화합물 26-2(124mg)의 아세토니트릴(2.5mL)-2N 염산(0.50mL) 용액에, 병냉하, N-클로로숙신이미드(80mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 2시간 교반했다. 반응액에 포화 식염수-물(1:1)을 첨가하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사와 참고예 화합물 9(33mg)의 테트라히드로푸란(5.0mL) 용액에, 실온에서 피리딘(0.14mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 16시간 교반했다. 반응액에 포화 식염수-물(1:1)을 첨가하고, 클로로포름-메탄올로 1회, 클로로포름으로 2회 추출했다. 합친 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=90:10~50:50)로 정제 후, 다시 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2~90:10)로 정제함으로써, 표제 화합물의 조정제물을 얻었다. 조정제물 전량을 분취 HPLC(10mM 탄산 암모늄 수용액-아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물(16mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:837.5[M+H]⁺

[1557] 실시예 27

[1558] (27-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일]술폰아닐)-2-플루오로페닐}메틸}카르바모일)[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 27)

[1559] [화학식 235]



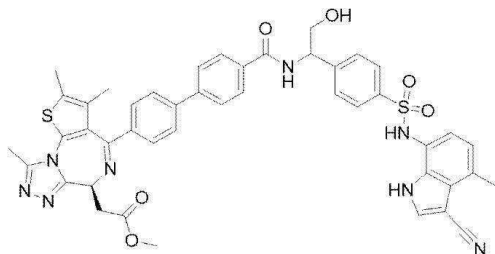
[1560]

[1561] 실시예 25에 있어서, 4-브로모-3-플루오로페닐메탄아민 염산염 대신에 4-브로모-2-플루오로페닐메탄아민 염산염을 이용하고, (25-1)-(25-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 베이지색 분체로서 얻었다.
MS(ESI) m/z : 841.5[M+H]⁺

[1562] 실시예 28

[1563] (28-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}-2-히드록시에틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 28)

[1564] [화학식 236]



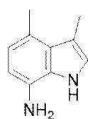
[1565]

[1566] 실시예 25에 있어서, 4-브로모-3-플루오로페닐메탄아민 염산염 대신에 2-아미노-2-(4-브로모페닐)에탄올을 이용하고, (25-1)-(25-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다.
MS(ESI) m/z : 853.5[M+H]⁺

[1567] 실시예 29

[1568] (29-1) 3,4-디메틸-1H-인돌-7-아민(실시예 화합물 29-1)

[1569] [화학식 237]

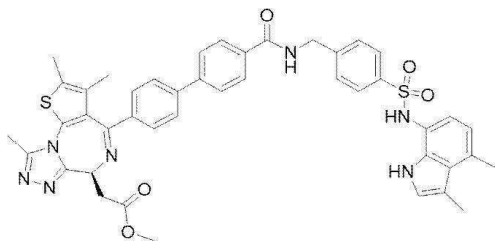


[1570]

[1571] 질소 기류하, 7-브로모-3,4-디메틸-1H-인돌(443mg), 벤조페논 이민(501mg), 1.3M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드/테트라히드로푸란 용액(5.3mL), [1,3-비스(2,6-디-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)디클로로팔라듐(II)(Pd-PEPPSI-IPent catalyst, 47mg)를 테트라히드로푸란(3.0mL) 중, 7시간 가열 환류했다. 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액, 클로로포름을 첨가하여 교반하고, 수층을 PhaseSeparator로 제거, 유기층을 감압 농축했다. 잔사 및 염산 히드록실아민(344mg), 초산 나트륨(487mg)을 메탄올(3.0mL)-테트라히드로푸란(3.0mL) 혼합 용매 중, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 포화 중층수, 클로로포름을 첨가하여 교반하고, 수층을 PhaseSeparator로 제거, 유기층을 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(279mg)을 회색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 161.2[M+H]⁺

[1572] (29-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(1-{4-[(3,4-디메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]메틸}카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 29)

[1573] [화학식 238]



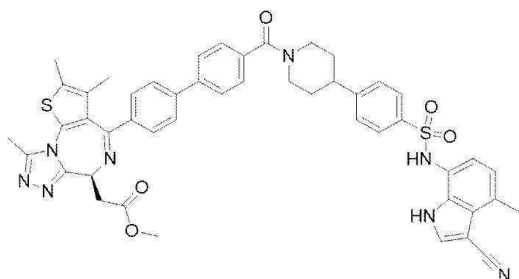
[1574]

[1575] 실시예 화합물 29-1(19mg), 참고예 화합물 10(70mg), 피리딘(0.041mL)을 테트라히드로푸란(3.0mL) 중, 실온에서 5시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 톨루엔 공비했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5), 및 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(초산 에틸:메탄올=100:0~95:5)로 정제하여, 표제 화합물(57mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:812.7[M+H]⁺

[1576] 실시예 30

[1577] (30-1) 메틸 {(6S)-4-[4'-(4-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}피페리딘-1-카르보닐)[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세트레이트(실시예 화합물 30)

[1578] [화학식 239]



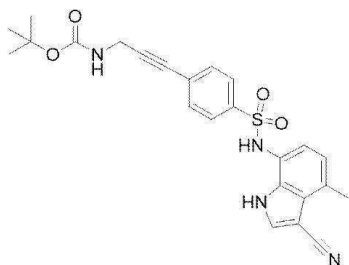
[1579]

[1580] 실시예 25에 있어서, 4-브로모-3-플루오로페닐메탄아민 염산염 대신에 4-(4-브로모페닐)피페리딘 염산염을 이용하고, (25-1)-(25-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:877.6[M+H]⁺

[1581] 실시예 31

[1582] (31-1) t-부틸 (3-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}프로프-2-인-1-일)카르바메이트(실시예 화합물 31-1)

[1583] [화학식 240]



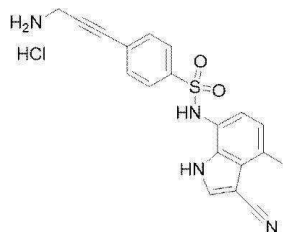
[1584]

[1585] 참고예 화합물 14(300mg), N-(t-부톡시카르보닐)프로파르길아민(239mg), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐(X-Phos, 37mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(61mg), 인산 칼륨(490mg) 및 테트라히드로푸란(4.0mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 120℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 포화 식염수-물(1:1)을 첨가하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)로 정제한 후, 재차 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포

름: 메탄올=95:5~50:50)로 정제함으로써, 표제 화합물(209mg)을 담황색 분체로서 얻었다.
MS(ESI)m/z:465.3[M+H]⁺

[1586] (31-2) 4-(3-아미노프로프-1-인-1-일)-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술폰아미드 염산염(실시예 화합물 31-2)

[1587] [화학식 241]

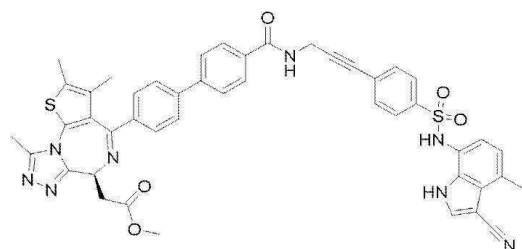


[1588]

[1589] 실시예 화합물 31-1(205mg)에 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(6.0mL)을 실온에서 첨가했다. 같은 온도에서 1.5시간 교반 후, 반응액을 감압 농축했다. 잔사를 디에틸 에테르로 현탁 세정하고, 여과하여 취함으로써 표제 화합물(150mg)을 갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:365.2[M+H]⁺

[1590] (31-3) 메틸
[(6S)-4-{4'-[(3-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}프로프-2-인-1-일)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 31)

[1591] [화학식 242]



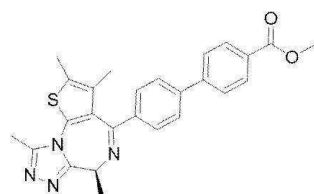
[1592]

[1593] 실시예 화합물 31-2(65mg), 참고예 화합물 4(80mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.6mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.083mL)과 HATU(73mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 메탄올로 희석하고, 초산 에틸과 포화 식염수-물(1:1) 중에 첨가했다. 소량의 불용물을 여과하여 제거(濾去)한 후, 여액을 분액했다. 유기층을 포화 식염수-물(1:1)로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=95:5~50:50, 프리컬럼:실리카겔)함으로써, 표제 화합물(103mg)을 백색 분체로서 얻었다.
MS(ESI)m/z:847.5[M+H]⁺

[1594] 실시예 31

[1595] (32-1) 메틸 4'-[(6S)-2,3,6,9-테트라메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(실시예 화합물 32-1)

[1596] [화학식 243]



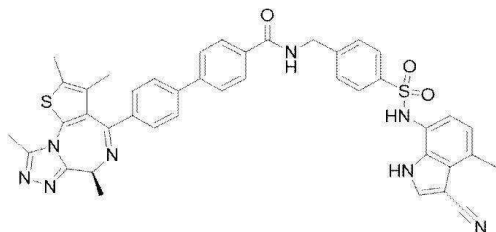
[1597]

[1598] 참고예 화합물 2(150mg), 4-(메톡시카르보닐)페닐 보론산(81mg), 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐 아미노비페닐 팔라듐 클로리드 프리축매(15mg), 탄산 나트륨(79mg), 1,4-디옥산(3.0mL), 물(1.0mL)

을 혼합하고, 마이크로파 조사하, 100℃에서 20분 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=80:20~0:100)로 정제함으로써, 표제 화합물(161mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:457.3[M+H]⁺

[1599] (32-2) N-({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)-4'-[(6S)-2,3,6,9-테트라메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복사미드(실시예 화합물 32)

[1600] [화학식 244]



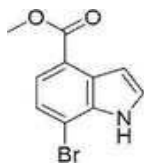
[1601]

[1602] 실시예 화합물 32-1(73mg)의 메탄올(3.0mL) 용액에 1N 수산화 나트륨 수용액(0.32mL)을 첨가하고, 실온에서 9시간 교반했다. 반응액에 1N 염산을 첨가하고 교반하여, 감압 농축했다. 얻어진 고체, 및 참고예 화합물 5(60mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.082mL), HATU(72mg)를 N,N-디메틸포름아미드(3.0mL) 중, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별했다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(100mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:765.6[M+H]⁺

[1603] 실시예 33

[1604] (33-1) 메틸 7-브로모-1H-인돌-4-카르복실레이트(실시예 화합물 33-1)

[1605] [화학식 245]

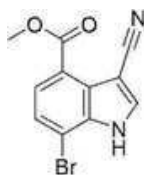


[1606]

[1607] 메틸 4-브로모-3-니트로벤조에이트(2600mg)의 테트라히드로푸란 용액(30.0mL)에, -78℃에서 1M 비닐마그네슘 브로마이드/테트라히드로푸란 용액(25.0mL)을 5분간 첨가했다. 같은 온도에서 1시간 교반 후, 반응액에 포화 염화암모늄 수용액, 물을 첨가하고, 실온까지 승온했다. 분액 후, 수층을 초산 에틸로 1회 추출했다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(헥산:초산 에틸=90:10)함으로써, 표제 화합물(1223mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:254.1, 256.0[M+H]⁺

[1608] (33-2) 메틸 7-브로모-3-시아노-1H-인돌-4-카르복실레이트(실시예 화합물 33-2)

[1609] [화학식 246]



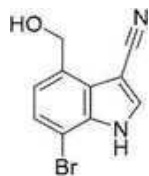
[1610]

[1611] 실시예 화합물 33-1(1000mg)의 N,N-디메틸포름아미드 용액(4.0mL)에, 실온에서 페닐포스포닐 디클로리드(1.0mL)를 첨가했다. 100℃에서 20분 교반 후, N,N-디메틸포름아미드(4.0mL)를 추가하고, 100℃에서 추가로 40분 교반했다. 히드록실아민 염산염(547mg)을 첨가하고, 100℃에서 2시간, 140℃에서 0.5시간 가열 교반했다. 실온까지 방냉 후, 반응액에 초산 에틸을 첨가하여 희석하고, 포화 중조수로 3회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무

수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(703mg)을 갈색 고체의 조정제물로서 얻었다. MS(ESI) m/z :279.2, 281.2[M+H]⁺

[1612] (33-3) 7-브로모-4-(히드록시메틸)-1H-인돌-3-카르보니트릴(실시예 화합물 33-3)

[1613] [화합식 247]



[1614]

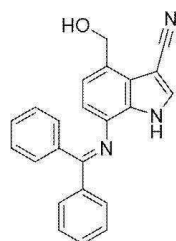
[1615] 실시예 화합물 33-2(391mg)의 테트라히드로푸란(16.0mL) 현탁액에, 빙냉하, 2.5M 리튬 알루미늄 히드라이드/테트라히드로푸란 용액(1.70mL)을 적하했다. 같은 온도에서 10분 교반 후, 1N 염산을 첨가하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세정, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 클로로포름으로 현탁 세정, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(221mg)을 회색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :233.0, 235.0[M-OH]⁺;

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ p
p m 4.94 (2H, d, J=5.27Hz), 5.33 (1H, t, J=5.33Hz), 7.10-7.27 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=7.83Hz), 8.31 (1H, s), 12.44 (1H, brs)

[1616]

[1617] (33-4) 7-[(디페닐메틸리덴)아미노]-4-(히드록시메틸)-1H-인돌-3-카르보니트릴(실시예 화합물 33-4)

[1618] [화합식 248]

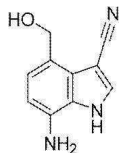


[1619]

[1620] 실시예 화합물 33-3(267mg), 벤조페논 이민(270mg), [1,3-비스(2,6-디-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)디클로로팔라듐(II)(Pd-PEPPSI-IPent catalyst, 26mg), 테트라히드로푸란(7.0mL)의 혼합물에, 1.3M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드/테트라히드로푸란 용액(2.9mL)을 실온에서 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 140℃에서 0.5시간 교반했다. Pd-PEPPSI-IPent catalyst(85mg), 1.3M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드/테트라히드로푸란 용액(2.9mL)를 추가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 160℃에서 0.5시간 교반했다. 실온까지 방냉 후, 반응액에 물을 첨가하고 초산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정 후에 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2)하고, 재차 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2)함으로써, 표제 화합물(59mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :352.2[M+H]⁺

[1621] (33-5) 7-아미노-4-(히드록시메틸)-1H-인돌-3-카르보니트릴(실시예 화합물 33-5)

[1622] [화학식 249]



[1623]

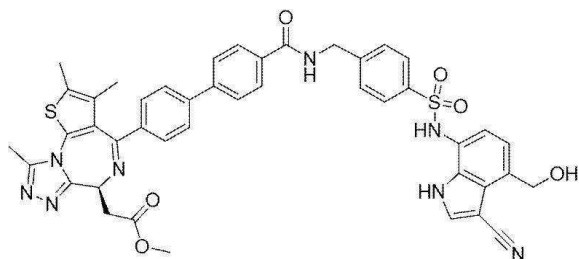
[1624] 실시예 화합물 33-4(57mg)를 테트라히드로푸란(1.0mL)-메탄올(1.0mL)에 용해하고, 실온에서 히드록실아민 염산염(28mg)과 초산 나트륨(40mg)을 첨가하고, 같은 온도에서 2시간 교반했다. 반응액에 포화 중조수를 첨가하고 초산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정 후에 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~80:20)함으로써, 표제 화합물(14mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:170.1[M-OH]⁺,

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.74-4.83 (3H, m), 5.22 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.7Hz), 6.91 (1H, d, J=7.7Hz), 8.12 (1H, s), 11.75 (1H, brs)

[1625]

[1626] (33-6) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(4-{[3-시아노-4-(히드록시메틸)-1H-인돌-7-일]술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세트레이트(실시예 화합물 33)

[1627] [화학식 250]



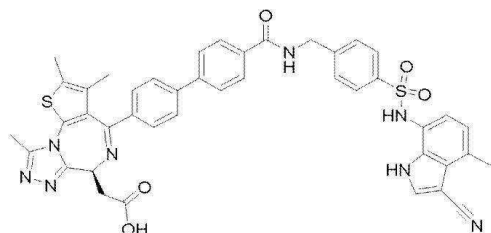
[1628]

[1629] 실시예 화합물 33-5(13mg)와 참고예 화합물 10(73mg)의 테트라히드로푸란(1.0mL) 용액에, 실온에서 피리딘(0.17mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 14시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-메탄올로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2~90:10)로 2회 정제함으로써, 표제 화합물(29mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:839.5[M+H]⁺

[1630] 실시예 34

[1631] (34-1)
[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일]술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]초산(실시예 화합물 34)

[1632] [화학식 251]



[1633]

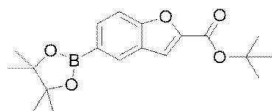
[1634] 실시예 화합물 1(295mg)의 테트라히드로푸란(2.0mL)-메탄올(2.0mL) 혼합 용액에, 2N 수산화 리튬 수용액

(0.72mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 1N 염산을 첨가하여 교반하고, 감압 농축했다. 잔사를 물로 현탁 세정하고, 여과하여 취하고, 건조함으로써, 표제 화합물(258mg)을 황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 809.4[M+H]⁺

[1635] 실시예 35

[1636] (35-1) t-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로난-2-일)-1-벤조푸란-2-카르복실레이트(실시예 화합물 35-1)

[1637] [화합식 252]



[1638]

[1639] t-부틸 5-브로모-1-벤조푸란-2-카르복실레이트(1.50g), 비스(피나콜라토)디보론(1.41g), 1,1'-(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로로메탄 착체(206mg), 초산 칼륨(991mg)의 혼합물에 1,4-디옥산(17mL)을 첨가하여 질소 치환 후, 마이크로파 조사하, 130℃에서 30분 가열 교반했다. 반응액에 물, 초산 에틸 및 활성탄을 첨가하고, 불용물을 규조토에 의해 여과 제거한 후, 여과물을 초산 에틸로 세정했다. 여액을 분액하고, 유기층을 포화 식염수로 세정, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 여과 후 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=100:0~90:10)로 정제하여, 표제 화합물(1.38g)을 담황색 고체로서 얻었다.

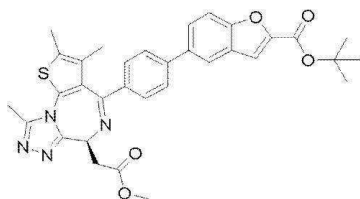
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm

1.37 (12H, s), 1.63 (9H, s), 7.40 (1H, d, J=1.0Hz), 7.56 (1H, d, J=8.7Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.3, 8.5Hz), 8.15 (1H, s)

[1640]

[1641] (35-2) t-부틸 5-{4-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]페닐}-1-벤조푸란-2-카르복실레이트(실시예 화합물 35-2)

[1642] [화합식 253]

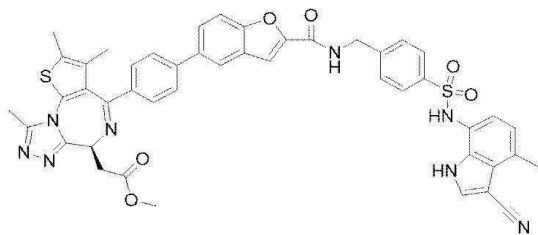


[1643]

[1644] 참고예 화합물 1(80mg), 실시예 화합물 35-1(73mg), 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐(X-Phos, 9mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(15mg), 인산 칼륨(123mg), 물(0.013mL), 및 테트라히드로푸란(1.0mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 물로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=50:50~0:100)로 정제하여, 표제 화합물(115mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 597.5[M+H]⁺

[1645] (35-3) 메틸 [(6S)-4-(4-{2-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐)메틸]카르바모일}-1-벤조푸란-5-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 35)

[1646] [화학식 254]



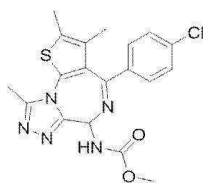
[1647]

[1648] 실시예 화합물 35-2(111mg)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에, 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축 후, 톨루엔을 첨가하고 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 N,N-디메틸포름아미드(2.0mL)에 용해시키고, 실온에서 참고예 화합물 5(64mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.32mL), HATU(85mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 포화 중조수 중에 첨가하고, 발생한 석출물 (A)를 여과하여 취했다. 여액을 분액하고, 수층을 초산 에틸로 1회 추출했다. 합친 유기층 (B)를 포화 식염수-물(1:1)로 2회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 여과물 (A)를 클로로포름에 용해시키고, 유기층 (B)와 합쳐, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(104mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:863.5[M+H]⁺

[1649] 실시예 36

[1650] (36-1) 메틸
[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]카르바메이트(실시예 화합물 36-1)

[1651] [화학식 255]

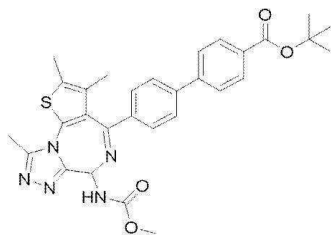


[1652]

[1653] 일본국 특허공개공보(특개평7-17941, 원료 조제예 1)에 기재한 6-아미노-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀(200mg)의 디클로로메탄(6.0mL) 용액에, 빙냉하, 클로로포름산 메틸(0.048mL)과 N,N-디이소프로필에틸아민(0.15mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 0.5시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 2회 추출 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 여과 후 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~97:3)로 정제함으로써, 표제 화합물(233mg)을 담등색(淡橙色) 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:416.3[M+H]⁺

[1654] (36-2) t-부틸 4'-{6-[(메톡시카르보닐)아미노]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}[1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(실시예 화합물 36-2)

[1655] [화학식 256]



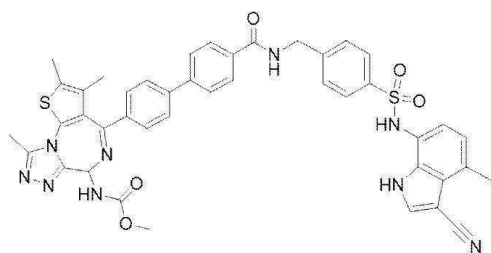
[1656]

[1657] 실시예 화합물 36-1(30mg), t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤조에이트(25mg), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(X-Phos, 4mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(6mg), 인산 칼륨(46mg), 물(0.005mL) 및 테트라히드로푸란(0.36mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사

하, 90℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 물로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=50:50~0:100)로 정제하여, 표제 화합물(39mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :558.4[M+H]⁺

[1658] (36-3) 메틸
(4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)카르바메이트(실시예 화합물 36)

[1659] [화학식 257]



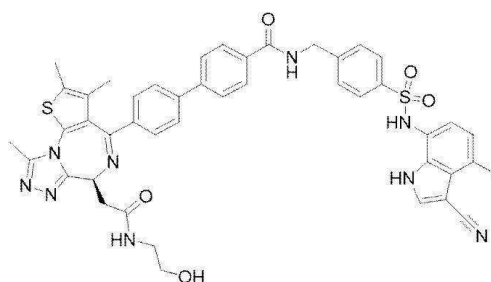
[1660]

[1661] 실시예 화합물 36-2(37mg)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에, 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축 후, 톨루엔을 첨가하고 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 N,N-디메틸포름아미드(0.67mL)에 용해시키고, 실온에서 참고예 화합물 5(25mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.12mL), HATU(31mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 15시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 중조수로 1회, 포화 식염수-물(1:1)로 2회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(43mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :824.5[M+H]⁺

[1662] 실시예 37

[1663] (37-1) N-({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)-4'-[(6S)-6-{2-[(2-히드록시에틸)아미노]-2-옥소에틸}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드(실시예 화합물 37)

[1664] [화학식 258]



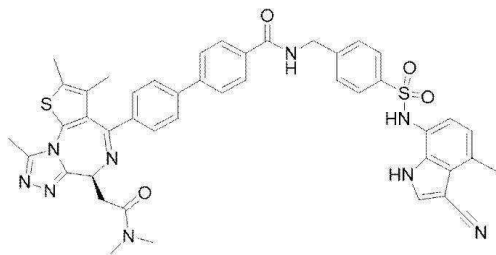
[1665]

[1666] 실시예 화합물 34(100mg), 2-아미노에탄올(12mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.064mL), HATU(56mg)를 N,N-디메틸포름아미드(3.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 물로 2회 세정한 후, 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~80:20)로 정제함으로써, 표제 화합물(97mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :852.5[M+H]⁺

[1667] 실시예 38

[1668] (38-1)
N-({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)-4'-[(6S)-6-[2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}[1,1'-비페닐]-4-카르복사미드(실시예 화합물 38)

[1669] [화학식 259]



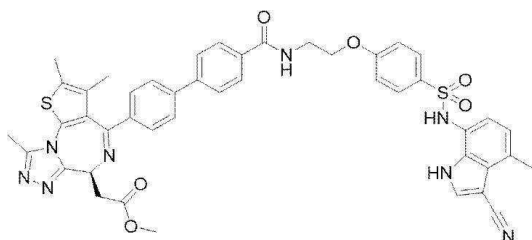
[1670]

[1671] 실시예 37에 있어서, 2-아미노에탄올 대신에 디메틸아민 염산염을 이용하고 (37-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :836.5[M+H]⁺

[1672] 실시예 39

[1673] (39-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페녹시}에틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 39)

[1674] [화학식 260]



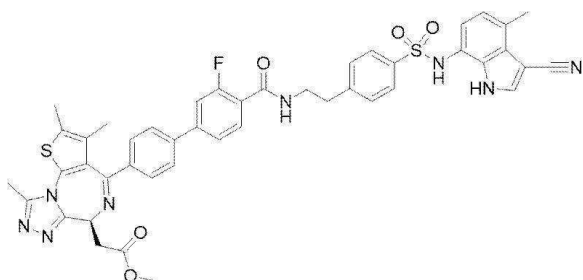
[1675]

[1676] 실시예 25에 있어서, 4-브로모-3-플루오로페닐메탄아민 염산염 대신에 2-(4-브로모페녹시)에탄아민을 이용하고, (25-1)-(25-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :853.5[M+H]⁺

[1677] 실시예 40

[1678] (40-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 40)

[1679] [화학식 261]



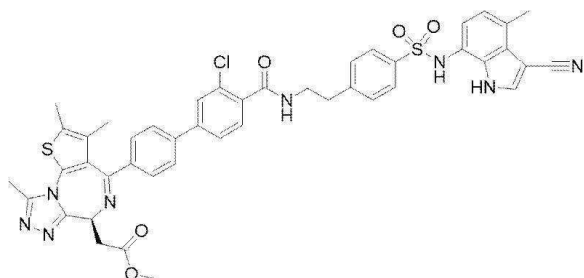
[1680]

[1681] 참고예 화합물 12(63mg), 참고예 화합물 11(53mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.3mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.063mL)과 HATU(56mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1.5시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고, 석출물을 여과하여 취하고, 수세(水洗)했다. 여과물을 클로로포름에 용해시키고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(61mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :855.5[M+H]⁺

[1682] 실시예 41

[1683] (41-1) 메틸 [(6S)-4-{3'-클로로-4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}에틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시에 화합물 41)

[1684] [화학식 262]



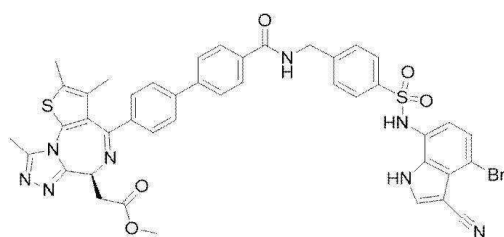
[1685]

[1686] 실시에 40에 있어서, 참고예 화합물 12 대신에 참고예 화합물 13(80mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(115mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:871.5[M+H]⁺

[1687] 실시에 42

[1688] (42-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-브로모-3-시아노-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시에 화합물 42)

[1689] [화학식 263]



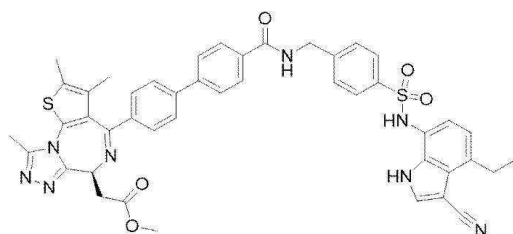
[1690]

[1691] 실시에 7에 있어서, 실시에 화합물 7-2 대신에 참고예 화합물 15(24mg)를 이용하고, (7-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(56mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:887.3, 889.3[M+H]⁺

[1692] 실시에 43

[1693] (43-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시에 화합물 43)

[1694] [화학식 264]



[1695]

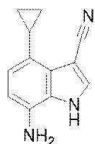
[1696] 참고예 화합물 16(14mg), 피리딘(0.059mL), 테트라히드로푸란(2.0mL), 참고예 화합물 10(50mg)의 혼합물을, 실온에서 24시간 교반했다. 반응액을 테트라히드로푸란-초산 에틸(1:1)의 혼합액, 및 소량의 메탄올로 희석, 용해했다. 유기층을 포화 식염수와 1N 염산수의 혼합액으로 1회, 포화 식염수로 1회, 포화 중조수로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를, 분취 HPLC(10mM 탄산 암모늄 수용액-아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물(42mg)을 담황색 고체로서 얻었다

다. MS(ESI) m/z :837.5[M+H]⁺

[1697] 실시예 44

[1698] (44-1) 7-아미노-4-시클로프로필-1H-인돌-3-카르보니트릴(실시예 화합물 44-1)

[1699] [화학식 265]

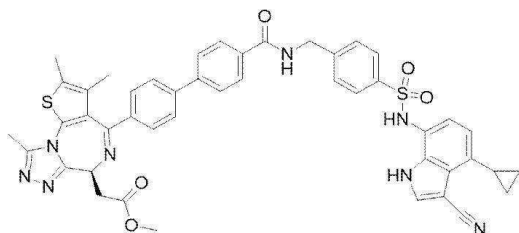


[1700]

[1701] 참고예 화합물 15(90mg), 메실[(트리-*t*-부틸포스핀)-2-(2-아미노비페닐)]팔라듐(II)의 테트라히드로푸란(1.9mL) 용액에, 질소 분위기하, 빙냉에서 0.5M 브롬화 시클로프로필 아연/테트라히드로푸란 용액(4.6mL)을 첨가하고, 실온에서 50분간 교반했다. 반응액에 빙냉하, 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반 후, 초산 에틸 및 물을 첨가하고 분액했다. 유기층을 포화 중조수로 1회, 포화 식염수로 1회 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(헥산:초산 에틸=50:50~20:80), 이어서 분취 HPLC(10mM 탄산 암모늄 수용액-아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물(26mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :198.1[M+H]⁺

[1702] (44-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-시클로프로필-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 44)

[1703] [화학식 266]



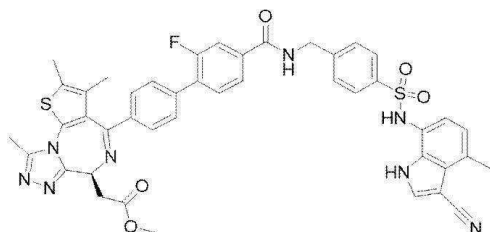
[1704]

[1705] 실시예 7에 있어서, 실시예 화합물 7-2 대신에 실시예 화합물 44-1(18mg)을 이용하고, (7-3)과 마찬가지로 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(47mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :849.5[M+H]⁺

[1706] 실시예 45

[1707] (45-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)카르바모일]-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 45)

[1708] [화학식 267]



[1709]

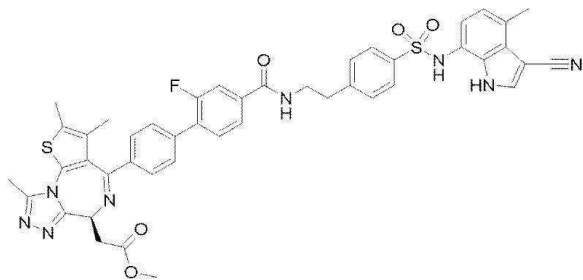
[1710] 참고예 화합물 18-1(85mg)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에, 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축 후, 톨루엔을 첨가하고 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 N,N-디메틸포름아미드(1.5mL)에 용해시키고, 실온에서 참고예 화합물 5(56mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.26mL), HATU(68mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 16시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고, 석출물을 여과하여 취하고, 수세했다. 여과물을 클로로포름에 용해시키고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어

진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(87mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :841.5[M+H]⁺

[1711] 실시예 46

[1712] (46-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐}에틸)카르바모일]-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세트레이트(실시예 화합물 46)

[1713] [화학식 268]



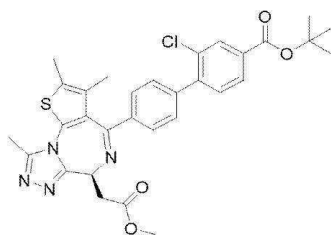
[1714]

[1715] 참고예 화합물 18-1(85mg)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에, 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축 후, 톨루엔을 첨가하고 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 N,N-디메틸포름아미드(1.5mL)에 용해시키고, 실온에서 참고예 화합물 11(64mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.26mL), HATU(68mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 16시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고, 석출물을 여과하여 취하고, 수선했다. 여과물을 클로로포름에 용해시키고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(65mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :855.5[M+H]⁺

[1716] 실시예 47

[1717] (47-1) t-부틸 2-클로로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(실시예 화합물 47-1)

[1718] [화학식 269]

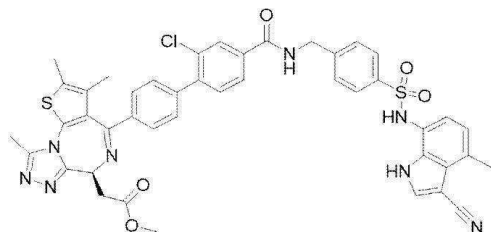


[1719]

[1720] 참고예 18에 있어서, 참고예 화합물 3(300mg)과, 4-브로모-3-플루오로 안식향산 t-부틸 대신에 4-브로모-3-클로로 안식향산 t-부틸(207mg)을 이용하고, 마찬가지로 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(374mg)을 백색 분체의 조정제물로서 얻었다. MS(ESI) m/z :591.4, 593.4[M+H]⁺

[1721] (47-2) 메틸 [(6S)-4-{2'-클로로-4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세트레이트(실시예 화합물 47)

[1722] [화학식 270]



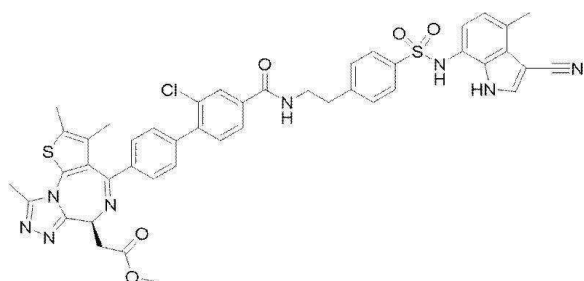
[1723]

[1724] 실시예 45에 있어서, 참고예 화합물 18-1 대신에 실시예 화합물 47-1(180mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(221mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :857.5, 859.5[M+H]⁺

[1725] 실시예 48

[1726] (48-1) 메틸 [(6S)-4-{2'-클로로-4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 48)

[1727] [화학식 271]



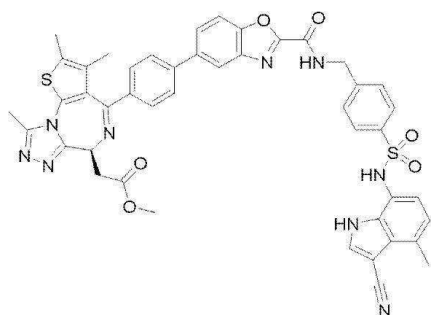
[1728]

[1729] 실시예 46에 있어서, 참고예 화합물 18-1 대신에 실시예 화합물 47-1(180mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(189mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :871.5, 873.5[M+H]⁺

[1730] 실시예 49

[1731] (49-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{2-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 49)

[1732] [화학식 272]



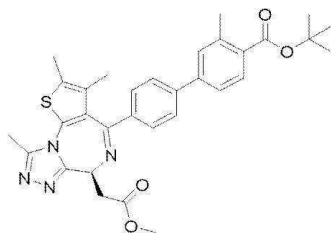
[1733]

[1734] 참고예 화합물 3(200mg), 메틸 5-브로모-벤즈옥사졸-2-카르복실레이트(121mg), 초산 팔라듐(9mg), S-phos(32mg), 불화 칼륨(69mg), 물(0.026mL)을 테트라히드로푸란(5.0mL) 중, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 초산 에틸을 이용하여 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써 오렌지색 점체를 얻었다. 얻어진 점체, 및 참고예 화합물 5(134mg), 1H-1,2,4-트리아졸(6mg), 트리에틸아민(0.055mL)을 테트라히드로푸란(5.0mL) 중, 6시간 가열 환류했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(190mg)을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :864.4[M+H]⁺

[1735] 실시예 50

[1736] (50-1) t-부틸 4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]-3-메틸[1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(실시예 화합물 50-1)

[1737] [화학식 273]

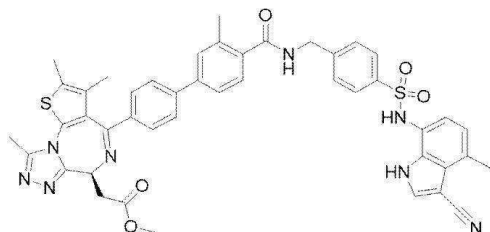


[1738]

[1739] 참고예 화합물 3(100mg)을 테트라히드로푸란(2.0mL)에 용해시키고, 4-브로모-2-메틸 안식향산 t-부틸(65mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(23mg), 인산 칼륨(126mg) 및 물(0.013mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 불용물을 규조토로 여과 제거했다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=50:50~0:100)로 정제함으로써, 표제 화합물(117mg)을 백색 분체의 조정제물로서 얻었다. MS(ESI)m/z:571.3[M+H]⁺

[1740] (50-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일)페닐]메틸}카르바모일]-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 50)

[1741] [화학식 274]



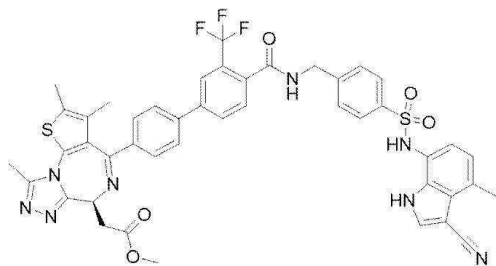
[1742]

[1743] 실시예 화합물 50-1(113mg)의 디클로로메탄(2.0mL) 용액에, 트리플루오로 초산(2.0mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축 후, 톨루엔을 첨가하고 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 N,N-디메틸포름아미드 (2.0mL)에 용해시키고, 실온에서 참고예 화합물 5(74mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.34mL), HATU(90mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고, 석출물을 여과하여 취하고, 수세했다. 여과물을 클로로포름에 용해시키고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(121mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:837.5[M+H]⁺

[1744] 실시예 51

[1745] (51-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일)페닐]메틸}카르바모일]-3'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 51)

[1746] [화학식 275]



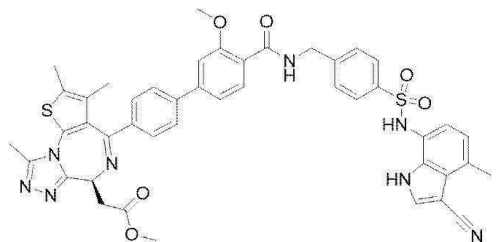
[1747]

[1748] 실시예 50에 있어서, 4-브로모-2-메틸 안식향산 t-부틸 대신에 4-브로모-2-트리플루오로메틸 안식향산 t-부틸을 이용하고, (50-1)-(50-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다.
MS(ESI)m/z: 891.5[M+H]⁺

[1749] 실시예 52

[1750] (52-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-3'-메톡시[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 52)

[1751] [화학식 276]



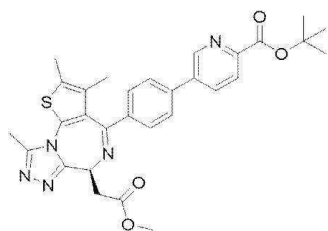
[1752]

[1753] 실시예 50에 있어서, 4-브로모-2-메틸 안식향산 t-부틸 대신에 4-브로모-2-메톡시 안식향산 t-부틸을 이용하고, (50-1)-(50-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다.
MS(ESI)m/z: 853.5[M+H]⁺

[1754] 실시예 53

[1755] (53-1) t-부틸 5-{4-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]페닐}피리딘-2-카르복실레이트(실시예 화합물 53-1)

[1756] [화학식 277]

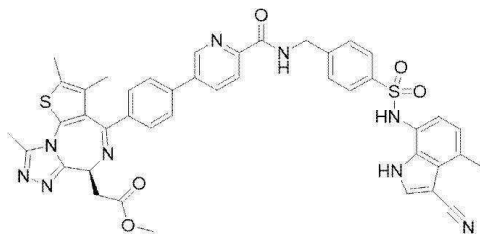


[1757]

[1758] 실시예 화합물 3(100mg), t-부틸 5-브로모피리딘-2-카르복실레이트(77mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(23mg), 인산 칼륨(126mg), 물(0.014mL)을 테트라히드로푸란(4.0mL) 중, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 100℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 여과, 여액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(109mg)을 무색 점체로서 얻었다.
MS(ESI)m/z: 558.5[M+H]⁺

[1759] (53-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 53)

[1760] [화학식 278]



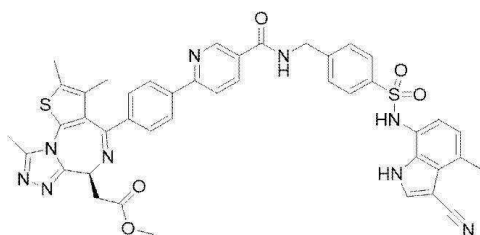
[1761]

[1762] 실시예 화합물 53-1(109mg)의 클로로포름(1.0mL) 용액에 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 톨루엔으로 공비를 2회 행하였다. 잔사 및 참고예 화합물 5(73mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.17mL), HATU(89mg)를 N,N-디메틸포름아미드(3.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 물로 2회 세정한 후, 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(104mg)을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:824.7[M+H]⁺

[1763] 실시예 54

[1764] (54-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}메틸)카르바모일]피리딘-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(실시예 화합물 54)

[1765] [화학식 279]



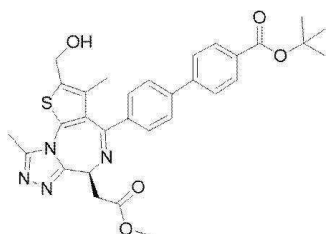
[1766]

[1767] 실시예 53에 있어서 t-부틸 5-브로모피리딘-2-카르복실레이트 대신에 t-부틸 6-브로모피리딘-3-카르복실레이트를 이용하고 (53-1)-(53-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:824.7[M+H]⁺

[1768] 실시예 55

[1769] (55-1) t-부틸 4'-[(6S)-2-(히드록시메틸)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(실시예 화합물 55-1)

[1770] [화학식 280]



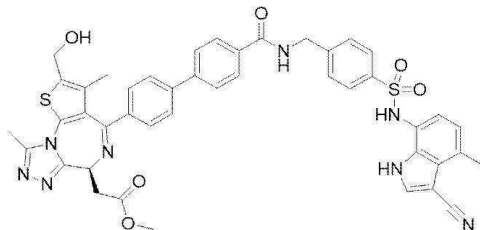
[1771]

[1772] 국제공개공보 W02006/129623에 기재되어 있는 메틸 [(6S)-4-(4-클로로페닐)-2-(히드록시메틸)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(500mg), (4-t-부톡시카르보닐페닐)보론산(386mg), 인산 칼륨(616mg), 테트라히드로푸란(5.0mL), 물(0.52mL), 2-디시클로헥실포스포노-2'-6'-디메톡시비페닐 아미노비페닐 팔라듐 클로리드 프리촉매(42mg), S-phos(24mg)의 혼합물을 가열 환류하에서 3시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(초산 에틸:메탄

올=99:1~90:10)로 정제함으로써 표제 화합물(610mg)을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :573.2[M+H]⁺

[1773] (55-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-2-(히드록시메틸)-3,9-디메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세트레이트(실시예 화합물 55)

[1774] [화학식 281]



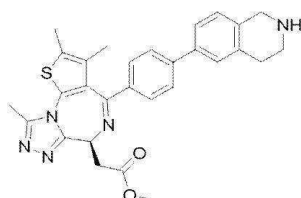
[1775]

[1776] 실시예 화합물 55-1(80mg)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에, 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사 및 참고예 화합물 5(57mg)를 N,N-디메틸포름아미드(3.0mL)로 용해하고, 실온에서 N,N-다이소프로필에틸아민(0.073mL)을 첨가하고, 빙냉하, HATU(69mg)를 첨가하고, 실온에서 7시간 교반했다. 반응 용액에 초산 에틸-테트라히드로푸란(1:1)의 혼합액을 첨가하여 희석하고, 1N 염산 및 포화 식염수를 첨가하고, 분액했다. 유기층을 포화 식염수로 1회, 포화 중조수로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(초산 에틸:메탄올=100:0~85:15)로 정제함으로써, 표제 화합물(51mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :839.4[M+H]⁺

[1777] 실시예 56

[1778] (56-1) 메틸 {(6S)-2,3,9-트리메틸-4-[4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세트레이트(실시예 화합물 56-1)

[1779] [화학식 282]

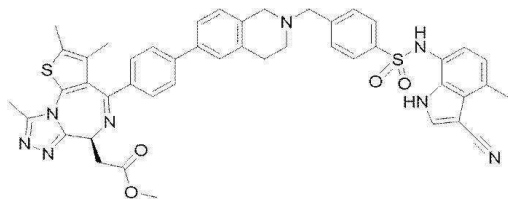


[1780]

[1781] 참고예 화합물 1(200mg), t-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트(208mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(38mg), X-Phos(23mg), 인산 칼륨(307mg), 물(0.031mL) 및 테트라히드로푸란(2.4mL)의 혼합물을 마이크로파 조사하, 90℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액에 초산 에틸 및 포화 식염수를 첨가하고, 불용물을 여별하고, 여액을 분액했다. 유기층을 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 클로로포름(1.0mL)에 용해하고, 트리플루오로 초산(1.0mL)을 실온에서 첨가하고, 같은 온도에서 6시간 교반했다. 감압하에서 용매를 증류 제거하고, 추가로 톨루엔으로 공비 농축하는 조작을 행하고, 얻어진 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(초산 에틸:메탄올=100:0~96:4)로 정제함으로써, 표제 화합물(244mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :512.3[M+H]⁺

[1782] (56-2) 메틸 [(6S)-4-{4-[2-(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일}페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세트레이트(실시예 화합물 56)

[1783] [화학식 283]



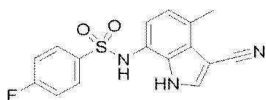
[1784]

[1785] 실시예 화합물 56-1(60mg), 참고예 화합물 5-1(44mg), 클로로포름(2.0mL)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드리드(50mg)를 실온에서 첨가하고, 같은 온도에서 22시간 교반했다. 추가로 나트륨 트리아세톡시보로하이드리드(50mg)를 실온에서 첨가하고, 같은 온도에서 8시간 교반했다. 반응액에 포화 중조수를 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 포화 식염수를 첨가하고, 클로로포름으로 3회 추출하고, 추출액을 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 잔사를 분취 HPLC(10mM 탄산 암모늄 수용액-아세트니트릴)로 정제 함으로써, 표제 화합물(74mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:835.5[M+H]⁺

[1786] 실시예 57

[1787] (57-1) N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)-4-플루오로벤젠-1-술폰아미드(실시예 화합물 57-1)

[1788] [화학식 284]

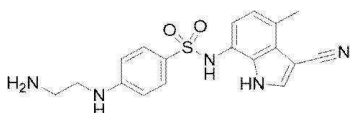


[1789]

[1790] 참고예 화합물 9(300mg), 피리딘(0.71mL), 및 테트라히드로푸란(3.0mL)의 혼합물에, 4-플루오로벤젠술폰닐 클로리드(375mg)를 실온에서 첨가하고, 같은 온도에서 1.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수, 및 1N 염산을 첨가하고 분액했다. 유기층을 포화 식염수로 2회 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(580mg)을 갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:328.1[M-H]⁻

[1791] (57-2) 4-[(2-아미노에틸)아미노]-N-(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠-1-술폰아미드(실시예 화합물 57-2)

[1792] [화학식 285]

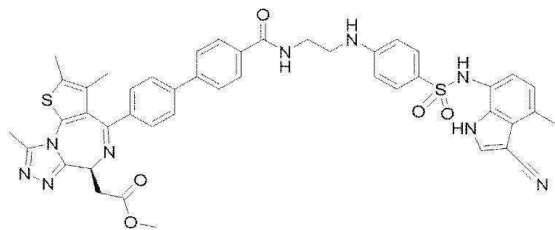


[1793]

[1794] 실시예 화합물 57-1(200mg), 에틸렌디아민(0.61mL), 및 테트라히드로푸란(1.0mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 0.5시간 가열 교반했다. 반응액에 포화 식염수를 첨가하고, 초산 에틸-테트라히드로푸란(1:1)의 혼합액으로 3회 추출했다. 추출액을 합치고, 소량의 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 초산 에틸로 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(180mg)을 갈색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:370.2[M+H]⁺

[1795] (57-3) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]아닐리노}에틸)카르바미드][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 57)

[1796] [화학식 286]



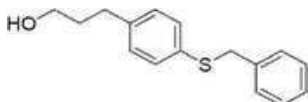
[1797]

[1798] 실시예 화합물 57-2(41mg), 참고예 화합물 4(50mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.043mL), 및 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL)의 혼합물에, 빙냉하 HATU(49mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 5분간, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액을 초산-에틸-테트라히드로푸란(1:1)의 혼합액으로 희석하고, 포화 중조수로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 잔사를 아세토니트릴-물로 현탁 세정 후, 여과하여 취하고, 물 세정함으로써, 표제 화합물(45mg)을 분홍색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:852.5[M+H]⁺

[1799] 실시예 58

[1800] (58-1) 3-[4-(벤질술폰닐)페닐]프로판-1-올(실시예 화합물 58-1)

[1801] [화학식 287]



[1802]

[1803] 3-(4-브로모페닐)프로판-1-올(1000mg), 벤질메르캅탄(0.55mL), N,N-디이소프로필에틸아민(2.41mL), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(Xantphos, 269mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(213mg), 톨루엔(15.0mL)의 혼합물을, 질소 분위기하, 100℃에서 5시간 교반했다. 실온까지 방냉 후, 반응액을 직접 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=60:40~20:80, 프리컬럼: NH 실리카겔)로 정제함으로써, 표제 화합물(681mg)을 적색 고체로서 얻었다.

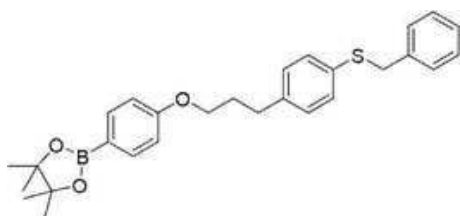
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm

1. 23 (1H, t, J=5.3Hz), 1.81-1.91 (2H, m), 2.62-2.71 (2H, m), 3.61-3.70 (2H, m), 4.08 (2H, s), 7.05-7.11 (2H, m), 7.19-7.31 (7H, m)

[1804]

[1805] (58-2) 2-(4-{3-[4-(벤질술폰닐)페닐]프로폭시}페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(실시예 화합물 58-2)

[1806] [화학식 288]



[1807]

[1808] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페놀(200mg)과 실시예 화합물 58-1(281mg)의 톨루엔(3.0mL) 용액에, 실온에서 시아노메틸렌트리메틸포스포란(157mg)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 150℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마

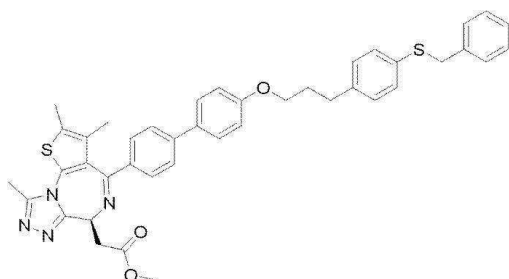
토그래피로 정제(헥산:초산 에틸=95:5)함으로써, 표제 화합물(338mg)을 무색 점체로서 얻었다.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.33 (12H, s), 2.00–2.12 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.96 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 4.08 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.22 (3H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.25–7.28 (4H, m), 7.74 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)

[1809]

[1810] (58-3) 메틸 [(6S)-4-(4'-{3-[4-(벤질술폰닐)페닐]프로폭시}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(실시예 화합물 58-3)

[1811] [화학식 289]

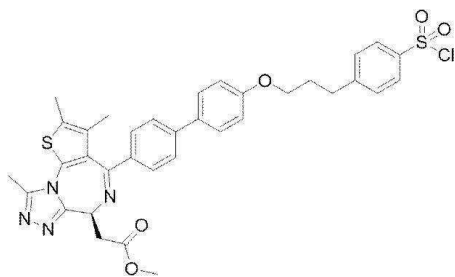


[1812]

[1813] 참고예 화합물 1(100mg), 실시예 화합물 58-2(122mg), 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐(X-Phos, 12mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐(II) 메탄술포네이트 프리촉매(21mg), 인산 칼륨(154mg), 물(0.016mL) 및 테트라히드로푸란(1.2mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 0.5시간 교반했다. 실시예 화합물 58-2(67mg), X-Phos(12mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐(II) 메탄술포네이트 프리촉매(21mg)를 추가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 불용물을 규조토로 여과 제거했다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=50:50~0:100)로 정제함으로써, 표제 화합물(147mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :713.5[M+H]⁺

[1814] (58-4) 메틸 [(6S)-4-(4'-{3-[4-(클로로술폰닐)페닐]프로폭시}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(실시예 화합물 58-4)

[1815] [화학식 290]

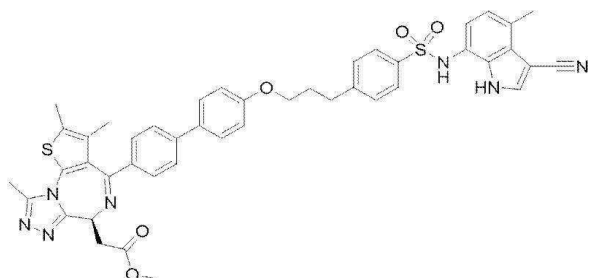


[1816]

[1817] 실시예 화합물 58-3(141mg)의 아세트니트릴(3.0mL)-2N 염산(0.60mL) 용액에, 빙냉하, N-클로로숙신이미드(93mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1.5시간 교반했다. N-클로로숙신이미드(6mg)를 추가하고, 같은 온도에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1), 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2)로 정제함으로써, 표제 화합물(134mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :671.4[M-Cl+H₂O]⁺

[1818] (58-5) 메틸 {(6S)-4-[4'-(3-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}프로폭시)[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 58)

[1819] [화학식 291]



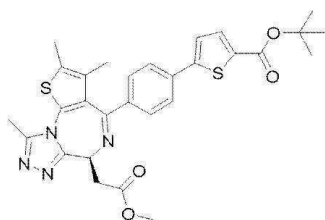
[1820]

[1821] 실시예 화합물 58-4(130mg)와 참고예 화합물 9(39mg)의 테트라히드로푸란(2.6mL) 용액에, 실온에서 피리딘(0.15mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 1.5시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 클로로포름에 용해시키고, 1N 염산으로 1회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=95:5~50:50)로 정제 후, 재차 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(52mg)을 담갈색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :824.5[M+H]⁺

[1822] 실시예 59

[1823] (59-1) t-부틸 5-{4-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]페닐}티오펜-2-카르복실레이트(실시예 화합물 59-1)

[1824] [화학식 292]

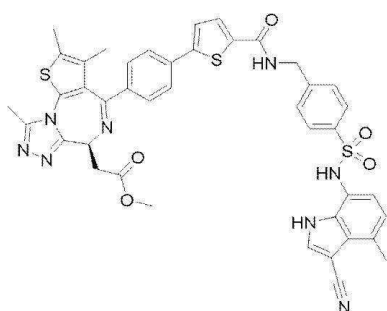


[1825]

[1826] 실시예 화합물 3(100mg), t-부틸 5-브로모티오펜-2-카르복실레이트(78mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(23mg), 인산 칼륨(126mg), 물(0.014mL)을 테트라히드로푸란(4.0mL) 중, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 100℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 여과, 여액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(89mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :563.2[M+H]⁺

[1827] (59-2) 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일}티오펜-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 59)

[1828] [화학식 293]



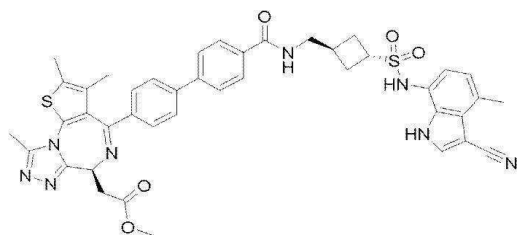
[1829]

[1830] 실시예 화합물 59-1(89mg)의 클로로포름(1.0mL) 용액에 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 톨루엔으로 공비를 2회 행하였다. 잔사 및 참고예 화합물 5(59mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.14mL), HATU(72mg)를 N,N-디메틸포름아미드(3.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 물로 2회 세정한 후, 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(117mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:829.6[M+H]⁺

[1831] 실시예 60

[1832] (60-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({트랜스-3-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]시클로부틸}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 60)

[1833] [화합식 294]



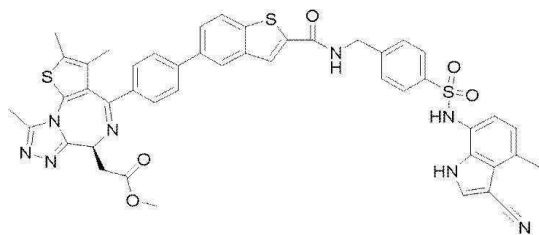
[1834]

[1835] 실시예 20에 있어서 5-(클로로술폰닐)피리딘-2-카르복시산 메틸 대신에, 메틸 트랜스-3-(클로로술폰닐)시클로부탄-1-카르복실레이트를 이용하고 (20-1)-(20-4)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:801.7[M+H]⁺

[1836] 실시예 61

[1837] (61-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{2-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-1-벤조티오펜-5-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 61)

[1838] [화합식 295]



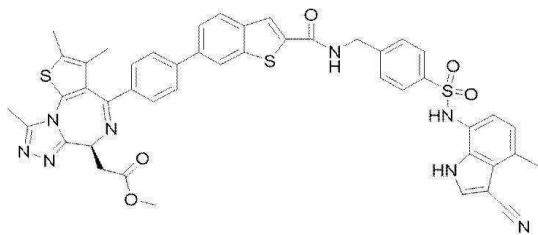
[1839]

[1840] 실시예 50에 있어서, 4-브로모-2-메틸 안식향산 t-부틸 대신에 t-부틸 5-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트를 이용하고, (50-1)-(50-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:879.5[M+H]⁺

[1841] 실시예 62

[1842] (62-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{2-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-1-벤조티오펜-6-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 62)

[1843] [화학식 296]



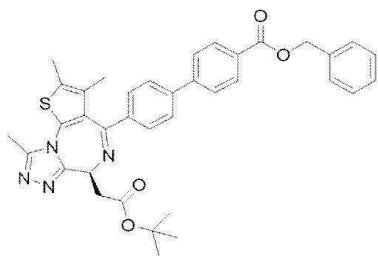
[1844]

[1845] 실시예 50에 있어서, 4-브로모-2-메틸 안식향산 t-부틸 대신에 t-부틸 6-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트를 이용하고, (50-1)-(50-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 879.5[M+H]⁺

[1846] 실시예 63

[1847] (63-1) 벤질 4'-[(6S)-6-(2-t-부톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(실시예 화합물 63-1)

[1848] [화학식 297]

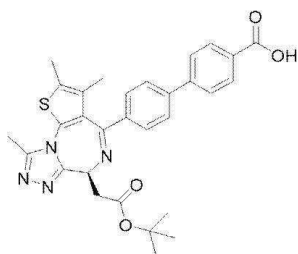


[1849]

[1850] t-부틸 [(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세트레이트(100mg), (4-벤질옥시카르보닐페닐)보론산(68mg), 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐(X-Phos, 11mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리축매(18mg), 인산 칼륨(140mg), 물(0.015mL) 및 테트라히드로푸란(1.5mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 불용물을 규조토로 여과 제거했다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2)로 정제함으로써, 표제 화합물(107mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 633.5[M+H]⁺

[1851] (63-2) 4'-[(6S)-6-(2-t-부톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복시산(실시예 화합물 63-2)

[1852] [화학식 298]



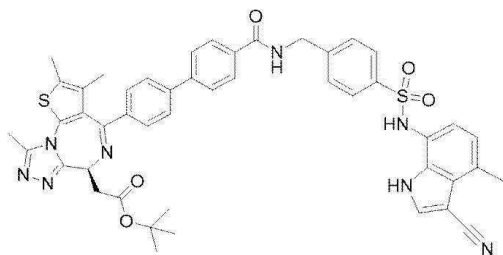
[1853]

[1854] 실시예 화합물 63-1(103mg)을 메탄올(5.0mL)에 용해하고, 10% 수산화 팔라듐 탄소(46mg)를 첨가하고, 반응 용기를 수소 치환하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 용기를 질소 치환한 후, 반응액을 여과하고, 용매를 감압 농축함으로써, 표제 화합물의 조정제체(89mg)를 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 543.4[M+H]⁺

[1855] (63-3) t-부틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세트레이트(실시예

화합물 63)

[화학식 299]

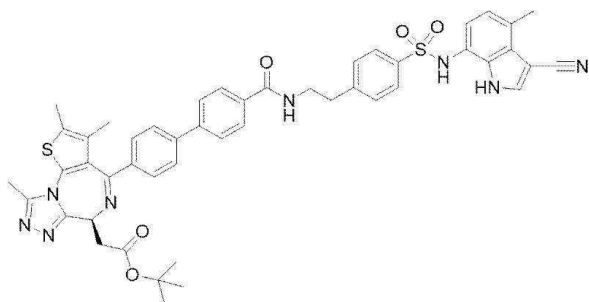


실시에 화합물 63-2(43mg), 참고예 화합물 5(30mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.027mL)과 HATU(37mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 3시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압 하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(38mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:865.5[M+H]⁺

실시예 64

(64-1) t-부틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시에 화합물 64)

[화학식 300]

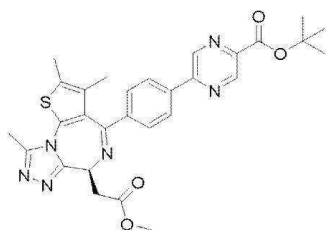


실시에 화합물 63-2(43mg), 참고예 화합물 11(34mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.041mL)과 HATU(37mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 3시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압 하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(49mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:879.6[M+H]⁺

실시예 65

(65-1) t-부틸 5-{4-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]페닐}피라진-2-카르복실레이트(실시에 화합물 65-1)

[화학식 301]

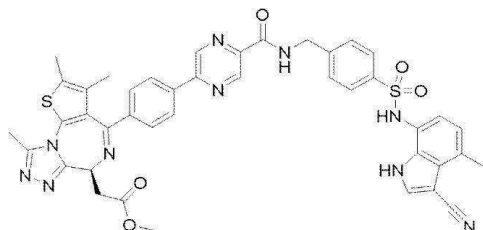


실시에 화합물 3(100mg), t-부틸 5-브로모피라진-2-카르복실레이트(77mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(23mg), 인산 칼륨(126mg), 물(0.014mL)을 테트라히드로푸란(4.0mL) 중, 질소 분위기, 마이크로파 조사하,

100℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 여과, 여액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(97mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :559.3[M+H]⁺

[1869] (65-2) 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아모일]페닐}메틸)카르바모일]피라진-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 65)

[1870] [화학식 302]



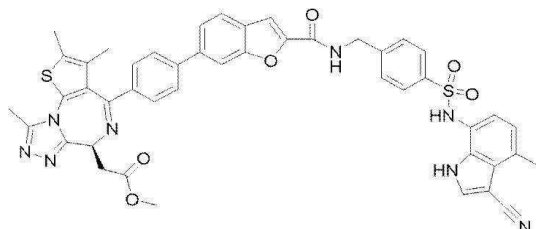
[1871]

[1872] 실시예 화합물 65-1(97mg)의 클로로포름(1.0mL) 용액에 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 톨루엔으로 공비를 2회 행하였다. 잔사 및 참고예 화합물 5(65mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.15mL), HATU(79mg)를 N,N-디메틸포름아미드(3.0mL) 중, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 물로 2회 세정한 후, 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(111mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :825.4[M+H]⁺

[1873] 실시예 66

[1874] (66-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{2-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아모일]페닐}메틸)카르바모일]-1-벤조푸란-6-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 66)

[1875] [화학식 303]



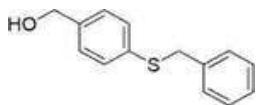
[1876]

[1877] 실시예 50에 있어서, 4-브로모-2-메틸 안식향산 t-부틸 대신에 t-부틸 6-브로모벤조푸란-2-카르복실레이트를 이용하고, (50-1)-(50-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :863.5[M+H]⁺

[1878] 실시예 67

[1879] (67-1) [4-(벤질술폰닐)페닐]메탄올(실시예 화합물 67-1)

[1880] [화학식 304]



[1881]

[1882] (4-브로모페닐)메탄올(2000mg), 벤질메르캅탄(1.51mL), N,N-디이소프로필에틸아민(2.78mL), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(Xantphos, 1237mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(980mg), 톨루엔(10.0mL)의 혼합물을, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 150℃에서 0.5시간 교반했다. 실온까지 방냉 후, 불용물을 여과하여 제거하고, 여과물을 초산 에틸로 세정했다. 여액을 감압 농축하고, 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래

피(헥산:초산 에틸=90:10~50:50, 프리컬럼: NH 실리카겔)로 정제함으로써, 표제 화합물(2141mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.61 (1H, t, $J=5.9$

1Hz), 4.11 (2H, s), 4.65 (2H, d, $J=5.9$ 1Hz

), 7.17–7.35 (9H, m)

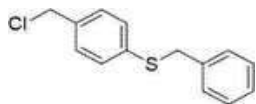
[1883]

(67-2) 1-(벤질술폰닐)-4-(클로로메틸)벤젠(실시에 화합물 67-2)

[1884]

[화학식 305]

[1885]



[1886]

실시에 화합물 67-1(556mg)의 톨루엔(5.6mL) 현탁액에, 실온에서 염화 티오닐(0.21mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수로 2회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(592mg)을 담갈색 고체의 조정제물로서 얻었다.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 4.13

(2H, s), 4.54 (2H, s), 7.18–7.35 (9H, m)

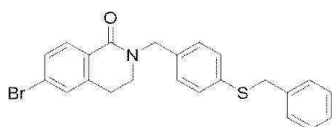
[1888]

(67-3) 2-([4-(벤질술폰닐)페닐]메틸)-6-브로모-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온(실시에 화합물 67-3)

[1889]

[화학식 306]

[1890]



[1891]

6-브로모-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온(500mg)의 N,N-디메틸포름아미드(5.0mL) 용액에, 실온에서 수소화 나트륨(115mg, 60%, 유동 파라핀에 분산)을 첨가하고 10분 교반한 후, 실시에 화합물 67-2(585mg)의 N,N-디메틸포름아미드(5.0mL) 용액을 첨가하고, 같은 온도에서 2시간 교반했다. 반응액에 1N 염산과 초산 에틸을 첨가하고 분액했다. 유기층을 포화 식염수-물(1:1)로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 여과 후 용매를 감압 증류로 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=90:10~80:20)로 정제하여, 표제 화합물(717mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:438.2, 440.2[M+H]⁺

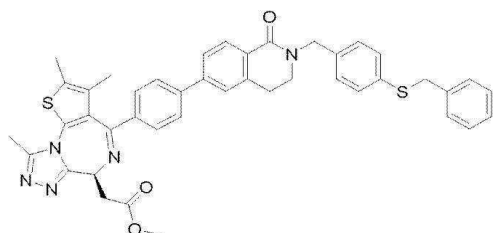
[1892]

(67-4) 메틸 {(6S)-4-[4-(2-([4-(벤질술폰닐)페닐]메틸)-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시에 화합물 67-4)

[1893]

[화학식 307]

[1894]



[1895]

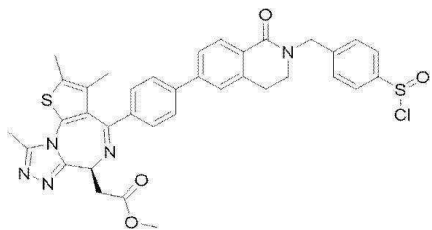
참고예 화합물 3(100mg)을 테트라히드로푸란(1.3mL)에 용해시키고, 실시에 화합물 67-3(104mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(23mg), 인산 칼륨(126mg) 및 물(0.013mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 불용물을 규조토로 여과 제거했다. 여

[1896]

액을 감압하에 농축하고, 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=50:50~0:100)로 정제함으로써, 표제 화합물(151mg)을 백색 분체의 조정제물로서 얻었다. MS(ESI) m/z :738.5[M+H]⁺

[1897] (67-5) 메틸 [(6S)-4-{4'-[4-(클로로술폰닐)페닐]메틸}(에틸)카르바모일}-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 67-5)

[1898] [화학식 308]



[1899]

[1900] 실시예 화합물 67-4(145mg)의 아세토니트릴(3.0mL)-2N 염산(0.60mL) 현탁액에, 빙냉하, N-클로로숙신이미드(92mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1.5시간 교반했다. N-클로로숙신이미드(8mg)를 추가하고, 같은 온도에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1), 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2)로 정제함으로써, 표제 화합물(80mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :696.4[M-Cl+H₂O]⁺;

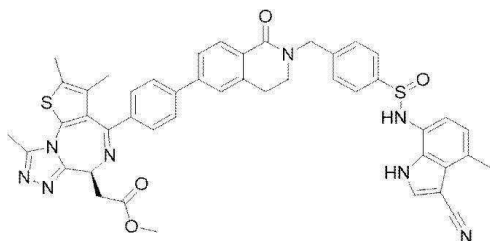
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm

1.74 (3H, d, J=0.6Hz), 2.43 (3H, d, J=0.6Hz), 2.69 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=6.7Hz), 3.59 (2H, t, J=6.6Hz), 3.67 (2H, dd, J=7.1, 4.1Hz), 3.79 (3H, s), 4.66 (1H, dd, J=7.8, 6.4Hz), 4.91 (2H, s), 7.41 (1H, d, J=1.3Hz), 7.51-7.64 (7H, m), 7.96-8.07 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=8.2Hz)

[1901] z)

[1902] (67-6) 메틸 [(6S)-4-(4'-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)아미노]술폰닐}페닐)메틸}(에틸)카르바모일)-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 67)

[1903] [화학식 309]



[1904]

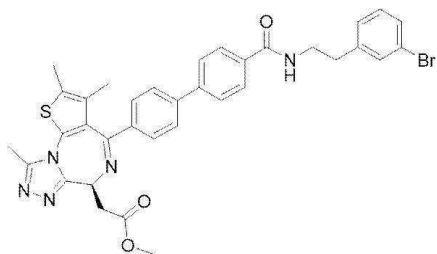
[1905] 실시예 화합물 67-5(77mg)와 참고예 화합물 9(22mg)의 테트라히드로푸란(1.5mL) 용액에, 실온에서 피리딘(0.085mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 16시간 교반했다. 반응액에 클로로포름을 첨가하고, 1N 염산으로 1회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 수층을 클로로포름으로 1회 추출하고, 합친 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=

98:2~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(70mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :849.5[M+H]⁺

[1906] 실시예 68

[1907] (68-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[2-(3-브로모페닐)에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(실시예 화합물 68-1)

[1908] [화학식 310]

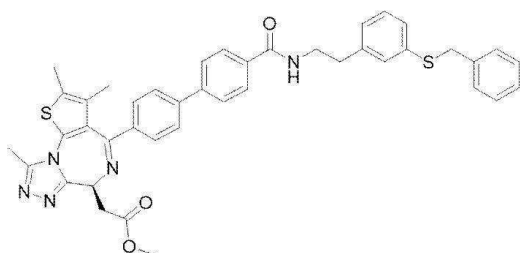


[1909]

[1910] 실시예 11에 있어서 참고예 화합물 11 대신에 3-브로모페넬아민을 이용하고, (11-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :682.2, 684.2[M+H]⁺

[1911] (68-2) 메틸 {(6S)-4-[4'-({2-[3-(벤질숄파닐)페닐]에틸}카르바모일)[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 68-2)

[1912] [화학식 311]

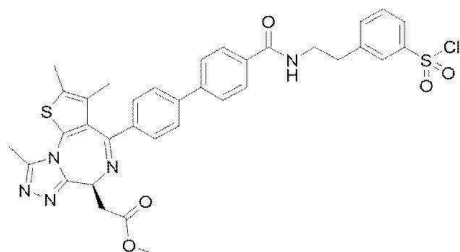


[1913]

[1914] 질소 기류하, 실시예 화합물 68-1(183mg), 벤질메르캅탄(0.038mL), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(25mg), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(31mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.070mL)을 톨루엔(3.0mL)-테트라히드로푸란(1.5mL) 혼합 용매 중, 마이크로파 조사하, 150℃에서 0.5시간 교반했다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(193mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :726.4[M+H]⁺

[1915] (68-3) 메틸 {(6S)-4-[4'-({2-[3-(클로로숄포닐)페닐]에틸}카르바모일)[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 68-3)

[1916] [화학식 312]



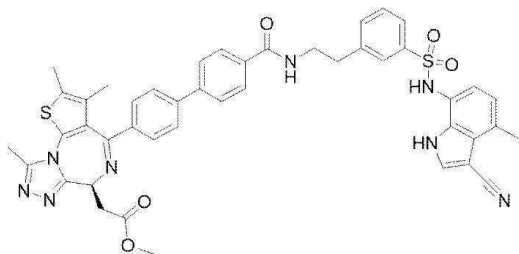
[1917]

[1918] 실시예 화합물 68-2(193mg)의 아세트니트릴(5.0mL)-2N 염산(1.0mL) 혼합 용액을 0℃로 냉각하고, N-클로로숙신산이미드(124mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 3시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 초산 에틸로 2회 추출했다. 합친 유기층을 물로 세정한 후, 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(183mg)을 황색 고체로서 얻었다.

MS(ESI) m/z :684.3[M-C1 + H₂O]⁺

[1919] (68-4) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{3-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시에 화합물 68)

[1920] [화학식 313]



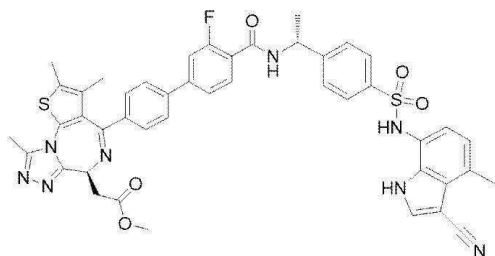
[1921]

[1922] 실시에 29에 있어서, 참고예 화합물 10 대신에 실시에 화합물 68-3, 실시에 화합물 29-1 대신에 참고예 화합물 9를 이용하고 (29-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :837.6[M+H]⁺

[1923] 실시에 69

[1924] (69-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일}-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시에 화합물 69)

[1925] [화학식 314]



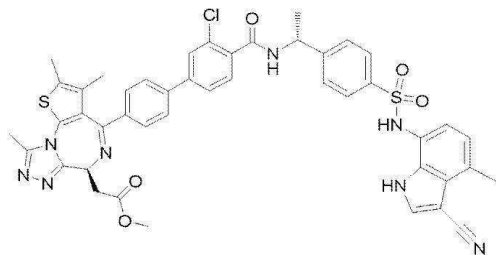
[1926]

[1927] 참고예 화합물 12-1(84mg)의 디클로로메탄(2.0mL) 용액에, 트리플루오로 초산(2.0mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 농축 후, 톨루엔을 첨가하고 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 N,N-디메틸포름아미드(1.5mL)에 용해시키고, 실온에서 참고예 화합물 17(63mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.25mL), HATU(67mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 16시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(77mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :855.5[M+H]⁺

[1928] 실시에 70

[1929] (70-1) 메틸 [(6S)-4-(3'-클로로-4'-[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시에 화합물 70)

[1930] [화학식 315]



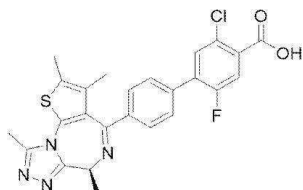
[1931]

[1932] 참고예 화합물 13(80mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.6mL) 용액에, 실온에서 참고예 화합물 17(65mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.078mL), HATU(69mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 16시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(53mg)을 담갈색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 871.5, 873.5[M+H]⁺

[1933] 실시예 71

[1934] (71-1) 5-클로로-2-플루오로-4'-[(6S)-2,3,6,9-테트라메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복시산(실시예 화합물 71-1)

[1935] [화학식 316]

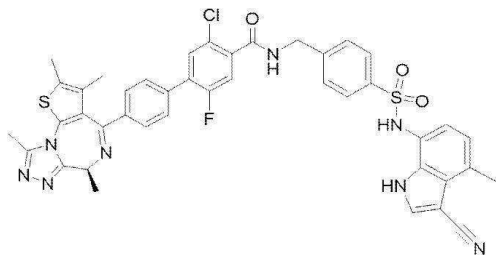


[1936]

[1937] 참고예 화합물 2(370mg), 2-클로로-5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 안식향산 t-부틸(330mg), 인산 칼륨(587mg), 1,4-디옥산(5.0mL), 물(1.1mL), 2-디시클로헥실포스피노-2'-6'-디메톡시비페닐아미노비페닐 팔라듐 클로리드 프리촉매(66mg), S-phos(38mg)의 혼합물을 75℃에서 4시간 가열 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=85:15~45:5)로 정제했다. 얻어진 화합물을 디클로로메탄(4.0mL)으로 용해하고, 트리플루오로 초산(1.5mL)을 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반했다. 반응액을 감압 농축 후, 잔사를 1M 탄산나트륨 수용액으로 용해 후, 톨루엔으로 세정했다. 수층에 2N 염산을 첨가하여 산성으로 하고, 발생한 석출물을 여과하여 취함으로써, 표제 화합물(310mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z: 495.3, 497.3[M+H]⁺

[1938] (71-2) 5-클로로-N-({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포닐]페닐}메틸)-2-플루오로-4'-[(6S)-2,3,6,9-테트라메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복사미드(실시예 화합물 71)

[1939] [화학식 317]



[1940]

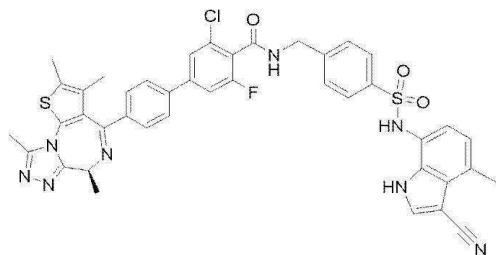
[1941] 실시예 화합물 71-1(50mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액에, 실온에서 참고예 화합물 5(38mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.054mL), HATU(46mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 2시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라

라히드로푸란으로 회석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(31mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:817.3, 819.3[M+H]⁺

[1942] 실시예 72

[1943] (72-1) 3-클로로-N-({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)-5-플루오로-4'-[(6S)-2,3,6,9-테트라메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복사미드(실시예 화합물 72)

[1944] [화합식 318]



[1945]

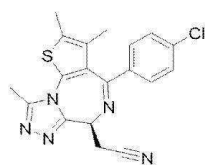
[1946] 실시예 71에 있어서, 2-클로로-5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 안식향산 t-부틸 대신에 2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 안식향산 t-부틸을 이용하고, (71-1)-(71-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:817.3, 819.3[M+H]⁺

[1947] 실시예 73

[1948] (73-1)

[(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세 토니트릴(실시예 화합물 73-1)

[1949] [화합식 319]

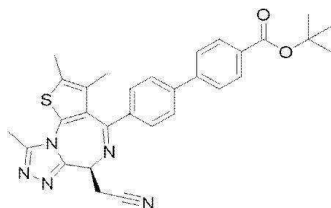


[1950]

[1951] (6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-초산(500mg)의 N,N-디메틸포름아미드(6.0mL) 용액에 28% 암모니아수(0.30mL)를 첨가한 후, 1-히드록시-7-아자벤조트리아 졸(HOAt)(170mg), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(WSCI)(311mg)을 첨가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 테트라히드로푸란(18.0mL)과 N,N-디이소프로필에틸아민(0.85mL)으로 용해한 후, 무수 트리플루오로 초산(0.34mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 추가로 N,N-디이소프로필에틸아민(0.43mL), 무수 트리플루오로 초산(0.17mL)을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(초산 에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(255mg)을 유백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:382.2, 384.2[M+H]⁺

[1952] (73-2) t-부틸 4'-[(6S)-6-(시아노메틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(실시예 화합물 73-2)

[1953] [화학식 320]

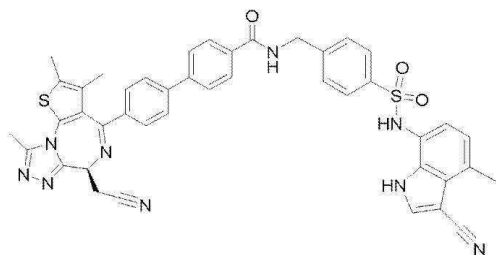


[1954]

[1955] 실시예 화합물 73-1(114mg), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 안식향산 t-부틸(227mg), 탄산 칼륨(124mg), 테트라히드로푸란(3.0mL), 물(0.80mL), 2-디시클로헥실포스포노-2'-6'-디메톡시비페닐 아미노비페닐 팔라듐 클로리드 프리촉매(22mg), S-phos(12mg)의 혼합물을 가열 환류하에서 3시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=99:1~90:10)로 정제 함으로써, 표제 화합물(165mg)을 회색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:524.4[M+H]⁺

[1956] (73-3) N-({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)-4'-[(6S)-6-(시아노메틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복사미드(실시예 화합물 73)

[1957] [화학식 321]



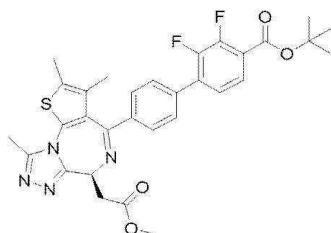
[1958]

[1959] 실시예 화합물 73-2(50mg)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에, 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축 후, 톨루엔을 첨가하고 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL)에 용해시키고, 실온에서 참고예 화합물 5(36mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.17mL), HATU(44mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(51mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:790.3[M+H]⁺

[1960] 실시예 74

[1961] (74-1) t-부틸 2,3-디플루오로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복실레이트(실시예 화합물 74-1)

[1962] [화학식 322]



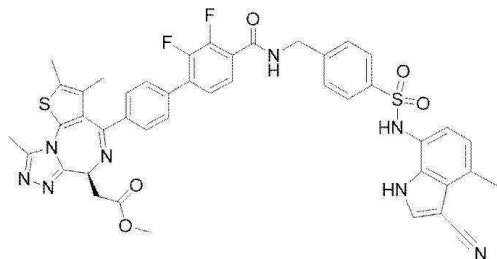
[1963]

[1964] 참고예 화합물 3(100mg)을 테트라히드로푸란(2.0mL)에 용해시키고, 4-브로모-2,3-디플루오로 안식향산 t-부틸(70mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(23mg), 인산 칼륨(126mg) 및 물(0.013mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 90℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 불용물을 규조토로 여과 제거했다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~98:

2)로 정제함으로써, 표제 화합물(125mg)을 백색 분체의 조정제물로서 얻었다. MS(ESI)m/z:593.4[M+H]⁺

[1965] (74-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아모일]페닐}메틸)카르바모일]-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 74)

[1966] [화학식 323]



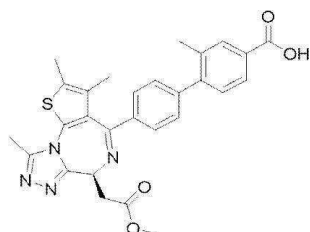
[1967]

[1968] 실시예 화합물 74-1(117mg)의 디클로로메탄(2.0mL) 용액에, 트리플루오로 초산(2.0mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축 후, 톨루엔을 첨가하고 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 N,N-디메틸포름아미드(2.0mL)에 용해시키고, 실온에서 참고예 화합물 5(74mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.34mL), HATU(90mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(108mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:859.5[M+H]⁺

[1969] 실시예 75

[1970] (75-1) 4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]-2-메틸[1,1'-비페닐]-4-카르복시산(실시예 화합물 75-1)

[1971] [화학식 324]

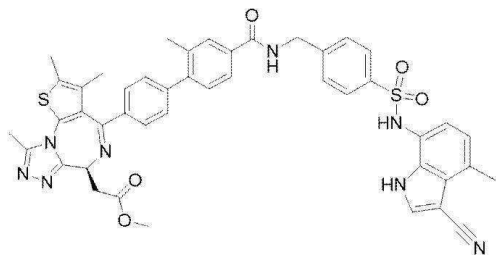


[1972]

[1973] 참고예 화합물 3(55mg)을 테트라히드로푸란(0.8mL)에 용해시키고, 4-브로모-3-메틸 안식향산(22mg), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐(X-Phos, 5mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(8mg), 불화 세슘(46mg) 및 물(0.2mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 120℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 포화 중조수로 2회 추출했다. 수층을 합치고, 빙냉하에 2N 염산을 조금씩 첨가하여 pH=1로 했다. 수층을 초산 에틸로 2회 추출하고, 합친 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(52mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:515.3[M+H]⁺

[1974] (75-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아모일]페닐}메틸)카르바모일]-2'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 75)

[1975] [화학식 325]



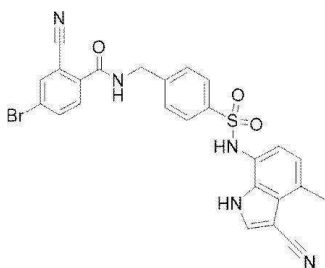
[1976]

[1977] 실시예 화합물 75-1(50mg)과 참고예 화합물 5(37mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.050mL), HATU(45mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(59mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:837.4[M+H]⁺

[1978] 실시예 76

[1979] (76-1) 4-브로모-2-시아노-N-({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]}페닐)메틸)벤즈아미드(실시예 화합물 76-1)

[1980] [화학식 326]

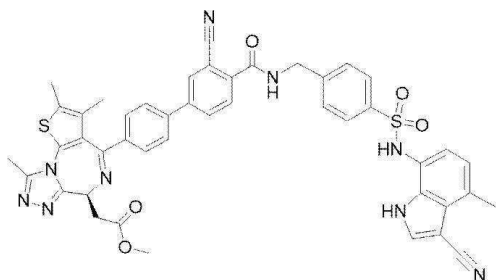


[1981]

[1982] 4-브로모-2-시아노 안식향산(100mg)과 참고예 화합물 5(158mg)의 N,N-디메틸포름아미드(2.2mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.23mL), HATU(202mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 2일간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 중조수로 2회, 포화 식염수-물(1:1)로 1회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 2회 정제(클로로포름:메탄올=98:2)함으로써, 표제 화합물(29mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:548.1, 550.1[M+H]⁺

[1983] (76-2) 메틸 [(6S)-4-{3'-시아노-4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]}페닐)메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세트레이트(실시예 화합물 76)

[1984] [화학식 327]



[1985]

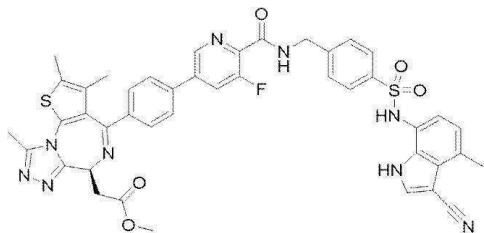
[1986] 참고예 화합물 3(25mg)을 테트라히드로푸란(0.8mL)에 용해시키고, 실시예 화합물 76-1(24mg), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐(X-Phos, 2mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로라이드 프리촉매(4mg), 불

화 세슘(20mg) 및 물(0.2mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 120℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 포화 중조수로 2회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 2회 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(13mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :848.4[M+H]⁺

[1987] 실시예 77

[1988] (77-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}-5-플루오로피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트 (실시예 화합물 77)

[1989] [화학식 328]



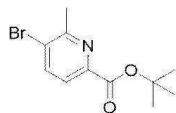
[1990]

[1991] 실시예 53에 있어서 t-부틸 5-브로모피리딘-2-카르복실레이트 대신에 t-부틸 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-카르복실레이트를 이용하고 (53-1)-(53-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :842.3[M+H]⁺

[1992] 실시예 78

[1993] (78-1) t-부틸 5-브로모-6-메틸피리딘-2-카르복실레이트(실시예 화합물 78-1)

[1994] [화학식 329]

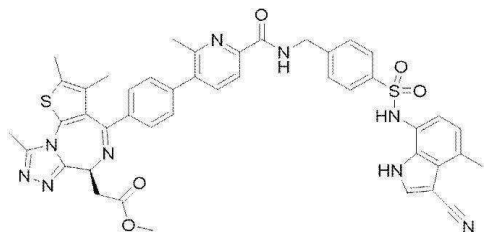


[1995]

[1996] 5-브로모-6-메틸피리딘-2-카르복시산(500mg), 이탄산디t-부틸(1010mg), 4-디메틸아미노피리딘(28mg)을 테트라히드로푸란(5.0mL) 중, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=95:5~70:30)로 정제함으로써, 표제 화합물(572mg)을 무색 유상물로서 얻었다. MS(ESI) m/z :215.9, 217.9[M-tBu+2H]⁺

[1997] (78-2) 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}-2-메틸피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 78)

[1998] [화학식 330]



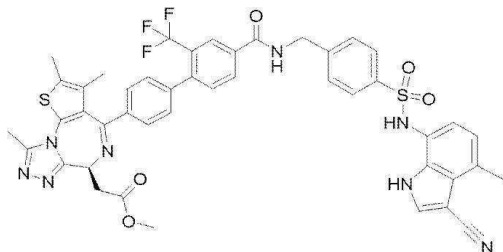
[1999]

[2000] 실시예 53에 있어서 t-부틸 5-브로모피리딘-2-카르복실레이트 대신에 실시예 화합물 78-1을 이용하고 (53-1)-(53-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :838.4[M+H]⁺

[2001] 실시예 79

[2002] (79-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-2'-(트리플루오로메틸)[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 79)

[2003] [화학식 331]



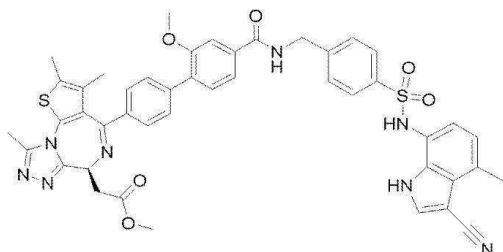
[2004]

[2005] 실시예 75에 있어서, 4-브로모-3-메틸 안식향산 대신에 4-브로모-3-(트리플루오로메틸) 안식향산을 이용하고, (75-1)-(75-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:891.4[M+H]⁺

[2006] 실시예 80

[2007] (80-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-2'-메톡시[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 80)

[2008] [화학식 332]



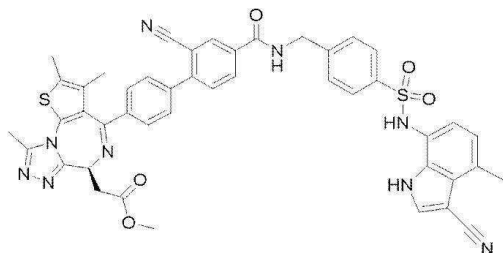
[2009]

[2010] 실시예 75에 있어서, 4-브로모-3-메틸 안식향산 대신에 4-브로모-3-메톡시 안식향산을 이용하고, (75-1)-(75-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:853.4[M+H]⁺

[2011] 실시예 81

[2012] (81-1) 메틸 [(6S)-4-{2'-시아노-4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 81)

[2013] [화학식 333]



[2014]

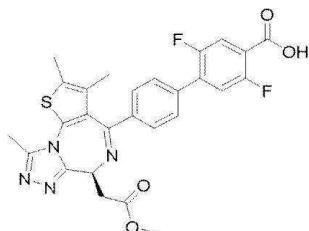
[2015] 실시예 75에 있어서, 4-브로모-3-메틸 안식향산 대신에 4-브로모-3-시아노 안식향산을 이용하고, (75-1)-(75-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:848.4[M+

$H]^+$

[2016] 실시예 82

[2017] (82-1) 2,5-디플루오로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복시산(실시예 화합물 82-1)

[2018] [화학식 334]

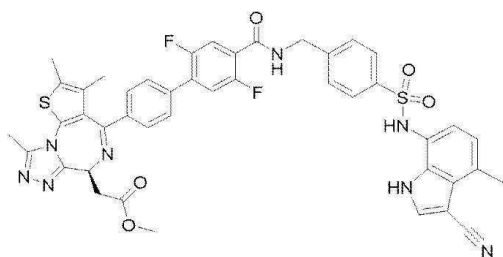


[2019]

[2020] 실시예 75에 있어서, 4-브로모-3-메틸 안식향산 대신에 4-브로모-2,5-디플루오로 안식향산(48mg)을 이용하고, (75-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(116mg)을 백색 분체의 조정제물로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 537.3[M+H] $^+$

[2021] (82-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미노}페닐)메틸]카르바모일}-2',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 82)

[2022] [화학식 335]



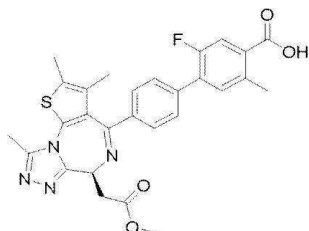
[2023]

[2024] 실시예 75에 있어서, 실시예 화합물 75-1 대신에 실시예 화합물 82-1(40mg)을 이용하고, (75-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(39mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 859.4[M+H] $^+$

[2025] 실시예 83

[2026] (83-1) 2-플루오로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]-5-메틸[1,1'-비페닐]-4-카르복시산(실시예 화합물 83-1)

[2027] [화학식 336]



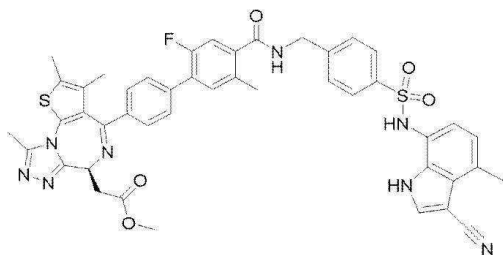
[2028]

[2029] 실시예 75에 있어서, 4-브로모-3-메틸 안식향산 대신에 4-브로모-5-플루오로-2-메틸 안식향산(47mg)을 이용하고, (75-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(96mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 533.3[M+H] $^+$

[2030] (83-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미노}페닐)메틸]카르바모일}-2'-플루오로-5'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-

일]아세테이트(실시예 화합물 83)

[2031] [화학식 337]



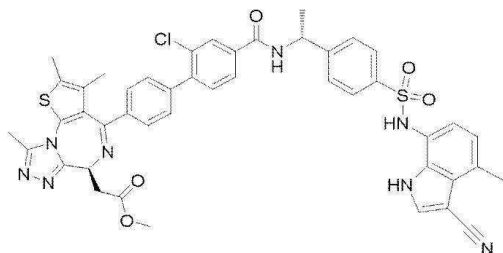
[2032]

[2033] 실시예 75에 있어서, 실시예 화합물 75-1 대신에 실시예 화합물 83-1(40mg)을 이용하고, (75-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(45mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :855.4[M+H]⁺

[2034] 실시예 84

[2035] (84-1) 메틸 [(6S)-4-(2'-클로로-4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 84)

[2036] [화학식 338]



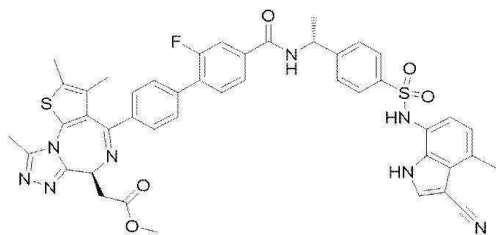
[2037]

[2038] 참고예 화합물 19(85mg)와 참고예 화합물 17(68mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.7mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.083mL), HATU(73mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(42mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :871.4[M+H]⁺

[2039] 실시예 85

[2040] (85-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 85)

[2041] [화학식 339]



[2042]

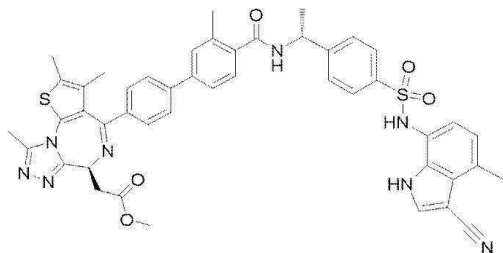
[2043] 참고예 화합물 18(50mg)과 참고예 화합물 17(42mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.050mL), HATU(44mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로

정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(70mg)을 베이지색 분체로서 얻었다.
MS(ESI) m/z :855.5[M+H]⁺

[2044] 실시예 86

[2045] (86-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(실시예 화합물 86)

[2046] [화학식 340]



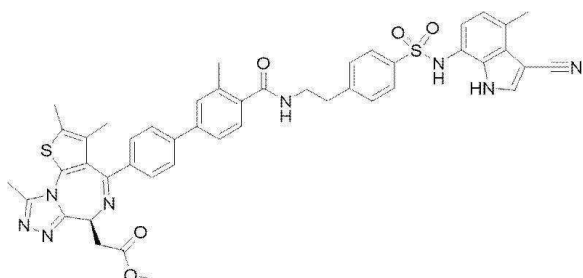
[2047]

[2048] 참고예 화합물 20(50mg)과 참고예 화합물 17(42mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.050mL), HATU(45mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(62mg)을 베이지색 분체로서 얻었다.
MS(ESI) m/z :851.4[M+H]⁺

[2049] 실시예 87

[2050] (87-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일]-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(실시예 화합물 87)

[2051] [화학식 341]



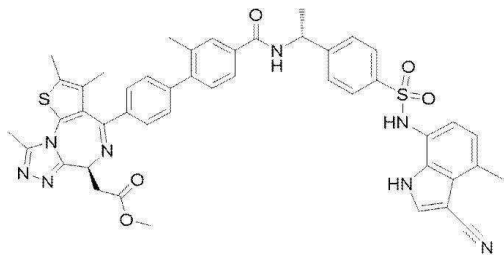
[2052]

[2053] 참고예 화합물 20(50mg)과 참고예 화합물 11(42mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.050mL), HATU(45mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(60mg)을 백색 분체로서 얻었다.
MS(ESI) m/z :851.5[M+H]⁺

[2054] 실시예 88

[2055] (88-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(실시예 화합물 88)

[2056] [화학식 342]



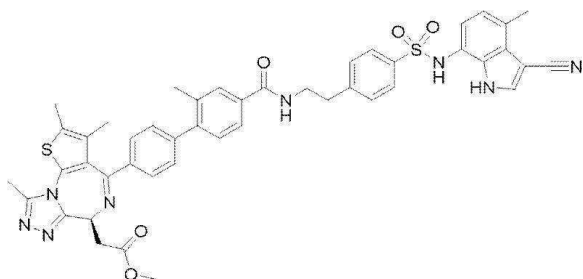
[2057]

[2058] 실시예 86에 있어서, 참고예 화합물 20 대신에 실시예 화합물 75-1(50mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(63mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:851.5[M+H]⁺

[2059] 실시예 89

[2060] (89-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}에틸)카르바모일]-2'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 89)

[2061] [화학식 343]



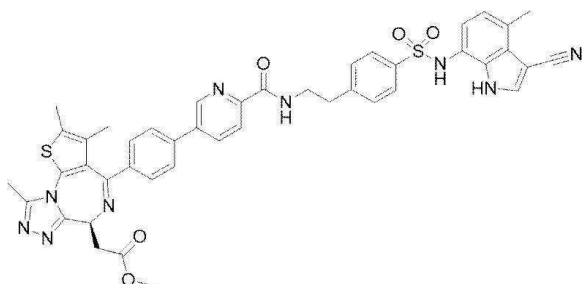
[2062]

[2063] 실시예 87에 있어서, 참고예 화합물 20 대신에 실시예 화합물 75-1(50mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(53mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:851.4[M+H]⁺

[2064] 실시예 90

[2065] (90-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}에틸)카르바모일]피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 90)

[2066] [화학식 344]



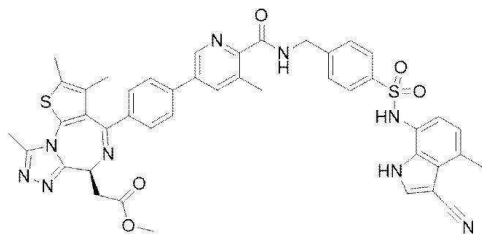
[2067]

[2068] 실시예 53에 있어서 참고예 화합물 5 대신에 참고예 화합물 11을 이용하고 (53-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:838.4[M+H]⁺

[2069] 실시예 91

[2070] (91-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)카르바모일]-5-메틸피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 91)

[2071] [화학식 345]



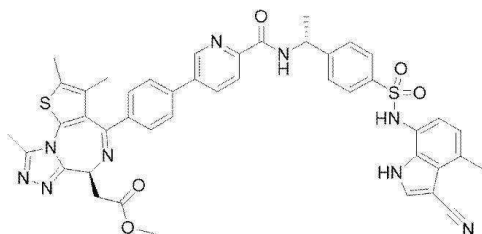
[2072]

[2073] 실시예 53에 있어서 t-부틸 5-브로모피리딘-2-카르복실레이트 대신에 t-부틸 5-브로모-3-메틸피리딘-2-카르복실레이트를 이용하고 (53-1)-(53-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:838.4[M+H]⁺

[2074] 실시예 92

[2075] (92-1) 메틸 {(6S)-4-[4-(6-[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}에틸]카르바모일]피리딘-3-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시에 화합물 92)

[2076] [화학식 346]



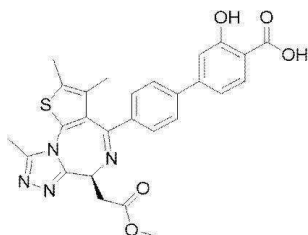
[2077]

[2078] 실시예 53에 있어서 참고예 화합물 5 대신에 참고예 화합물 17을 이용하고 (53-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 유백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:838.4[M+H]⁺

[2079] 실시예 93

[2080] (93-1) 3-히드록시-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복시산(실시에 화합물 93-1)

[2081] [화학식 347]



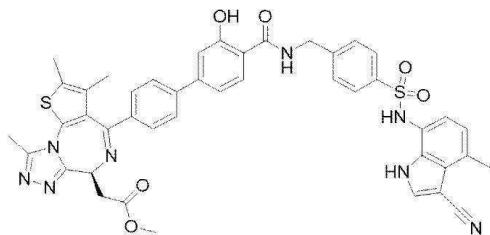
[2082]

[2083] 참고예 화합물 3(204mg)을 테트라히드로푸란(2.0mL)에 용해시키고, 4-브로모-3-메틸 안식향산(83mg), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(X-Phos, 18mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(30mg), 불화 세슘(175mg) 및 물(0.5mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 120℃에서 0.5시간, 추가로 160℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 포화 중조수로 2회 추출했다. 수층을 합치고, 빙냉하에 2N 염산을 조금씩 추가하여 pH=1로 했다. 수층을 클로로포름으로 2회 추출하고, 합친 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(130mg)을 담황색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:517.3[M+H]⁺

[2084] (93-2) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드]페닐}메틸]카르바모일]-3'-히드록시[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트

트(실시예 화합물 93)

[화학식 348]

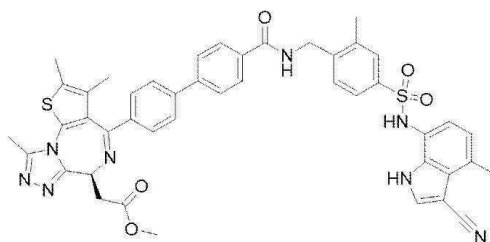


실시예 화합물 93-1(68mg)과 참고예 화합물 5(54mg)의 N,N-디메틸포름아미드(2.0mL) 용액에, 실온에서 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt, 22mg), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 염산염(WSCI, 31mg)을 첨가하고, 같은 온도에서 3시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~90:10)함으로써, 표제 화합물(72mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:839.4[M+H]⁺

실시예 94

(94-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드)-2-메틸페닐}메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 94)

[화학식 349]

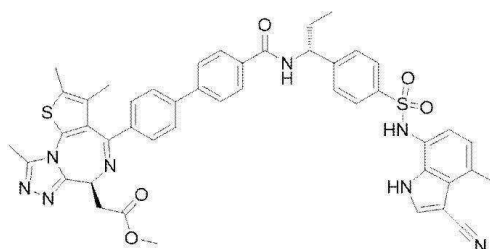


실시예 25에 있어서, 4-브로모-3-플루오로페닐메탄아민 염산염 대신에 (4-브로모-2-메틸-페닐)메탄아민을 이용하고, (25-1)-(25-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 회색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:837.4[M+H]⁺

실시예 95

(95-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(1R)-1-{4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미드)페닐}프로필]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 95)

[화학식 350]

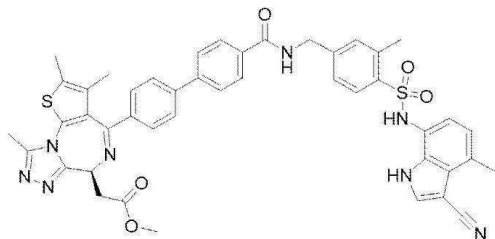


실시예 25에 있어서, 4-브로모-3-플루오로페닐메탄아민 염산염 대신에 (1R)-1-(4-브로모페닐)프로판-1-아민을 이용하고, (25-1)-(25-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 회색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:851.4[M+H]⁺

[2098] 실시예 96

[2099] (96-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]-3-메틸페닐}메틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 96)

[2100] [화학식 351]



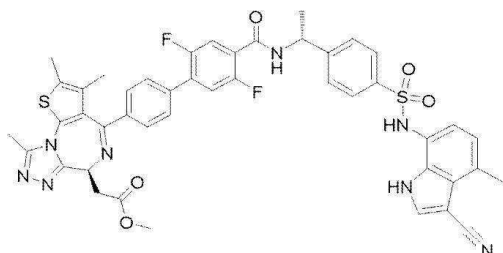
[2101]

[2102] 실시예 25에 있어서, 4-브로모-3-플루오로페닐메탄아민 염산염 대신에 (4-브로모-3-메틸-페닐)메탄아민 염산염을 이용하고, (25-1)-(25-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:837.7[M+H]⁺

[2103] 실시예 97

[2104] (97-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-[[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 97)

[2105] [화학식 352]



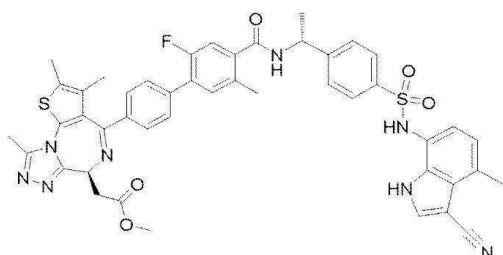
[2106]

[2107] 실시예 86에 있어서, 참고예 화합물 20 대신에 실시예 화합물 82-1(40mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(48mg)을 유백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:873.7[M+H]⁺

[2108] 실시예 98

[2109] (98-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-[[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2'-플루오로-5'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 98)

[2110] [화학식 353]



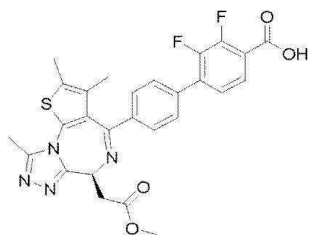
[2111]

[2112] 실시예 86에 있어서, 참고예 화합물 20 대신에 실시예 화합물 83-1(30mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(34mg)을 유백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:869.7[M+H]⁺

[2113] 실시예 99

[2114] (99-1) 2,3-디플루오로-4'-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일][1,1'-비페닐]-4-카르복시산(실시예 화합물 99-1)

[2115] [화학식 354]

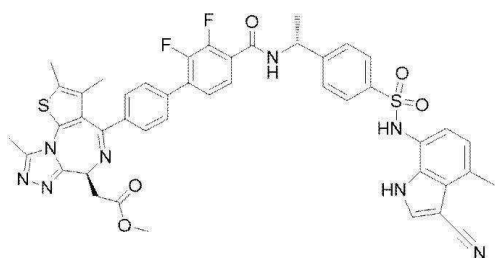


[2116]

[2117] 참고예 화합물 3(362mg)을 테트라히드로푸란(3.0mL)에 용해시키고, 4-브로모-2,3-디플루오로 안식향산(150mg), 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(X-Phos, 30mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(50mg), 불화 세슘(289mg) 및 물(0.75mL)을 첨가하고, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 120℃에서 0.5 시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 포화 중조수로 2회 추출했다. 수층을 합치고, 빙냉하에 2N 염산을 조금씩 첨가하여 pH=1로 했다. 수층을 클로로포름으로 2회 추출하고, 합친 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(365mg)을 담황색 분체의 조정제물로서 얻었다. MS(ESI)m/z:537.2[M+H]⁺

[2118] (99-2) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}에틸]카르바모일}-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 99)

[2119] [화학식 355]



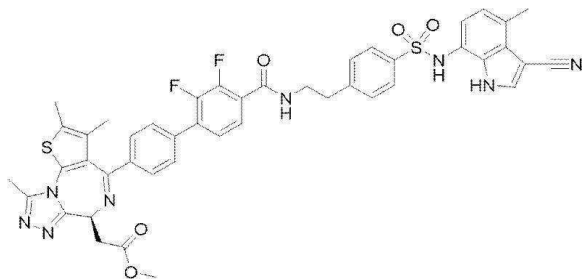
[2120]

[2121] 실시예 화합물 99-1(50mg)과 참고예 화합물 17(40mg)의 N,N-디메틸포름아미드(2.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.49mL), HATU(43mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란으로 희석하고, 포화 식염수-물(1:1)로 3회, 포화 식염수로 1회 세정했다. 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)함으로써, 표제 화합물(60mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:873.7[M+H]⁺

[2122] 실시예 100

[2123] (100-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}에틸]카르바모일}-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 100)

[2124] [화학식 356]



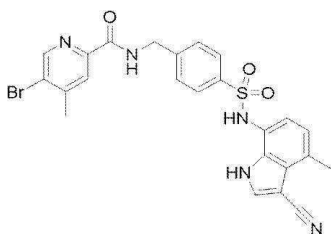
[2125]

[2126] 실시예 87에 있어서, 참고예 화합물 20 대신에 실시예 화합물 99-1(50mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(60mg)을 유백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:873.4[M+H]⁺

[2127] 실시예 101

[2128] (101-1) 5-브로모-N-({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)-4-메틸피리딘-2-카르복사미드(실시예 화합물 101-1)

[2129] [화학식 357]

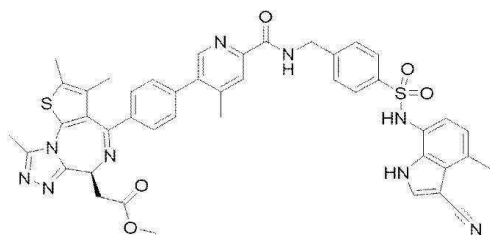


[2130]

[2131] 실시예 2에 있어서 참고예 화합물 12 대신에 5-브로모-4-메틸피리딘-2-카르복시산을 이용하고 (2-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:536.1, 538.2[M-H]⁻

[2132] (101-2) 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)카르바모일]-4-메틸피리딘-3-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(실시예 화합물 101)

[2133] [화학식 358]

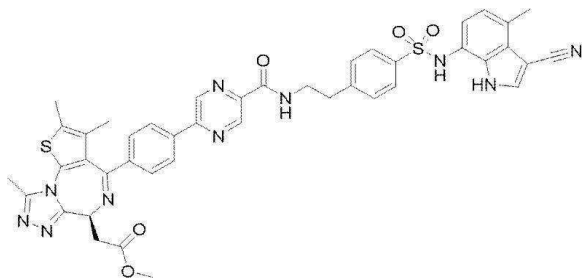


[2134]

[2135] 질소 기류하, 실시예 화합물 101-1(134mg), 참고예 화합물 3(126mg), XPhos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리 촉매(20mg), XPhos(12mg), 불화 세슘(113mg)을 물(1.0mL)-테트라히드로푸란(4.0mL) 혼합 용매 중, 마이크로파 조사하, 120℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 직접, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제했다. 얻어진 고체를 재차, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(초산 에틸:메탄올=100:0~95:5)로 정제하여, 표제 화합물(114mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:838.7[M+H]⁺

[2136] 실시예 102

[2137] (102-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}에틸)카르바모일]피라진-2-일)페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트(실시예 화합물 102)

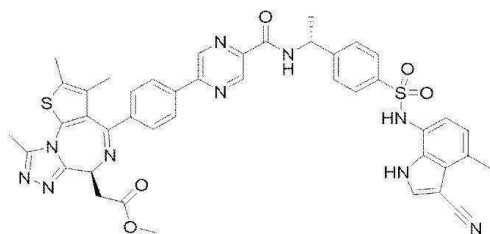


[2139]

[2141] 실시예 103

[2142] (103-1) 메틸 { (6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}피라진-2-일)페닐]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트 (실시예 화합물 103)

[2143] [화학식 360]



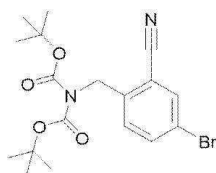
[2144]

[2145] 실시예 화합물 65-1(68mg)의 클로로포름(1.0mL) 용액에 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 톨루엔으로 공비를 2회 행하였다. 잔사 및 참고예 화합물 17(47mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.11mL), HATU(55mg)를 N,N-디메틸포름아미드(3.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별, 물로 현탁 세정했다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(74mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 839.2[M+H]⁺

[2146] 실시예 104

[2147] (104-1) 디-*t*-부틸 [(4-브로모-2-시아노페닐)메틸]-2-이미도디카르보네이트(실시예 화합물 104-1)

[2148] [화학식 361]



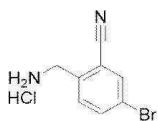
[2149]

- 161 -

으로써, 표제 화합물(703mg)을 무색 유상물로서 얻었다. MS(ESI)m/z:311.1, 313.2[M-Boc+2H]⁺

[2151] (104-2) 2-(아미노메틸)-5-브로모벤조니트릴 염산염(실시예 화합물 104-2)

[2152] [화학식 362]

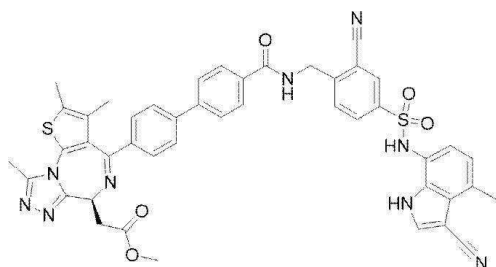


[2153]

[2154] 실시예 화합물 104-1(400mg)에 4M 염화수소/1,4-디옥산 용액(4.0mL)을 실온에서 첨가했다. 같은 온도에서 1시간 교반 후, 반응액을 감압 농축했다. 잔사에 디에틸 에테르를 첨가하고, 현탁 세정 후, 여과하여 취함으로써 표제 화합물(233mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:211.1, 213.1[M+H]⁺

[2155] (104-3) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({2-시아노-4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 104)

[2156] [화학식 363]



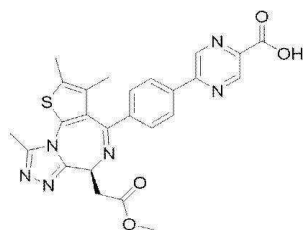
[2157]

[2158] 실시예 25에 있어서, 4-브로모-3-플루오로페닐메탄아민 염산염 대신에 실시예 화합물 104-2를 이용하고, (25-1)-(25-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 갈색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:848.3[M+H]⁺

[2159] 실시예 105

[2160] (105-1) 5-{4-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]페닐}피라진-2-카르복시산(실시예 화합물 105-1)

[2161] [화학식 364]

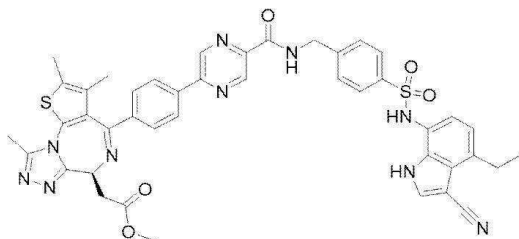


[2162]

[2163] 실시예 화합물 65-1(218mg)의 클로로포름(1.0mL) 용액에 트리플루오로 초산(1.0mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 톨루엔 공비를 2회 행하였다. 초산 에틸 및 물을 첨가하여 교반하고, 포화 중조수를 조금씩 첨가하여 pH 8로 했다. 유기층을 제외하고, 수층을 초산 에틸로 세정했다. 수층에 1N 염산을 천천히 첨가하여 pH 5로 하고, 클로로포름으로 3회 추출했다. 유기층을 감압 농축하여, 표제 화합물(161mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:503.1[M+H]⁺

[2164] (105-2) 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]피라진-2-일]페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 105)

[2165] [화학식 365]



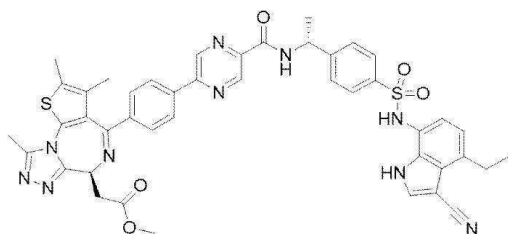
[2166]

[2167] 실시예 화합물 105-1(53mg), 및 참고예 화합물 21(45mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.055mL), HATU(48mg)를 N,N-디메틸포름아미드(2.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별, 물로 현탁 세정했다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(65mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:839.2[M+H]⁺

[2168] 실시예 106

[2169] (106-1) 메틸 {(6S)-4-[4-(5-[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}에틸)카르바모일]피라진-2-일]페닐}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트 (실시예 화합물 106)

[2170] [화학식 366]



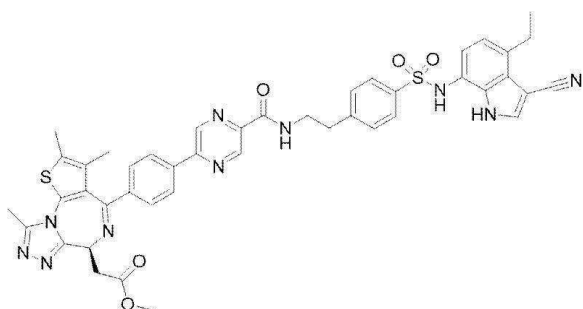
[2171]

[2172] 실시예 화합물 105-1(53mg), 및 참고예 화합물 22(47mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.055mL), HATU(48mg)를 N,N-디메틸포름아미드(2.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별, 물로 현탁 세정했다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(70mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:853.2[M+H]⁺

[2173] 실시예 107

[2174] (107-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}에틸)카르바모일]피라진-2-일]페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 107)

[2175] [화학식 367]



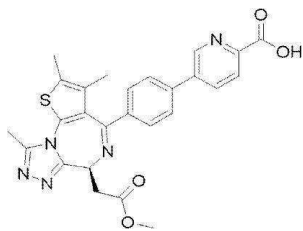
[2176]

[2177] 실시예 화합물 105-1(53mg), 및 참고예 화합물 23(47mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.055mL), HATU(48mg)를 N,N-디메틸포름아미드(2.0mL) 중, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하여 교반하고, 발생한 고체를 여별, 물로 현탁 세정했다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=100:0~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(73mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:853.2[M+H]⁺

[2178] 실시예 108

[2179] (108-1) 5-{4-[(6S)-6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일}페닐}피리딘-2-카르복시산(실시예 화합물 108-1)

[2180] [화학식 368]

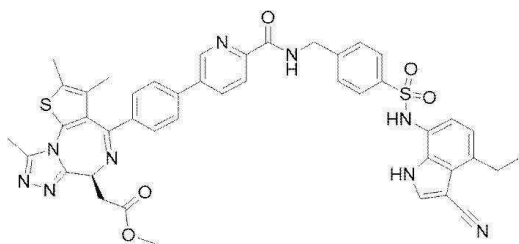


[2181]

[2182] 실시예 105에 있어서, 실시예 화합물 65-1 대신에 실시예 화합물 53-1(219mg)을 이용하고 (105-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써 표제 화합물(150mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :502.1[M+H]⁺

[2183] (108-2) 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 108)

[2184] [화학식 369]



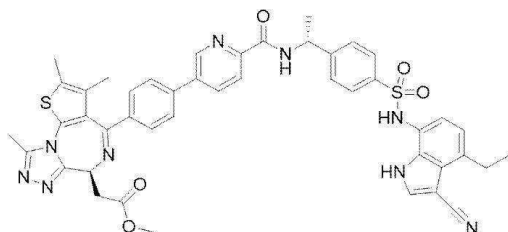
[2185]

[2186] 실시예 105에 있어서, 실시예 화합물 105-1 대신에 실시예 화합물 108-1(50mg)을 이용하고 (105-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(51mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :838.2[M+H]⁺

[2187] 실시예 109

[2188] (109-1) 메틸 {(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸]카르바모일}피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 109)

[2189] [화학식 370]



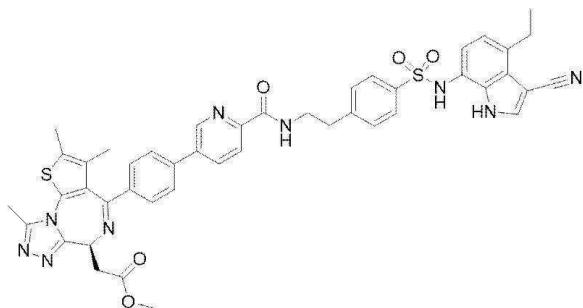
[2190]

[2191] 실시예 106에 있어서, 실시예 화합물 105-1 대신에 실시예 화합물 108-1(50mg)을 이용하고 (106-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(68mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :852.2[M+H]⁺

[2192] 실시예 110

[2193] (110-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸]카르바모일}피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 110)

[2194] [화학식 371]



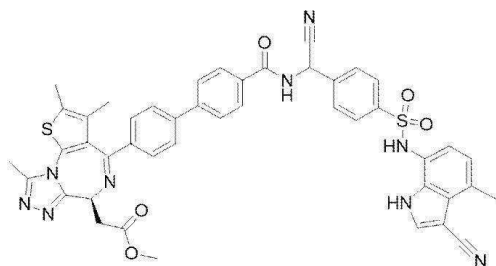
[2195]

[2196] 실시예 107에 있어서, 실시예 화합물 105-1 대신에 실시예 화합물 108-1(50mg)을 이용하고 (107-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(63mg)을 베이지색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :852.2[M+H]⁺

[2197] 실시예 111

[2198] (111-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(시아노{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 111)

[2199] [화학식 372]



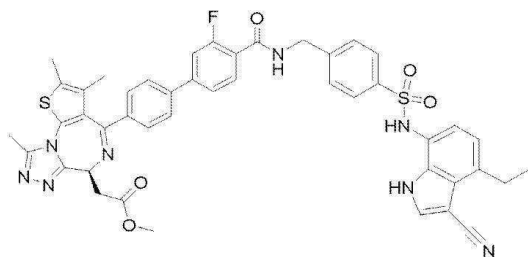
[2200]

[2201] 실시예 25에 있어서, 4-브로모-3-플루오로페닐메탄아민 염산염 대신에 2-아미노-2-(4-브로모페닐)아세트니트릴을 이용하고, (25-1)-(25-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물을 담갈색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :848.3[M+H]⁺

[2202] 실시예 112

[2203] (112-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 112)

[2204] [화학식 373]



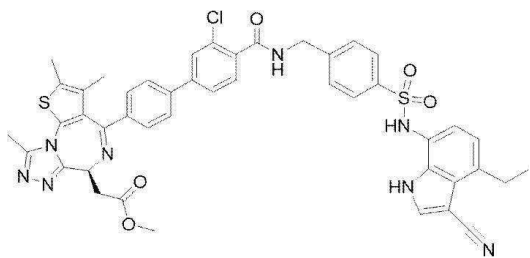
[2205]

[2206] 참고예 화합물 12(60mg)와 참고예 화합물 21(50mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.060mL), HATU(53mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 직접, 분취 HPLC(10mM 탄산 암모늄 수용액-아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물(78mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :855.2[M+H]⁺

[2207] 실시예 113

[2208] (113-1) 메틸 [(6S)-4-{3'-클로로-4'-[(4-{(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술포모일}페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 113)

[2209] [화학식 374]



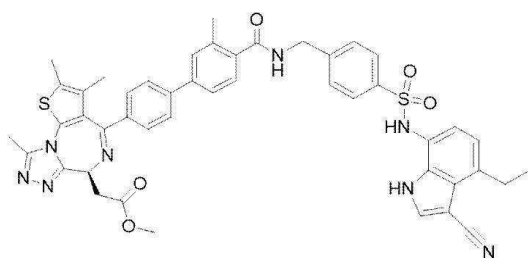
[2210]

[2211] 실시예 112에 있어서, 참고예 화합물 12 대신에 참고예 화합물 13(68mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(88mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:871.2, 873.1[M+H]⁺

[2212] 실시예 114

[2213] (114-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술포모일}페닐}메틸)카르바모일]-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4] 트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 114)

[2214] [화학식 375]



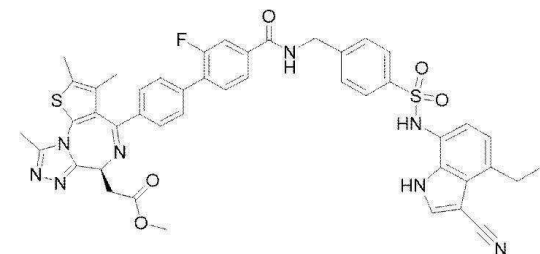
[2215]

[2216] 실시예 112에 있어서, 참고예 화합물 12 대신에 참고예 화합물 20(50mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(39mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:851.3[M+H]⁺

[2217] 실시예 115

[2218] (115-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술포모일}페닐}메틸)카르바모일]-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 115)

[2219] [화학식 376]



[2220]

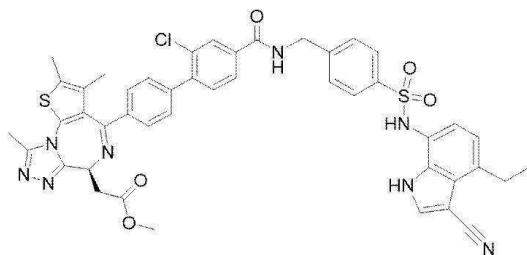
[2221] 실시예 112에 있어서, 참고예 화합물 12 대신에 참고예 화합물 18(50mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(56mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:855.3[M+H]⁺

[2222] 실시예 116

[2223] (116-1) 메틸 [(6S)-4-{2'-클로로-4'-[(4-{(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술포모일}페닐}메틸)카르바모일}

일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 116)

[2224] [화학식 377]



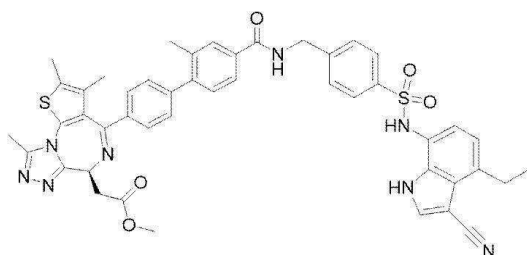
[2225]

[2226] 실시예 112에 있어서, 참고예 화합물 12 대신에 참고예 화합물 19(50mg)를 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(33mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 871.2, 873.2[M+H]⁺

[2227] 실시예 117

[2228] (117-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-2'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 117)

[2229] [화학식 378]



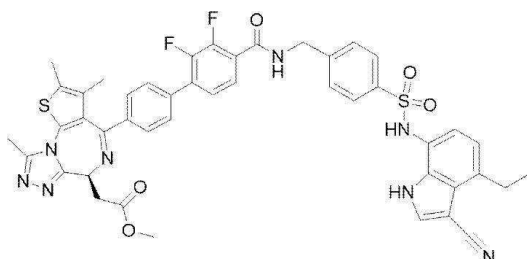
[2230]

[2231] 실시예 112에 있어서, 참고예 화합물 12 대신에 실시예 화합물 75-1(50mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(39mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 851.3[M+H]⁺

[2232] 실시예 118

[2233] (118-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 118)

[2234] [화학식 379]



[2235]

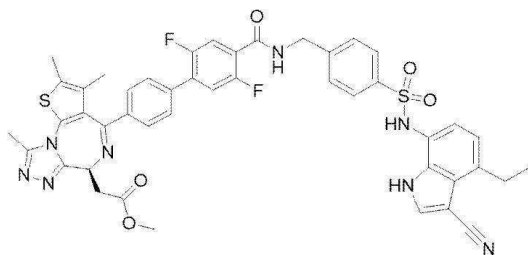
[2236] 실시예 112에 있어서, 참고예 화합물 12 대신에 실시예 화합물 99-1(50mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(47mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 873.2[M+H]⁺

[2237] 실시예 119

[2238] (119-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-2',5'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아

세테이트(실시에 화합물 119)

[화학식 380]

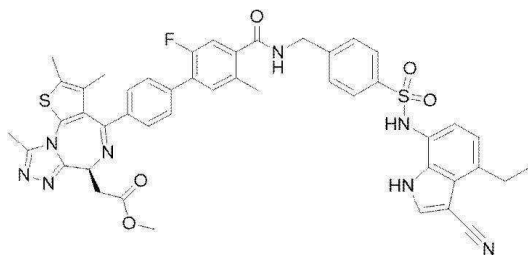


실시에 112에 있어서, 참고예 화합물 12 대신에 실시예 화합물 82-1(26mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(29mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 873.2[M+H]⁺

실시예 120

(120-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)카르바모일]-2'-플루오로-5'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트 (실시예 화합물 120)

[화학식 381]

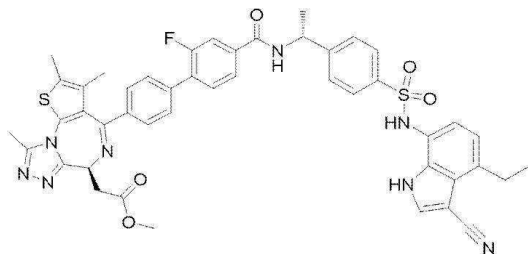


실시에 112에 있어서, 참고예 화합물 12 대신에 실시예 화합물 83-1(19mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(22mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 869.2[M+H]⁺

실시예 121

(121-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시에 화합물 121)

[화학식 382]



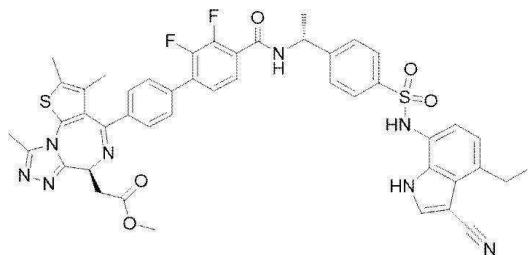
참고예 화합물 18(50mg)과 참고예 화합물 22(43mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.050mL), HATU(44mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 직접, 분취 HPLC(10mM 탄산 암모늄 수용액-아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물(35mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z: 869.2[M+H]⁺

실시예 122

(122-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시)아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-

2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 122)

[2254] [화학식 383]



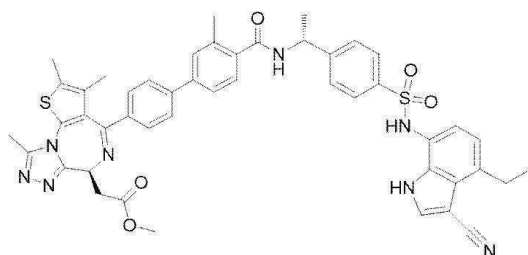
[2255]

[2256] 실시예 121에 있어서, 참고예 화합물 18 대신에 실시예 화합물 99-1(50mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(39mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :887.2[M+H]⁺

[2257] 실시예 123

[2258] (123-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 123)

[2259] [화학식 384]



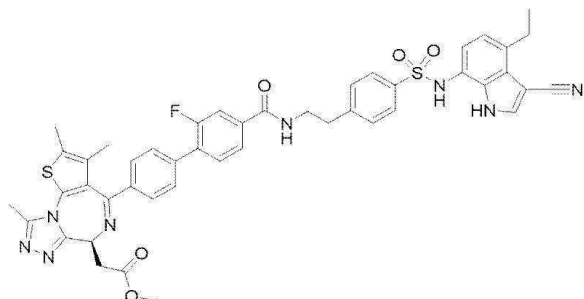
[2260]

[2261] 실시예 121에 있어서, 참고예 화합물 18 대신에 참고예 화합물 20(30mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(30mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :865.3[M+H]⁺

[2262] 실시예 124

[2263] (124-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 124)

[2264] [화학식 385]



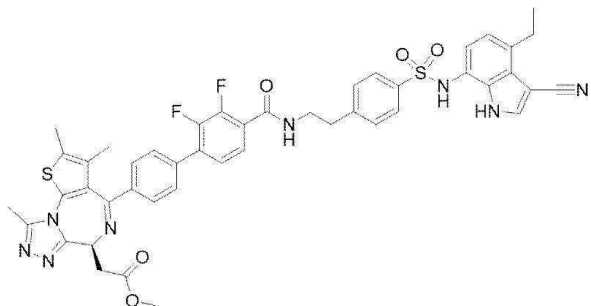
[2265]

[2266] 참고예 화합물 18(50mg)과 참고예 화합물 23(43mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액에, 실온에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.050mL), HATU(44mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 직접, 분취 HPLC(10mM 탄산 암모늄 수용액-아세트니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물(42mg)을 베이지색 분체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :869.3[M+H]⁺

[2267] 실시예 125

[2268] (125-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일]-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 125)

[2269] [화학식 386]



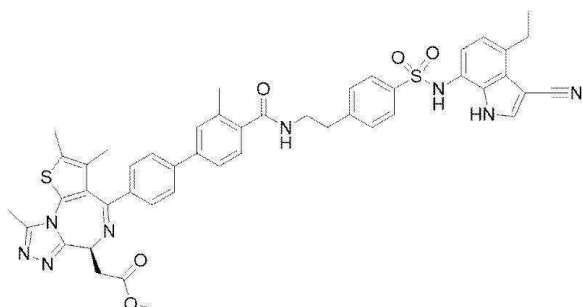
[2270]

[2271] 실시예 124에 있어서, 참고예 화합물 18 대신에 실시예 화합물 99-1(50mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(48mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:887.2[M+H]⁺

[2272] 실시예 126

[2273] (126-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일]-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 126)

[2274] [화학식 387]



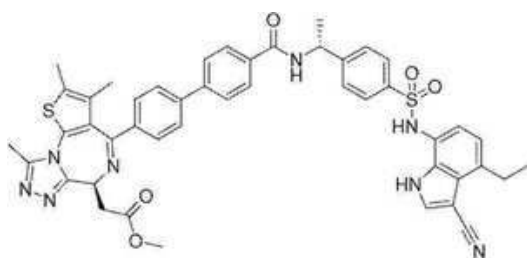
[2275]

[2276] 실시예 124에 있어서, 참고예 화합물 18 대신에 참고예 화합물 20(32mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(28mg)을 백색 분체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:865.3[M+H]⁺

[2277] 실시예 127

[2278] (127-1) 메틸 [(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 127)

[2279] [화학식 388]



[2280]

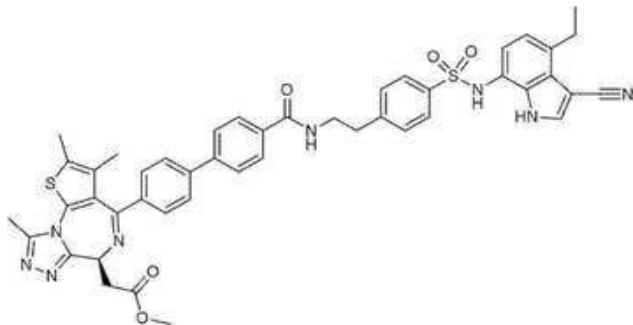
[2281] 실시예 1에 있어서, 참고예 화합물 5 대신에 참고예 화합물 22(39mg)를 이용하고, (1-1)과 마찬가지로의 반응, 처

리를 함으로써, 표제 화합물(58mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :851.3[M+H]⁺

[2282] 실시예 128

[2283] (128-1) 메틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}에틸)카르바모일][1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 128)

[2284] [화학식 389]



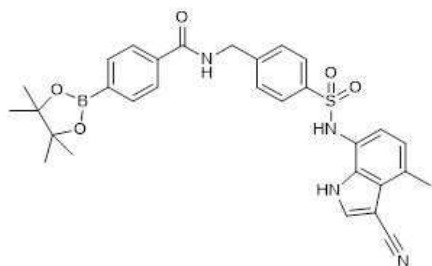
[2285]

[2286] 실시예 1에 있어서, 참고예 화합물 5 대신에 참고예 화합물 23(39mg)을 이용하고, 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(56mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :851.2[M+H]⁺

[2287] 실시예 129

[2288] (129-1) N-({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일]페닐}메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드(실시예 화합물 129-1)

[2289] [화학식 390]

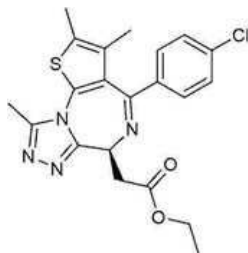


[2290]

[2291] 질소 기류하, 참고예 화합물 5(300mg), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 안식향산(198mg)의 N,N-디메틸포름아미드(6.0mL) 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(0.41mL), HATU(363mg)를 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반한 후, 참고예 화합물 5(45mg)를 첨가하고, 추가로 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산에틸로 희석하고, 유기층을 포화 중조수, 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물의 조체(粗體)(499mg)를 회색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :571.0[M+H]⁺

[2292] (129-2) 에틸 [(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 129-2)

[2293] [화학식 391]



[2294]

[2295] (S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-초산(70g)의 에탄올(500mL) 용액에, 농황산(4mL)을 첨가하고, 9시간 가열 환류시켰다. 냉각 후, 용매를 감압 증류로 제거하고, 탄산 칼륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하고, 수세, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 용매를 증류 제거했다. 잔사를 초산 에틸로 재결정하여, 표기 화합물(45g)을 얻었다.

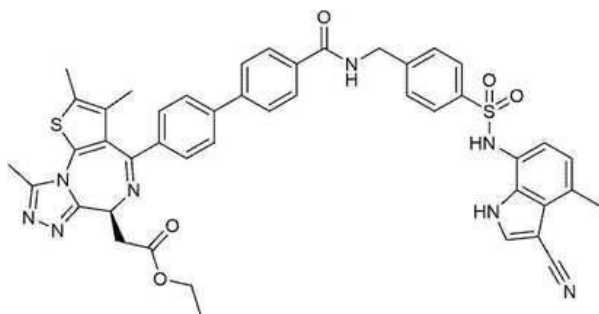
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.60 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.3-3.5 (2H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.47 (1H, dd, $J=7.8, 6.8$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=7.0$ Hz)

[2296]

[2297] MS(ESI) m/z : 429(M+H) $^+$

[2298] (129-3) 에틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트 (실시예 화합물 129)

[2299] [화학식 392]



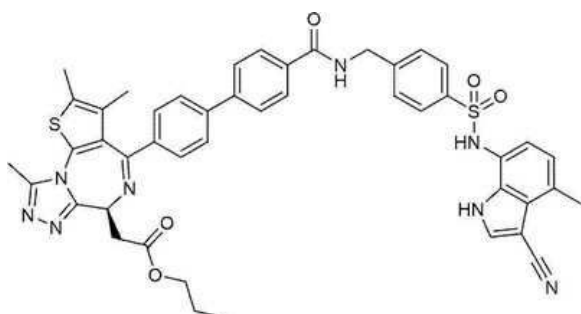
[2300]

[2301] 질소 기류하, 실시예 화합물 129-1(73mg), 실시예 화합물 129-2(50mg), 불화 세슘(53mg), 물(0.2mL), 테트라히드로푸란(0.8mL), X-Phos(5.6mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(9.2mg)의 혼합물을 마이크로파 조사하, 130°C에서 90분 교반했다. 반응액을 초산 에틸-테트라히드로푸란(1:1)으로 희석하고, 포화 식염수로 2회 세정, 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 잔사를 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=90:10~0:100)로 정제하여, 표제 화합물(14mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 837.3[M+H] $^+$

[2302] 실시예 130

[2303] (130-1) n-프로필 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일]-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트 (실시예 화합물 130)

[2304] [화학식 393]



[2305]

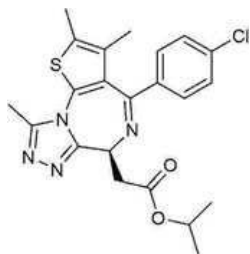
[2306] 실시예 131에 있어서, 이소프로필 알코올 대신에 n-프로필 알코올을 이용하고, (131-1)-(131-2)와 마찬가지로

반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(80mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :851.3[M+H]⁺

[2307] 실시예 131

[2308] (131-1) 이소프로필 [(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 131-1)

[2309] [화학식 394]

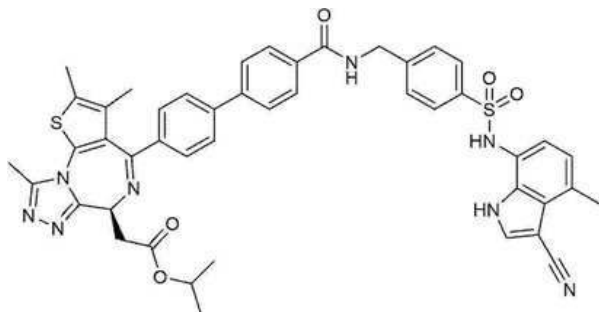


[2310]

[2311] (S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-초산(1.44 g), 트리에틸아민(0.75mL)의 테트라히드로푸란(14mL) 용액에, -10℃~-20℃에서 피발로일 클로리드(0.53mL)를 첨가하고, -10℃에서 2시간 교반했다. 반응액에, 이소프로필 알코올(5mL)과 수소화 나트륨(60%, 430mg)의 테트라히드로푸란(20mL) 현탁액으로 조제한 나트륨 이소프로폭시드를 -10℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 물(100mL)에 첨가하고, 초산 에틸(100mL)로 3회 추출 후, 포화 식염수로 2회 세정하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=19:1)로 정제하여, 표제 화합물(0.45g)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2312] (131-2) 이소프로필 [(6S)-4-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 131)

[2313] [화학식 395]



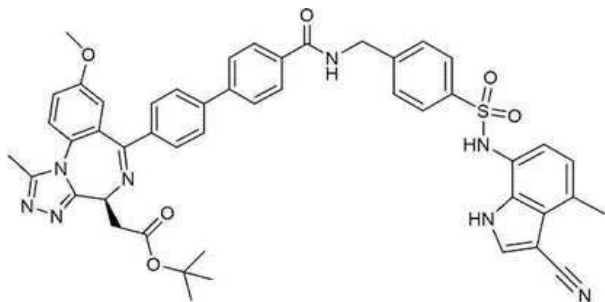
[2314]

[2315] 실시예 129에 있어서, 실시예 화합물 129-2 대신에 실시예 화합물 131-1(50mg)을 이용하고, (129-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(31mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :851.3[M+H]⁺

[2316] 실시예 132

[2317] (132-1) t-부틸 [(4S)-6-{4'-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-8-메톡시-1-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]벤조디아제핀-4-일]아세테이트(실시예 화합물 132)

[2318] [화학식 396]

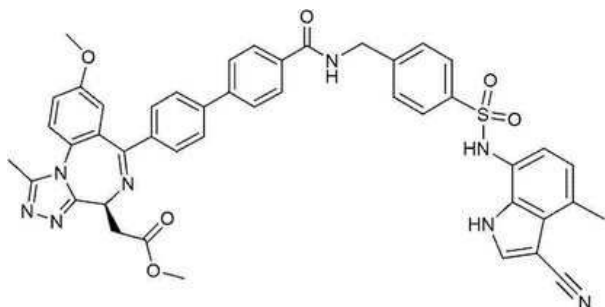


[2319]

[2320] 실시예 129에 있어서, 실시예 화합물 129-2 대신에 t-부틸 [(4S)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-8-(메틸옥시)-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]벤조디아제핀-4-일]아세테이트(43mg)를 이용하고, (129-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(49mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:861.4[M+H]⁺

[2321] (133-1) 메틸 [(4S)-6-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-8-메톡시-1-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]벤조디아제핀-4-일]아세테이트(실시예 화합물 133)

[2322] [화학식 397]



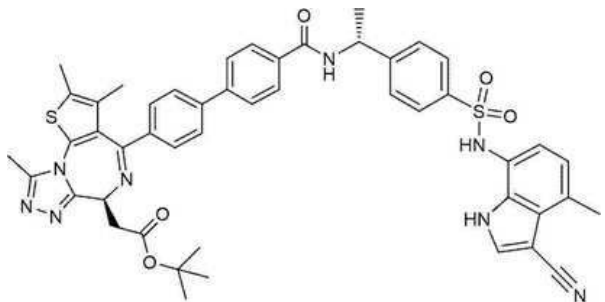
[2323]

[2324] 실시예 129에 있어서, 실시예 화합물 129-2 대신에 메틸 [(4S)-6-(4-클로로페닐)-1-메틸-8-(메틸옥시)-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]벤조디아제핀-4-일]아세테이트(40mg)를 이용하고, (129-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(41mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:819.4[M+H]⁺

[2325] 실시예 134

[2326] (134-1) t-부틸 [(6S)-4-(4'-[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 134)

[2327] [화학식 398]



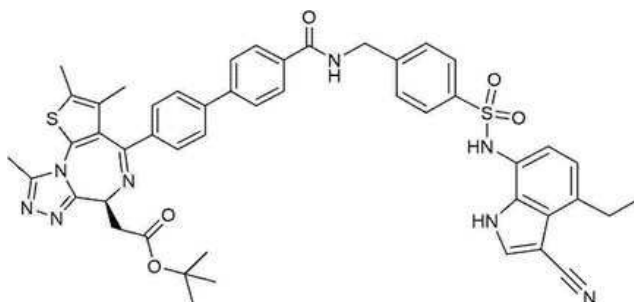
[2328]

[2329] 실시예 63에 있어서, 참고예 화합물 5 대신에 참고예 화합물 17(40mg)을 이용하고, (63-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(21mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:879.3[M+H]⁺

[2330] 실시예 135

[2331] (135-1) t-부틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 135)

[2332] [화학식 399]



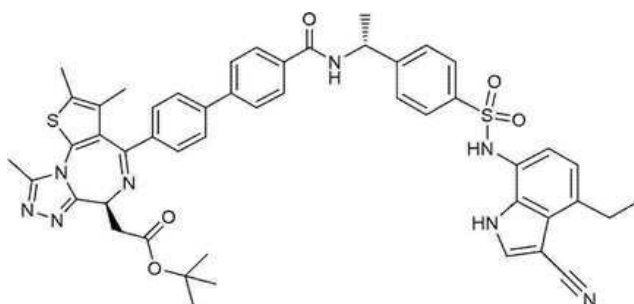
[2333]

[2334] 실시예 63에 있어서, 참고예 화합물 5 대신에 참고예 화합물 21(40mg)을 이용하고, (63-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(26mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:879.2[M+H]⁺

[2335] 실시예 136

[2336] (136-1) t-부틸 [(6S)-4-(4'-[(1R)-1-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐]에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 136)

[2337] [화학식 400]



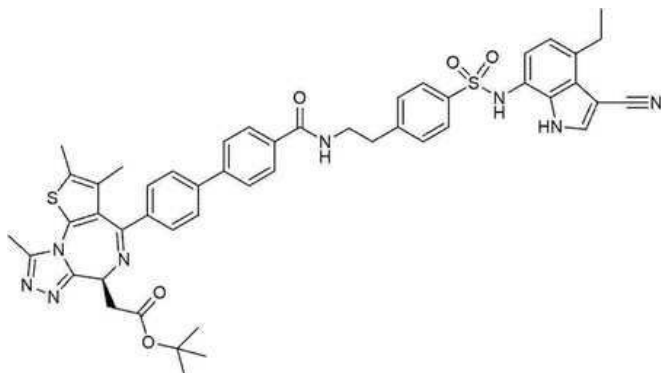
[2338]

[2339] 실시예 63에 있어서, 참고예 화합물 5 대신에 참고예 화합물 22(41mg)를 이용하고, (63-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(52mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:893.2[M+H]⁺

[2340] 실시예 137

[2341] (137-1) t-부틸 [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-시아노-4-에틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)에틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 137)

[2342] [화학식 401]



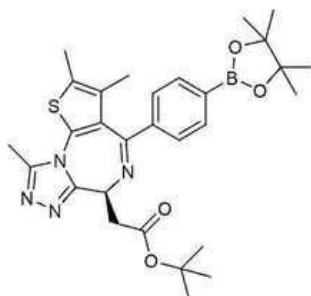
[2343]

[2344] 실시예 63에 있어서, 참고예 화합물 5 대신에 참고예 화합물 23(41mg)을 이용하고, (63-3)과 마찬가지로 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(36mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:893.2[M+H]⁺

[2345] 실시예 138

[2346] (138-1) t-부틸 {(6S)-2,3,9-트리메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로난-2-일)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트(실시예 화합물 138-1)

[2347] [화합식 402]

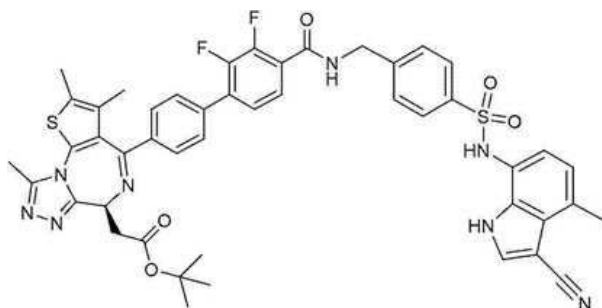


[2348]

[2349] 참고예 3에 있어서, 참고예 화합물 1 대신에 t-부틸 [(6S)-4-(4-클로로 페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(1.47g)를 이용하고, (3-1)과 마찬가지로 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(1.73g)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:549.4[M+H]⁺

[2350] (138-2) t-부틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일]술폰모일}페닐)메틸)카르바모일]-2',3'-디플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 138)

[2351] [화합식 403]



[2352]

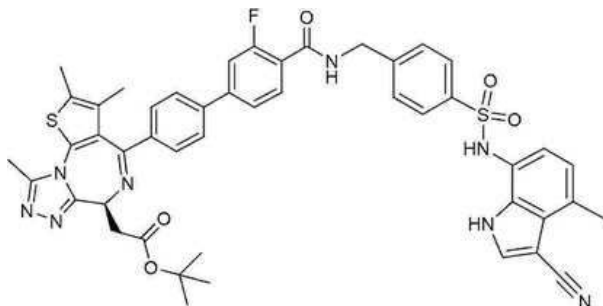
[2353] 4-브로모-2,3-플루오로 안식향산(28mg)과 참고예 화합물 5(40mg)의 N,N-디메틸포름아미드(2.0mL) 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(0.061mL)과 HATU(54mg)를 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸(30mL)-테트라히드로푸란(5mL)으로 희석하고, 반(半)포화 식염수로 3회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다.

[2354] 얻어진 잔사에, 실시예 화합물 138-1(71mg), 불화 세슘(54mg), 물(0.5mL), 테트라히드로푸란(2.0mL), X-Phos(6mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(10mg)의 혼합물을 첨가하고, 마이크로파 조사하, 120℃에서 30분 교반했다. 반응액을 초산 에틸(40mL)-테트라히드로푸란(10mL)으로 희석하고, 반포화 식염수로 세정했다. 수층을 초산 에틸-테트라히드로푸란(10mL-2mL)으로 추출하고, 유기층을 합쳐 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)로 2회 정제하고, 표제 화합물(23mg)을 담갈색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:901.5[M+H]⁺

[2355] 실시예 139

[2356] (139-1) t-부틸 [(6S)-4-{4'-[({4-[3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일]술폰모일}페닐)메틸)카르바모일]-3'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 139)

[2357] [화학식 404]



[2358]

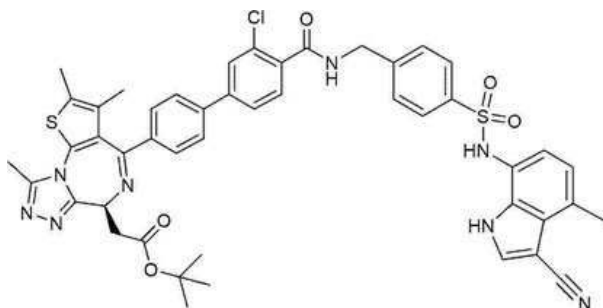
[2359] 실시예 화합물 138-1(83mg), 4-브로모-2-플루오로 안식향산(30mg), 불화 세슘(63mg), 물(0.25mL), 테트라히드로푸란(1.0mL), X-Phos(7mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(11mg)의 혼합물을 마이크로파 조사하, 120℃에서 30분 교반했다. 반응액에 초산 에틸-물(1:1)의 용액을 첨가하고, 유기층을 포화 중조수로 세정했다. 수층을 2N 염산으로 pH 1로 하고, 클로로포름으로 2회 추출 후, 유기층을 합쳐 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다.

[2360] 얻어진 잔사에, 참고예 화합물 5(47mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0mL) 용액, N,N-디이소프로필에틸아민(0.071mL)과 HATU(63mg)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 분취 HPLC(10mM 탄산 암모늄 수용액-아세토니트릴)로 정제함으로써, 표제 화합물(43mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:883.2[M+H]⁺

[2361] 실시예 140

[2362] (140-1) t-부틸 [(6S)-4-{3'-클로로-4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 140)

[2363] [화학식 405]



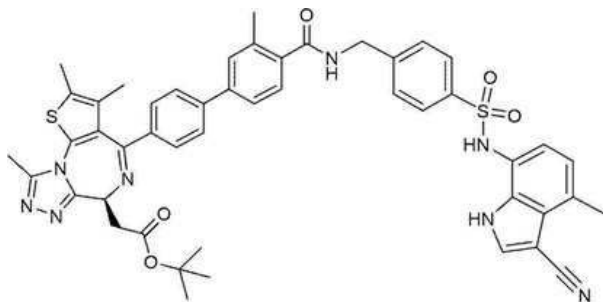
[2364]

[2365] 실시예 139에 있어서, 4-브로모-2-플루오로 안식향산 대신에 4-브로모-2-클로로 안식향산(30mg)을 이용하고, (139-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(24mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:899.2[M+H]⁺

[2366] 실시예 141

[2367] (141-1) t-부틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}-3'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 141)

[2368] [화학식 406]



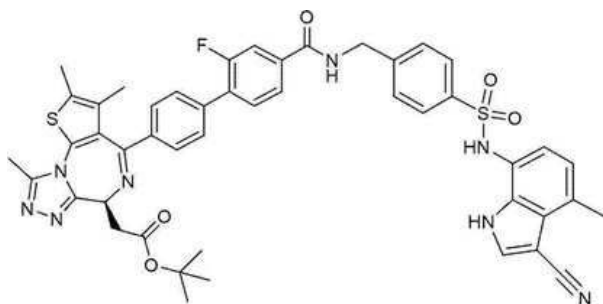
[2369]

[2370] 실시예 139에 있어서, 4-브로모-2-플루오로 안식향산 대신에 4-브로모-2-메틸 안식향산(30mg)을 이용하고, (139-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(39mg)을 백색 고체로서 얻었다.
MS(ESI)m/z: 879.3[M+H]⁺

[2371] 실시예 142

[2372] (142-1) t-부틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}-2'-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 142)

[2373] [화학식 407]



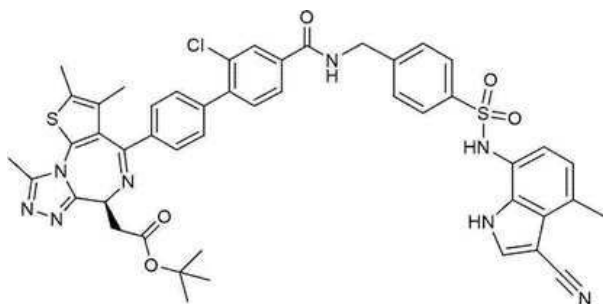
[2374]

[2375] 실시예 139에 있어서, 4-브로모-2-플루오로 안식향산 대신에 4-브로모-3-플루오로 안식향산(30mg)을 이용하고, (139-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(13mg)을 백색 고체로서 얻었다.
MS(ESI)m/z: 883.2[M+H]⁺

[2376] 실시예 143

[2377] (143-1) t-부틸 [(6S)-4-{2'-클로로-4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 143)

[2378] [화학식 408]



[2379]

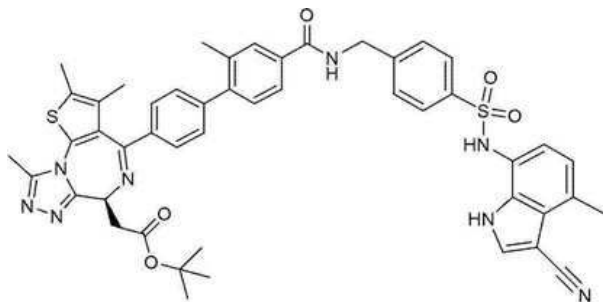
[2380] 실시예 139에 있어서, 4-브로모-2-플루오로 안식향산 대신에 4-브로모-3-클로로 안식향산(30mg)을 이용하고, (139-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(23mg)을 백색 고체로서 얻었다.

MS(ESI) m/z : 899.2[M+H]⁺

[2381] 실시예 144

[2382] (144-1) t-부틸 [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}-2'-메틸[1,1'-비페닐]-4-일}-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 144)

[2383] [화합식 409]



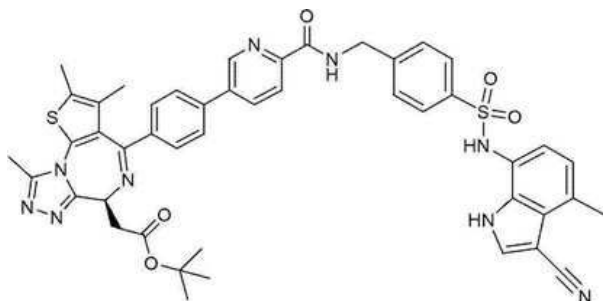
[2384]

[2385] 실시예 139에 있어서, 4-브로모-2-플루오로 안식향산 대신에 4-브로모-3-메틸 안식향산(30mg)을 이용하고, (139-1)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(24mg)을 백색 고체로서 얻었다.
MS(ESI) m/z : 879.3[M+H]⁺

[2386] 실시예 145

[2387] (145-1) t-부틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}피리딘-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 145)

[2388] [화합식 410]



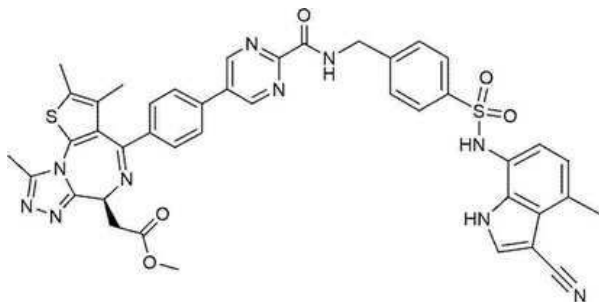
[2389]

[2390] 실시예 138에 있어서, 4-브로모-2,3-플루오로 안식향산 대신에 5-브로모피리딘-2-카르복시산(65mg)을 이용하고, (138-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(67mg)을 백색 고체로서 얻었다.
MS(ESI) m/z : 866.2[M+H]⁺

[2391] 실시예 146

[2392] (146-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{2-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}피리미딘-5-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 146)

[2393] [화학식 411]



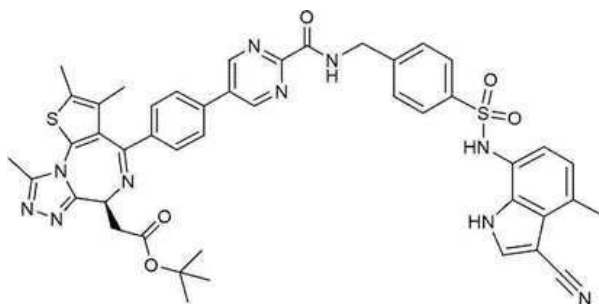
[2394]

[2395] 실시예 138에 있어서, 4-브로모-2,3-플루오로 안식향산 대신에 5-브로모피리미딘-2-카르복시산(100mg), 실시예 화합물 138-1 대신에 참고예 화합물 3(114mg)을 이용하고, (138-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(4.2mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:825.3[M+H]⁺

[2396] 실시예 147

[2397] (147-1) t-부틸 [(6S)-4-(4-{2-[(4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰아미노]페닐}메틸)카르바모일]피리미딘-5-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 147)

[2398] [화학식 412]



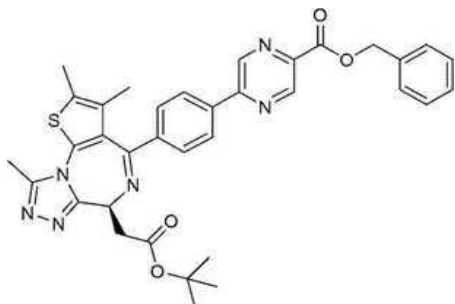
[2399]

[2400] 실시예 138에 있어서, 4-브로모-2,3-플루오로 안식향산 대신에 5-브로모피리미딘-2-카르복시산(80mg)을 이용하고, (138-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(10mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:867.2[M+H]⁺

[2401] 실시예 148

[2402] (148-1) 벤질 5-{4-[(6S)-6-(2-t-부톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]페닐}피라진-2-카르복실레이트(실시예 화합물 148-1)

[2403] [화학식 413]



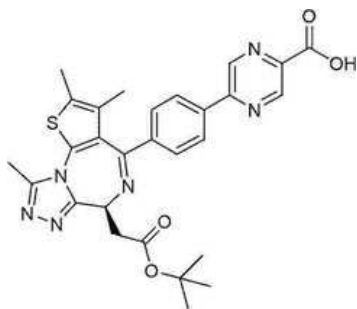
[2404]

[2405] 실시예 화합물 138-1(89mg), 벤질 5-브로모피라진-2-카르복실레이트(71mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(19mg), 인산 칼륨(103mg), 물(0.011mL)을 테트라히드로푸란(1.0mL) 중, 질소 분위기, 마이크로파 조사하, 100℃에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 불용물을 셀라이트 여과했다. 여액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(핵산:초산 에틸=50:50~0:100)로 정제함으로써, 표제 화합물(97mg)을 담

황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :635.4[M+H]⁺

[2406] (148-2) 5-{4-[(6S)-6-(2-*t*-부톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-*f*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*][1,4]디아제핀-4-일}페닐}피라진-2-카르복시산(실시예 화합물 148-2)

[2407] [화학식 414]

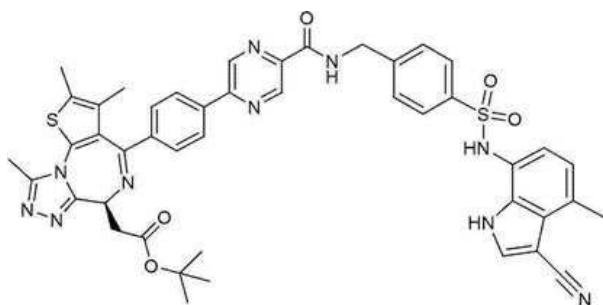


[2408]

[2409] 실시예 화합물 148-1(33mg)을 테트라히드로푸란(3.0mL)에 용해하고, 20% 수산화 팔라듐 탄소(15mg)를 첨가하고, 반응 용기를 수소 치환하고, 실온에서 3시간 교반했다. 또한 20% 수산화 팔라듐 탄소(15mg)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 여과하고, 용매를 감압 농축함으로써, 표제 화합물의 조체(24mg)를 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :545.3[M+H]⁺

[2410] (148-3) *t*-부틸 [(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}피라진-2-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-*f*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 148)

[2411] [화학식 415]



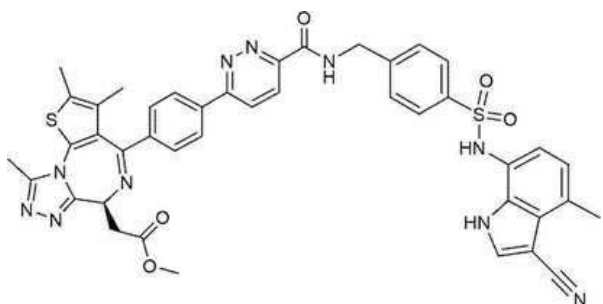
[2412]

[2413] 실시예 63에 있어서, 실시예 화합물 63-2 대신에 실시예 화합물 148-2(20mg)를 이용하고, (63-3)과 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(8.7mg)을 황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z :867.5[M+H]⁺

[2414] 실시예 149

[2415] (149-1) 메틸 [(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술폰모일}페닐)메틸]카르바모일}피리다진-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-*f*][1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 149)

[2416] [화학식 416]



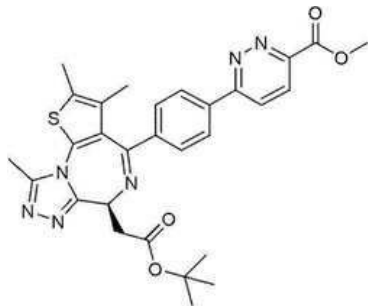
[2417]

[2418] 실시예 65에 있어서, t-부틸 5-브로모피리다진-2-카르복실레이트 대신에 t-부틸 6-브로모피리다진-3-카르복실레이트(283mg)를 이용하고, (65-1)-(65-2)와 마찬가지로의 반응, 처리를 함으로써, 표제 화합물(81mg)을 담황색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:825.5[M+H]⁺

[2419] 실시예 150

[2420] (150-1) 메틸 6-{4-[(6S)-6-(2-t-부톡시-2-옥소에틸)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일]페닐}피리다진-3-카르복실레이트(실시예 화합물 150)

[2421] [화학식 417]

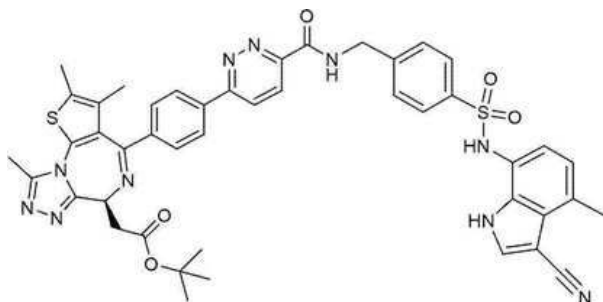


[2422]

[2423] 질소 기류하, 실시예 화합물 138-1(100mg), 메틸 6-클로로피리다진-3-카르복실레이트(95mg), 불화 세슘(139mg), 물(0.02mL), 테트라히드로푸란(2.0mL), X-Phos(18mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(29mg)의 혼합물을 가열 환류하 3시간 교반했다. 반응액을 메틸 6-클로로피리다진-3-카르복실레이트(95mg), 불화 세슘(139mg), 물(0.02mL), X-Phos(18mg), X-Phos 아미노비페닐팔라듐 클로리드 프리촉매(29mg)를 첨가하고, 추가로 가열 환류하 2시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 중조수로 세정, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=98:2~95:5)와 NH 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:초산 에틸=50:50~0:100)로 정제함으로써, 표제 화합물(52mg)을 담황색 유상물로서 얻었다. MS(ESI)m/z:559.3[M+H]⁺

[2424] (150-2) t-부틸 [(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-시아노-4-메틸-1H-인돌-7-일)술포모일]페닐}메틸)카르바모일]피리다진-3-일}페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]아세테이트(실시예 화합물 150)

[2425] [화학식 418]



[2426]

[2427] 실시예 화합물 150-1(50mg)의 테트라히드로푸란(1mL), 메탄올(1mL)의 용액에, 빙냉하 수산화 리튬(7.5mg)의 수용액(0.25mL)을 첨가하고, 같은 온도에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석 후, 포화 중조수로 2회 세정했다. 수층에 빙냉하 2N 염산을 첨가하여 pH 3으로 조정 후, 클로로포름으로 3회 추출했다. 유기층을 합쳐 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 감압하 용매를 증류 제거했다.

[2428] 얻어진 잔사에, 참고예 화합물 5(21mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1mL) 용액, N,N-디이소프로필에틸아민(0.021mL)과 HATU(19mg)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸(30mL)-테트라히드로푸란(5mL)으로 희석하고, 반포화 식염수로 3회, 포화 식염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 여과 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=98:2~95:5)로 정제함으로써, 표제 화합물(29mg)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI)m/z:867.4[M+H]⁺

[2429] 시험예 1

[2430] 암 세포에 대한 세포 상해 작용

[2431] 본 발명의 화합물에 대해, 인간 암 세포에 대한 세포 상해 작용을 *in vitro*에서 평가했다. 또한, 본 실험에서는, BRD4 단백질과 그 리간드와의 결합 저해 활성을 갖는 것이 알려져 있는 (+)-JQ1(Nature volume 468, pages 1067-1073(23 December 2010))을 양성 대조약으로서 이용했다. 각 세포를 10% FBS/RPMI1640에 부유시키고, 96웰 플레이트에 파종하여 5% CO₂, 37℃에서 하룻밤 배양 후, DMSO에 용해한 피험 화합물을 10% FBS/RPMI1640으로 희석하여 첨가하고, 추가로 96시간 배양했다. 배양 후, 세포수 측정용 WST-8 키트(기시다 가가쿠)를 사용하여 생세포수를 측정했다. 또한, 컨트롤은 피험 화합물을 포함하지 않는 조건에서 측정했다. 표 1에, 본 발명의 화합물의 인간 전립선암 LNCaP 세포에 대한 세포 상해 활성을 IC₅₀치로 나타냈다. 또한, IC₅₀치는 화합물 미처리 조건의 세포 생존률을 100%로 한 경우에 50%가 될 때의 화합물 농도이고, 세포 생존률 50%를 사이에 두는 2점의 세포 생존률과 화합물 농도를 연결하는 직선으로부터 산출했다. 또, 표 2에, 인간 급성 골수성 백혈병 MV-4-11 세포, 인간 만성 골수성 백혈병 K562 세포, 인간 다발성 골수종 MM.1S 세포, 인간 미만성 대세포형 B 세포성 림프종 SU-DHL-6 세포, 인간 T 세포성 백혈병 Jurkat 세포, 인간 버킷 림프종 Raji 세포, 인간 거세 저항성 전립선암 PC-3 세포, 인간 AR-V7 양성 거세 저항성 전립선암 22Rv1 세포, 인간 난소암 A2780 세포, 인간 시스플라틴 저항성 난소암 SK-OV-03 세포, 인간 방광암 5637 세포, 인간 유방암 ZR-75-1 세포, 인간 트리플 네거티브 유방암 MDA-MB-231 세포, 인간 자궁 경암 HeLa 세포, 인간 자궁육종 MES-SA 세포, 인간 위암 SNU-16 세포, 인간 비소세포 폐암 NCI-H2126 세포, 인간 EGFRT790M 변이 양성 비소세포 폐암 NCI-H1975 세포, 인간 소세포 폐암 NCI-H82 세포, 인간 대세포 폐암 NCI-H460 세포, 인간 대장암 HCT116 세포, 인간 클리오마 U-87 MG 세포, 인간 췌암 BxPC-3 세포, 인간 간암 HLF 세포, 인간 담관암 HuCCT1 세포, 인간 신세포암 786-O 세포, 및 인간 섬유육종T1080 세포의 각 암 세포에 대한 세포 상해 활성을 IC₅₀치로 나타냈다. 본 발명의 화합물은, 암 세포에 대해 강력한 세포 상해 작용을 나타냈다.

[2432] [표 1-1]

실시에 화합물 No.	LNCaP세포 상해 활성 : IC ₅₀ (nmol/L)
1	0.14
2	0.35
3	0.092
4	16
5	4.1
8	2.8
11	0.074
15	0.28
21	9.8
25	0.24
26	0.10
31	4.2
32	0.69
35	7.2
36	1.4
37	3.0
38	5.8
40	0.42
41	1.1
43	0.23
45	0.22
46	0.19
47	0.46
48	0.49
50	0.23
52	0.55
53	0.16
55	3.0
59	0.23
62	0.97
63	0.45
64	0.25
65	0.071
67	2.1

[2433]

[2434] [표 1-2]

69	0.12
70	0.23
71	0.61
72	5.5
73	1.7
74	0.21
75	0.47
77	0.16
82	0.27
83	0.33
84	0.58
85	0.26
86	0.35
88	0.17
89	0.33
90	0.19
91	0.26
92	0.087
94	0.42
97	0.12
98	0.22
99	0.14
100	0.16
101	0.27
102	0.071
103	0.067
105	0.13
106	0.079
107	0.26
108	0.23
109	0.36
110	0.28
112	0.44
113	0.30
114	0.34

[2435]

[2436] [표 1-3]

115	0.32
116	0.65
117	0.41
118	0.32
119	0.45
120	0.41
121	0.22
122	0.39
123	0.32
124	0.27
125	0.37
127	0.032
128	0.074
129	0.048
130	0.050
131	0.065
132	0.21
133	0.49
134	0.55
135	0.66
136	0.60
137	0.48
138	0.77
139	0.45
140	0.52
141	0.92
142	1.3
143	2.4
144	1.2
145	0.44
146	1.3
147	0.42
148	0.20
149	0.54
150	0.43
(+)-JQ1	19000

[2437]

[2438] [표 2]

세포주	세포 상해 활성 : IC ₅₀ (nmol/L)
	실시에 화합물 1
MV-4-11	0.16
K562	1.7
MM.1S	0.026
SU-DHL-6	0.44
Jurkat	1.3
Raji	5.3
PC-3	0.88
22Rv1	0.71
A2780	0.19
SK-OV-03	41
5637	1.9
ZR-75-1	27
MDA-MB-231	4.0
HeLa	27
MES-SA	1.8
SNU-16	6.4
NCI-H2126	6.6
NCI-H1975	3.6
NCI-H82	21
NCI-H460	28
HCT116	8.8
U-87 MG	6.0
BxPC-3	3.3
HLF	2.9
HuCCT1	26
786-O	660
HT1080	13

[2439]

[2440] 시험예 2

[2441] 암 세포에 있어서의 BRD4 단백질 분해 유도 작용

[2442] 본 발명의 화합물의 암 세포내의 BRD4 단백질에 대한 분해 유도 작용을, in vitro에서 인간 전립선암 LNCaP 세포를 사용하여 평가했다. LNCaP 세포를 10% FBS/RPMI1640에 부유시키고, 96웰 Cell carrier 플레이트(Perkin Elmer)에 파종하여 5% CO₂, 37℃에서 하룻밤 배양 후, DMSO에 용해한 피험 화합물을 10% FBS/RPMI1640으로 희석하여 첨가하고, 추가로 6시간 배양했다. 배양 후, 4% 파라포름알데히드/PBS로 세포를 고정화 처리하고, 추가로 0.25% Triton X-100/PBS에 의한 투과 처리를 행하였다. 그 후, 10% BSA/PBS로 블로킹하고, Anti-BRD4(Sigma-Aldrich) 용액을 첨가하고 4℃에서 하룻밤 인큐베이트했다. 추가로 Goat anti-Rabbit IgG(H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, Alexa Fluor 546(Thermo Fisher Scientific) 용액, 0.5 μg/mL Hoechst 33342(Sigma-Aldrich), 및 14 μM Acti-Stain 555 Fluorescent Phalloidin(Cytoskeleton)을 첨가하고 1시간 인큐베이트 후, Operetta(Perkin Elmer)에 의해 BRD4 단백질량을 형광 강도(excitation: 560nm, emission: 572nm)로서 측정했다. 표 3에, 본 발명의 화합물의 LNCaP 세포에 있어서의 BRD4 단백질 분해 유도 활성을 DC₅₀치로 나타냈다. 또한, DC₅₀치는 화합물 미처리 조건의 형광 강도를 100%로 한 경우에 50%가 될 때의 화합물 농도이며, 형광 강도 50%를 사이에 두는 2점의 형광 강도와 화합물 농도를 연결하는 직선으로부터 산출했다. 본 발명의 화합물은, 세포 증식 억제 작용을 나타내는 농도에 있어서, 암 세포내의 BRD4 단백질의 분해를 유도했다.

[2443] [표 3-1]

실시에 화합물 No.	BRD4 단백질 분해 유도 활성: DC_{50} (nmol/L)
1	0.15
2	0.23
3	0.42
4	38
5	15
8	2.4
11	0.083
15	0.22
21	6.7
25	0.16
26	0.14
31	5.9
32	0.42
35	2.7
36	0.41
37	1.4
38	5.6
40	0.19
41	0.41
43	0.12
45	0.19
46	0.11
47	0.30
48	0.30
50	0.13
52	0.30
53	0.078
55	1.4
59	0.22
62	0.64
63	0.23
64	0.13
65	0.036
67	2.0

[2444]

[2445] [표 3-2]

69	0.056
70	0.13
71	0.32
72	65
73	0.75
74	0.092
75	0.32
77	0.048
82	0.25
83	0.25
84	0.23
85	0.074
86	0.059
88	0.37
89	0.80
90	0.091
91	0.029
92	0.041
94	0.13
97	0.064
98	0.098
99	0.091
100	0.085
101	0.15
102	0.036
103	0.030
105	0.054
106	0.059
107	0.046
108	0.069
109	0.082
110	0.063
112	0.25
113	0.33
114	0.28

[2446]

[2447] [표 3-3]

115	0.13
116	0.42
117	0.16
118	0.14
119	0.27
120	0.26
121	0.17
122	0.14
123	0.21
124	0.095
125	0.17
127	0.024
128	0.039
129	0.033
130	0.028
131	0.035
132	0.13
133	0.34
134	0.31
135	0.38
136	0.25
137	0.13
138	0.32
139	0.25
140	0.38
141	0.47
142	0.51
143	1.6
144	0.59
145	0.17
146	0.26
147	0.13
148	0.042
149	0.18
150	0.12

[2448]

[2449] 시험예 3

[2450] 종래의 BRD4 단백질 분해 유도제에 대해 내성을 획득한 암 세포에 대한 세포 상해 작용

[2451] 본 발명의 화합물에 대해, 종래의 BRD4 단백질 분해 유도제에 대해 내성을 획득한 암 세포에 대한 세포 상해 작용을 in vitro에서 평가했다. 또한, 본 실험에서는, 비교 대조가 되는 종래의 BRD4 단백질 분해 유도제로서, VHL의 리간드와 BRD4 단백질 저해제를 연결시킨 ARV-771(Proc Natl Acad Sci USA, volume 113, pages 7124-7129(28 Jun 2016)) 및 MZ1(ACS Chem Biol, Volume 10, pages 1770-1777(21 Aug 2015))을 이용했다. 인간 유방암 MDA-MB-436 세포 및 종래의 BRD4 단백질 분해 유도제에 대해 내성을 획득한 MDA-MB-436 세포(MDA-MB-436 w/o2 세포)를 10% FBS/RPMI1640에 부유시키고, 96웰 플레이트에 파종하여 5% CO₂, 37℃에서 하룻밤 배양 후, DMSO에 용해한 피험 화합물을 10% FBS/RPMI1640으로 희석하여 첨가하고, 추가로 96시간 배양했다. 배양 후, 세포수 측정용 WST-8 키트(기시다 가가쿠)를 사용하여 생세포수를 측정했다. 또한, 컨트롤은 피험 화합물을 포함하지 않는 조건에서 측정했다. 표 4에, 본 발명의 화합물의 각 세포에 대한 세포 상해 활성을 IC₅₀치로 나타냈다. 또한, IC₅₀치는 화합물 미처리 조건의 세포 생존률을 100%로 한 경우에 50%가 될 때의 화합물 농도이고, 세포 생존률 50%를 사이에 두는 2점의 세포 생존률과 화합물 농도를 연결하는 직선으로부터 산출했

다. 또, MDA-MB-436 w/o2 세포에 있어서의 IC₅₀치를 MDA-MB-436 세포에 있어서의 IC₅₀치로 나눈 값으로 하여 내성도(fold)를 산출했다. MDA-MB-436 w/o2 세포는 ARV-771 및 MZ1에 대해 내성을 나타냈지만, 본 발명의 화합물에 대해서는 내성을 나타내지 않았다.

[표 4]

실시에 화합물 No.	세포 상해 활성: IC ₅₀ (nmol/L)		내성도 : (fold)
	MDA-MB-436	MDA-MB-436 w/o2	
1	0.39	0.51	1.3
11	0.27	0.31	1.2
43	0.34	0.42	1.3
46	0.20	0.26	1.3
53	0.21	0.32	1.5
ARV-771	5.6	860	150
MZ1	1900	>50000	>26

시험예 4

종래의 BRD4 단백질 분해 유도제에 대해 내성을 획득한 암 세포에 대한 BRD4 단백질 분해 유도 작용

본 발명의 화합물에 대해, 종래의 BRD4 단백질 분해 유도제에 대해 내성을 획득한 암 세포에 대한 BRD4 단백질 분해 유도 작용을 in vitro에서 평가했다. 또한, 본 실험에서는, 비교 대조가 되는 종래의 BRD4 단백질 분해 유도제로서, VHL의 리간드와 BRD4 단백질 저해제를 연결시킨 ARV-771 및 MZ1을 이용했다. 인간 유방암 MDA-MB-436 세포 및 종래의 BRD4 단백질 분해 유도제에 대해 내성을 획득한 MDA-MB-436 세포(MDA-MB-436 w/o2 세포)를 10% FBS/RPMI1640에 부유시키고, 6웰 플레이트에 파종하여 5% CO₂, 37℃에서 하룻밤 배양 후, DMSO에 용해한 피험 화합물을 10% FBS/RPMI1640으로 희석하여 첨가하고, 추가로 6시간 배양했다. 배양 후, 세포를 가용화 용액(10mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.1% NP-40, 0.1% sodium deoxycholate, 0.1% SDS, 0.15 M NaCl, 1mM EDTA, 10 μg/mL aprotinin)을 이용하여 용해했다. 이 용해액에 대해 전기 영동을 실시하여, 아크릴아미드 겔 내의 단백질을, 세미드라이형 전사 장치를 이용하여 이모빌론 PVDF 멤브레인에 전사했다. 전사 후, 멤브레인을 블로킹하고, 일차 항체(Anti-BRD4:Sigma-Aldrich, Anti-β-Actin antibody:Sigma-Aldrich) 용액에 4℃에서 하룻밤 담갔다. 추가로, 2차 항체 용액에 1시간 담근 후, ECL Prime Western Blotting Detection System 또는 ECL Select Western Blotting Detection System(GE Healthcare)을 이용하여 멤브레인 상의 목적 단백질을 검출했다. 그 결과, 도 1에 나타내는 바와 같이, ARV-771 및 MZ1은, MDA-MB-436 세포에 있어서 BRD4 단백질의 분해를 유도했지만, MDA-MB-436 w/o2 세포에 있어서는 분해를 유도하지 않았다. 한편, 본 발명의 화합물은, 양 세포주에 있어서 동등하게 BRD4 단백질의 분해를 유도했다.

시험예 5

BRD4 단백질과 리간드와의 결합 저해 작용

본 발명의 화합물의 BRD4 단백질과 그 리간드인 아세틸화 히스톤 H4와의 결합에 대한 저해 작용을, EPIgenous™ Binding Domain Kit A(Cisbio), BRD4-1(GST)(Reaction Biology Corp) 및 [Lys(Ac)5/8/12/16]-Histone H4(1-21)-GGK(Biotin)(Eurogentec)를 사용한 시간 분해 형광 공명 에너지 전이(TR-FRET)법에 의해 평가했다. 본 실험에서는, BRD4 단백질과 그 아세틸화 히스톤 H4와의 결합 저해 활성을 갖는 것이 알려져 있는 (+)-JQ1(Nature volume 468, pages 1067-1073(23 December 2010))을 양성 대조약으로서 이용했다. DMSO에 용해한 피험 화합물을 부속의 Diluent Buffer로 희석하여 384웰 백색 플레이트에 첨가하고, 추가로 BRD4-1(GST) 및 [Lys(Ac)5/8/12/16]-Histone H4(1-21)-GGK(Biotin)를 첨가했다. 그 후, Streptavidin-d2 conjugate 및 Anti-GST-Eu³⁺ Cryptate Conjugate를 첨가하고 실온에서 3시간 인큐베이트하여, BRD4 단백질과 아세틸화 히스톤 H4와의 결합량을 형광 강도(excitation: 314nm/emission: 620nm 및 excitation: 314 nm/emission: 665 nm)로서 측정했다. 표 5에, 본 발명의 화합물의 BRD4 단백질 저해 활성을 IC₅₀치(BRD4 단백질과 아세틸화 히스톤 H4와의 결합을 50% 저해하는 화합물의 농도)로 나타냈다. 또한, IC₅₀치는 화합물 미처리 조건의 형광 강도를 100%로 한 경우에 50%가 될 때의 화합물 농도이고, 형광 강도 50%를 사이에 두는 2점의 분해율과 화합물 농도를 연결하는 직선으로부터 산출했다. 본 발명의 화합물은, BRD4 단백질과 리간드와의 결합에 대해 강한 저해 작용을 나타냈다.

[2460] [표 5]

실시에 화합물 No.	BRD4 단백질 저해 활성 : IC ₅₀ (nmol/L)
1	29
11	5.7
(+)-JQ1	550

[2461]

[2462] 시험예 6

[2463] 인간 급성 골수성 백혈병 MV-4-11 세포 이식 마우스에 있어서의 항종양 효과

[2464] 본 발명의 화합물의 in vivo에 있어서의 항종양 효과에 대해 인간 급성 골수성 백혈병 MV-4-11 세포 이식 마우스를 이용하여 검토했다. ♂성(雄性), 6주령의 BALB/c 누드 마우스의 서혜부 피하에 MV-4-11 세포를 이식 후(5×10^6 cells/mouse), $1/2ab^2$ (a는 종양의 장경(長徑), b는 단경(短徑))으로부터 구한 추정 종양 체적이 약 100mm³에 도달한 시점(1일째)부터, 1 및, 5, 9, 13일째에 본 발명의 화합물을 꼬리 정맥내에 투여했다. 대조군에는 용매인 20% hydroxypropyl-β-cyclodextrin 용액을 투여했다. 15일째에 종양을 적출하고 중량을 측정한 후, 다음 식에 의해 종양 증식 저지율 IR(%)을 산출했다.

[2465] 종양 증식 저지율 IR(%)=

[2466] $\{1 - (\text{투여군의 평균 종양 중량} / \text{비투여 대조군의 평균 종양 중량})\} \times 100(\%)$

[2467] 그 결과, 표 6 및 도 2에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 인간 급성 골수성 백혈병 MV-4-11 세포 이식 마우스에 있어서 항종양 효과를 발휘하는 것이 나타내어졌다.

[2468] [표 6]

실시에 화합물 No.	투여량 (mg/kg/day)	종양 증식 저지율 (%)
1	1	68.4*
	3	95.3*

*P<0.001; 용매 투여군에 대한 유의차 (Dunnett's test)

[2469]

[2470] 시험예 7

[2471] 인간 급성 골수성 백혈병 MV-4-11 세포 이식 마우스에 있어서의 1주일간 간헐 투여에 의한 항종양 효과

[2472] 본 발명의 화합물의 in vivo에 있어서의 항종양 효과에 대해 인간 급성 골수성 백혈병 MV-4-11 세포 이식 마우스를 이용하여 검토했다. ♂성, 6주령의 BALB/c 누드 마우스의 서혜부 피하에 MV-4-11 세포를 이식 후(5×10^6 cells/mouse), $1/2ab^2$ (a는 종양의 장경, b는 단경)으로부터 구한 추정 종양 체적이 약 200mm³에 도달한 시점(1일째)부터, 1 및 8일째에 본 발명의 화합물을 꼬리 정맥내에 투여했다. 대조군에는 용매인 10% Kolliphor ELP/5% ethanol/85% saline 용액을 투여했다. 15일째에 종양을 적출하고 중량을 측정한 후, 다음 식에 의해 종양 증식 저지율 IR(%)을 산출했다.

[2473] 종양 증식 저지율 IR(%)=

[2474] $\{1 - (\text{투여군의 평균 종양 중량} / \text{비투여 대조군의 평균 종양 중량})\} \times 100(\%)$

[2475] 그 결과, 표 7에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 인간 급성 골수성 백혈병 MV-4-11 세포 이식 마우스에 있어서 1주일간 간헐 투여에 있어서도 항종양 효과를 발휘하는 것이 나타내어졌다.

[2476] [표 7]

실시에 화합물 No.	투여량 (mg/kg/day)	종양 증식 저지율 (%)
1	4	56**
	12.5	92**
47	4	32*
	12.5	68**
74	4	43**
	12.5	94**
106	4	96**
	12.5	98**

*P<0.05, **P<0.001; 용매 투여군에 대한 유의차 (Dunnett's test)

[2477]

[2478]

시험예 8

[2479]

최대 내용량(耐用量)

[2480]

본 발명의 화합물에 대해, 래트에 있어서의 최대 내용량(Maximum Tolerated Dose, MTD)을 결정했다. 또한, 본 실험에서는, 비교 대조가 되는 종래의 BRD4 단백질 분해 유도제로서, VHL의 리간드와 BRD4 단백질 저해제를 연결시킨 대조 화합물 157(PCT/JP2019/026553)을 이용했다. 웅성, 6주령의 CD(SD)계 래트에게 본 발명의 화합물 또는 화합물 157을 래트에게 단회 꼬리 정맥 투여 후, 일반 상태 관찰을 행하고, MTD를 결정했다.

[2481]

그 결과, 표 8에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 화합물에서는, VHL의 리간드를 이용한 BRD4 단백질 분해 유도제에 비하여 MTD에 개선이 인정되었다.

[2482]

[표 8]

실시에 화합물 No.	MTD (mg/kg)
실시에 1	>10
대조 화합물 157	0.5

[2483]

산업상 이용가능성

[2485]

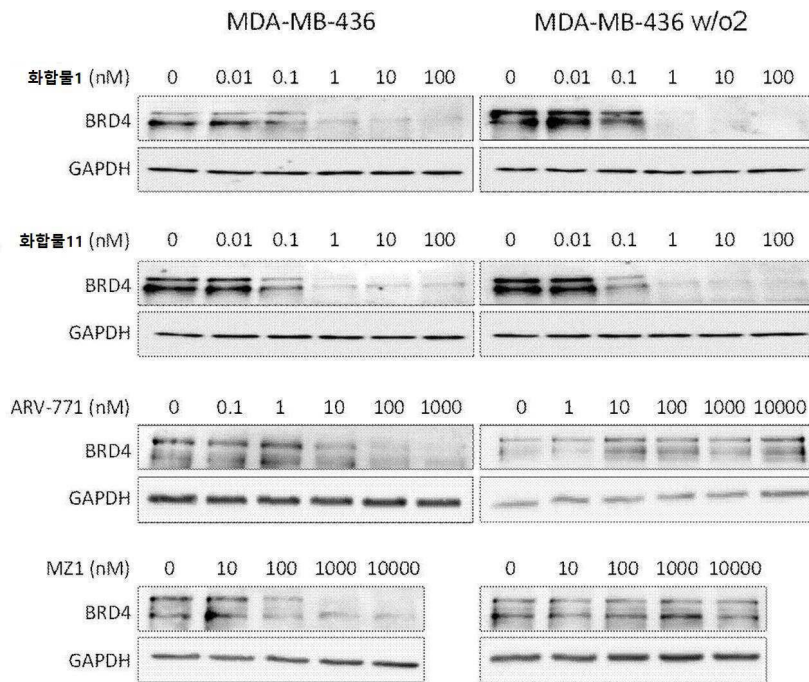
본 발명의 화합물은, BRD4 단백질 분해 유도 작용이 뛰어나고, 암의 치료제로서 유용하다.

[2486]

본 출원은, 일본국에서 출원된 특원2020-019227을 기초로 하고 있으며, 그 내용은 본 명세서에 모두 포함되는 것이다.

도면

도면1



도면2

