



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0133727
(43) 공개일자 2024년09월04일

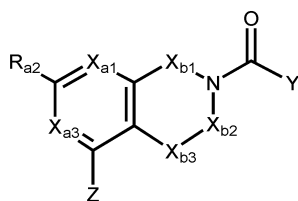
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/08 (2006.01) A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 217/06 (2006.01)
C07D 265/14 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 498/08 (2013.01)
A61K 31/5386 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7025555
(22) 출원일자(국제) 2023년01월06일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년07월29일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2023/000211
(87) 국제공개번호 WO 2023/132369
국제공개일자 2023년07월13일
- (30) 우선권주장
JP-P-2022-001804 2022년01월07일 일본(JP)
- (71) 출원인
추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1코
- (72) 발명자
김바라 아쓰시
일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내
하라다 다케오
일본 시즈오카켄 고탐바시 고마카도 1초메 135반치 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 Nrf2 활성화 작용을 갖는 합질소 헤테로환 화합물

(57) 요약

Nrf2의 활성화능을 갖는 식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물을 제공하는 것. 식(1): [식 중, X_{a1} 은 CR_{a1} 또는 N이고, X_{a3} 은 CR_{a3} 또는 N이고, R_{a1} , R_{a2} 및 R_{a3} 은, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C_1 - C_6 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고, X_{b1} , X_{b2} 및 X_{b3} 은, 각각 독립적으로, CH_2 , O, NH, S 및 C=O로 이루어지는 군으로부터 선택되고, Y는 치환기를 갖고 있어도 되는 C_6 - C_{10} 아릴 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴이고, Z는 치환기를 갖고 있어도 되는 C_6 - C_{10} 아릴, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1 - C_6 알킬이다.]



(1)

(52) CPC특허분류

A61P 11/00 (2018.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
C07D 217/06 (2013.01)
C07D 265/14 (2013.01)
C07D 403/10 (2013.01)
C07D 413/06 (2013.01)
C07D 413/10 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자

고미야마 스스무

일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

오쿠야마 미즈키

일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

오타케 요시히토

일본 시즈오카켄 고텐바시 고마카도 1초메 135반치
추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

무라타 요시히사

일본 시즈오카켄 고텐바시 고마카도 1초메 135반치
추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

사이토 리에

일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

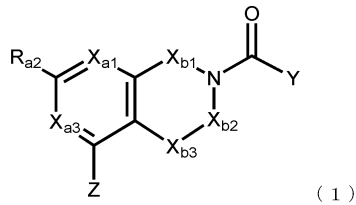
명세서

청구범위

청구항 1

식(1):

[화학식 1]



[식 중,

X_{a1} 은 CR_{a1} 또는 N이고,

X_{a3} 은 CR_{a3} 또는 N이고,

R_{a1} , R_{a2} 및 R_{a3} 은, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C_1 - C_6 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

X_{b1} , X_{b2} 및 X_{b3} 은, 각각 독립적으로, CH_2 , O, NH, S 및 C=O로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

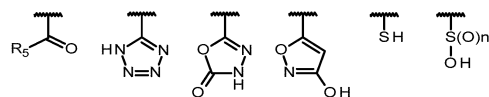
Y는 C_6 - C_{10} 아릴 또는 5~10원 헤테로아릴이고, 상기 C_6 - C_{10} 아릴 및 5~10원 헤테로아릴은, R_{y1} , R_{y2} , R_{y3} , R_{y4} 및 R_{y5} 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되고,

상기 R_{y1} , R_{y2} , R_{y3} , R_{y4} 및 R_{y5} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알켄일, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴 C_1 - C_6 알콕시, 하이드록시 C_2 - C_6 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴옥시, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬아미노 C_1 - C_6 알콕시, 5~10원 헤테로아릴옥시, C_1 - C_6 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 및 C_1 - C_6 알킬(C_1 - C_6 알콕시 C_1 - C_6 알킬)아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

Z는 C_6 - C_{10} 아릴, 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1 - C_6 알킬이고, 상기 C_6 - C_{10} 아릴, 5~10원 헤테로아릴 및 C_1 - C_6 알킬은, R_{z3} 으로 치환되고, 또한 R_{z1} , R_{z2} , R_{z4} 및 R_{z5} 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되고,

R_{z3} 은 이하의 치환기군 A:

[화학식 2]



로부터 선택되는 기

(식 중,

파선은 상기 C_6 - C_{10} 아릴, 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1 - C_6 알킬과의 결합점을 나타내고,

R_5 는 하이드록시, C_1 - C_6 알콕시, 모노 혹은 다이 C_1 - C_6 알킬아미노 또는 C_1 - C_6 알킬설폰일아미노이고,

n은 1 또는 2이다.)이고,

R_{z1} , R_{z2} , R_{z4} 및 R_{z5} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(5~10원 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 및 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된다.]

로 표시되는 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

X_{b1} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 CH_2 , O, NH 또는 $C=O$ 이고, X_{b3} 이 CH_2 , O, NH, S 또는 $C=O$ 인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 O이거나,

X_{b1} 및 X_{b3} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 O이거나,

X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 S이거나,

X_{b1} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 NH이고, X_{b3} 이 $C=O$ 이거나,

X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 NH이거나,

X_{b1} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 $C=O$ 이고, X_{b3} 이 NH이거나,

X_{b1} 및 X_{b3} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 NH이거나,

X_{b1} , X_{b2} 및 X_{b3} 이 CH_2 인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

X_{a1} 이 CR_{a1} 이고, X_{a3} 이 CR_{a3} 또는 N인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

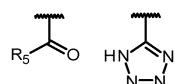
청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z가 페닐, 피리딜 또는 C_2-C_5 알킬이고, 상기 페닐, 피리딜 및 C_2-C_5 알킬은 R_{z3} 으로 치환되고, 또한 R_{z1} , R_{z2} , R_{z4} 및 R_{z5} 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되고,

R_{z3} 이 이하의 치환기군 B:

[화학식 3]



로부터 선택되는 기

(식 중,

파선은 상기 페닐, 피리딜 또는 C_2-C_5 알킬과의 결합점을 나타내고,

R_5 는 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 모노 C_1-C_6 알킬아미노 또는 C_1-C_6 알킬설폰일아미노이고,

R_{z1} , R_{z2} , R_{z4} 및 R_{z5} 가, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(5~10원 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 및 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된다.)

인,

화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{z1} , R_{z2} 및 R_{z5} 가, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R_{z4} 가 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(5~10원 헤테로아릴 C_1-C_2 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노인,

화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 페닐 또는 6~10원 헤테로아릴이고, 상기 페닐 및 6~10원 헤테로아릴은, R_{y1} , R_{y2} , R_{y3} , R_{y4} 및 R_{y5} 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되고,

상기 R_{y1} , R_{y2} , R_{y3} , R_{y4} 및 R_{y5} 가, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_3 알킬, C_2-C_4 알켄일, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴 C_1-C_4 알콕시, 하이드록시 C_3-C_6 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬아미노 C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C_1-C_4 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 및 C_1-C_3 알킬(C_1-C_3 알콕시 C_1-C_2 알킬)아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는,

화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 페닐 또는 6~10원 헤테로아릴이고, 상기 페닐 및 6~10원 헤테로아릴은, R_{y3} 이 수소 이외의 기로 치환되고, 또한 R_{y1} , R_{y2} , R_{y4} 및 R_{y5} 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되고,

상기 R_{y1} , R_{y2} , R_{y4} 및 R_{y5} 가, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_3 알킬, C_2-C_4 알켄일, C_3-C_6 사이클로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

상기 R_{y3} 이, 5~6원 헤테로사이클릴 C_1-C_4 알콕시, 하이드록시 C_3-C_6 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬아미노 C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C_1-C_4 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1-C_3 알킬(C_1-C_3 알콕시 C_1-C_2 알킬)아미노인,

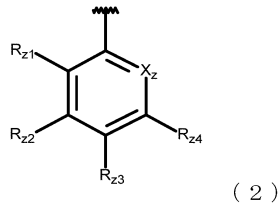
화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z가 이하의 식(2):

[화학식 4]

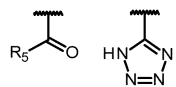


[식 중,

파선은 Z의 결합점을 나타내고,

R_{z3}은 이하의 치환기군 B:

[화학식 5]



로부터 선택되는 기

(식 중,

파선은 결합점을 나타내고,

R₅는 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, 모노C₁-C₆ 알킬아미노 또는 C₁-C₆ 알킬설포닐아미노이다.),

X_z는 CR_{z5} 또는 N이고,

R_{z1}, R_{z2} 및 R_{z5}는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R_{z4}는 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬(5~10원 헤테로아릴 C₁-C₂ 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노이다.]

로 표시되는 기인,

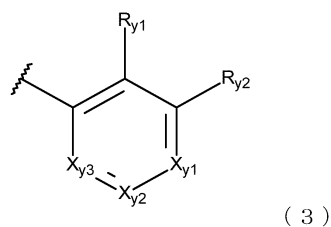
화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 이하의 식(3):

[화학식 6]



[식 중,

파선은 Y의 결합점을 나타내고,

X_{y1}은 CR_{y3} 또는 N이고,

X_{y2} 는 CR_{y4} 또는 N이고,

X_{y3} 은 CR_{y5} 또는 N이고,

R_{y1} 및 R_{y5} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노 및 C_1 - C_3 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R_{y2} 및 R_{y4} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1 - C_3 알킬, C_2 - C_4 알켄일, C_3 - C_6 사이클로알킬 및 C_1 - C_3 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R_{y3} 은 5~6원 헤테로사이클릴 C_1 - C_4 알콕시, 하이드록시 C_3 - C_6 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C_1 - C_3 알콕시, C_1 - C_4 알킬아미노 C_1 - C_3 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C_1 - C_4 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1 - C_3 알킬 (C_1 - C_3 알콕시 C_1 - C_2 알킬)아미노이고,

X_{y1} 이 CR_{y3} 인 경우, R_{y2} 와 R_{y3} 이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고,

X_{y1} 이 CR_{y3} 이고, 또한 X_{y2} 가 CR_{y4} 인 경우, R_{y3} 과 R_{y4} 가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고,

X_{y2} 가 CR_{y4} 이고, 또한 X_{y3} 이 CR_{y5} 인 경우, R_{y4} 와 R_{y5} 가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 된다.]

으로 표시되는 기인,

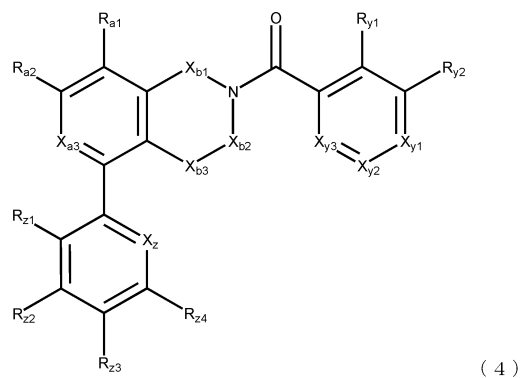
화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

식(4):

[화학식 7]



[식 중,

X_{a3} 은 CR_{a3} 또는 N이고,

R_{a1} , R_{a2} , 및 R_{a3} 은, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C_1 - C_6 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 O이거나,

X_{b1} 및 X_{b3} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 O이거나,

X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 S이거나,

X_{b1} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 NH이고, X_{b3} 이 C=O이거나,

X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 NH이거나,

X_{b1} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 C=O이고, X_{b3} 이 NH이거나,

X_{b1} 및 X_{b3} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 NH이거나,

X_{b1} , X_{b2} 및 X_{b3} 이 CH_2

이고,

X_{y1} 은 CR_{y3} 또는 N이고,

X_{y2} 는 CR_{y4} 또는 N이고,

X_{y3} 은 CR_{y5} 또는 N이고,

R_{y1} 및 R_{y5} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노 및 C_1-C_3 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R_{y2} 및 R_{y4} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_3 알킬, C_2-C_4 알켄일, C_3-C_6 사이클로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R_{y3} 은 5~6원 헤테로사이클릴 C_1-C_4 알콕시, 하이드록시 C_3-C_6 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬아미노 C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C_1-C_4 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1-C_3 알킬(C_1-C_3 알콕시 C_1-C_2 알킬)아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

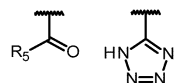
X_{y1} 이 CR_{y3} 인 경우, R_{y2} 와 R_{y3} 이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고,

X_{y1} 이 CR_{y3} 이고, 또한 X_{y2} 가 CR_{y4} 인 경우, R_{y3} 과 R_{y4} 가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고,

X_{y2} 가 CR_{y4} 이고, 또한 X_{y3} 이 CR_{y5} 인 경우, R_{y4} 와 R_{y5} 가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고,

R_{z3} 은 이하의 치환기군 B:

[화학적식 8]



(식 중,

파선은 상기 R_{z3} 과 R_{z3} 이 결합하고 있는 환의 결합점을 나타내고,

R_5 는 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 모노 C_1-C_6 알킬아미노 또는 C_1-C_6 알킬설폰일아미노이다.),

X_z 는 CR_{z5} 또는 N이고,

R_{z1} , R_{z2} 및 R_{z5} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R_{z4} 는 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(5~10원 헤테로아릴 C_1-C_2 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노이다.]

로 표시되는 기인,

화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 0인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_5 가 하이드록시 또는 C_1-C_6 알킬설폰일아미노인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

X_z 가 CR_{z5} 이고, R_{z1} , R_{z2} 및 R_{z5} 가, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 메틸 및 에틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{z4} 가 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 가져도 되는 4~6원 환상 아미노이거나, 환 상에 C_1-C_2 알킬렌 및 산소 원자를 1개 포함하는 C_1-C_2 알킬렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 가교기를 갖는 4~6원 환상 아미노인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{z4} 가 수소, 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_3 알킬(5~6원 헤테로아릴 C_1-C_2 알킬)아미노이거나, 수소, 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_3 알킬(4~6원 헤테로사이클릴)아미노인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{y1} 이 염소이고, X_{y1} 이 CR_{y3} 이고, X_{y2} 가 CR_{y4} 이고, X_{y3} 이 CR_{y5} 이고, R_{y3} 이 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴이고, R_{y2} , R_{y4} 및 R_{y5} 가 수소인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{a1} 이 수소 또는 불소이고, R_{a2} 가 수소 또는 메톡시이고, R_{a3} 이 수소 또는 불소인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R₂₄가 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일, 모폴린-4-일, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일, (2S,3S)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일, 1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,4-c]피롤-5-일, 4,4-다이플루오로피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 메틸(1,2-옥사졸-3-일메틸)아미노, 메틸(옥세탄-3-일)아미노, 메틸-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노 또는 메틸-(3-메틸옥세탄-3-일)아미노인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

R₂₃이 1-메틸피라졸-4-일, 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일, 4-메틸피페라진-1-일, (2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일, 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일, 4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일, 3-메톡시아제티딘-1-일, 4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일, 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일, (2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일, 4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일 또는 모폴린-4-일인, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 21

이하의 화합물로부터 선택되는 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물:

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,3R)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(다이플루오로메톡시)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2-클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-에틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,11-다이옥사-2-아자지스피로[3.1.56.14]도데칸-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2-다이플루오로에틸)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산,

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산,

4-[3-[4-클로로-6-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2-메틸피리딘-3-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산, 및

4-[3-[5-클로로-7-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-2,3-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.

청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물을 포함하는 의약 조성물.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

신경 변성 질환, 폐 질환, 혹은 신장 질환의 예방 및/또는 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 24

유효량의 제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 신경 변성 질환, 폐 질환, 혹은 신장 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 25

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

신경 변성 질환, 폐 질환, 혹은 신장 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

청구항 26

신경 변성 질환, 폐 질환, 혹은 신장 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 의약 조성물을 제조하기 위한, 제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물의 사용.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은, Nrf2 활성화 작용을 갖는 합질소 헤테로환 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물 및 그들의 이

[0001]

용에 관한 것이다. 또한, 그들을 유효 성분으로서 함유하는, 의약 및 의약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] Nrf2는 다양한 생체 방어에 관련되는 유전자군의 제어 인자이며, 산화적 스트레스에 응답하여 활성화되는 전사 인자이다. 통상 상태에서는, Nrf2는 Keap1과 결합하여, 유비퀴틴화를 받아 프로테아솜 경로에 의해 분해되지만, 스트레스 상황하가 되면 Keap1로부터 유리됨으로써 분해로부터 회피하여, 핵 내로 이행한다. 그 후, Nrf2는 소 Maf군 인자와 헤테로2량체를 형성하여, 항산화 응답 영역(ARE, antioxidant response elements)에 결합함으로써 하류 분자의 전사를 유도한다.
- [0003] Nrf2의 활성화는 항산화 작용에 더하여, 항염증 작용, 항섬유화 작용, 항아포토시스 작용 등 폭넓은 약리 작용을 나타내, 다양한 질환에 대해서 방호적으로 작용한다고 생각되고 있다. 구체적인 질환의 예로서는, 신경 변성 질환으로는 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 프리드라이히 운동 실조증, 근위축성 측삭경화증, 폐 질환으로는 돌발성 폐섬유증, 급성 호흡 궁박 증후군, 만성 폐색성 폐 질환, 폐동맥성 폐 고혈압증, 천식, 신장 질환으로는 만성 신장병, 급성 신장 장애, 안과 질환으로는 포도막염, 녹내장, 가령황반변성증, 간장 질환으로는 비알코올성 지방간염, 면역·염증성 질환으로는 다발성 경화증, 관절 류머티즘, 궤양성 대장염 등을 들 수 있다(비특허문헌 3~7). 실제로 Nrf2 활성화 유도 작용을 가지는 화합물로서, 바독솔론 메틸(CDDO-Me, 특허문헌 1)은 다양한 만성 신장병을 대상으로, 또한, RTA-408(omaveloxolone, 특허문헌 2)은 프리드라이히 운동 실조증 등을 대상으로 각각 임상 시험이 행해지고 있다. Dimethyl fumarate(특허문헌 3)는 다발성 경화증에 대한 치료약으로서 사용되고 있다. 그렇지만, 이들 화합물은 Keap1에 공유 결합하는 화합물이다. 바독솔론 메틸의 공유 결합 부위의 비표적 단백질과의 상호작용에 의한 심부전 리스크의 염려가 보고되고 있다(비특허문헌 8).
- [0004] 지금까지, Nrf2 활성화제로서, 특허문헌 4에 기재된 화합물 등이 보고되어 있다. 그렇지만 아직도 임상 개발에는 이르고 있지 않고, 비표적 단백질과의 상호작용이 경감될 것이 기대되는 비공유 결합형의 Nrf2 활성화제의 개발이 요망되고 있다(비특허문헌 1~3).

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) 국제 공개 제1999/065478호
(특허문헌 0002) 국제 공개 제2014/176415호
(특허문헌 0003) 국제 공개 제2016/090154호
(특허문헌 0004) 국제 공개 제2020/165776호

비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) Med Chem Commun, 2017, 8, 286-294.
(비특허문헌 0002) Medicinal Chemistry Research, 2020, 29, 846-867.
(비특허문헌 0003) Nature Reviews Drug Discovery, 2019, 18, 295-317.
(비특허문헌 0004) Oxydative Medicine and Cellular Longevity, 2019, ArticleID9372182, 1-20.
(비특허문헌 0005) Neurodegenr Dis Manag, 2017, 7, 97-100.
(비특허문헌 0006) Oxydative Medicine and Cellular Longevity, 2019, ArticleID7090534, 1-17.
(비특허문헌 0007) Oxydative Medicine and Cellular Longevity, 2020, ArticleID9410952, 1-22.
(비특허문헌 0008) Am J Nephrol, 2014, 39, 499-508

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은, Nrf2의 활성화능을 갖고, 공유 결합성에 기인하는 비표적 단백질과의 상호작용을 저감한 저분자 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물을 제공하는 것이다. 또한, 그들을 유효 성분으로서 함유하는, 각종 질환, 예를 들어 신경 변성 질환, 폐 질환, 신장 질환의 예방제 또는 치료제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

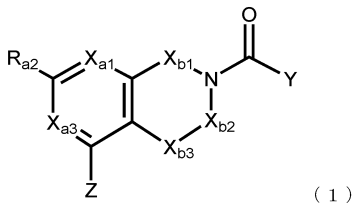
[0008] 본 발명자들은, 이러한 과제를 해결하기 위해서 예의 연구를 진행시킨 바, 공지된 Nrf2 활성화제와 화학 구조가 크게 상이한, 식(I)로 표시되는 기본 골격을 갖는 화합물 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그들의 용매화물이, 우수한 Nrf2 활성화 작용을 가짐을 발견하여, 본 발명을 완성시키기에 이르렀다.

[0009] 즉, 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 이하의 발명이 제공된다.

[0010] [1]

[0011] 식(1):

[0012] [화학식 1]



[0013]

[0014] [식 중,

[0015] X_{a1}은 CR_{a1} 또는 N이고,

[0016] X_{a3}은 CR_{a3} 또는 N이고,

[0017] R_{a1}, R_{a2} 및 R_{a3}은, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

[0018] X_{b1}, X_{b2} 및 X_{b3}은, 각각 독립적으로, CH₂, O, NH, S 및 C=O로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

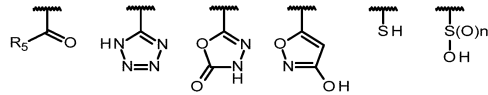
[0019] Y는 C₆-C₁₀ 아릴 또는 5~10원 헤테로아릴이고, 상기 C₆-C₁₀ 아릴 및 5~10원 헤테로아릴은, R_{y1}, R_{y2}, R_{y3}, R_{y4} 및 R_{y5}로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되고,

[0020] 상기 R_{y1}, R_{y2}, R_{y3}, R_{y4} 및 R_{y5}는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴 C₁-C₆ 알콕시, 하이드록시 C₂-C₆ 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴옥시, C₁-C₆ 알킬아미노 C₁-C₆ 알콕시, 5~10원 헤테로아릴옥시, C₁-C₆ 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 및 C₁-C₆ 알킬(C₁-C₆ 알콕시 C₁-C₆ 알킬)아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

[0021] Z는 C₆-C₁₀ 아릴, 5~10원 헤테로아릴 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 상기 C₆-C₁₀ 아릴, 5~10원 헤테로아릴 및 C₁-C₆ 알킬은, R_{z3}으로 치환되고, 또한 R_{z1}, R_{z2}, R_{z4} 및 R_{z5}로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되고,

[0022] R_{z3}은 이하의 치환기군 A:

[0023] [화학식 2]



[0024]

[0025]로부터 선택되는 기

[0026] (식 중,

[0027] 파선은 상기 C₆-C₁₀ 아릴, 5~10원 헤테로아릴 또는 C₁-C₆ 알킬과의 결합점을 나타내고,

[0028] R₅는 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, 모노 혹은 다이C₁-C₆ 알킬아미노 또는 C₁-C₆ 알킬설포닐아미노이고,

[0029] n은 1 또는 2이다.)이고,

[0030] R_{z1}, R_{z2}, R_{z4} 및 R_{z5}는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬(5~10원 헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 및 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된다.]

[0031]로 표시되는 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0032] [2]

[0033] X_{b1}이 CH₂이고, X_{b2}가 CH₂, O, NH 또는 C=O이고, X_{b3}이 CH₂, O, NH, S 또는 C=O인, [1]에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0034] [3]

[0035] X_{b1} 및 X_{b2}가 CH₂이고, X_{b3}이 O이거나,

[0036] X_{b1} 및 X_{b3}이 CH₂이고, X_{b2}가 O이거나,

[0037] X_{b1} 및 X_{b2}가 CH₂이고, X_{b3}이 S이거나,

[0038] X_{b1}이 CH₂이고, X_{b2}가 NH이고, X_{b3}이 C=O이거나,

[0039] X_{b1} 및 X_{b2}가 CH₂이고, X_{b3}이 NH이거나,

[0040] X_{b1}이 CH₂이고, X_{b2}가 C=O이고, X_{b3}이 NH이거나,

[0041] X_{b1} 및 X_{b3}이 CH₂이고, X_{b2}가 NH이거나,

[0042] X_{b1}, X_{b2} 및 X_{b3}이 CH₂인, [1] 또는 [2]에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0043] [4]

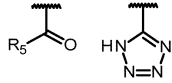
[0044] X_{a1}이 CR_{a1}이고, X_{a3}이 CR_{a3} 또는 N인, [1] ~ [3] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0045] [5]

[0046] Z가 페닐, 피리딜 또는 C₂-C₅ 알킬이고, 상기 페닐, 피리딜 및 C₂-C₅ 알킬은 R_{z3}으로 치환되고, 또한 R_{z1}, R_{z2}, R_{z4} 및 R_{z5}로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되고,

[0047] R_{z3}이 이하의 치환기군 B:

[0048] [화학식 3]



[0049]

[0050]로부터 선택되는 기

[0051] (식 중,

[0052] 파선은 상기 페닐, 피리딜 또는 C₂-C₅ 알킬과의 결합점을 나타내고,

[0053] R₅는 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, 모노C₁-C₆ 알킬아미노 또는 C₁-C₆ 알킬설폰일아미노이고,

[0054] R_{z1}, R_{z2}, R_{z4} 및 R_{z5}가, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬(5~10원 헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 및 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된다.)

[0055] 인,

[0056] [1] ~ [4] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0057] [6]

[0058] R_{z1}, R_{z2} 및 R_{z5}가, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

[0059] R_{z4}가 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬(5~10원 헤테로아릴 C₁-C₂ 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노인,

[0060] [1] ~ [5] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0061] [7]

[0062] Y가 페닐 또는 6~10원 헤테로아릴이고, 상기 페닐 및 6~10원 헤테로아릴은, R_{y1}, R_{y2}, R_{y3}, R_{y4} 및 R_{y5}로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되고,

[0063] 상기 R_{y1}, R_{y2}, R_{y3}, R_{y4} 및 R_{y5}가, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₃ 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴 C₁-C₄ 알콕시, 하이드록시 C₃-C₆ 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C₁-C₄ 알킬아미노 C₁-C₃ 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C₁-C₄ 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 및 C₁-C₃ 알킬(C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₂ 알킬)아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는,

[0064] [1] ~ [6] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0065] [8]

[0066] Y가 페닐 또는 6~10원 헤테로아릴이고, 상기 페닐 및 6~10원 헤테로아릴은, R_{y3}이 수소 이외의 기로 치환되고, 또한 R_{y1}, R_{y2}, R_{y4} 및 R_{y5}로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되고,

[0067] 상기 R_{y1}, R_{y2}, R_{y4} 및 R_{y5}가, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₃-C₆ 사이클로알킬 및 C₁-C₃ 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

[0068] 상기 R_{y3}이, 5~6원 헤테로사이클릴 C₁-C₄ 알콕시, 하이드록시 C₃-C₆ 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₄ 알킬아미노 C₁-C₃ 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C₁-C₄ 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 또는 C₁-C₃

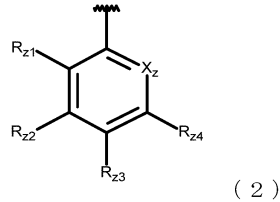
알킬(C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₂ 알킬)아미노인,

[0069] [1] ~ [7] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0070] [9]

[0071] Z가 이하의 식(2):

[0072] [화학식 4]



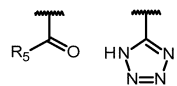
[0073]

[0074] [식 중,

[0075] 파선은 Z의 결합점을 나타내고,

[0076] R₂₃은 이하의 치환기군 B:

[0077] [화학식 5]



[0078]

[0079]로부터 선택되는 기

[0080] (식 중,

[0081] 파선은 결합점을 나타내고,

[0082] R₅는 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, 모노C₁-C₆ 알킬아미노 또는 C₁-C₆ 알킬설폰일아미노이다.),

[0083] X₂는 CR₂₅ 또는 N이고,

[0084] R₂₁, R₂₂ 및 R₂₅는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

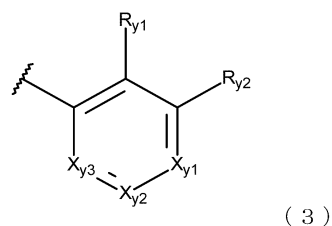
[0085] R₂₄는 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬(5~10원 헤테로아릴 C₁-C₂ 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노이다.]로 표시되는 기인,

[0086] [1] ~ [8] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0087] [10]

[0088] Y가 이하의 식(3):

[0089] [화학식 6]

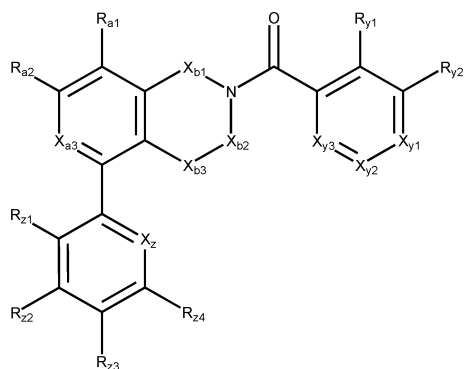


[0090]

[0091] [식 중,

[0092] 파선은 Y의 결합점을 나타내고,

- [0093] X_{y1} 은 CR_{y3} 또는 N이고,
- [0094] X_{y2} 는 CR_{y4} 또는 N이고,
- [0095] X_{y3} 은 CR_{y5} 또는 N이고,
- [0096] R_{y1} 및 R_{y5} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노 및 C_1 - C_3 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,
- [0097] R_{y2} 및 R_{y4} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1 - C_3 알킬, C_2 - C_4 알켄일, C_3 - C_6 사이클로알킬 및 C_1 - C_3 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고,
- [0098] R_{y3} 은 5~6원 헤테로사이클릴 C_1 - C_4 알콕시, 하이드록시 C_3 - C_6 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C_1 - C_3 알콕시, C_1 - C_4 알킬아미노 C_1 - C_3 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C_1 - C_4 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1 - C_3 알킬 (C_1 - C_3 알콕시 C_1 - C_2 알킬)아미노이고,
- [0099] X_{y1} 이 CR_{y3} 인 경우, R_{y2} 와 R_{y3} 이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고,
- [0100] X_{y1} 이 CR_{y3} 이고, 또한 X_{y2} 가 CR_{y4} 인 경우, R_{y3} 과 R_{y4} 가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고,
- [0101] X_{y2} 가 CR_{y4} 이고, 또한 X_{y3} 이 CR_{y5} 인 경우, R_{y4} 와 R_{y5} 가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 된다.]
- [0102] 으로 표시되는 기인,
- [0103] [1] ~ [9] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.
- [0104] [11]
- [0105] 식(4):
- [0106] [화학식 7]



[0107] (4)

- [0108] [식 중,
- [0109] X_{a3} 은 CR_{a3} 또는 N이고,

[0110] R_{a1} , R_{a2} , 및 R_{a3} 은, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C_1 - C_6 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

[0111] X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 O이거나,

[0112] X_{b1} 및 X_{b3} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 O이거나,

- [0113] X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 S이거나,
- [0114] X_{b1} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 NH이고, X_{b3} 이 C=O이거나,
- [0115] X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 NH이거나,
- [0116] X_{b1} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 C=O이고, X_{b3} 이 NH이거나,
- [0117] X_{b1} 및 X_{b3} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 NH이거나,
- [0118] X_{b1} , X_{b2} 및 X_{b3} 이 CH_2 이고,
- [0119] X_{y1} 은 CR_{y3} 또는 N이고,
- [0120] X_{y2} 는 CR_{y4} 또는 N이고,
- [0121] X_{y3} 은 CR_{y5} 또는 N이고,
- [0122] R_{y1} 및 R_{y5} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노 및 C_1-C_3 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,
- [0123] R_{y2} 및 R_{y4} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_3 알킬, C_2-C_4 알켄일, C_3-C_6 사이클로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고,
- [0124] R_{y3} 은 5~6원 헤테로사이클릴 C_1-C_4 알콕시, 하이드록시 C_3-C_6 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬아미노 C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C_1-C_4 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1-C_3 알킬(C_1-C_3 알콕시 C_1-C_2 알킬)아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되고,
- [0125] X_{y1} 이 CR_{y3} 인 경우, R_{y2} 와 R_{y3} 이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고,
- [0126] X_{y1} 이 CR_{y3} 이고, 또한 X_{y2} 가 CR_{y4} 인 경우, R_{y3} 과 R_{y4} 가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고,
- [0127] X_{y2} 가 CR_{y4} 이고, 또한 X_{y3} 이 CR_{y5} 인 경우, R_{y4} 와 R_{y5} 가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고,
- [0128] R_{z3} 은 이하의 치환기군 B:
- [0129] [화학식 8]
- The chemical structure shows a substituent group B. It features a carbonyl group (C=O) bonded to an R₅ group. Adjacent to this is a 1,2,4-triazole ring, which is bonded to an HN group. The triazole ring has nitrogen atoms at positions 1, 2, and 4, with a double bond between the nitrogen at position 2 and the carbon at position 3.
- [0130]
- [0131] (식 중,
- [0132] 파선은 상기 R_{z3} 과 R_{z3} 이 결합하고 있는 환의 결합점을 나타내고,
- [0133] R_5 는 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 모노 C_1-C_6 알킬아미노 또는 C_1-C_6 알킬설폰일아미노이다.),
- [0134] X_z 는 CR_{z5} 또는 N이고,
- [0135] R_{z1} , R_{z2} 및 R_{z5} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,
- [0136] R_{z4} 는 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(5~10원 헤테로아릴 C_1-C_2 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는

C₁-C₆ 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노이다.]

[0137] 로 표시되는 기인,

[0138] [1] ~ [10] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0139] [12]

[0140] X_{b1} 및 X_{b2}가 CH₂이고, X_{b3}이 0인, [1] ~ [11] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0141] [13]

[0142] R₅가 하이드록시 또는 C₁-C₆ 알킬설폰일아미노인, [1] ~ [12] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0143] [14]

[0144] X₂가 CR₂₅이고, R_{z1}, R_{z2} 및 R_{z5}가, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 메틸 및 에틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는, [1] ~ [13] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0145] [15]

[0146] R₂₄가 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 가져도 되는 4~6원 환상 아미노이거나, 환 상에 C₁-C₂ 알킬렌 및 산소 원자를 1개 포함하는 C₁-C₂ 알킬렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 가교기를 갖는 4~6원 환상 아미노인, [1] ~ [14] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0147] [16]

[0148] R₂₄가 수소, 할로젠 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₃ 알킬(5~6원 헤테로아릴 C₁-C₂ 알킬)아미노이거나, 수소, 할로젠 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₃ 알킬(4~6원 헤테로사이클릴)아미노인, [1] ~ [14] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0149] [17]

[0150] R_{y1}이 염소이고, X_{y1}이 CR_{y3}이고, X_{y2}가 CR_{y4}이고, X_{y3}이 CR_{y5}이고, R_{y3}이 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴이고, R_{y2}, R_{y4} 및 R_{y5}가 수소인, [1] ~ [16] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0151] [18]

[0152] R_{a1}이 수소 또는 불소이고, R_{a2}가 수소 또는 메톡시이고, R_{a3}이 수소 또는 불소인, [1] ~ [17] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0153] [19]

[0154] R₂₄가 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일, 모폴린-4-일, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일, (2S,3S)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일, 1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,4-c]피롤-5-일, 4,4-다이폴루오로 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 메틸(1,2-옥사졸-3-일메틸)아미노, 메틸(옥세탄-3-일)아미노, 메틸-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노 또는 메틸-(3-메틸옥세탄-3-일)아미노인, [1] ~ [18] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0155] [20]

[0156] R_{y3}이 1-메틸피라졸-4-일, 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일, 4-메틸피페라진-1-일, (2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일, 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일, 4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일, 3-메톡시아제티딘-1-일, 4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일, 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일, (2R,5R)-

2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일, 4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일 또는 모폴린-4-일인, [1] ~ [19] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0157] [21]

[0158] 이하의 화합물로부터 선택되는 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물: 화합물 17-1, 화합물 17-2, 화합물 17-3, 화합물 17-4, 화합물 17-5, 화합물 17-8, 화합물 17-9, 화합물 17-10, 화합물 17-15, 화합물 17-16, 화합물 17-23, 화합물 1-1, 화합물 1-2, 화합물 1-3, 화합물 1-4, 화합물 1-5, 화합물 1-6, 화합물 1-7, 화합물 1-8, 화합물 1-9, 화합물 1-10, 화합물 1-11, 화합물 1-12, 화합물 1-13, 화합물 1-14, 화합물 1-15, 화합물 1-16, 화합물 1-17, 화합물 1-18, 화합물 1-19, 화합물 1-20, 화합물 1-21, 화합물 1-22, 화합물 1-23, 화합물 1-24, 화합물 1-25, 화합물 1-26, 화합물 1-27, 화합물 1-30, 화합물 1-31, 화합물 1-32, 화합물 1-33, 화합물 1-34, 화합물 1-35, 화합물 1-36, 화합물 1-37, 화합물 1-38, 화합물 1-39, 화합물 1-40, 화합물 1-41, 화합물 1-42, 화합물 1-43, 화합물 1-44, 화합물 1-45, 화합물 1-46, 화합물 1-47, 화합물 1-48, 화합물 1-49, 화합물 1-50, 화합물 1-51, 화합물 1-52, 화합물 1-53, 화합물 1-54, 화합물 1-55, 화합물 1-56, 화합물 1-57, 화합물 1-58, 화합물 1-59, 화합물 1-60, 화합물 1-61, 화합물 1-62, 화합물 1-63, 화합물 1-64, 화합물 1-65, 화합물 1-66, 화합물 1-67, 화합물 1-68, 화합물 1-69, 화합물 1-70, 화합물 1-71, 화합물 1-72, 화합물 1-73, 화합물 1-74, 화합물 1-75, 화합물 1-76, 화합물 1-77, 화합물 1-78, 화합물 1-79, 화합물 1-80, 화합물 1-81, 화합물 1-82, 화합물 1-83, 화합물 1-84, 화합물 1-85, 화합물 1-86, 화합물 1-87, 화합물 1-88, 화합물 2-1, 화합물 2-2, 화합물 2-3, 화합물 2-4, 화합물 2-5, 화합물 2-6, 화합물 3-1, 화합물 3-2, 화합물 3-3, 화합물 3-4, 화합물 3-5, 화합물 3-6, 화합물 3-7, 화합물 3-8, 화합물 3-9, 화합물 3-10, 화합물 3-11, 화합물 3-12, 화합물 3-13, 화합물 3-14, 화합물 3-15, 화합물 3-16, 화합물 3-17, 화합물 3-18, 화합물 3-19, 화합물 3-20, 화합물 3-21, 화합물 3-22, 화합물 3-23, 화합물 3-24, 화합물 3-25, 화합물 3-26, 화합물 3-27, 화합물 3-28, 화합물 4-1, 화합물 4-2, 화합물 4-3, 화합물 4-4, 화합물 4-5, 화합물 4-6, 화합물 4-7, 화합물 4-8, 화합물 4-9, 화합물 4-10, 화합물 4-11, 화합물 4-12, 화합물 4-13, 화합물 4-14, 화합물 4-15, 화합물 4-16, 화합물 4-17, 화합물 4-18, 화합물 4-19, 화합물 4-20, 화합물 4-21, 화합물 4-22, 화합물 4-23, 화합물 4-24, 화합물 4-25, 화합물 4-26, 화합물 4-27, 화합물 4-28, 화합물 4-29, 화합물 4-30, 화합물 4-31, 화합물 4-32, 화합물 4-33, 화합물 4-34, 화합물 4-35, 화합물 4-36, 화합물 4-37, 화합물 4-38, 화합물 4-39, 화합물 4-40, 화합물 4-41, 화합물 4-42, 화합물 4-43, 화합물 4-44, 화합물 4-45, 화합물 4-46, 화합물 4-47, 화합물 4-48, 화합물 4-49, 화합물 4-50, 화합물 4-51, 화합물 4-52, 화합물 4-53, 화합물 4-54, 화합물 4-55, 화합물 4-56, 화합물 4-57, 화합물 4-58, 화합물 4-59, 화합물 4-60, 화합물 5-1, 화합물 5-2, 화합물 5-3, 화합물 5-4, 화합물 5-5, 화합물 5-6, 화합물 5-7, 화합물 5-8, 화합물 5-9, 화합물 5-10, 화합물 5-11, 화합물 5-12, 화합물 5-13, 화합물 5-14, 화합물 5-15, 화합물 5-16, 화합물 6-1, 화합물 6-2, 화합물 6-3, 화합물 6-4, 화합물 6-5, 화합물 6-6, 화합물 6-7, 화합물 6-8, 화합물 6-9, 화합물 6-10, 화합물 6-11, 화합물 6-12, 화합물 6-13, 화합물 7-1, 화합물 7-2, 화합물 7-3, 화합물 7-4, 화합물 7-5, 화합물 7-6, 화합물 7-7, 화합물 7-8, 화합물 7-9, 화합물 7-10, 화합물 7-11, 화합물 7-12, 화합물 7-13, 화합물 7-14, 화합물 7-15, 화합물 7-16, 화합물 7-17, 화합물 7-18, 화합물 8-1, 화합물 8-2, 화합물 8-3, 화합물 8-4, 화합물 8-5, 화합물 8-6, 화합물 8-7, 화합물 8-8, 화합물 8-9, 화합물 9-1, 화합물 9-2, 화합물 9-3, 화합물 9-4, 화합물 9-5, 화합물 9-6, 화합물 9-7, 화합물 9-8, 화합물 9-9, 화합물 9-10, 화합물 9-11, 화합물 9-12, 화합물 9-13, 화합물 9-14, 화합물 9-15, 화합물 9-16, 화합물 9-17, 화합물 9-18, 화합물 9-19, 화합물 9-20, 화합물 9-21, 화합물 9-22, 화합물 9-23, 화합물 9-24, 화합물 9-25, 화합물 10-1, 화합물 10-2, 화합물 10-3, 화합물 10-4, 화합물 10-5, 화합물 10-6, 화합물 10-7, 화합물 10-8, 화합물 10-9, 화합물 10-10, 화합물 10-11, 화합물 10-12, 화합물 10-13, 화합물 11-1, 화합물 11-2, 화합물 11-3, 화합물 11-4, 화합물 11-5, 화합물 11-6, 화합물 11-7, 화합물 11-8, 화합물 11-9, 화합물 11-10, 화합물 12-1, 화합물 12-2, 화합물 12-3, 화합물 12-4, 화합물 13-1, 화합물 13-2, 화합물 13-3, 화합물 13-4, 화합물 13-5, 화합물 13-6, 화합물 13-7, 화합물 13-8, 화합물 13-9, 화합물 13-10, 화합물 13-11, 화합물 13-12, 화합물 13-13, 화합물 13-14, 화합물 13-15, 화합물 13-16, 화합물 13-17, 화합물 13-18, 화합물 13-19, 화합물 13-20, 화합물 13-21, 화합물 14-1, 화합물 14-2, 화합물 14-3, 화합물 14-4, 화합물 14-5, 화합물 14-6, 화합물 14-7, 화합물 14-8, 화합물 14-9, 화합물 15-1, 화합물 15-2, 화합물 15-3, 화합물 15-4, 화합물 16-1, 화합물 16-2, 화합물 16-3, 화합물 16-4, 화합물 16-5, 화합물 16-6, 화합물 16-7, 화합물 16-8, 화합물 16-9, 화합물 16-10, 화합물 16-11, 화합물 16-12, 화합물 16-13, 화합물 16-14, 화합물 16-15, 화합물 16-16, 화합물 16-17, 화합물 17-18, 화합물 17-21, 화합물 18-1, 화합물 18-2, 화합물 18-3, 화합물 18-4, 화합물 18-5, 화합물 18-6, 화합물 18-7, 화합물 18-8, 화합물 18-9, 화합물 18-10, 화합물 18-11, 화합물 18-12, 화합물 19-2, 화합물 19-3, 화합물 19-4, 화합물 19-5, 화합물 19-6, 화합물 19-7, 화합물

19-8, 화합물 19-9, 화합물 19-10, 화합물 19-11, 화합물 19-12, 화합물 19-13, 화합물 19-14, 화합물 19-15, 화합물 19-16, 화합물 19-17, 화합물 19-18, 및 화합물 19-19.

[0159] [22]

[0160] 이하의 화합물로부터 선택되는 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물:

[0161] 화합물 1-4, 화합물 1-18, 화합물 1-21, 화합물 1-33, 화합물 1-54, 화합물 1-83, 화합물 1-88, 화합물 2-2, 화합물 4-8, 화합물 4-37, 화합물 5-1, 화합물 5-2, 화합물 5-7, 화합물 5-9, 화합물 5-10, 화합물 5-16, 화합물 7-2, 화합물 13-16, 화합물 13-21, 화합물 14-1, 화합물 19-9, 및 화합물 19-15.

[0162] [23]

[0163] [1] ~ [22] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물을 포함하는 의약 조성물.

[0164] [24]

[0165] 신경 변성 질환, 폐 질환, 혹은 신장 질환의 예방 및/또는 치료를 위한, [23] 에 기재된 의약 조성물.

[0166] [25]

[0167] 유효량의 [1] ~ [22] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 신경 변성 질환, 폐 질환, 혹은 신장 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

[0168] [26]

[0169] 신경 변성 질환, 폐 질환, 혹은 신장 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, [1] ~ [22] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물.

[0170] [27]

[0171] 신경 변성 질환, 폐 질환, 혹은 신장 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 의약 조성물을 제조하기 위한, [1] ~ [22] 중 어느 하나에 기재된 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물의 사용.

[0172] [28]

[0173] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,3R)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.

[0174] [29]

[0175] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.

[0176] [30]

[0177] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(다이플루오로메톡시)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.

[0178] [31]

[0179] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.

[0180] [32]

[0181] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.

[0182] [33]

[0183] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.

[0184] [34]

- [0185] 4-[3-[2-클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0186] [35]
- [0187] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0188] [36]
- [0189] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-에틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0190] [37]
- [0191] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0192] [38]
- [0193] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0194] [39]
- [0195] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0196] [40]
- [0197] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0198] [41]
- [0199] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0200] [42]
- [0201] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,11-다이옥사-2-아자지스피로[3.1.56.14]도데칸-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0202] [43]
- [0203] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0204] [44]
- [0205] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2-다이플루오로에틸)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0206] [44]
- [0207] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0208] [45]

- [0209] 4-[3-[2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0210] [46]
- [0211] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0212] [47]
- [0213] 4-[3-[4-클로로-6-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2-메틸피리딘-3-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0214] [48]
- [0215] 4-[3-[5-클로로-7-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-2,3-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물.
- [0216] [49]
- [0217] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,3R)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0218] [50]
- [0219] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0220] [51]
- [0221] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(다이플루오로메톡시)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0222] [52]
- [0223] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0224] [53]
- [0225] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산.
- [0226] [54]
- [0227] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0228] [55]
- [0229] 4-[3-[2-클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0230] [56]
- [0231] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0232] [57]
- [0233] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-에틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.

- [0234] [58]
- [0235] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0236] [59]
- [0237] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0238] [60]
- [0239] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0240] [61]
- [0241] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0242] [62]
- [0243] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0244] [63]
- [0245] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,11-다이옥사-2-아자지스피로[3.1.56.14]도데칸-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0246] [64]
- [0247] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0248] [65]
- [0249] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2-다이플루오로에틸)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0250] [66]
- [0251] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0252] [67]
- [0253] 4-[3-[2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0254] [68]
- [0255] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산.
- [0256] [69]
- [0257] 4-[3-[4-클로로-6-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2-메틸피리딘-3-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.
- [0258] [70]
- [0259] 4-[3-[5-클로로-7-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-2,3-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산.

- [0260] [71]
- [0261] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,3R)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0262] [72]
- [0263] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0264] [73]
- [0265] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(다이플루오로메톡시)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0266] [74]
- [0267] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0268] [75]
- [0269] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산의 수화물.
- [0270] [76]
- [0271] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0272] [77]
- [0273] 4-[3-[2-클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0274] [78]
- [0275] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0276] [79]
- [0277] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-에틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0278] [80]
- [0279] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0280] [81]
- [0281] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0282] [82]
- [0283] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0284] [83]
- [0285] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.

- [0286] [84]
- [0287] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0288] [85]
- [0289] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,11-다이옥사-2-아자지스피로[3.1.56.14]도데칸-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0290] [86]
- [0291] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0292] [87]
- [0293] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2-다이플루오로에틸)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0294] [88]
- [0295] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0296] [89]
- [0297] 4-[3-[2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.
- [0298] [90]
- [0299] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산의 수화물.
- [0300] [91]
- [0301] 4-[3-[4-클로로-6-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2-메틸피리딘-3-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 혹은 그의 염, 또는 그들의 수화물.
- [0302] [92]
- [0303] 4-[3-[5-클로로-7-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-2,3-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산의 수화물.

발명의 효과

- [0304] 본 발명에 따른 화합물 혹은 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그들의 용매화물은, Nrf2 활성화 작용을 가져, 각종 질환, 예를 들어 신경 변성 질환, 폐 질환, 신장 질환의 예방제 또는 치료제가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0305] 이하에, 본 명세서에 있어서 기재하는 기호, 용어 등의 정의, 본 발명의 실시형태 등을 나타내어, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0306] 본 명세서에 있어서의 「할로젠」 으로서는, F, Cl, Br 또는 I가 예시된다.
- [0307] 본 명세서에 있어서 「알킬」 이란, 지방족 탄화수소로부터 임의의 수소 원자를 1개 제거하여 유도되는 1가의 기이며, 골격 중에 헤테로원자(탄소 및 수소 원자 이외의 원자를 말한다.) 또는 불포화의 탄소-탄소 결합을 함유하지 않고, 수소 및 탄소 원자를 함유하는 하이드로카빌 또는 탄화수소기 구조의 부분 집합을 갖는다. 알킬은 직쇄상의 것뿐만 아니라, 분지쇄상의 것도 포함한다. 알킬로서 바람직하게는 탄소 원자수 1~20(C₁-C₂₀, 이하 「C_p-C_q」 란 탄소 원자수가 p~q개인 것을 의미한다)의 알킬이며, 보다 바람직하게는 C₁-C₁₀ 알킬, 더 바람직하게는

C₁-C₆ 알킬을 들 수 있다. 구체적으로는, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, 아이소부틸(2-메틸프로필), n-펜틸, s-펜틸(1-메틸부틸), t-펜틸(1,1-다이메틸프로필), 네오펜틸(2,2-다이메틸프로필), 아이소펜틸(3-메틸부틸), 3-펜틸(1-에틸프로필), 1,2-다이메틸프로필, 2-메틸부틸, n-헥실, 1,1,2-트라이메틸프로필, 1,2,2-트라이메틸프로필, 1,1,2,2-테트라메틸프로필, 1,1-다이메틸부틸, 1,2-다이메틸부틸, 1,3-다이메틸부틸, 2,2-다이메틸부틸, 2,3-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸 등을 들 수 있다.

[0308] 본 명세서에 있어서 「알켄일」이란, 적어도 1개의 이중 결합(2개의 인접 sp² 탄소 원자)을 갖는 1가의 기이다. 이중 결합 및 치환분(존재하는 경우)의 배치에 의해, 이중 결합의 기하학적 형태는, 엔트게겐(E) 또는 추잠멘(Z), 시스 또는 트랜스 배치를 취할 수 있다. 알켄일은, 직쇄상의 것뿐만 아니라, 분지쇄상의 것도 포함한다. 알켄일로서 바람직하게는 C₂-C₁₀ 알켄일, 보다 바람직하게는 C₂-C₆ 알켄일을 들 수 있다. 구체적으로는, 예를 들어, 바이닐, 알릴, 1-프로펜일, 2-프로펜일, 1-뷰텐일, 2-뷰텐일(시스, 트랜스를 포함한다), 3-뷰텐일, 펜텐일, 3-메틸-2-뷰텐일, 헥센일 등을 들 수 있다.

[0309] 본 명세서에 있어서 「알킨일」이란, 적어도 1개의 삼중 결합(2개의 인접 SP탄소 원자)을 갖는, 1가의 기이다. 알킨일은, 직쇄상의 것뿐만 아니라, 분지쇄상의 것도 포함한다. 알킨일로서 바람직하게는 C₂-C₁₀ 알킨일, 보다 바람직하게는 C₂-C₆알킨일을 들 수 있다. 구체적으로는, 예를 들어, 에틴일, 1-프로핀일, 프로파르길, 3-뷰틴일, 펜틴일, 헥신일, 3-페닐-2-프로핀일, 3-(2'-플루오로페닐)-2-프로핀일, 2-하이드록시-2-프로핀일, 3-(3-플루오로페닐)-2-프로핀일, 3-메틸-(5-페닐)-4-펜틴일 등을 들 수 있다.

[0310] 본 명세서에 있어서 「사이클로알킬」이란, 포화 또는 부분적으로 포화된 환상의 1가의 지방족 탄화수소기를 의미하고, 단환, 바이사이클로환, 스파이로환을 포함한다. 사이클로알킬로서 바람직하게는 C₃-C₈ 사이클로알킬을 들 수 있다. 구체적으로는, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 스파이로[3.3]헵틸 등을 들 수 있다.

[0311] 본 명세서에 있어서의 「사이클로알킬알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「사이클로알킬」로 치환된 기를 의미한다. 사이클로알킬알킬로서, C₃-C₈ 사이클로알킬 C₁-C₆ 알킬이 바람직하고, C₃-C₆ 사이클로알킬 C₁-C₂ 알킬이 보다 바람직하다. 사이클로알킬알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸 등을 들 수 있다.

[0312] 본 명세서에 있어서의 「아미노알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 하기 정의의 「아미노」로 치환된 기를 의미한다. 아미노알킬로서 아미노 C₁-C₆ 알킬이 바람직하다. 아미노알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 1-피리딜메틸, 2-(1-피페리딜)에틸, 3-(1-피페리딜)프로필, 4-아미노부틸 등을 들 수 있다.

[0313] 본 명세서에 있어서 「보호 아미노알킬」이란, 상기 정의의 「아미노알킬」에 포함되어 있는 아미노기가 임의의 보호기로 보호되어 있는 기를 의미한다. 아미노기의 보호기로서 구체적으로는, 예를 들어, Fmoc, Boc, Cbz, Alloc, Teoc, 트라이플루오로아세틸, 펜타플루오로프로피온일, 프탈로일, 토실, 2-나이트로벤젠설포닐, 4-나이트로벤젠설포닐, 2,4-다이나이트로벤젠설포닐 등을 들 수 있다.

[0314] 본 명세서에 있어서의 「하이드록시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 수산기로 치환된 기를 의미한다. 하이드록시알킬로서 바람직하게는 하이드록시 C₁-C₆ 알킬을 들 수 있다. 하이드록시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 5-하이드록시펜틸 등을 들 수 있다.

[0315] 본 명세서에 있어서의 「할로알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 할로젠으로 치환된 기를 의미한다. 할로알킬로서 할로 C₁-C₆ 알킬이 바람직하고, C₁-C₆ 플루오로알킬이 보다 바람직하다. 할로알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 3,3-다이플루오로프로필, 4,4-다이플루오로부틸, 5,5-다이플루오로펜틸 등을 들 수 있다.

[0316] 본 명세서에 있어서의 「카복시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 카복시로 치환된 기를 의미한다. 카복시알킬로서 바람직하게는 카복시 C₁-C₆ 알킬을 들 수 있다. 카복시알킬로서 구체적으로는,

예를 들어, 카복시메틸 등을 들 수 있다.

- [0317] 본 명세서에 있어서 「아릴」이란 1가의 방향족 탄화수소환, 및 방향족 탄화수소환기를 의미한다. 아릴로서 바람직하게는 C_6-C_{10} 아릴을 들 수 있다. 구체적으로는, 예를 들어, 페닐, 나프틸(예를 들어, 1-나프틸, 2-나프틸) 등을 들 수 있다.
- [0318] 본 명세서에 있어서 「헤테로사이클릴」란, 탄소 원자에 더하여 1~5개의 헤테로원자를 함유하는, 비방향족의 환상의 1가의 기를 의미한다. 헤테로사이클릴은, 환 중에 이중 및 또는 삼중 결합을 갖고 있어도 되고, 환 중의 탄소 원자는 산화되어 카보닐을 형성해도 되고, 단환이어도 축합환이어도 된다. 축합환의 경우는, 벤젠환, 피리딘환, 피리미딘환 등의 방향환과 축합환을 형성해도 된다. 사이클로펜테인환, 사이클로헥세인환 등의 포화 지환식환, 테트라하이드로피란환, 다이옥세인환, 피롤리딘환 등의 포화 헤테로환과 축합환을 형성해도 된다. 헤테로사이클릴의 환을 구성하는 원자의 수는 바람직하게는 4~10이고(4~10원 헤테로사이클릴), 보다 바람직하게는 4~7이다(4~7원 헤테로사이클릴). 헤테로사이클릴로서는 구체적으로는, 예를 들어, 아제티딘일, 옥소아제티딘일, 옥시란일, 옥세탄일, 아제티딘일, 다이하이드로퓨릴, 테트라하이드로퓨릴, 다이하이드로피란일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로피리딘, 테트라하이드로피리미딘, 모폴린일, 싸이오모폴린일, 피롤리딘일, 옥소피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 싸이아졸리딘일, 아이소싸이아졸리딘일, 1,2-싸이아지네인, 싸이아다이아졸리딘일, 옥사졸리돈일, 벤즈다이옥산일, 벤즈옥사졸릴, 다이옥솔란일, 다이옥산일, 테트라하이드로피롤로[1,2-c]이미다졸, 싸이에탄일, 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일, 설탐, 2-옥사스파이로[3.3]헵탈, 6,7-다이하이드로피롤로[1,2-a]이미다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진일, 아제판일, 다이옥세판일, 5,9-다이옥사스파이로[3.5]노난일 등을 들 수 있다.
- [0319] 본 명세서에 있어서 「헤테로아릴」이란, 탄소 원자에 더하여 1~5개의 헤테로원자를 함유하는, 방향족성의 환상의 1가의 기, 및 방향족 헤테로환기를 의미한다. 환은 단환이어도, 다른 환과의 축합환이어도 되고, 부분적으로 포화되어 있어도 된다. 헤테로아릴의 환을 구성하는 원자의 수는 바람직하게는 5~10(5~10원 헤테로아릴)이며, 보다 바람직하게는 5~7(5~7원 헤테로아릴)이다. 헤테로아릴로서 구체적으로는, 예를 들어, 퓨릴, 싸이엔일, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 싸이아졸릴, 아이소싸이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 싸이아다이아졸릴, 트리아아졸릴, 테트라조릴, 피리딜, 피리미딜, 피리다진일, 피라진일, 트리아아진일, 벤조퓨란일, 벤조싸이엔일, 벤조싸이아다이아졸릴, 벤조싸이아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사다이아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아아졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 아자인돌릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 신놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 벤조다이옥솔릴, 인돌리진일, 이미다조피리딜, 피라졸로피리딜, 이미다조피리딜, 트리아아졸로피리딜, 피롤로피라진일, 프로피리딜 등을 들 수 있다.
- [0320] 본 명세서에 있어서 「아르알킬(아릴알킬)」이란, 상기 정의의 「알킬」의 적어도 1개의 수소 원자가 상기 정의의 「아릴」로 치환된 기를 의미한다. 아르알킬로서, C_7-C_{14} 아르알킬이 바람직하고, C_7-C_{10} 아르알킬이 보다 바람직하다. 아르알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 벤질, 페넬, 3-페닐프로필 등을 들 수 있다.
- [0321] 본 명세서에 있어서 「헤테로아릴알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 적어도 1개의 수소 원자가 상기 정의의 「헤테로아릴」로 치환된 기를 의미한다. 헤테로아릴알킬로서, 5~10원 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, 5~10원 헤테로아릴 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 헤테로아릴알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 3-싸이엔일메틸, 4-싸이아졸릴메틸, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 2-(2-피리딜)에틸, 2-(3-피리딜)에틸, 2-(4-피리딜)에틸, 2-(6-퀴놀릴)에틸, 2-(7-퀴놀릴)에틸, 2-(6-인돌릴)에틸, 2-(5-인돌릴)에틸, 2-(5-벤조퓨란일)에틸 등을 들 수 있다.
- [0322] 본 명세서에 있어서 「헤테로사이클릴알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「헤테로사이클릴」로 치환된 기를 의미한다. 헤테로사이클릴알킬로서, 4~7원 헤테로사이클릴 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, 4~7원 헤테로사이클릴 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 헤테로사이클릴알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸, 2-(아제티딘-3-일)에틸, 4-(옥솔란-2-일메틸)피페라진-1-일 등을 들 수 있다.
- [0323] 본 명세서에 있어서 「포화 헤테로환기」는, 탄소 원자에 더하여 1~5개의 헤테로원자를 함유하는, 비방향족의 환상의 1가의 기를 의미한다. 포화 헤테로환기는, 환 중에 이중 및 또는 삼중 결합을 갖고 있어도 되고, 환

중의 탄소 원자는 산화되어 카보닐을 형성해도 된다. 포화 헤테로환기는 단환이어도 되고, 다른 환, 예를 들어, 벤젠환, 피리딘환, 피리미딘환 등의 방향환이나, 사이클로펜테인환, 사이클로헥세인환 등의 포화 지환식환, 테트라하이드로피란환, 다이옥세인환, 피롤리딘환 등의 포화 헤테로환과 축합환을 형성해도 된다. 포화 헤테로환기로서 바람직하게는 4~10원 포화 헤테로환기를 들 수 있다. 포화 헤테로환기로서 구체적으로는, 예를 들어, 아제티딘일, 옥소아제티딘일, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 모폴린일, 싸이오모폴린일, 피롤리딘일, 2-옥소피롤리딘일, 4-옥소피롤리딘일, 피페리딘일, 4-옥소피페리딘일, 피페라진일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 싸이아졸리딘일, 아이소싸이아졸리딘일, 싸이아다이아졸리딘일, 옥사졸리돈일, 다이옥솔란일, 다이옥산일, 싸이에탄일, 옥타하이드로인돌릴, 인돌린일, 5,9-다이옥사스파이로[3.5]노난일, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일, 모폴린-4-일, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일, 3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일, 1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,4-c]피롤-5-일, 4,4-다이플루오로피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 1-메틸피라졸-4-일, 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일, 4-메틸피페라진-1-일, 2,4-다이메틸피페라진-1-일, 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일, 4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일, 3-메톡시아제티딘-1-일, 4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일, 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일, 2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일, 4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일 등을 들 수 있다.

[0324] 본 명세서에 있어서 「알콕시」란, 상기 정의의 「알킬」이 결합한 옥시기를 의미한다. 알콕시로서, 바람직하게는 C₁-C₆ 알콕시를 들 수 있다. 알콕시로서 구체적으로는, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시, n-뷰톡시, i-뷰톡시, s-뷰톡시, t-뷰톡시, 펜틸옥시, 3-메틸뷰톡시 등을 들 수 있다.

[0325] 본 명세서에 있어서의 「할로알콕시」란, 상기 정의의 「알콕시」의 1개 또는 복수의 수소가 할로젠으로 치환된 기를 의미한다. 할로알콕시로서, C₁-C₆ 할로알콕시가 바람직하고, C₁-C₆ 플루오로알콕시가 보다 바람직하다. 할로알콕시로서 구체적으로는, 예를 들어, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2,2-다이플루오로에톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시 등을 들 수 있다.

[0326] 본 명세서에 있어서 「사이클로알콕시」란, 상기 정의의 「사이클로알킬」이 결합한 옥시기를 의미한다. 사이클로알콕시로서, 바람직하게는 C₃-C₈ 사이클로알콕시를 들 수 있다. 사이클로알콕시로서 구체적으로는, 예를 들어, 사이클로프로폭시, 사이클로뷰톡시, 사이클로펜틸옥시 등을 들 수 있다.

[0327] 본 명세서에 있어서의 「알콕시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「알콕시」로 치환된 기를 의미한다. 알콕시알킬로서, C₁-C₆ 알콕시 C₁-C₆ 알킬이 바람직하고, C₁-C₆ 알콕시 C₁-C₂ 알킬이 보다 바람직하다. 알콕시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 1-프로폭시메틸, 2-프로폭시메틸, n-뷰톡시메틸, i-뷰톡시메틸, s-뷰톡시메틸, t-뷰톡시메틸, 펜틸옥시메틸, 3-메틸뷰톡시메틸, 1-메톡시에틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸 등을 들 수 있다.

[0328] 본 명세서에 있어서의 「사이클로알콕시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「사이클로알콕시」로 치환된 기를 의미한다. 사이클로알콕시알킬로서, C₃-C₈ 사이클로알콕시 C₁-C₆ 알킬이 바람직하고, C₃-C₆ 사이클로알콕시 C₁-C₂ 알킬이 보다 바람직하다. 사이클로알콕시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 사이클로프로폭시메틸, 사이클로뷰톡시메틸 등을 들 수 있다.

[0329] 본 명세서에 있어서 「아릴옥시」란, 상기 정의의 「아릴」이 결합한 옥시기를 의미한다. 아릴옥시로서, 바람직하게는 C₆-C₁₀ 아릴옥시를 들 수 있다. 아릴옥시로서 구체적으로는, 예를 들어, 페녹시, 1-나프틸옥시, 2-나프틸옥시 등을 들 수 있다.

[0330] 본 명세서에 있어서 「헤테로사이클릴옥시」란, 상기 정의의 「헤테로사이클릴」가 결합한 옥시기를 의미한다. 헤테로사이클릴옥시의 환을 구성하는 원자의 수는 바람직하게는 4~10이며(4~10원 헤테로사이클릴옥시), 보다 바람직하게는 4~7이다(4~7원 헤테로사이클릴옥시). 헤테로사이클릴옥시로서는 구체적으로는, 예를 들어, 아제티딘일옥시, 옥시란일옥시, 옥세탄일옥시, 아제티딘일옥시, 다이하이드로퓨릴옥시, 테트라하이드로퓨릴옥시, 다이하이드로피란일옥시, 테트라하이드로피란일옥시, 테트라하이드로피리딘일옥시, 테트라하이드로피리미딘일옥시, 모폴린일옥시, 싸이오모폴린일옥시, 피롤리딘일옥시, 피페리딘일옥시, 피페라진일옥시, 피라졸리딘일옥시, 이미다졸리딘일옥시, 옥사졸리딘일옥시, 아이소옥사졸리딘일옥시, 싸이아졸리딘일옥시, 아이소싸이아졸리딘일옥시, 1,2-싸이아지난옥시, 싸이아다이아졸리딘일옥시, 옥사졸리돈옥시, 벤즈다이옥산일옥시, 벤즈옥사졸릴옥시, 다이옥솔란일옥시, 다이옥산일옥시, 테트라하이드로피롤로[1,2-c]이미다졸옥시, 싸이에탄일옥시,

3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일옥시, 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일옥시, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일옥시, 설탐옥시, 2-옥사스파이로[3.3]헵틸옥시 등을 들 수 있다.

[0331] 본 명세서에 있어서 「헤테로아릴옥시」란, 상기 정의의 「헤테로아릴」이 결합한 옥시기를 의미한다. 헤테로아릴옥시의 환을 구성하는 원자의 수는 바람직하게는 5~10(5~10원 헤테로아릴옥시)이며, 보다 바람직하게는 5~7(5~7원 헤테로아릴옥시)이다. 헤테로아릴옥시로서 구체적으로는, 예를 들어, 퓨릴옥시, 싸이엔일옥시, 피롤릴옥시, 이미다졸릴옥시, 피라졸릴옥시, 싸이아졸릴옥시, 아이소싸이아졸릴옥시, 옥사졸릴옥시, 아이속사졸릴옥시, 옥사다리아졸릴옥시, 싸이아다리아졸릴옥시, 트라이아졸릴옥시, 테트라졸릴옥시, 피리딜옥시, 피리미딜옥시, 피리다진일옥시, 피라진일옥시, 트리아진일옥시, 벤조퓨란일옥시, 벤조싸이엔일옥시, 벤조싸이아다리아졸릴옥시, 벤조싸이아졸릴옥시, 벤즈옥사졸릴옥시, 벤즈옥사다리아졸릴옥시, 벤즈이미다졸릴옥시, 인돌릴옥시, 아이소인돌릴옥시, 인다졸릴옥시, 퀴놀릴옥시, 아이소퀴놀릴옥시, 신놀린일옥시, 퀴나졸린일옥시, 퀴녹살린일옥시, 벤조다이옥솔릴옥시, 인돌리진일옥시, 이미다조피리딜옥시 등을 들 수 있다.

[0332] 본 명세서에 있어서 「아르알콕시」란, 상기 정의의 「아르알킬」이 결합한 옥시기를 의미한다. 아르알콕시로서, C_7-C_{14} 아르알콕시가 바람직하고, C_7-C_{10} 아르알콕시가 보다 바람직하다. 아르알콕시로서 구체적으로는, 예를 들어, 벤질옥시, 페네틸옥시, 3-페닐프로폭시 등을 들 수 있다.

[0333] 본 명세서에 있어서 「헤테로아릴알콕시」란, 상기 정의의 「헤테로아릴 알킬」이 결합한 옥시기를 의미한다. 헤테로아릴알콕시로서, 5~10원 헤테로아릴 C_1-C_6 알콕시가 바람직하고, 5~10원 헤테로아릴 C_1-C_2 알콕시가 보다 바람직하다. 헤테로아릴알콕시로서 구체적으로는, 예를 들어, 3-싸이엔일메톡시, 3-피리딜메톡시를 들 수 있다.

[0334] 본 명세서에 있어서의 「아르알콕시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「아르알콕시」로 치환된 기를 의미한다. 아르알콕시알킬로서, C_7-C_{14} 아르알콕시 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_7-C_{14} 아르알콕시 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 아르알콕시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 벤질옥시메틸, 1-(벤질옥시)에틸 등을 들 수 있다.

[0335] 본 명세서에 있어서의 「헤테로아릴알콕시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「헤테로아릴알콕시」로 치환된 기를 의미한다. 헤테로아릴알콕시알킬로서, 5~10원 헤테로아릴 C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, 5~10원 헤테로아릴 C_1-C_2 알콕시 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 헤테로아릴알콕시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 3-피리딜메톡시메틸 등을 들 수 있다.

[0336] 본 명세서에 있어서 「헤테로사이클릴알콕시」란, 상기 정의의 「헤테로사이클릴」에 「알킬」이 결합한 옥시기를 의미한다. 헤테로사이클릴의 환을 구성하는 원자의 수는 바람직하게는 4~10이고(4~10원 헤테로사이클릴), 보다 바람직하게는 4~7이며(4~7원 헤테로사이클릴), 알킬은, C_1-C_6 알킬이 바람직하고, 보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬이다. 바람직한 헤테로사이클릴알콕시는, 4~10원 헤테로사이클릴 C_1-C_6 알콕시이며, 보다 바람직하게는, 4~7원 헤테로사이클릴 C_1-C_2 알콕시이다. 헤테로사이클릴알콕시로서 구체적으로는, 옥솔란-2-일메톡시, 옥솔란-3-일메톡시, 옥산-4-일메톡시, 1,4-다이옥산-2-일메톡시, (1-메틸피페리딘-4-일)메톡시, 3-모폴린-4-일프로폭시 등을 들 수 있다.

[0337] 본 명세서에 있어서 「하이드록시알콕시」란, 상기 정의의 「알콕시」에 「하이드록시」가 결합한 기를 의미한다. 하이드록시알콕시로서 바람직하게는, 하이드록시 C_2-C_6 알콕시, 보다 바람직하게는, 하이드록시 C_3-C_6 알콕시이다. 하이드록시알콕시로서 구체적으로는, 3-하이드록시-3-메틸뷰톡시, 4-하이드록시뷰톡시 등을 들 수 있다.

[0338] 본 명세서에 있어서 「알콕시알콕시」란, 상기 정의의 「알콕시」에 「알콕시」가 결합한 기를 의미한다. 알콕시알콕시로서 바람직하게는, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알콕시, 보다 바람직하게는, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_2 알콕시이다. 알콕시알콕시로서 구체적으로는, 2-메톡시에톡시 등을 들 수 있다.

[0339] 본 명세서에 있어서 「알킬아미노알콕시」란, 상기 정의의 「알콕시」에 「알킬아미노」가 결합한 기를 의미한다. 알킬아미노알콕시로서 바람직하게는, 비스(C_1-C_6 알킬)아미노 C_1-C_6 알콕시, 보다 바람직하게는, 비스(C_1-C_4 알킬)아미노 C_1-C_3 알콕시이다. 알킬아미노알콕시로서 구체적으로는, 2-(다이메틸아미노)에톡시 등을 들 수 있다.

[0340] 본 명세서에 있어서의 「아릴옥시알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「

아릴옥시」로 치환된 기를 의미한다. 아릴옥시알킬로서, C_6-C_{10} 아릴옥시 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_6-C_{10} 아릴옥시 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 아릴옥시알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 페녹시메틸, 2-페녹시에틸 등을 들 수 있다.

[0341] 본 명세서에 있어서 「아미노」란, 협의로는 $-NH_2$ 를 의미하고, 광의로는 $-NRR'$ 를 의미하고, 여기서 R 및 R'는 독립적으로, 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되거나, 혹은 R 및 R'는 그들이 결합하고 있는 질소 원자와 하나로 되어 환을 형성한다. 아미노로서 바람직하게는, $-NH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노, 다이 C_1-C_6 알킬아미노, 4~8원 환상 아미노 등을 들 수 있다.

[0342] 본 명세서에 있어서 「모노알킬아미노」란, 상기 정의의 「아미노」중, R이 수소이고, 또한 R'가 상기 정의의 「알킬」인 기를 의미한다. 모노알킬아미노로서, 바람직하게는, 모노 C_1-C_6 알킬아미노를 들 수 있다. 모노알킬아미노로서 구체적으로는, 예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, i-프로필아미노, n-뷰틸아미노, s-뷰틸아미노, t-뷰틸아미노 등을 들 수 있다.

[0343] 본 명세서에 있어서 「다이알킬아미노」란, 상기 정의의 「아미노」중, R 및 R'가 독립적으로 상기 정의의 「알킬」인 기를 의미한다. 다이알킬아미노로서, 바람직하게는, 다이 C_1-C_6 알킬아미노를 들 수 있다. 다이알킬아미노로서 구체적으로는, 예를 들어, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노 등을 들 수 있다.

[0344] 본 명세서에 있어서 「환상 아미노」란, 상기 정의의 「아미노」중, R 및 R'는 그들이 결합하고 있는 질소 원자와 하나로 되어 환을 형성하는 기를 의미한다. 환상 아미노로서, 바람직하게는, 4~8원 환상 아미노를 들 수 있다. 환상 아미노로서 구체적으로는, 예를 들어, 1-아제티딜, 1-피롤리딜, 1-피페리딜, 1-피페라질, 4-모폴린일, 3-옥사졸리딜, 1,1-다이옥사이드싸이오모폴린일-4-일, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일 등을 들 수 있다.

[0345] 본 명세서에 있어서 「아미노카보닐」이란, 상기 정의의 「아미노」가 결합한 카보닐기를 의미한다. 아미노카보닐로서, 바람직하게는, $-CONH_2$, 모노 C_1-C_6 알킬아미노카보닐, 다이 C_1-C_6 알킬아미노카보닐, 4~8원 환상 아미노카보닐을 들 수 있다. 아미노카보닐로서 구체적으로는, 예를 들어, $-CONH_2$, 다이메틸아미노카보닐, 1-아제티딘일카보닐, 1-피롤리딘일카보닐, 1-피페리딘일카보닐, 1-피페라진일카보닐, 4-모폴린일카보닐, 3-옥사졸리딘일카보닐, 1,1-다이옥사이드싸이오모폴린일-4-일카보닐, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일카보닐 등을 들 수 있다.

[0346] 본 명세서에 있어서의 「아미노카보닐알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「아미노카보닐」로 치환된 기를 의미한다. 아미노카보닐알킬로서, 아미노카보닐 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, 아미노카보닐 C_1-C_4 알킬이 보다 바람직하다. 아미노카보닐알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 메틸아미노카보닐메틸, 다이메틸아미노카보닐메틸, t-뷰틸아미노카보닐메틸, 1-아제티딘일카보닐메틸, 1-피롤리딘일카보닐메틸, 1-피페리딘일카보닐메틸, 4-모폴린일카보닐메틸, 2-(메틸아미노카보닐)에틸, 2-(다이메틸아미노카보닐)에틸, 2-(1-아제티딘일카보닐)에틸, 2-(1-피롤리딘일카보닐)에틸, 2-(4-모폴린일카보닐)에틸, 3-(다이메틸아미노카보닐)프로필, 4-(다이메틸아미노카보닐)뷰틸 등을 들 수 있다.

[0347] 본 명세서에 있어서 「알킬설폰일」이란, 상기 정의의 「알킬」이 결합한 설폰일기를 의미한다. 알킬설폰일로서, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬설폰일을 들 수 있다. 알킬설폰일로서 구체적으로는, 예를 들어, 메틸설폰일, 에틸설폰일 등을 들 수 있다.

[0348] 본 명세서에 있어서 「알킬설폰일아미노」란, 상기 정의의 「아미노」에 설폰일이 결합한 기를 의미한다. 바람직하게는, C_1-C_6 알킬설폰일- $NH-$, (C_1-C_6 알킬설폰일- N) $_2$ 등을 들 수 있다. 아미노알킬설폰일로서 구체적으로는, 예를 들어, 메틸설폰일아미노, 에틸설폰일아미노, 비스(메틸설폰일)아미노, 비스(에틸설폰일)아미노 등을 들 수 있다.

[0349] 본 명세서에 있어서의 「알킬설폰일알킬」이란, 상기 정의의 「알킬」의 1개 또는 복수의 수소가 상기 정의의 「알킬설폰일」로 치환된 기를 의미한다. 알킬설폰일알킬로서, C_1-C_6 알킬설폰일 C_1-C_6 알킬이 바람직하고, C_1-C_6 알킬설폰일 C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하다. 알킬설폰일알킬로서 구체적으로는, 예를 들어, 메틸설폰일메틸, 2-(메틸설폰일)에틸 등을 들 수 있다.

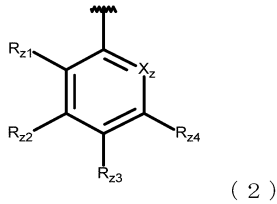
- [0350] 본 명세서에 있어서 「알킬싸이오」란, 상기 정의의 「알킬」이 결합한 싸이오기를 의미하고, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬싸이오를 들 수 있다. 알킬싸이오로서 구체적으로는, 예를 들어, 메틸싸이오, 에틸싸이오, 1-프로필싸이오, 2-프로필싸이오, n-부틸싸이오, i-부틸싸이오, s-부틸싸이오, t-부틸싸이오 등을 들 수 있다.
- [0351] 본 명세서에 있어서의 「아실(알카노일)」는, 수소 또는 상기 「알킬」에 카보닐기가 결합한 기인 것을 의미한다. 아실로서, 바람직하게는, C_1-C_6 아실, 보다 바람직하게는 C_2-C_4 아실을 들 수 있다. 아실로서 구체적으로는, 폼일, 아세틸, 프로피온일, 뷰타노일 등이 예시된다.
- [0352] 본 명세서에 있어서의 「할로아실(할로알카노일)」는, 상기 「할로알킬」에 카보닐기가 결합한 기인 것을 의미한다. 할로아실로서, 바람직하게는, C_2-C_6 할로아실, 보다 바람직하게는 C_2-C_4 할로아실을 들 수 있다. 할로아실로서 구체적으로는, 트라이플루오로아세틸, 트라이클로로아세틸, 펜타플루오로프로피온일, 2,3,3,3-테트라플루오로-2-(트라이플루오로메틸)프로피온일, 3,3,3-트라이플루오로-2-(트라이플루오로메틸)프로피온일 등이 예시된다.
- [0353] 본 명세서에 있어서 「알킬렌」이란, 상기 「알킬」로부터 추가로 임의의 수소 원자를 1개 제거하여 유도되는 2가의 기를 의미하고, C_1-C_8 알킬렌이 바람직하고, C_4-C_8 알킬렌이 보다 바람직하다. 알킬렌으로서 구체적으로는, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH(CH_3)CH(CH_2CH_3)-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$ 등을 들 수 있다.
- [0354] 본 명세서에 있어서 「아릴렌」이란, 상기 「아릴」로부터 추가로 임의의 수소 원자를 1개 제거하여 유도되는 2가의 기를 의미한다. 아릴렌은, 단환이어도 축합환이어도 된다. 아릴렌의 환을 구성하는 원자의 수는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 6~10이다(C_6-C_{10} 아릴렌). 아릴렌으로서 구체적으로는, 예를 들어, 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌, 1,4-페닐렌, 1,2-나프틸렌, 1,3-나프틸렌, 1,4-나프틸렌 등을 들 수 있다.
- [0355] 본 명세서에 있어서의 「방향족 탄화수소환」은, 방향족성을 나타내는 단환 또는 축합환으로 구성되는 탄화수소환을 의미한다. 방향족 탄화수소환으로서, 바람직하게는 6~10원 방향족 탄화수소환을 들 수 있다. 방향족 탄화수소환으로서 구체적으로는, 예를 들어, 벤젠환, 나프탈렌환 등을 들 수 있다.
- [0356] 본 명세서에 있어서의 「방향족 헤테로환」은, 헤테로원자를 1개 이상 포함하는, 방향족성을 나타내는 단환 또는 축합환으로 구성되는 환상 화합물을 의미한다. 방향족 헤테로환으로서, 바람직하게는 5~10원 방향족 헤테로환을 들 수 있다. 방향족 헤테로환으로서 구체적으로는, 예를 들어, 퓨란환, 싸이오펜환, 피롤환, 이미다졸환, 피라졸환, 싸이아졸환, 아이소싸이아졸환, 옥사졸환, 아이소옥사졸환, 옥사다리아졸환, 싸이아다리아졸환, 트라이아졸환, 테트라졸환, 피리딘환, 피리미딘환, 피리다진환, 피라진환, 트리아진환, 벤조퓨란환, 벤조싸이오펜환, 벤조싸이아다리아조린환, 벤조싸이아졸린환, 벤즈옥사졸린환, 벤즈옥사다리아졸린환, 벤즈이미다졸환, 벤조트리아졸환, 인돌환, 아이소인돌환, 인다졸환, 아자인돌환, 퀴놀린환, 아이소퀴놀린환, 신놀린환, 퀴나졸린환, 퀴녹살린환, 벤조다이옥솔환, 인돌리딘환, 이미다조피리딘환, 피라조로피리딘환, 이미다조피리딘환, 트리아아졸로피리딘환, 피롤로피라진환, 프로피리딘환 등을 들 수 있다.
- [0357] 본 명세서에 있어서의 「지환식환」은, 비방향족 탄화수소환을 의미한다. 지환식환은, 환 중에 불포화 결합을 가져도 되고, 2개 이상의 환을 갖는 다환성의 환이어도 된다. 또한 환을 구성하는 탄소 원자는 산화되어 카보닐을 형성해도 된다. 지환식환으로서, 바람직하게는 3~8원 지환식환을 들 수 있다. 지환식환으로서 구체적으로는, 예를 들어, 사이클로프로페인환, 사이클로뷰테인환, 사이클로펜테인환, 사이클로헥세인환, 사이클로헵테인환, 사이클로옥테인환, 바이사이클로[2.2.1]헵테인환 등을 들 수 있다.
- [0358] 본 명세서에 있어서의 「포화 헤테로환」은, 탄소 원자에 더하여 1~5개의 헤테로원자를 함유하고, 환 중에 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 포함하지 않는, 비방향족의 헤테로환을 의미한다. 포화 헤테로환은 단환이어도 되고, 다른 환, 예를 들어, 벤젠환 등의 방향족환과 축합환을 형성해도 된다. 포화 헤테로환으로서, 바람직하게는 4~10원 포화 헤테로환을 들 수 있다. 포화 헤테로환으로서 구체적으로는, 예를 들어, 아제티딘환, 옥소아제티딘환, 옥세테인환, 테트라하이드로퓨란환, 테트라하이드로피란환, 모폴린환, 싸이오모폴린환, 피롤리딘환, 2-옥소피롤리딘환, 4-옥소피롤리딘환, 피페리딘환, 4-옥소피페리딘환, 피페라진환, 피라졸리딘환, 이미다졸리딘환, 옥사졸리딘환, 아이소옥사졸리딘환, 싸이아졸리딘환, 아이소싸이아졸리딘환, 싸이아다리아졸리딘환, 옥사졸리돈환, 다이옥솔레인환, 다이옥세인환, 싸이에테인환, 옥타하이드로인돌환, 인돌린환, 아제페인환, 다이

옥세페인환, 5,9-다이옥사스파이로[3.5]노네인환 등을 들 수 있다.

- [0359] 본 명세서에 있어서의 「헤테로환」은, 환을 구성하는 원자 중에 바람직하게는 1~5개, 보다 바람직하게는 1~3개의 헤테로원자를 함유하는, 비방향족의 헤테로환을 의미한다. 헤테로환은, 환 중에 이중 및/또는 삼중 결합을 갖고 있어도 되고, 환 중의 탄소 원자는 산화되어 카보닐을 형성해도 되고, 단환, 축합환, 스파이로환이어도 된다. 헤테로환의 환을 구성하는 원자의 수는 바람직하게는 3~12(3~12원 헤테로환)이며, 보다 바람직하게는 4~10(4~10원 헤테로환)이다. 헤테로환으로서는 구체적으로는, 예를 들어, 아제티딘환, 옥세테인환, 테트라하이드로퓨란환, 테트라하이드로피란환, 모폴린환, 싸이오모폴린환, 피롤리딘환, 4-옥소피롤리딘환, 피페리딘환, 4-옥소피페리딘환, 피페라진환, 피라졸리딘환, 이미다졸리딘환, 옥사졸리딘환, 아이소옥사졸리딘환, 싸이아졸리딘환, 아이소싸이아졸리딘환, 싸이아다리아졸리딘환, 옥사졸리돈환, 다이옥솔레인환, 다이옥세인환, 싸이에테인환, 옥타하이드로인돌환, 6,7-다이하이드로피롤로[1,2-a]이미다졸환, 또는 아조케인환, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진환, 아제페인환, 다이옥세페인환, 5,9-다이옥사스파이로[3.5]노네인환 혹은 이들 포화 헤테로환 중의 1개 또는 복수의 단일 결합이 이중 결합 또는 삼중 결합으로 치환된 환 등을 들 수 있다.
- [0360] 본 명세서에 있어서 「카복실기의 보호기」에는, 알킬 에스터형의 보호기, 벤질 에스터형의 보호기, 치환된 알킬 에스터형의 보호기 등을 들 수 있다.
- [0361] 본 명세서에 있어서의 「아미노기의 보호기」에는, 카바메이트형의 보호기, 아마이드형의 보호기, 아릴설폰아마이드형의 보호기, 알킬아민형의 보호기, 이미드형의 보호기 등을 들 수 있다.
- [0362] 본 명세서에 있어서 「하이드록시의 보호기」에는, 알킬 에터형의 보호기, 아르알킬 에터형의 보호기, 실릴 에터형의 보호기, 탄산 에스터형의 보호기 등을 들 수 있다.
- [0363] 본 명세서에 있어서의 「할로젠 유래의 치환기」로서는, 플루오로(-F), 클로로(-Cl), 브로모(-Br), 아이오도(-I) 등을 들 수 있다.
- [0364] 본 명세서에 있어서의 「산소 원자 유래의 치환기」로서, 하이드록시(-OH), 옥시(-OR), 카보닐(-C(=O)-R), 카복실(-CO₂H), 옥시카보닐(-C(=O)-OR), 카보닐옥시(-O-C(=O)-R), 싸이오카보닐(-C(=O)-SR), 카보닐싸이오기(-S-C(=O)-R), 아미노카보닐(-C(=O)-NHR), 카보닐아미노(-NH-C(=O)-R), 옥시카보닐아미노(-NH-C(=O)-OR), 설폰일아미노(-NH-SO₂-R), 아미노설폰일(-SO₂-NHR), 설파모일아미노(-NH-SO₂-NHR), 싸이오카복실(-C(=O)-SH), 카복실카보닐(-C(=O)-CO₂H)이 예시된다.
- [0365] 본 명세서에 있어서의 「질소 원자 유래의 치환기」로서, 아자이도(-N₃, 「아자이도기」라고도 한다), 사이아노(-CN), 1급 아미노(-NH₂), 2급 아미노(-NH-R), 3급 아미노(-NR(R')), 아미디노(-C(=NH)-NH₂), 치환 아미디노(-C(=NR)-NR'R'), 구아니디노(-NH-C(=NH)-NH₂), 치환 구아니디노(-NR-C(=NR'')-NR'R'), 아미노카보닐아미노(-NR-CO-NR'R')가 예시된다.
- [0366] 본 명세서에 있어서의 「황 원자 유래의 치환기」로서, 싸이올(-SH), 싸이오(-S-R), 설피닐(-S(=O)-R), 설폰일(-S(=O)₂-R), 설포(-SO₃H), 펜타플루오로설피닐(-SF₅)이 예시된다.
- [0367] 본 명세서에 있어서의 「붕소 원자 유래의 치환기」는, 보릴(-BR(R')), 다이옥시보릴(-B(OR)(OR')), 및 트라이플루오로보레이트염(-BF₃-) 등이 예시된다. 구체적으로는, 이들 2개의 치환기 R 및 R'가, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 등 중으로부터 각각 독립적으로 선택되는 치환기인 「붕소 원자 유래의 치환기」이거나, 혹은 이들 2개의 치환기 R 및 R'가, R 및 R'가 각각 결합하고 있는 원자와 하나로 되어 환을 형성한 「붕소 원자 유래의 치환기」, 즉 환상 보릴기가 예시된다. 바람직한 「붕소 원자 유래의 치환기」는, 환상 보릴기가 예시된다. 환상 보릴기로서 보다 구체적으로는, 피나콜레이토보릴기, 네오펀테인다이올레이토보릴기, 카테콜레이토보릴기, 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난-9-일기 등을 들 수 있다.
- [0368] 본 명세서에 있어서의 「아연 유래의 기」는, 알킬아연기(-Zn-(C₁-C₆ 알킬)), 또는 할로젠화 아연기(-Zn-X)가 예시된다. 바람직한 「아연 유래의 기」는, -ZnMe, -ZnEt, -ZnPr, -ZnCl, -ZnBr, -ZnI가 예시된다. 이들 「아연 유래의 기」를 갖는 화합물의 제조는, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure(제8판, John Wiley & Sons, Inc. 2019년)이나 R. C. Laroch저, Comprehensive Organic Transformations(제3판, John Wiley & Sons, Inc. 2018년)를 참조함으로써, 제조할 수 있다.

- [0369] 본 명세서에 있어서 「치환되어 있어도 되는」란, 어느 기가 임의의 치환기에 의해 치환되어 있어도 되는 것을 의미한다. 더욱이 이들 각각에 치환기가 부여되어 있어도 되고, 이들 치환기도 제한되지 않고, 예를 들어, 할로젠 원자, 산소 원자, 황 원자, 질소 원자, 붕소 원자, 규소 원자, 또는 인 원자를 포함하는 임의의 치환기 중에서 독립적으로 1개 또는 2개 이상 자유롭게 선택되어도 된다.
- [0370] 본 명세서에 있어서 「보호되어 있어도 되는」란, 어느 기가 임의의 보호기에 의해 보호되어 있어도 되는 것을 의미한다.
- [0371] 본 명세서에 있어서 「1개 또는 복수의」란, 1개 또는 2개 이상의 수를 의미한다. 「1개 또는 복수의」가, 어느 기의 치환기에 관련된 문맥에서 이용되는 경우, 이 용어는, 1개로부터 그 기가 허용하는 치환기의 최대수까지의 수를 의미한다.
- [0372] 본 명세서에 있어서, 수치 범위를 나타내는 「~」란 그 양단의 값을 포함하고, 예를 들어, 「A~B」는, A 이상이며, 또한 B 이하인 수치 범위를 의미한다.
- [0373] 본 명세서에 있어서, 「약」이라고 하는 용어는, 수치와 조합하여 사용되는 경우, 그 수치의 +10% 및 -10%의 값 범위를 의미한다.
- [0374] 본 명세서에 있어서, 「및/또는」이라는 용어의 의미는, 「및」과 「또는」이 적절히 조합된 모든 조합을 포함한다. 구체적으로는, 예를 들어, 「A, B, 및/또는 C」에는, 이하의 7방법의 배리어이션이 포함된다; (i) A, (ii) B, (iii) C, (iv) A 및 B, (v) A 및 C, (vi) B 및 C, (vii) A, B, 및 C.
- [0375] 본 발명의 하나의 실시형태는, 일반식(1)로 표시되는 화합물(이하, 「화합물(1)」이라고도 칭한다) 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물이다.
- [0376] 화합물(1)에 있어서, X_{a1} 은 CR_{a1} 또는 N이다. X_{a1} 로서 바람직하게는 CR_{a1} 이다.
- [0377] 화합물(1)에 있어서, X_{a3} 은 CR_{a3} 또는 N이다. X_{a3} 으로서 바람직하게는 CR_{a3} 이다.
- [0378] 화합물(1)에 있어서, R_{a1} 은, 수소, 할로젠 또는 C_1 - C_6 알콕시이다. R_{a1} 로서 바람직하게는 수소 또는 불소이다.
- [0379] 화합물(1)에 있어서, R_{a2} 는 수소, 할로젠 또는 C_1 - C_6 알콕시이다. R_{a2} 로서 바람직하게는 수소 또는 메톡시이다.
- [0380] 화합물(1)에 있어서, R_{a3} 은, 수소, 할로젠 또는 C_1 - C_6 알콕시이다. R_{a3} 으로서 바람직하게는 수소 또는 불소이다.
- [0381] 화합물(1)에 있어서, X_{b1} 은, CH_2 , O, NH, S 또는 $C=O$ 이다. X_{b1} 로서 바람직하게는 CH_2 이다.
- [0382] 화합물(1)에 있어서, X_{b2} 는, CH_2 , O, NH, S 또는 $C=O$ 이다. X_{b2} 로서 바람직하게는 CH_2 , O, NH 또는 $C=O$ 이며, 보다 바람직하게는 CH_2 이다.
- [0383] 화합물(1)에 있어서, X_{b3} 은, CH_2 , O, NH, S 또는 $C=O$ 이다. X_{b3} 으로서 바람직하게는 CH_2 , O, NH, S 또는 $C=O$ 이며, 보다 바람직하게는 O이다.
- [0384] X_{b1} , X_{b2} 및 X_{b3} 의 조합으로서는, X_{b1} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 CH_2 , O, NH 또는 $C=O$ 이고, X_{b3} 이 CH_2 , O, NH, S 또는 $C=O$ 인 것이 바람직하고, X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 O이거나, X_{b1} 및 X_{b3} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 O이거나, X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 S이거나, X_{b1} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 NH이고, X_{b3} 이 $C=O$ 이거나, X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 NH이거나, X_{b1} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 $C=O$ 이고, X_{b3} 이 NH이거나, X_{b1} 및 X_{b3} 이 CH_2 이고, X_{b2} 가 NH이거나, X_{b1} , X_{b2} 및 X_{b3} 이 CH_2 인 것이 보다 바람직하고, X_{b1} 및 X_{b2} 가 CH_2 이고, X_{b3} 이 O인 것이 가장 바람직하다.
- [0385] 화합물(1)에 있어서, Z는 C_6 - C_{10} 아릴, 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1 - C_6 알킬이고, 해당 C_6 - C_{10} 아릴, 5~10원 헤테로아릴 및 C_1 - C_6 알킬은, R_{z3} 으로 치환되고, 또한 R_{z1} , R_{z2} , R_{z4} 및 R_{z5} 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 된다. Z로서 바람직하게는, R_{z3} 으로 치환되고, 또한 R_{z1} , R_{z2} , R_{z4} 및 R_{z5} 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되는, 페닐, 피리딜 또는 C_2 - C_5 알킬이다.
- [0386] 화합물(1)에 있어서, Z는 바람직하게는 식(2):

[0387] [화학식 9]



[0388]

[0389] [식 중, 파선은 Z의 결합점을 나타내고, X_2 는 CR_{25} 또는 N이다.]로 표시되는 기이다. 식(2)에 있어서, 바람직하게는, X_2 는 CR_{25} 이다.

[0390]

화합물(1)에 있어서, R_{21} , R_{22} 및 R_{25} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(5~10원 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 및 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된다. R_{21} , R_{22} 및 R_{25} 로서 바람직하게는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 메틸 및 에틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0391]

화합물(1)에 있어서, R_{24} 는, 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(5~10원 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노이다. R_{24} 로서 바람직하게는, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(5~10원 헤테로아릴 C_1-C_2 알킬)아미노, 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_6 알킬(4~10원 헤테로사이클릴)아미노 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 4~8원 환상 아미노이며, 보다 바람직하게는, 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 가져도 되는 4~6원 환상 아미노; 환 상에 C_1-C_2 알킬렌 및 산소 원자를 1개 포함하는 C_1-C_2 알킬렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 가교기를 갖는 4~6원 환상 아미노; 수소, 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_3 알킬(5~6원 헤테로아릴 C_1-C_2 알킬)아미노; 수소, 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 갖고 있어도 되는 C_1-C_3 알킬(4~6원 헤테로사이클릴)아미노이며, 특히 바람직하게는, 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일, 모폴린-4-일, 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일, (2S,3S)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일, 1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,4-c]피롤-5-일, 4,4-다이플루오로피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 메틸(1,2-옥사졸-3-일메틸)아미노, 메틸(옥세탄-3-일)아미노, 메틸-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노 또는 메틸-(3-메틸옥세탄-3-일)아미노이다.

[0392]

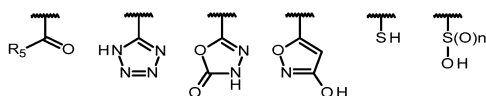
화합물(1)에 있어서, R_{23} 은 카복실기 또는 그 생물학적 등가체이다. 생물학적 등가체란, 마쓰오카 등(파마시아, 2010, 46(3), 215-222)이나 Thornber 등(Chem. Soc. Rev., 1979, 8, 563-580)이 기재하고 있는, 화학 구조가 상이하지만 생물학적으로는 동일한 효과를 나타낼 수 있는 작용기가 예시된다. 카복실기의 등가체는, 산성 양성자를 가지는 작용기가 예시된다. R_{23} 에는, 대상에게 투여 후, 카복실기 또는 그 생물학적 등가체로 변환될 수 있는 화합물, 예를 들어 이들의 프로드러그도 포함될 수 있다.

[0393]

화합물(1)에 있어서, R_{23} 은 구체적으로는 이하의 치환기군 A:

[0394]

[화학식 10]



[0395]

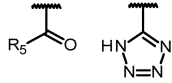
[0396]

로부터 선택되는 기

[0397]

(식 중, 파선은 결합점을 나타내고, R_5 는 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 모노 혹은 다이 C_1-C_6 알킬아미노 또는 C_1-C_6 알킬설포닐아미노이고, n은 1 또는 2이다.)이다. R_{23} 으로서 바람직하게는 이하의 치환기군 B:

[0398] [화학식 11]



[0399]

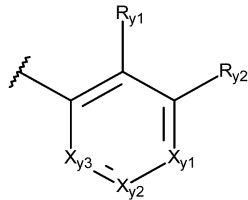
[0400]로부터 선택되는 기

[0401] (식 중, 파선은 결합점을 나타내고, R₅는 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, 모노C₁-C₆ 알킬아미노 또는 C₁-C₆ 알킬설폰일아미노이다.)이다. 한편, R₅로서 바람직하게는, 하이드록시 또는 C₁-C₆ 알킬설폰일아미노이다.

[0402] 화합물(1)에 있어서, Y는 C₆-C₁₀ 아릴 또는 5~10원 헤테로아릴이며, 해당 C₆-C₁₀ 아릴 및 5~10원 헤테로아릴은, R_{y1}, R_{y2}, R_{y3}, R_{y4} 및 R_{y5}로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 된다. Y로서 바람직하게는, R_{y1}, R_{y2}, R_{y3}, R_{y4} 및 R_{y5}로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되는, 페닐 또는 6~10원 헤테로아릴이며, 보다 바람직하게는, R_{y3}으로 치환되고, 또한 R_{y1}, R_{y2}, R_{y4} 및 R_{y5}로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있어도 되는, 페닐 또는 6~10원 헤테로아릴이다.

[0403] 화합물(1)에 있어서, Y는 바람직하게는 식(3):

[0404] [화학식 12]



(3)

[0405]

[0406] [식 중, 파선은 Y의 결합점을 나타내고, X_{y1}은 CR_{y3} 또는 N이고, X_{y2}는 CR_{y4} 또는 N이고, X_{y3}은 CR_{y5} 또는 N이다.]으로 표시되는 기이다. 식(3)에 있어서, 바람직하게는, X_{y1}은 CR_{y3}이고, X_{y2}가 CR_{y4}이고, X_{y3}이 CR_{y5}이다.

[0407] 화합물(1)에 있어서, R_{y1}은, 수소, 할로젠, 사이아노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴 C₁-C₆ 알콕시, 하이드록시 C₂-C₆ 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴옥시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬아미노 C₁-C₆ 알콕시, 5~10원 헤테로아릴옥시, C₁-C₆ 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 방향족 헤테로환기 또는 C₁-C₆ 알킬(C₁-C₆ 알콕시 C₁-C₆ 알킬)아미노이다. R_{y1}로서 바람직하게는 수소, 할로젠, 사이아노, C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₃ 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴 C₁-C₄ 알콕시, 하이드록시 C₃-C₆ 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C₁-C₃ 알콕시-C₁-C₂ 알콕시, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₄ 알킬아미노 C₁-C₃ 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C₁-C₄ 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 방향족 헤테로환기 또는 C₁-C₃ 알킬(C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₂ 알킬)아미노이고, 보다 바람직하게는 수소, 할로젠, 사이아노, C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시이고, 더 바람직하게는 수소, 할로젠, 사이아노 또는 C₁-C₃ 알킬이고, 특히 바람직하게는 염소이다.

[0408] 화합물(1)에 있어서, R_{y2}는, 수소, 할로젠, 사이아노, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴 C₁-C₆ 알콕시, 하이드록시 C₂-C₆ 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴옥시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬아미노 C₁-C₆ 알콕시, 5~10원 헤테로아릴옥시, C₁-C₆ 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원

방향족 헤테로환기 또는 C_1-C_6 알킬(C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬)아미노이다. R_{y2} 로서 바람직하게는 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_3 알킬, C_2-C_4 알켄일, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴 C_1-C_4 알콕시, 하이드록시 C_3-C_6 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C_1-C_3 알콕시- C_1-C_2 알콕시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬아미노 C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C_1-C_4 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 방향족 헤테로환기 또는 C_1-C_3 알킬(C_1-C_3 알콕시 C_1-C_2 알킬)아미노이고, 보다 바람직하게는 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_3 알킬, C_2-C_4 알켄일, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_3 알콕시이고, 더 바람직하게는 수소이다.

[0409]

화합물(1)에 있어서, R_{y3} 은, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_3-C_8 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴 C_1-C_6 알콕시, 하이드록시 C_2-C_6 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴옥시, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬아미노 C_1-C_6 알콕시, 5~10원 헤테로아릴옥시, C_1-C_6 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1-C_6 알킬(C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬)아미노이다. R_{y3} 으로서 바람직하게는, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_3 알킬, C_2-C_4 알켄일, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴 C_1-C_4 알콕시, 하이드록시 C_3-C_6 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C_1-C_3 알콕시- C_1-C_2 알콕시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬아미노 C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C_1-C_4 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1-C_3 알킬(C_1-C_3 알콕시 C_1-C_2 알킬)아미노이고, 보다 바람직하게는 5~6원 헤테로사이클릴 C_1-C_4 알콕시, 하이드록시 C_3-C_6 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C_1-C_3 알콕시 C_1-C_2 알콕시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬아미노 C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C_1-C_4 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴 또는 C_1-C_3 알킬(C_1-C_3 알콕시 C_1-C_2 알킬)아미노이고, 더 바람직하게는 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 헤테로아릴이고, 특히 바람직하게는 1-메틸피라졸-4-일, 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일, 4-메틸피페라진-1-일, (2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일, 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일, 4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일, 3-메톡시아제티딘-1-일, 4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일, 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일, (2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일, 4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일 또는 모폴린-4-일이다.

[0410]

화합물(1)에 있어서, R_{y4} 및 R_{y5} 는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_3-C_8 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴 C_1-C_6 알콕시, 하이드록시 C_2-C_6 알콕시, 4~10원 헤테로사이클릴옥시, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬아미노 C_1-C_6 알콕시, 5~10원 헤테로아릴옥시, C_1-C_6 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 방향족 헤테로환기 및 C_1-C_6 알킬(C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬)아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된다. R_{y4} 및 R_{y5} 로서 바람직하게는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_3 알킬, C_2-C_4 알켄일, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴 C_1-C_4 알콕시, 하이드록시 C_3-C_6 알콕시, 5~6원 헤테로사이클릴옥시, C_1-C_3 알콕시- C_1-C_2 알콕시, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬아미노 C_1-C_3 알콕시, 5~6원 헤테로아릴옥시, C_1-C_4 알킬싸이오, 환 상의 탄소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 5~6원 포화 헤테로환기, 환 상의 질소 원자에 결합손을 갖고 또한 치환기를 갖고 있어도 되는 4~10원 포화 헤테로환기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5~10원 방향족 헤테로환기 및 C_1-C_3 알킬(C_1-C_3 알콕시 C_1-C_2 알킬)아미노로 이루어지는

군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노, C_1-C_3 알킬, C_2-C_4 알켄일, C_3-C_6 사이클로알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 더 바람직하게는, 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 사이아노 및 C_1-C_3 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 특히 바람직하게는 수소이다.

[0411] 화합물(1)에 있어서, X_{y1} 이 CR_{y3} 인 경우, R_{y2} 와 R_{y3} 이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고, X_{y1} 이 CR_{y3} 이고, 또한 X_{y2} 가 CR_{y4} 인 경우, R_{y3} 과 R_{y4} 가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 되고, X_{y2} 가 CR_{y4} 이고, 또한 X_{y3} 이 CR_{y5} 인 경우, R_{y4} 와 R_{y5} 가 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 5 또는 6원 헤테로아릴환을 형성해도 된다.

[0412] 본 발명의 다른 실시형태는, 일반식(4)로 표시되는 화합물(이하, 「화합물(4)」라고도 칭한다) 혹은 염 또는 그들의 용매화물이다. 화합물(4)에 있어서의 X_{a3} , R_{a1} , R_{a2} , X_{b1} , X_{b2} , X_{b3} , R_{y1} , R_{y2} , X_{y1} , X_{y2} , X_{y3} , R_{z1} , R_{z2} , R_{z3} , R_{z4} 및 X_z 는, 전술한 화합물(1)에 있어서의 X_{a3} , R_{a1} , R_{a2} , X_{b1} , X_{b2} , X_{b3} , R_{y1} , R_{y2} , X_{y1} , X_{y2} , X_{y3} , R_{z1} , R_{z2} , R_{z3} , R_{z4} 및 X_z 와 동의이다.

[0413] 본 명세서에 기재된 화합물은, 그의 염 또는 그들의 용매화물일 수 있다. 화합물의 염에는, 예를 들어, 염산염; 브로민화 수소산염; 아이오딘화 수소산염; 인산염; 포스폰산염; 황산염; 메테인설폰산염, p-톨루엔설폰산염 등의 설폰산염; 아세트산염, 시트르산염, 말산염, 타르타르산염, 석신산염, 살리실산염 등의 카복실산염; 또는, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염; 마그네슘염, 칼슘염 등의 알칼리 토류 금속염; 암모늄염, 알킬암모늄염, 다이알킬암모늄염, 트라이알킬암모늄염, 테트라알킬암모늄염 등의 암모늄염 등이 포함된다. 이들 염은, 예를 들어, 화합물과 산 또는 염기를 접촉시키는 것에 의해 제조된다. 본 명세서에 있어서 용매화물이란, 화합물이 용매와 함께, 하나의 분자 집단을 형성한 것을 가리키고, 의약의 투여에 부수하여 섭취가 허용되는 용매에 의해 형성된 용매화물이면 특별히 한정되지 않는다. 그 예로서는, 수화물, 알코올화물(에탄올화물, 메탄올화물, 1-프로판올화물, 2-프로판올화물 등), 다이메틸설폭사이드 등의 단독의 용매와의 용매화물뿐만 아니라, 화합물 1분자에 대해서 복수개의 용매와 용매화물을 형성한 것, 또는 화합물 1분자에 대해서 복수 종류의 용매와 용매화물을 형성한 것 등을 들 수 있다. 용매가 물이면 수화물이라고 한다. 본 발명의 화합물의 용매화물로서는, 수화물이 바람직하고, 그와 같은 수화물로서 구체적으로는 1~10수화물, 바람직하게는 1~5수화물, 더 바람직하게는 1~3수화물을 들 수 있다.

[0414] 본 발명에 따른 화합물이 프리체로서 얻어지는 경우, 당해 화합물은, 당해 화합물이 형성하고 있어도 되는 염 또는 그들의 수화물 혹은 용매화물 상태로, 통상적 방법에 따라 변환할 수 있다. 예를 들어, 식(1)로 표시되는 화합물 또는 그의 염의 수화물, 에탄올화물 등을 들 수 있다. 구체적으로는, 식(1)로 표시되는 화합물의 반수화물, 1수화물, 2수화물, 3수화물, 4수화물, 5수화물, 6수화물, 7수화물, 8수화물, 9수화물, 10수화물 혹은 1에탄올화물, 또는 식(1)로 표시되는 화합물의 나트륨염의 반수화물, 1수화물, 2수화물, 3수화물, 4수화물, 5수화물, 6수화물, 7수화물, 8수화물, 9수화물, 10수화물 혹은 1에탄올화물, 또는 식(1)로 표시되는 화합물의 염산염의 수화물 혹은 에탄올화물 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 수화물 또는 용매화물은, 결정형 또는 비결정형으로 제조되어도 되고, 결정형의 경우, 결정 다형을 취할 수 있다. 수화물 또는 용매화물의 제조 방법으로서, 예를 들어, 식(1)로 표시되는 화합물에, 에탄올 등의 용매 및/혹은 물을 가하고 교반, 냉각, 농축, 및/혹은 건조를 행하는 등, 통상적 방법에 따라 수화물 또는 용매화물을 얻을 수 있다.

[0415] 또한, 본 발명에 따른 화합물이, 당해 화합물의 염, 수화물, 또는 용매화물로서 얻어지는 경우, 당해 화합물은, 그 프리체로 통상적 방법에 따라 변환할 수 있다.

[0416] 본 명세서에 기재된 화합물은, 이와 같은 화합물을 구성하는 1개 이상의 원자에, 비천연 비율의 동위체 원자를 포함할 수 있다. 화합물 중의 임의의 원자를, 원자 번호(양성자수)가 동일하고, 질량수(양성자와 중성자의 수의 합)가 상이한 다른 동위체 원자로 치환하는 것에 의해, 천연 중의 동위체의 존재비와는 상이한 존재비의 동위체로 치환한 화합물, 즉 동위체 원자로 표지된 화합물도 본 발명에 포함된다. 본 명세서의 화합물에 포함되는 동위체 원소의 예로서는, 수소 원자, 탄소 원자, 질소 원자, 산소 원자, 인 원자, 황 원자, 불소 원자, 염소 원자 등이 있고, 각각, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 등이 포함된다. 동위체 원자로 표지된 화합물은, 치료 또는 예방제, 연구 시약(예를 들어, 어세이 시약), 및 진단제(예를 들어, 인비모 화상 진단제)로서 유용하다. 모든 비율의 방사성 또는 비방사성의 동위체 원소를 함유하는 본 명세서의 화합물은, 본 발명의 범위에 포함된다. 동위체 원자로 표지된 화합물은, 비표지 화합물의 제조 방법과 마찬가지로의 수법으로, 대응하는 동

위체 원자를 포함하는 시약이나 용매를 이용함으로써 제조할 수 있다.

[0417] 본 명세서에 기재된 화합물, 그의 염, 또는 이들의 용매화물에는, 그들의 모든 입체 이성체(예를 들어, 에난티오머, 다이아스테레오머(시스 및 트랜스 기하 이성체를 포함한다.)), 상기 이성체의 라세미체, 및 그 외의 혼합물이 포함된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은, 1 이상의 비대칭중심을 갖고 있어도 되고, 본 발명에는, 그와 같은 화합물의 라세미 혼합물, 다이아스테레오머 혼합물, 및 에난티오머가 포함된다.

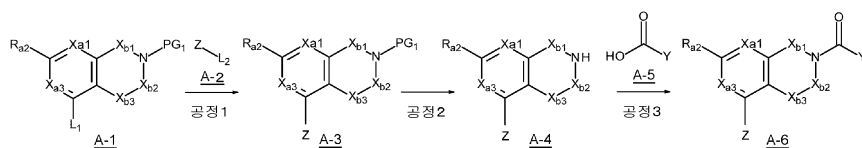
[0418] <일반 제법>

[0419] 식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그의 염 또는 그들의 용매화물의 제조법의 예를, 이하의 스킴군에 의해 설명한다. 본 발명의 화합물은 다양한 방법에 의해 합성하는 것이 가능하고, 하기의 제조법은 예시이며, 본 발명은, 명시된 화학 반응, 및 조건만으로 제한되지 않는다. 이하의 제조법의 스킴에서는, 알기 쉽게 하기 위해서 일부의 치환기가 제외되어 있지만, 이들은 스킴 개시의 제한을 의도하는 것은 아니다. 본 발명의 대표 화합물은, 적절한 중간체, 공지된 화합물, 및 시약을 이용하여 합성할 수 있다. 하기 일반적 합성법 중의 식에 있어서 R_1 , R_2 등으로 표시되는 가변기 및 n 등으로 표시되는 변수는, 본 명세서에서 정의되는 일반식으로 표시되는 화합물에 있어서 R_1 , R_2 등으로 표시되는 가변기 및 n 등으로 표시되는 변수와 동의이다. 한편, 어느 공정의 출발 물질 또는 목적물이, 그 공정의 반응 조건하에서 바라지 않는 화학적 변환을 받는 경우, 예를 들어 작용기의 보호, 및 탈보호를 행하는 것에 의해, 당해 공정의 목적물을 얻을 수 있다. 보호기의 선택, 및 보호, 및 탈보호의 방법의 선택에 관해서는, 예를 들어 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis(제5판, John Wiley & Sons 2014)를 참조할 수 있다. 작용기의 보호, 및 탈보호의 일부에 대해서는, 이하의 스킴 중에도 기재했다.

[0420] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 이하에 나타내는 제조법에 의해 합성할 수 있다.

[0421] 일반 제법 A

[0422] [화학식 13]



[0423]

[0424] 식 중, PG_1 은 아미노의 보호기를 나타내고, L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로, 탈리기를 나타내고, X_{a1} , X_{a3} , R_{a2} , X_{b1} , X_{b2} , X_{b3} , Y 및 Z 는 상기 [1]에 있어서의 정의와 동의이다.

[0425] 아미노의 보호기(PG_1)는, 폼일기, C_1 - C_6 알킬카보닐기(아세틸기, 프로피온일기, 뷰틸기, 아이소뷰틸기, 발레릴기, 아이소발레릴기, 피발로일기 등), 카바모일기, C_1 - C_6 알콕시카보닐기(메톡시카보닐기, 에톡시카보닐기, 아이소프로필옥시카보닐기, sec-뷰톡시카보닐기, t-뷰톡시카보닐기 등), 치환 실릴기(트라이메틸실릴기, 트라이에틸실릴기, 트라이아이소프로필실릴기, t-뷰틸다이메틸실릴기, t-뷰틸다이페닐실릴기 등), 아르알킬옥시카보닐기(벤질옥시카보닐기, 9-플루오렌일메틸옥시카보닐기 등), 알릴기, 아르알킬기(벤질기, 큐밀기 등) 등이 예시된다.

[0426] 일반 제법 A에 있어서의 탈리기(L_1 및 L_2)는, 할로젠 원자, 트라이플루오로메테인설폰일기, 노나플루오로뷰테인설폰일기, 아세틸옥시, 트라이플루오로아세틸옥시기, 메테인설폰일옥시기, p-톨루엔설폰일옥시기, 붕소 원자 유래의 기(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란, 9-BBN 등), 아연 유래의 기 등이 예시된다.

[0427] 공정 1

[0428] 화합물(A-3)은, 탈리기 L_1 을 갖는 화합물(A-1)과, 탈리기 L_2 를 갖는 화합물(A-2)를 팔라듐 촉매, 배위자, 및 염기의 존재하, 커플링 반응을 행하는 것에 의해, 제조할 수 있다. 탈리기 L_1 을 갖는 화합물, 및 L_2 를 갖는 화합물은, 할로젠 원자를 탈리기로서 갖는 화합물, 설폰산 유래의 탈리기를 갖는 화합물, 붕소 원자 유래의 탈리기를 갖는 화합물, 아연 유래의 기를 갖는 화합물이 예시되고, 이들은 당업자이면 주지의 방법, 예를 들어, Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition, (R.C. Larock저), 또는 March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition

(M. B. Smith, J. March저) 등에 기재된 방법으로 제조할 수 있고, 커플링 반응에 이용할 수 있다. 커플링 반응은, 스즈키 등의 방법(Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483), 또는 네기시 등의 방법(J. Org. Chem. 1977, 42, 1821-1823)을 참조하여 행할 수 있다.

[0429] 커플링 반응에 이용되는 팔라듐 촉매는, 상업적 공급업자로부터 입수 가능한 것을 사용할 수 있다. 팔라듐과 배위자가 복합체를 형성한 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 다이클로라이드 착체, 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드, 다이클로로비스(트라이사이클로헥실포스핀)팔라듐(II), [1,3-비스(2,6-다이아이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 다이클로라이드, (1,3-비스(2,6-다이아이소프로필페닐)이미다졸리덴)(3-클로로피리딜)팔라듐(II) 다이클로라이드, 혹은 [1,3-비스(2,6-다이-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 다이클로라이드, 또는, Org. Lett. 2014, 16, 4638-4641, 또는 J. Am.Chem. Soc., 2014, 136, 14027-14030 등에 기재된, Buchwald 등의 촉매, 예를 들어, SPhos Pd G3, XPhos Pd G3, CPhos Pd G3, 혹은 XantPhos Pd G3 등이 예시된다. 또한, 팔라듐과 배위자를 조합하여 이용할 수도 있다. 팔라듐은, 아세트산 팔라듐, 알릴팔라듐(II) 클로라이드(다이머), 또는 $Pd_2(dba)_3$ 으로 예시되는 상업적 공급업자로부터 입수 가능한 것, 배위자는 dppf, SPhos, 또는 Xantphos에 예시되는 상업적 공급업자로부터 입수 가능한 것을 적절히 조합하여 이용할 수 있다.

[0430] 커플링 반응에 이용되는 염기는, 3급 아민(트라이에틸아민, 4-메틸모폴린, N,N-다이아이소프로필에틸아민, DBU, DABCO 등), 탄산염, 또는 인산염 등의 무기 염기(탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘, 인산 칼륨 등), 혹은 금속 알콕사이드(나트륨 메톡사이드, 나트륨 tert-부톡사이드, 나트륨 tert-펜톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드, 칼륨 tert-펜톡사이드 등)가 예시되고, 바람직하게는 탄산 세슘 등의 무기 염기가 예시된다.

[0431] 커플링 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로펜틸 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등), 아마이드계 용매(N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, 1-메틸피롤리딘-2-온 등), 또는 아세토나이트릴이 예시되고, 바람직하게는 2-메틸테트라하이드로퓨란이나 1-메틸피롤리딘-2-온이 예시된다.

[0432] 커플링 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 통상 0℃~용매의 비점 부근의 온도의 범위, 바람직하게는 10℃~120℃의 범위가 예시된다. 반응 시간은, 통상 30분간~24시간의 범위, 바람직하게는 1시간~12시간의 범위가 예시된다. 얻어진 목적 화합물(A-3)은 일반적 기술에 의해 단리하고, 필요에 따라서, 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제해도 된다.

[0433] 공정 2

[0434] 화합물(A-4)는, 화합물(A-3)의 보호기를 탈보호하는 것에 의해 제조할 수 있다. 보호기 PG₁이 t-부톡시카보닐 등의 C₁-C₆ 알콕시카보닐기인 경우, 산을 이용하여 탈보호 반응을 행하는 것이 바람직하다. 탈보호 반응에 이용되는 산은, 무기산(염화 수소, 브로민화 수소산, 아이오딘화 수소산, 황산, 인산 등), 설폰산(메테인설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등), 카복실산(폼산, 아세트산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 시트르산, 말산, 석신산, 말론산, 글루콘산, 만델산, 벤조산, 살리실산, 플루오로아세트산, 트라이플루오로아세트산, 타르타르산, 프로피온산, 글루타르산 등)이 예시되고, 바람직하게는 염화 수소, 메테인설폰산, 트라이플루오로아세트산등이 예시된다.

[0435] 탈보호 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로펜틸 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등), 탄화수소계 용매(헥세인, 헵테인, 벤젠, 톨루엔 등), 및 아마이드계 용매(N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, 1-메틸피롤리딘-2-온 등), 에스터계 용매(아세트산 에틸, 아세트산 아이소프로필 등)가 예시되고, 바람직하게는 1,4-다이옥세인이나 아세트산 에틸이 예시된다.

[0436] 탈보호 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 통상 0℃~용매의 비점 부근의 온도의 범위, 바람직하게는 10℃~100℃의 범위가 예시된다. 탈보호 반응을 행할 때의 최적의 반응 시간은, 통상 30분간~12시간의 범위, 바람직하게는 1시간~6시간의 범위가 예시된다. 얻어진 화합물(A-4)는 일반적 기술에 의해 단리하고, 필요에 따라서, 결정화, 또는 크로마토그래피에 의해 정제해도 된다. 한편, 화합물(A-4)는, 반응에 이용한 산과의 염으로서 얻어지는 경우가 있지만, 이와 같은 염도 다음 공정에 보낼 수 있다.

[0437] 공정 3

[0438] 화합물(A-6)은, 화합물(A-5)을 산 염화물로 변환한 후, 화합물(A-4)와 염기의 존재하, 아마이드화 반응을 행하는 것에 의해, 제조할 수 있다. 화합물(A-5)를 산 염화물로 변환하는 시약은, 염화 싸이온일, 염화 옥살릴, Ghosez 시약 등이 예시된다. 아마이드화 반응에 이용되는 염기는, 3급 아민(트라이에틸아민, 4-메틸모폴린, N,N-다이아이소프로필에틸아민, DBU, DABCO 등), 다이아민(N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌다이아민 등), 구아니딘(구아니딘, 테트라메틸구아니딘 등), 피리딘(피리딘, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘 등)이 예시되고, 바람직하게는 N,N-다이아이소프로필에틸아민이나 4-메틸모폴린 등의 3급 아민이 예시된다.

[0439] 아마이드화 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로펜틸 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등), 할로젠계 용매(다이클로로메테인, 다이클로로에테인, 클로로폼 등), 아마이드계 용매(N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, 1-메틸피롤리딘-2-온 등), 에스터계 용매(아세트산 에틸, 아세트산 아이소프로필 등), 아세토나이트릴, 및 물이 예시되고, 바람직하게는 다이클로로메테인이나 아세토나이트릴이 예시된다.

[0440] 아마이드화 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 0℃~용매의 비점 부근의 온도의 범위가 예시되고, 바람직하게는 20℃~60℃의 범위가 예시된다. 탈보호 반응을 행할 때의 최적의 반응 시간은, 10분간~24시간의 범위가 예시되고, 바람직하게는 30분간~12시간의 범위가 예시된다.

[0441] 화합물(A-6)은, 산 염화물을 경유하는 방법 이외에도, 예를 들어 화합물(A-4)와 화합물(A-5)를, 염기의 존재하, 축합제를 이용하여 아마이드화 반응을 행함으로써, 제조할 수 있다. 아마이드화 반응에 이용되는 축합제는, 벤조트리아아졸-1-일옥시트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), 벤조트리아아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP(등록상표)), PyAOP, BroP, PyCloP, PyBroP(등록상표), DEPBT 등의 BOP계 축합제, 4-(4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모폴름 클로라이드 n-수화물(DMT-MM), 2-(1H-벤조트리아아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), [다이메틸아미노(트리아아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸리덴]-다이메틸아자늄 헥사플루오로인산(HATU), 에틸(하이드록시이미노)사이아노아세테이트(Oxyma), T3P 등이 예시되고, 바람직하게는, HATU 등이 예시된다.

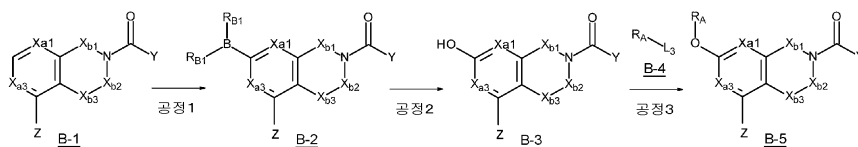
[0442] 축합제에 의한 아마이드화 반응에 이용되는 염기는, 3급 아민(트라이에틸아민, 4-메틸모폴린, N,N-다이아이소프로필에틸아민, DBU, DABCO 등), 피리딘(피리딘, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘 등)이 예시되고, 바람직하게는 N,N-다이아이소프로필에틸아민이나 4-메틸모폴린 등의 3급 아민이 예시된다.

[0443] 축합제에 의한 아마이드화 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로펜틸 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등), 할로젠계 용매(다이클로로메테인, 다이클로로에테인, 클로로폼 등), 아마이드계 용매(N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, 1-메틸피롤리딘-2-온 등), 에스터계 용매(아세트산 에틸, 아세트산 아이소프로필 등), 및 아세토나이트릴이 예시되고, 바람직하게는 다이클로로메테인이나 N,N-다이메틸폼아마이드가 예시된다.

[0444] 축합제에 의한 아마이드화 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 0℃~용매의 비점 부근의 온도의 범위, 바람직하게는 20℃~60℃의 범위가 예시된다. 축합제에 의한 아마이드화 반응을 행할 때의 최적의 반응 시간은, 1분간~24시간의 범위가 예시되고, 바람직하게는 30분간~12시간의 범위가 예시된다. 얻어진 화합물(A-6)은 일반적인 기술에 의해 단리하고, 필요에 따라서, 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제해도 된다.

[0445] 일반 제법 B

[0446] [화합식 14]



[0447]

[0448] 식 중, L₃은 탈리기를 나타내고, R_A는 C₁-C₆ 알킬을 나타내고, R_{B1}은 피나콜레이트기, 네오펜테인다이올레이트기, 카테콜레이트기, 또는 바이사이클로[3.3.1]노난-9-일기를 나타내고, X_{a1}, X_{a3}, X_{b1}, X_{b2}, X_{b3}, Y 및 Z는 상기 [1]에 있어서의 정의와 동의이다. 일반 제법 B에 있어서의 탈리기 L₃은, 할로젠 원자, 아세틸옥시기, 트라이플루

오로아세틸옥시기, 메테인설폰일옥시기, 파라톨루엔설폰일옥시기, 트라이플루오로메테인설폰일기, 노나플루오로뷰테인설폰일기 등이 예시된다.

[0449] 공정 1

[0450] 화합물(B-2)는, 이리듐 촉매와 배위자의 존재하, 화합물(B-1)과 여러 가지 다이보레인 시약을 이용한 붕소화 반응을 행하는 것에 의해, 제조할 수 있다. 붕소화 반응은, 예를 들어 Angew. Chem. Int. Ed., 2021, 60, 2796-2821 등을 참조하여 행할 수 있다. 붕소화 반응에 이용되는 이리듐 촉매와 배위자는, 비스(1,5-사이클로옥타다이엔) 다이- μ -메톡시다이이리듐(I)이나 4,4'-다이-tert-부틸-2,2'-바이피리딘 등이 바람직하게 예시된다.

[0451] 붕소화 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로펜틸 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등)나 탄화수소계 용매(헥세인, 헵테인, 벤젠, 톨루엔 등)가 예시되고, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란, 또는 헥세인이 예시된다.

[0452] 붕소화 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 통상 0℃~용매의 비점 부근의 온도의 범위가 예시되고, 바람직하게는 10℃~120℃의 범위가 예시된다. 반응 시간은, 통상 30분간~48시간의 범위가 예시되고, 바람직하게는 1시간~24시간의 범위가 예시된다. 얻어진 화합물(B-2)는 일반적 기술에 의해 단리하고, 필요에 따라서, 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제해도 된다.

[0453] 공정 2

[0454] 화합물(B-3)은, 화합물(B-2)를 과산화 수소로 예시되는 산화제를 이용한 산화 반응에 보내는 것에 의해 제조할 수 있다.

[0455] 산화 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로펜틸 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등), 알코올계 용매(메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 부탄올 등)가 예시되고, 바람직하게는 메탄올이 예시된다.

[0456] 산화 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 통상 0℃~용매의 비점 부근의 온도의 범위가 예시되고, 바람직하게는 10℃~60℃의 범위가 예시된다. 반응 시간은, 통상 30분간~24시간의 범위가 예시되고, 바람직하게는 1시간~12시간의 범위가 예시된다. 얻어진 화합물(B-3)은 일반적 기술에 의해 단리하고, 필요에 따라서, 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제해도 된다.

[0457] 공정 3

[0458] 화합물(B-5)는, 화합물(B-3)과 탈리기 L_3 을 갖는 화합물(B-4)를 염기 존재하, 에터화 반응을 행하는 것에 의해, 제조할 수 있다. 에터화 반응은, 윌리엄슨의 방법(Liebigs Ann. Chem. 1851, 77, 37-49)을 참조하여 행할 수 있다.

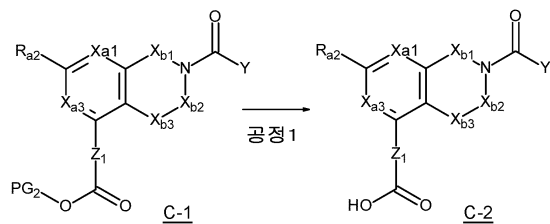
[0459] 에터화 반응에 이용되는 염기는, 3급 아민(트라이에틸아민, 4-메틸모폴린, N,N-다이아이소프로필에틸아민, DBU, DABCO 등), 무기 염기(탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘) 등이 예시되고, 바람직하게는 탄산 칼륨 등의 무기 염기가 예시된다.

[0460] 에터화 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로펜틸 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등), 아마이드계 용매(N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, 1-메틸피롤리딘-2-온 등), 에스터계 용매(아세트산 에틸, 아세트산 아이소프로필 등), 및 아세토나이트릴을 들 수 있고, 바람직하게는 1-메틸피롤리딘-2-온 등의 아마이드계 용매가 예시된다.

[0461] 에터화 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 통상 0℃~용매의 비점 부근의 온도의 범위, 바람직하게는 10℃~60℃의 범위가 예시된다. 에터화 반응을 행할 때의 최적의 반응 시간은, 통상 30분간~24시간의 범위, 바람직하게는 1시간~12시간의 범위가 예시된다. 얻어진 화합물(B-5)는 일반적 기술에 의해 단리하고, 필요에 따라서, 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제해도 된다.

[0462] 일반 제법 C

[0463] [화학식 15]



[0464]

[0465] 식 중, PG₂는 카복실기의 보호기를 나타내고, Z₁은 임의의 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴, 헤테로아릴 및 알킬렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 나타내고, X_{a1}, X_{a3}, R_{a2}, X_{b1}, X_{b2}, X_{b3} 및 Y는 상기 [1]에 있어서의 정의와 동의이다. 카복실기의 보호기는, C₁₋₆ 알킬 에스터(메틸 에스터, 에틸 에스터, 프로필 에스터, 부틸 에스터 등), 벤질 에스터, 아릴 에스터 등이 예시된다. 이와 같이 예시된 보호기 이외에도, 보호기의 선택, 및 보호, 및 탈보호의 방법이 선택 가능하고, 예를 들어 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis(제5판, John Wiley & Sons 2014)를 참조할 수 있다.

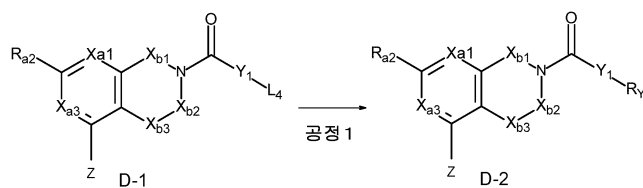
[0466] 공정 1

[0467] 화합물(C-2)는, 화합물(C-1)을 탈보호 반응에 보내는 것에 의해, 제조할 수 있다. 보호기 PG₂가 메틸 에스터 등의 알킬 에스터인 경우, 염기를 이용하여 탈보호하는 것이 바람직하다. 탈보호 반응에 이용되는 염기는, 무기 염기(수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 바륨, 칼륨 트라이메틸실록사이드 등), 또는 금속 알콕사이드(나트륨 메톡사이드, 나트륨 tert-부톡사이드, 나트륨 tert-펜톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드, 칼륨 tert-펜톡사이드 등)가 예시되고, 바람직하게는 수산화 칼륨 등의 무기 염기가 예시된다. 탈보호 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로펜틸 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등), 알코올계 용매(메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 부탄올 등), 아마이드계 용매(N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, 1-메틸피롤리딘-2-온 등), 물이 예시되고, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 또는 물 등, 혹은 그들이 임의의 비율로 혼합된 용매가 예시된다.

[0468] 탈보호 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 통상 0℃~용매의 비점 부근의 온도의 범위, 바람직하게는 20℃~120℃의 범위가 예시된다. 탈보호 반응을 행할 때의 최적의 반응 시간은, 통상 30분간~24시간의 범위, 바람직하게는 1시간~6시간의 범위가 예시된다. 얻어진 화합물(C-2)는 일반적 기술에 의해 단리하고, 필요에 따라서, 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제해도 된다.

[0469] 일반 제법 D

[0470] [화학식 16]



[0471]

[0472] 식 중, L₄는 탈리기를 나타내고, Y₁은 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴, 헤테로아릴 및 알킬렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 나타내고, X_{a1}, X_{a3}, R_{a2}, X_{b1}, X_{b2}, X_{b3} 및 Z는 상기 [1]에 있어서의 정의와 동의이다. 일반 제법 D에 있어서의 탈리기 L₄는, 할로젠 원자, 트라이플루오로메테인설폰일기, 노나플루오로부테인설폰일기 등이 예시된다.

[0473] 공정 1

[0474] 화합물(D-2)는, 탈리기 L₄를 갖는 화합물(D-1)과 여러 가지 구핵제를 팔라듐 촉매, 배위자 및 염기의 존재하, 커플링 반응을 행하는 것에 의해, 제조할 수 있다. 탈리기 L₄를 갖는 화합물(D-1)은, 할로젠 원자를 탈리기로서 갖는 화합물, 설폰산 유래의 탈리기를 갖는 화합물이 예시되고, 이들은 당업자이면 주지의 방법, 예를 들어,

Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition, (R.C. Larock저), 또는 March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition (M. B. Smith, J. March저) 등에 기재된 방법으로 제조할 수 있으며, 커플링 반응에 이용할 수 있다. 커플링 반응에 이용되는 구핵제는, 아민 화합물, 알코올 화합물, 붕소 원자 유래의 기를 갖는 화합물이 예시되고, 각각 C-N 결합, C-O 결합, C-C 결합을 형성시키는 것에 의해, 목적물을 제조할 수 있다. 이들 커플링 반응은, Buchwald 등의 방법(Org. Synth., 2002, 78, 23), 스즈키 등의 방법(Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483), 및 Buchwald 등의 방법(J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 12202-12206))을 참조하여 행할 수 있다.

[0475] 커플링 반응에 이용되는 팔라듐 촉매와 배위자는, 알릴 팔라듐(II) 클로라이드(다이머), 아세트산 팔라듐, 또는 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 로 예시되는 상업적 공급업자로부터 입수 가능한 팔라듐 촉매와, rac-BINAP, dppf, SPhos, 또는 Xantphos로 예시되는 상업적 공급업자로부터 입수 가능한 배위자를 조합하여 이용하거나, 혹은 SPhos Pd G3, rac-BINAP Pd G4 등의 팔라듐과 배위자의 복합체가 바람직하게 이용된다. 커플링 반응에 이용되는 염기는, 3급 아민(트라이에틸아민, 4-메틸모폴린, N,N-다이아이소프로필에틸아민, DBU, DABCO 등), 탄산염, 또는 인산염 등의 무기 염기(탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘, 인산 칼륨 등), 혹은 금속 알콕사이드(나트륨 메톡사이드, 나트륨 tert-부톡사이드, 나트륨 tert-펜톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드, 칼륨 tert-펜톡사이드 등)가 예시되고, 바람직하게는 탄산 세슘 등의 무기 염기가 예시된다.

[0476] 커플링 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로펜틸 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등), 아마이드계 용매(N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, 1-메틸피롤리딘-2-온 등), 아세토 나이트릴이 예시되고, 바람직하게는 메틸테트라하이드로퓨란이나 1-메틸피롤리딘-2-온이 예시된다.

[0477] 커플링 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 통상 0°C ~용매의 비점 부근의 온도의 범위, 바람직하게는 10°C ~ 120°C 의 범위가 예시된다. 커플링 반응을 행할 때의 최적의 반응 시간은, 통상 30분간~24시간의 범위, 바람직하게는 1시간~12시간의 범위가 예시된다. 얻어진 화합물(D-2)는 일반적 기술에 의해 단리하고, 필요에 따라서, 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제해도 된다.

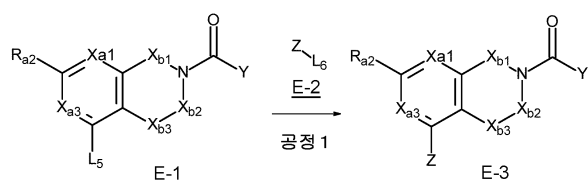
[0478] 또한, 화합물(D-1)의 탈리기 L_4 가 불소 원자인 경우, 화합물(D-1)과 여러 가지 구핵제를 염기의 존재하, SNAr 반응을 행하는 것에 의해, 화합물(D-2)를 제조할 수 있다. SNAr 반응에 이용되는 염기는, 3급 아민(트라이에틸아민, 4-메틸모폴린, N,N-다이아이소프로필에틸아민, DBU, DABCO 등), 무기 염기(수소화 나트륨, 수소화 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘 등), 금속 알콕사이드(나트륨 메톡사이드, 나트륨 tert-부톡사이드, 나트륨 tert-펜톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드, 칼륨 tert-펜톡사이드 등)가 예시되고, 바람직하게는 DBU, 수소화 나트륨, 탄산 칼륨, 또는 칼륨 tert-부톡사이드 등이 예시된다.

[0479] SNAr 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로펜틸 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등), 탄화수소계 용매(벤젠, 톨루엔 등), 아마이드계 용매(N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, 1-메틸피롤리딘-2-온 등)가 예시되고, 바람직하게는 톨루엔 등의 탄화수소계 용매, 또는 1-메틸피롤리딘-2-온 등의 아마이드계 용매가 예시된다.

[0480] SNAr 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 통상 0°C ~용매의 비점 부근의 온도의 범위, 바람직하게는 20°C ~ 120°C 의 범위가 예시된다. SNAr 반응을 행할 때의 최적의 반응 시간은, 통상 30분간~24시간의 범위, 바람직하게는 1시간~12시간의 범위가 예시된다. 얻어진 화합물(D-2)는 일반적 기술에 의해 단리하고, 필요에 따라서, 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제해도 된다.

[0481] 일반 제법 E

[0482] [화학식 17]



[0483]

[0484] 식 중, L_5 및 L_6 은 각각 독립적으로 탈리기를 나타내고, X_{a1} , X_{a3} , R_{a2} , X_{b1} , X_{b2} , X_{b3} , Y 및 Z는 상기 [1]에 있어

서의 정의와 동의이다. 일반 제법 E에 있어서의 탈리기 L₅ 및 L₆은, 할로젠 원자, 트라이플루오로메테인설폰일기, 노나플루오로뷰테인설폰일기, 아세틸옥시기, 트라이플루오로아세틸옥시기, 메테인설폰일옥시기, 파라톨루엔설폰일옥시기, 붕소 원자 유래의 기(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란이나 9-BBN 등), 아연 유래의 기 등이 예시된다.

[0485] 공정 1

[0486] 화합물(E-3)은, 탈리기 L₅를 갖는 화합물(E-1)과, 탈리기 L₆을 갖는 화합물(E-2)를 팔라듐 촉매, 배위자, 및 염기의 존재하, 커플링 반응을 행하는 것에 의해, 제조할 수 있다. 화합물(E-1)의 탈리기 L₅가 할로젠 원자인 경우, L₅를 다른 탈리기, 예를 들어 붕소 원자 유래의 기, 또는 아연 유래의 기로 변환한 후에 커플링 반응을 행할 수도 있다. 이들 탈리기를 갖는 화합물은, 당업자이면 주지의 방법, 예를 들어, Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition, (R.C. Larock저), 또는 March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition (M. B. Smith, J. March저) 등에 기재된 방법으로 제조할 수 있으며, 커플링 반응에 이용할 수 있다. 커플링 반응은, 스즈키 등의 방법 (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483), 또는 네기시 등의 방법 (J. Org. Chem. 1977, 42, 1821-1823)을 참조하여 행할 수 있다.

[0487] 커플링 반응에 이용되는 팔라듐 촉매는, 상업적 공급업자로부터 입수 가능한 것을 사용할 수 있다. 팔라듐과 배위자가 복합체를 형성한 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 다이클로라이드 착체, 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드, 다이클로로비스(트라이사이클로헥실포스핀)팔라듐(II), [1,3-비스(2,6-다이아이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 다이클로라이드, (1,3-비스(2,6-다이아이소프로필페닐)이미다졸리덴)(3-클로로피리딜)팔라듐(II) 다이클로라이드, 혹은 [1,3-비스(2,6-다이-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 다이클로라이드, 또는, Org. Lett. 2014, 16, 4638-4641, 또는 J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 14027-14030 등에 기재된, Buchwald 등의 촉매, 예를 들어, SPhos Pd G3, XPhos Pd G3, CPhos Pd G3, 혹은 XantPhos Pd G3 등이 예시된다. 또한, 팔라듐과 배위자를 조합하여 이용할 수도 있다. 팔라듐은, 아세트산 팔라듐, 알릴팔라듐(II) 클로라이드(다이머), 또는 Pd₂(dba)₃으로 예시되는 상업적 공급업자로부터 입수 가능한 것, 배위자는 dppf, SPhos, 또는 Xantphos에 예시되는 상업적 공급업자로부터 입수 가능한 것을 적절히 조합하여 이용할 수 있다.

[0488] 커플링 반응에 이용되는 염기는, 3급 아민(트라이에틸아민, 4-메틸모폴린, N,N-다이아이소프로필에틸아민, DBU, DABCO 등), 탄산염, 또는 인산염 등의 무기 염기(탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘, 인산 칼륨 등), 혹은 금속 알콕사이드(나트륨 메톡사이드, 나트륨 tert-부톡사이드, 나트륨 tert-펜톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드, 칼륨 tert-펜톡사이드 등)가 예시되고, 바람직하게는 탄산 세슘 등의 무기 염기가 예시된다.

[0489] 커플링 반응에 이용되는 용매는, 에터계 용매(테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터, t-부틸 메틸 에터, 다이아이소프로필 에터, 사이클로헥실 메틸 에터, 1,2-다이메톡시에테인, 1,4-다이옥세인 등), 아미드계 용매(N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, 1-메틸피롤리딘-2-온 등), 또는 아세토나이트릴이 예시되고, 바람직하게는 2-메틸테트라하이드로퓨란이나 1-메틸피롤리딘-2-온이 예시된다.

[0490] 커플링 반응을 행할 때의 최적의 반응 온도는, 통상 0℃~용매의 비점 부근의 온도의 범위, 바람직하게는 10℃~120℃의 범위가 예시된다. 반응 시간은, 통상 30분간~24시간의 범위, 바람직하게는 1시간~12시간의 범위가 예시된다. 얻어진 목적 화합물(E-3)은 일반적 기술에 의해 단리하고, 필요에 따라서, 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 정제해도 된다.

[0491] <의약 조성물>

[0492] 본 발명은, 본 발명의 식(1)로 표시되는 화합물을 함유하는 의약 조성물을 제공한다.

[0493] 본 발명의 의약 조성물은, 본 발명의 식(1)로 표시되는 화합물, 식(1)로 표시되는 화합물의 염, 또는 이들의 용매화물에 더하여 의약적으로 허용할 수 있는 담체를 도입하여, 공지된 방법으로 제제화하는 것이 가능하다. 제제화에는 통상 이용되는 부형제, 결합제, 활택제, 착색제, 교미교취제나, 필요에 따라 안정화제, 유화제, 흡수 촉진제, 계면활성제, pH 조정제, 방부제, 항산화제 등을 사용할 수 있고, 일반적으로 의약품 제제의 원료로서 이용되는 성분을 배합하여 통상적 방법에 의해 제제화된다.

- [0494] 제제화는, 공지된 방법에 의해 의약품에 이용되는 유효 성분을 사용 방법이나 사용 목적에 맞춘 최적의 형상 또는 성상, 즉 제형으로 가공할 수 있다. 통상 이용되는 제형으로서, 주사제, 현탁제, 유제, 점안제 등과 같이 액체상의 의약 제제(액제)나, 정제, 산제, 세립제, 과립제, 피복정제, 캡슐제, 드라이 시립제, 트로키제, 좌제와 같이 고체상의 의약 제제(고형 제제) 등이 예시되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0495] 예를 들어, 액제를 제조하려면, 본 발명의 식(1)로 표시되는 화합물, 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물에, 약리학상 허용되는 담체 혹은 매체, 구체적으로는, 멸균수나 생리 식염수, 식물유, 유화제, 현탁제, 계면활성제, 안정제, 향미제, 부형제, 비히클, 방부제, 결합제 등의, 의약 제제 분야에서 통상 이용되는 약학적으로 허용되는 첨가제를 적절히 조합하여 가한 후, 일반적으로 인정된 제약 실시예에 요구되는 단위 용량 형태로 혼화하는 것에 의해 제제화한다. 또한, 액제용으로 조제된 고체상의 제제를, 투여 전에 적당한 용매, 예를 들어 멸균수나 생리 식염수를 가하여 요시(要時) 용해시킨 후에, 투여에 제공할 수도 있다.
- [0496] 이와 같은 액제는, 예를 들어, 물 혹은 그 이외의 약학적으로 허용할 수 있는 액과의 무균성 용액, 또는 현탁액제의 주사제의 형태로 비경구적으로도 사용할 수 있다. 예를 들어, 약리학상 허용되는 담체 혹은 매체, 구체적으로는, 멸균수나 생리 식염수, 식물유, 유화제, 현탁제, 계면활성제, 안정제, 향미제, 부형제, 비히클, 방부제, 결합제 등과 적절히 조합하여, 일반적으로 인정된 제약 실시예에 요구되는 단위 용량 형태로 혼화하는 것에 의해 제제화할 수 있다. 구체적으로는, 경질 무수 규산, 유당, 결정 셀룰로스, 만니톨, 전분, 카멜로스 칼슘, 카멜로스 나트륨, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리바이닐아세탈다이에틸아미노아세테이트, 폴리바이닐피롤리돈, 젤라틴, 중쇄 지방산 트라이글리세라이드, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60, 백당, 카복시메틸셀룰로스, 옥수수 전분, 무기염류 등을 담체로서 들 수 있다. 이들 제제에 있어서의 유효 성분량은 지시된 범위의 적당한 용량이 얻어지도록 하는 것이다.
- [0497] 주사를 위한 무균 조성물은 주사용 증류수와 같은 비히클을 이용하여 통상의 제제 실시예에 따라 처방할 수 있다.
- [0498] 주사용의 수용액으로서, 예를 들어 생리 식염수나 그 외의 보조약을 포함하는 등장액, 예를 들어 D-소르비톨, D-만노스, D-만니톨, 염화 나트륨을 들 수 있고, 적당한 용해 보조제, 예를 들어 알코올, 구체적으로는 에탄올, 폴리알코올, 예를 들어 프로필렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80(등록상표), HCO-50과 병용해도 된다.
- [0499] 유성액으로서, 참기름, 대두유를 들 수 있고, 용해 보조제로서 벤조산 벤질, 벤질 알코올과 병용해도 된다. 또한, 완충제, 예를 들어 인산염 완충액, 아세트산 나트륨 완충액, 무통화제, 예를 들어, 염산 프로카인, 안정제, 예를 들어 벤질 알코올, 페놀, 산화 방지제와 배합해도 된다. 조제된 주사액은 통상, 적당한 앰플에 충전시킨다.
- [0500] 예를 들어, 고형 제제를 제조하려면, 본 발명의 식(1)로 표시되는 화합물, 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물에, 부형제, 추가로 필요에 따라서 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미교취제 등의 의약 제제 분야에서 통상 이용되는 약학적으로 허용되는 첨가제를 적절히 조합하여 가한 후, 통상적 방법에 의해 정제, 산제, 세립제, 과립제, 피복정제, 캡슐제, 드라이 시립제, 트로키제, 좌제 등으로 한다.
- [0501] 이와 같은 고형 제제에 이용되는 약학적으로 허용되는 첨가제는, 예를 들어, 대두유, 우지, 합성 글리세라이드 등의 동식물유; 유동 파라핀, 스쿠알렌, 고형 파라핀 등의 탄화수소; 미리스트산 옥틸도데실, 미리스트산 아이소프로필 등의 에스테르유; 세토스테아릴 알코올, 베헨일 알코올 등의 고급 알코올; 실리콘 수지; 실리콘유; 폴리옥시에틸렌 지방산 에스터, 소르비탄 지방산 에스터, 글리세린 지방산 에스터, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 코폴리머 등의 계면활성제; 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리아크릴산, 카복시바이닐 폴리머, 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리바이닐 피롤리돈, 메틸셀룰로스 등의 수용성 고분자; 에탄올, 아이소프로판올 등의 저급 알코올; 글리세린, 프로필렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 소르비톨 등의 다가 알코올; 유당, 유당 수화물, 과당, 자당 등의 당; 무수 규산, 규산 알루미늄 마그네슘, 규산 알루미늄 등의 무기 분체, 정제수 등을 들 수 있다.
- [0502] 부형제로서는, 예를 들어 당류(예를 들어 유당, 유당 수화물, 과당, 자당 등), 당 알코올(예를 들어, 만니톨 등), 전분(옥수수 전분, 감자 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 부분 알파화 전분, 알파화 전분 등), 셀룰로스(예를 들어, 결정 셀룰로스), 무기염(예를 들어, 규산 칼슘, 무수 인산수소 칼슘, 침강 탄산 칼슘 등) 등을 들 수 있다.
- [0503] 결합제로서는, 예를 들어 폴리바이닐 알코올, 폴리바이닐 에터, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 아라비아 고무, 트라칸트, 젤라틴, 셀락, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리바이닐 피롤리돈, 폴리프로필렌 글라이콜·폴리옥시에틸렌·블록 폴리머 등을 들 수 있다.

- [0504] 붕괴제로서는, 예를 들어 크로스카멜로스 나트륨, 카멜로스 나트륨, 하이드록시프로필셀룰로스, 카멜로스, 카멜로스 칼슘, 메틸셀룰로스, 결정 셀룰로스, 라우릴 황산 나트륨, 포비돈, 또는 폴리소르베이트 등을 들 수 있다.
- [0505] 활택제로서는, 예를 들어 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 툴크, 자당 지방산 에스터 및 푸마르산 스테아릴 나트륨, 경화유 등을 들 수 있다.
- [0506] 착색제로서는 의약품에 첨가하는 것이 허가되고 있는 것이, 교미교취제로서는, 코코아말, 박하뇌, 방향산, 박하유, 용뇌, 계피말 등이 이용된다.
- [0507] 이들 정제·과립제에는 당의, 그 외 필요에 따라 적절히 코팅하는 것은 물론 지장이 없다. 또한, 시럽제나 주사용 제제 등의 액제를 제조할 때에는, 본 발명에 따른 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염에 pH 조정제, 용해제, 등장화제 등과, 필요에 따라서 용해 보조제, 안정화제 등을 가하고, 통상적 방법에 의해 제제화한다.
- [0508] 투여는 바람직하게는 비경구 투여이지만, 투여 방법은 비경구 투여에 구애받지 않는다. 비경구 투여로서는, 구체적으로는, 주사제형, 경비 투여제형, 경피 투여제형, 경피 투여형 등을 들 수 있다. 주사제형의 예로서는, 예를 들어, 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하 주사 등에 의해 전신 또는 국부적으로 투여할 수 있다.
- [0509] 또한, 환자의 연령, 증상에 따라 적절히 투여 방법을 선택할 수 있다. 본 발명의 방법으로 제조된 본 발명의 식(1)로 표시되는 화합물, 혹은 그의 염, 또는 그들의 용매화물을 함유하는 의약 조성물의 투여량으로서, 예를 들어, 1회에 대해 체중 1kg당 0.0001mg 내지 1000mg의 범위에서 선택하는 것이 가능하다. 혹은, 예를 들어, 환자당 0.001 내지 100000mg/body의 범위에서 투여량을 선택할 수 있지만, 이들 수치로 반드시 제한되는 것은 아니다. 투여량, 투여 방법은, 환자의 체중이나 연령, 증상 등에 따라 변동하지만, 당업자이면 적절히 선택하는 것이 가능하다.
- [0510] 어느 태양에 있어서, 본 발명의 화합물은, Nrf2 활성화를 하기 위해서, 또는 Keap1 저해와 Nrf2 활성화를 하기 위해서 이용할 수 있다.
- [0511] 어느 태양에 있어서, 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어 Nature Reviews DrugDiscovery, 2019, 18, p295-317에 기재되어 있는 대상에 있어서의 질병, 보다 구체적으로는, 대상에 있어서의 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 프리드라이히 운동 실조증, 근위축성 측삭경화증 등의 신경 변성 질환, 돌발성 폐섬유증, 급성 호흡 궁박 증후군, 만성 폐색성 폐 질환, 폐동맥성 폐고혈압증, 천식 등의 폐 질환, 만성 신장병, 급성 신장 장애 등의 신장 질환, 포도막염, 녹내장, 가령황반변성증 등의 안과 질환, 비알코올성 지방간염 등의 간장 질환, 다발성 경화증, 관절 류머티즘, 췌양성 대장염 등의 면역·염증성 질환, 두경부암(인두암, 후두암, 설암 등), 식도암, 위암, 대장암(맹장암, 결장암, 직장암 등), 폐암(소세포암, 비소세포암 등), 갑상선암, 유방암, 담낭암, 췌암, 간장암, 전립선암, 난소암, 자궁암(자궁내막암, 자궁경암 등), 정소암, 신장 세포암, 방광암, 신우·수뇨관암, 악성 흑색종, 피부암 등의 고형암, 백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병 등), 악성 림프종(호지킨병, 비호지킨 림프종 등), 다발성 골수종, 골수 이형성 증후군 등의 혈액 및 림프의 암으로 예시되는 세포 증식성 질환 등을 치료 또는 예방하기 위해서 이용할 수 있다.
- [0512] 본 명세서에 있어서 「대상」에는 포유동물이 포함되고, 포유동물로서 바람직하게는 인간이다.
- [0513] **실시예**
- [0514] 본 발명의 내용을 이하의 실시예 및 참고예로 추가로 설명한다. 모든 출발 물질 및 시약은 상업적 공급업자로부터 입수, 혹은 공지된 방법을 이용하여 합성했다. 실온(rt)이란, 5~35℃를 가리킨다. 화합물의 HPLC 정제는 AutoPurification HPLC/MS System(Waters제), Trilution(gilson제)을 이용하여 행했다. 1H-NMR 스펙트럼은 내부 표준 물질로서 Me4Si를 사용하고 또는 사용하지 않고, MR400 OneNMR probe(400MHz, Agilent technology), AVANCE III HD 400 SMART-BBFO probe(400MHz, Bruker), ECP400(400MHz, JEOL), AVANCE III HD 400 SMART-BBFO probe(400MHz, Bruker), MR400 OneNMR probe(400MHz, Agilent technology), 또는 AVANCE NEO 400 iProbe(400MHz, Bruker)를 이용하여 측정했다(s=싱글렛, brs=브로드 싱글렛, d=더블렛, t=트리플렛, q=쿼텟, dd=더블 더블렛, ddd=더블 더블 더블렛, dt=더블 트리플렛, td=트리플 더블렛, m=멀티플렛). NMR 데이터는 ppm(parts per million, δ)으로 나타냈다. 질량 스펙트럼 데이터는, 시마즈 제작소사제 초고속 액체 크로마토그래피(Nexera UC 또는 Nexera) 부가 싱글 사중극 질량 분석계(LCMS-2020) 또는 Waters사제 Acquity 초고속 액체 크로마토그래피(UPLC 또는 UPLCI-Class) 부가 싱글 사중극 질량 분석계(SQD 또는 SQD2)를 이용하여 얻었다. 유지 시간에 대해 두 번 기재가 있는 것은, 각각이 회전 이성체의 유지 시간을 나타내고 있다. 마이크로파는, InitiatorTM(Biotage제)를 이용하여 조사했다.

- [0515] 분석 조건 A
- [0516] 장치: Nexera/2020
- [0517] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0518] 칼럼 온도: 35℃
- [0519] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)
- [0520] 유속: 1mL/min
- [0521] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0522] 분석 조건 B
- [0523] 장치: Nexera UC/2020
- [0524] 사용 칼럼: XSelect CSH C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.5 μm
- [0525] 칼럼 온도: 35℃
- [0526] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.75 min) → 100/0 (1.25 min)
- [0527] 유속: 1mL/min
- [0528] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0529] 분석 조건 C
- [0530] 장치: Nexera 2020
- [0531] 사용 칼럼: Meteoric Core C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0532] 칼럼 온도: 35℃
- [0533] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)
- [0534] 유속: 1mL/min
- [0535] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0536] 분석 조건 D
- [0537] 장치: Acquity SQD/SQD2
- [0538] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0539] 칼럼 온도: 35℃
- [0540] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (0.4 min)
- [0541] 유속: 1mL/min
- [0542] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0543] 분석 조건 E
- [0544] 장치: Acquity SQD/SQD2
- [0545] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0546] 칼럼 온도: 35℃

- [0547] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 40/60 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (0.4 min)
- [0548] 유속: 1mL/min
- [0549] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0550] 분석 조건 F
- [0551] 장치: Acquity SQD/SQD2
- [0552] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 5 μm
- [0553] 칼럼 온도: 35℃
- [0554] 이동상 및 그래디언트: A) MeOH, B) 10mM AA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (0.4 min)
- [0555] 유속: 0.9mL/min
- [0556] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0557] 분석 조건 G
- [0558] 장치: Nexera/2020
- [0559] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0560] 칼럼 온도: 35℃
- [0561] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)
- [0562] 유속: 1mL/min
- [0563] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0564] 분석 조건 H
- [0565] 장치: Nexera/2020
- [0566] 사용 칼럼: Meteoric Core C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0567] 칼럼 온도: 35℃
- [0568] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)
- [0569] 유속: 1mL/min
- [0570] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0571] 분석 조건 I
- [0572] 장치: Nexera/2020
- [0573] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0574] 칼럼 온도: 35℃
- [0575] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 50/50 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (1.0 min)
- [0576] 유속: 1mL/min
- [0577] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0578] 분석 조건 J

- [0579] 장치: Nexera/2020
- [0580] 사용 칼럼: Meteoric Core C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0581] 칼럼 온도: 35℃
- [0582] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 50/50 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (1.0 min)
- [0583] 유속: 1mL/min
- [0584] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0585] 분석 조건 K
- [0586] 장치: Acquity SQD
- [0587] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0588] 칼럼 온도: 35℃
- [0589] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (0.4 min)
- [0590] 유속: 1mL/min
- [0591] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0592] 분석 조건 L
- [0593] 장치: Nexera/2020
- [0594] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0595] 칼럼 온도: 35℃
- [0596] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.7 min)
- [0597] 유속: 1mL/min
- [0598] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0599] 분석 조건 M
- [0600] 장치: Nexera/2020
- [0601] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 5 μm
- [0602] 칼럼 온도: 35℃
- [0603] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (4.5 min) → 100/0 (0.5 min)
- [0604] 유속: 1mL/min
- [0605] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0606] 분석 조건 N
- [0607] 장치: Nexera/2020
- [0608] 사용 칼럼: Speed Core C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0609] 칼럼 온도: 35℃
- [0610] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)

min)

- [0611] 유속: 1mL/min
- [0612] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0613] 분석 조건 O
- [0614] 장치: Acquity SQD
- [0615] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0616] 칼럼 온도: 35℃
- [0617] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% FA, CH₃CN, B) 0.05% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (0.4 min)
- [0618] 유속: 1mL/min
- [0619] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0620] 분석 조건 P
- [0621] 장치: Nexera/2020
- [0622] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0623] 칼럼 온도: 35℃
- [0624] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 50/50 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (1.0 min)
- [0625] 유속: 1mL/min
- [0626] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0627] 분석 조건 Q
- [0628] 장치: Nexera/2020
- [0629] 사용 칼럼: Kinetex 1.7u C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 1.7 μm
- [0630] 칼럼 온도: 35℃
- [0631] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 0/100 (1.5 min) → 0/100 (0.5 min)
- [0632] 유속: 1mL/min
- [0633] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0634] 분석 조건 R
- [0635] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0636] 사용 칼럼: Shim-pack XR-ODS 3.0mm.D × 50mm.L, 2.2 μm
- [0637] 칼럼 온도: 40℃
- [0638] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 95/5 (2.0 min) → 95/5 (0.7 min)
- [0639] 유속: 1.2mL/min
- [0640] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0641] 분석 조건 S

- [0642] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0643] 사용 칼럼: Shim-pack XR-ODS 2.1mm.D × 50mm.L, 2.6 μm
- [0644] 칼럼 온도: 40℃
- [0645] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 95/5 (2.0 min) → 95/5 (0.7 min)
- [0646] 유속: 1mL/min
- [0647] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0648] 분석 조건 T
- [0649] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0650] 사용 칼럼: Halo C18 2.1mm.D × 30mm.L, 2.0 μm
- [0651] 칼럼 온도: 40℃
- [0652] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (0.7 min) → 100/0 (0.25 min)
- [0653] 유속: 0.8mL/min
- [0654] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0655] 분석 조건 U
- [0656] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0657] 사용 칼럼: InertCore C18 2.1mm.D × 50mm.L, 2.6 μm
- [0658] 칼럼 온도: 40℃
- [0659] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (L min) → 100/0 (0.5 min)
- [0660] 유속: 1mL/min
- [0661] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0662] 분석 조건 V
- [0663] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0664] 사용 칼럼: Shim-pack XR-ODS 3.0mm.D × 50mm.L, 2.2 μm
- [0665] 칼럼 온도: 40℃
- [0666] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.1 min) → 100/0 (0.6 min)
- [0667] 유속: 1.2mL/min
- [0668] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0669] 분석 조건 W
- [0670] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0671] 사용 칼럼: XSelect HSS T3 3.0mm.D × 50mm.L, 2.5 μm
- [0672] 칼럼 온도: 40℃
- [0673] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 95/5 (1.1 min) → 95/5 (0.6

min)

- [0674] 유속: 1.2mL/min
- [0675] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0676] 분석 조건 X
- [0677] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0678] 사용 칼럼: Shim-pack XR-ODS 3.0mm.D × 50mm.L, 2.2 μm
- [0679] 칼럼 온도: 40℃
- [0680] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 95/5 (1.1 min) → 95/5 (0.6 min)
- [0681] 유속: 1.2mL/min
- [0682] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0683] 분석 조건 Y
- [0684] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0685] 사용 칼럼: CORTECS C18 2.1mm.D × 50mm.L, 2.7 μm
- [0686] 칼럼 온도: 40℃
- [0687] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.2 min) → 100/0 (0.5 min)
- [0688] 유속: 1mL/min
- [0689] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0690] 분석 조건 Z
- [0691] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0692] 사용 칼럼: Kinetex EVO C18 2.1mm.D × 50mm.L, 2.6 μm
- [0693] 칼럼 온도: 40℃
- [0694] 이동상 및 그래디언트: A) CH₃CN, B) 6.5mM NH₄HCO₃, H₂O, A/B = 10/90 → 95/5 (1.1 min) → 95/5 (0.5 min)
- [0695] 유속: 1mL/min
- [0696] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0697] 분석 조건 AA
- [0698] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0699] 사용 칼럼: Shim-pack XR-ODS 3.0mm.D × 50mm.L, 2.2 μm
- [0700] 칼럼 온도: 40℃
- [0701] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 30/70 → 80/20 (3.8 min) → 80/20 to 100/0 (0.3 min) → 100/0 (0.5 min)
- [0702] 유속: 1.2mL/min
- [0703] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0704] 분석 조건 AB
- [0705] 장치: Shimadzu LCMS-2020

- [0706] 사용 칼럼: Waters T3 4.6mmD × 100mm.L, 3.0 μm
- [0707] 칼럼 온도: 40℃
- [0708] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.2 min) → 100/0 (1.8 min)
- [0709] 유속: 1.2mL/min
- [0710] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0711] 분석 조건 AC
- [0712] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0713] 사용 칼럼: Kinetex XB-C18 3.0mmD × 30mm.L, 1.7 μm
- [0714] 칼럼 온도: 40℃
- [0715] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.2 min) → 100/0 (1.8 min)
- [0716] 유속: 1.2mL/min
- [0717] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0718] 분석 조건 AD
- [0719] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0720] 사용 칼럼: halo-C18 3.0mmD × 30mm.L, 2.0 μm
- [0721] 칼럼 온도: 40℃
- [0722] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (1.5 min)
- [0723] 유속: 1.5mL/min
- [0724] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0725] 분석 조건 AE
- [0726] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0727] 사용 칼럼: Halo 90A C18 3.0mmD × 30mm.L, 2.0 μm
- [0728] 칼럼 온도: 40℃
- [0729] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (1.5 min)
- [0730] 유속: 1.5mL/min
- [0731] 검출 파장(PDA total): 190-400nm
- [0732] 분석 조건 AF
- [0733] 장치: Nexera/2020
- [0734] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 5 μm
- [0735] 칼럼 온도: 35℃
- [0736] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (4.5 min) → 100/0 (0.5 min)

- [0737] 유속: 1mL/min
- [0738] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0739] 분석 조건 AG
- [0740] 장치: Acquity SQD/SQD2
- [0741] 사용 칼럼: Ascentis Express C18 2.1mm I.D. × 50mmL, 2.7 μm
- [0742] 칼럼 온도: 35℃
- [0743] 이동상 및 그래디언트: A) 0.1% FA, CH₃CN, B) 0.1% FA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (4.5 min) → 100/0 (0.5 min)
- [0744] 유속: 1mL/min
- [0745] 검출 파장(PDA total): 210-400nm
- [0746] 분석 조건 AH
- [0747] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0748] 사용 칼럼: Shim-pack XR-ODS 3mm × 5 cm, 2.2 μm
- [0749] 칼럼 온도: 40℃
- [0750] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (2.2 min) → 100/0 (1.0 min)
- [0751] 유속: 1mL/min
- [0752] 검출 파장(PDA total): 220 ± 4nm
- [0753] 분석 조건 AI
- [0754] 장치: Shimadzu LCMS-2020
- [0755] 사용 칼럼: Shim-pack XR-ODS 2.2 μm 3mm × 5cm
- [0756] 칼럼 온도: 40℃
- [0757] 이동상 및 그래디언트: A) 0.05% TFA, CH₃CN, B) 0.05% TFA, H₂O, A/B = 5/95 → 100/0 (1.2 min) → 100/0 (1.0 min)
- [0758] 유속: 1mL/min
- [0759] 검출 파장(PDA total): 254 ± 4nm
- [0760] 화합물 1-7
- [0761] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,2-다이플루오로-5-아자스파이로[2.3]헥세인-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산
- [0762] 제1 공정
- [0763] 화합물 A9
- [0764] tert-부틸N-[(3-브로모-2-하이드록시페닐)메틸]카바메이트
- [0765] [화학식 18]
-
- [0766]
- [0767] 3-브로모-2-하이드록시벤즈알데하이드(5.00g, 24.9mmol) 및 tert-부틸 카바메이트(8.74g, 74.6mmol)의 아세트

나이트릴(35.0mL) 용액을 0℃로 냉각했다. 반응액에 트라이에틸실레인(11.9mL, 74.6mmol) 및 트라이플루오로아세트산(3.81mL, 49.7mmol)을 가했다. 35℃에서 5시간 교반한 후, 실온까지 냉각했다. 실온에서 15시간 교반한 후, 반응액에 물을 가하고 1시간 교반한 후, 물을 추가로 가하고, 30분간 교반했다. 반응액을 여과하고, 얻어진 고체를 아세토나이트릴/물(1/2)로 세정했다. 추가로 헵테인으로 세정하고, 감압하에서 건조시킴으로써 표제 화합물(88%, 6.60g)을 얻었다.

[0768] LCMS: m/z 300[M-H]⁻

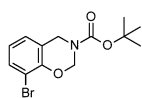
[0769] HPLC 유지 시간: 1.16분 (분석 조건 G)

[0770] 제2 공정

[0771] 화합물 A10

[0772] tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[0773] [화학식 19]



[0774]

[0775] tert-부틸 N-[(3-브로모-2-하이드록시페닐)메틸]카바메이트(5.00g, 16.6mol)의 아세토나이트릴(30.0mL) 용액에 36% 폼알데하이드 수용액(5.06mL, 66.2mmol) 및 폼산(5.08mL, 132mmol)을 가하고, 56℃에서 7시간 교반했다. 반응액을 25℃까지 냉각하고, 물을 가하고, 30분간 교반했다. 추가로 물을 가하고, 30분간 교반했다. 반응액을 여과하고, 얻어진 고체를 아세토나이트릴/물(1/2)로 세정했다. 감압하에서 건조시킴으로써 표제 화합물(81%, 4.20g)을 얻었다.

[0776] LCMS: m/z 214[M-Boc+H]⁺

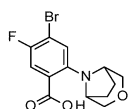
[0777] HPLC 유지 시간: 1.31분 (분석 조건 G)

[0778] 제3 공정

[0779] 화합물 A4

[0780] 4-브로모-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0781] [화학식 20]



[0782]

[0783] 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조산(3.00g, 12.7mmol) 및 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 염산염(2.46g, 16.5mmol)의 테트라하이드로퓨란(6.00mL) 현탁액에 1M 리튬(비스트라이메틸실릴)아마이드의 테트라하이드로퓨란 용액(50.6mL, 50.6mmol)을 실온에서 12분에 걸쳐 가했다. 반응액을 실온에서 5.5시간 교반한 후, 실온에서 15시간 정치했다. 반응액에 2M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 수층을 재차 아세트산 에틸로 추출하고, 2개의 유기층을 합하여 20% 염화 암모늄 수용액 및 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정했다. 세정한 유기층을 농축함으로써 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[0784] LCMS: m/z 330[M+H]⁺

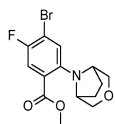
[0785] HPLC 유지 시간: 0.61분 (분석 조건 D)

[0786] 제4 공정

[0787] 화합물 A5

[0788] 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[0789] [화학식 21]



[0790]

[0791] 4-브로모-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산(4.18g, 12.7mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(21.0mL) 용액에 탄산 칼륨(2.10g, 15.2mmol) 및 아이오도메테인(1.58mL, 25.3mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응액에 20% 염화 암모늄 수용액 및 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 20% 염화 암모늄 수용액으로 세정하고, 농축했다. 얻어진 조생성물에 메탄올을 가하고, 60℃에 가열한 후, 실온까지 냉각하고, 30분간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 1시간 교반한 후, 추가로 물을 가하고, 30분간 교반했다. 반응액을 여과한 후에, 얻어진 고체를 메탄올/물(1/1)로 세정하고, 감압하에서 건조함으로써 표제 화합물(55%, 2.38g)을 얻었다.

[0792] LCMS: m/z 344[M+H]⁺

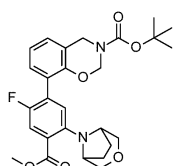
[0793] HPLC 유지 시간: 1.18분 (분석 조건 G)

[0794] 제5 공정

[0795] 화합물 A6

[0796] tert-부틸 8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[0797] [화학식 22]



[0798]

[0799] 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(1.21g, 3.50mmol)의 테트라하이드로퓨란(5.30mL) 용액을 -10℃로 냉각했다. 2M 아이소프로필마그네슘 클로라이드-테트라하이드로퓨란 용액(1.91mL, 3.82mmol)을 가하고, 1시간 교반했다. 반응액에 2M 염화 아연(II)-2-메틸테트라하이드로퓨란 용액(0.955mL, 1.91mmol)을 가했다. 반응액에 tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(1.00g, 3.18mmol) 및 SPhos Pd G3(0.0250g, 0.0320mmol)을 가하고, 45℃로 승온하고, 90분간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 아세트산 에틸 및 염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 N-아세틸시스테인 수용액 및 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 농축함으로써 조생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물에 에탄올을 가하고, 80℃로 승온하여 용해시킨 후에 실온까지 냉각했다. 얻어진 용액에 헵테인을 가하고, 0℃로 냉각했다. 여과하여 얻어진 고체를 에탄올/헵테인(1/2)으로 세정하고, 감압하에서 건조시킴으로써 표제 화합물(73%, 1.16g)을 얻었다.

[0800] LCMS: m/z 499[M+H]⁺

[0801] HPLC 유지 시간: 1.40분 (분석 조건 G)

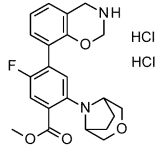
[0802] 제6 공정

[0803] 화합물 A7

[0804] 메틸

4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염

[0805] [화학식 23]



[0806]

[0807] tert-부틸 8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(10.0g, 20.1mmol)의 아세트나이트릴(100mL)에 4M 염산 아세트산 에틸 용액(25.1mL, 100mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 얻어진 고체를 여과하여 취하는 것에 의해 표제 화합물(76%, 7.16g)을 결정으로서 얻었다.

[0808] LCMS: m/z 399[M+H]⁺

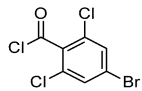
[0809] HPLC 유지 시간: 0.75분 (분석 조건 G)

[0810] 제7 공정

[0811] 화합물 A2

[0812] 4-브로모-2,6-다이클로로벤조일 클로라이드

[0813] [화학식 24]



[0814]

[0815] 4-브로모-2,6-다이클로로벤조산(45.5g, 169mmol)의 톨루엔(241mL) 용액에 염화 싸이온일(24.5mL, 337mmol) 및 N,N-다이메틸폼아이드(0.261mL, 3.37mmol)를 가하고, 70℃에서 7시간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(99%, 48.0g)을 얻었다.

[0816] HPLC 유지 시간: 1.48분 (분석 조건 G)

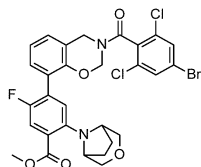
[0817] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.56(s, 2H)

[0818] 제8 공정

[0819] 화합물 A

[0820] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[0821] [화학식 25]



[0822]

[0823] 메틸

4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염(9.22g, 19.6mmol)의 톨루엔(92.0mL) 용액에 4-브로모-2,6-다이클로로벤조일 클로라이드(7.33g, 25.4mmol) 및 피리딘(11.1mL, 137mmol)을 가하고, 70℃에서 12시간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸 및 1M 염산을 가하고, 추출하고, 유기층을 50% 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 50% 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 농축하여 얻어진 잔사를 헥세인으로 분쇄(trituration)함으로써 표제 화합물(48%, 6.06g)을 얻었다.

[0824] LCMS: m/z 649[M+H]⁺

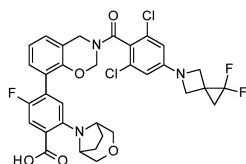
[0825] HPLC 유지 시간: 1.42분 (분석 조건 G)

[0826] 제9 공정

[0827] 화합물 1-7

[0828] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,2-다이플루오로-5-아자스파이로[2.3]헥세인-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0829] [화학식 26]



[0830]

[0831] 화합물 A(30.0mg, 0.0460mmol), 2,2-다이플루오로-5-아자스파이로[2.3]헥세인 염산염(14.4mg, 0.0920mmol), rac-BINAP Pd G4(2.32mg, 0.00231mmol) 및 탄산 세슘(45.1mg, 0.138mmol)의 1,4-다이옥세인(0.231mL) 현탁액을 110℃에서 1.5시간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 메탄올(0.230mL) 및 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0575mL, 0.460mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 50℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가한 후, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(83%, 25.7mg)을 얻었다.

[0832] LCMS: m/z 674[M+H]⁺

[0833] HPLC 유지 시간: 1.61분, 1.64분 (분석 조건 B)

[0834] 화합물 1-33

[0835] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

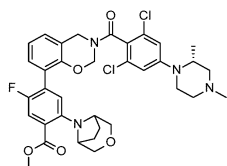
[0836] 제1 공정

[0837] 화합물 CP5

[0838] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[0839] [화학식 27]



[0840]

[0841] 화합물 A(20.2g, 31.1mmol), (3R)-1,3-다이메틸피페라진(4.61g, 40.4mmol), rac-BINAP Pd G4(938mg, 0.932mmol) 및 탄산 세슘(30.4g, 93.0mmol)의 1,4-다이옥세인(202mL) 용액을 80℃에서 7.5시간 교반했다. (3R)-1,3-다이메틸피페라진(2.48g, 21.7mmol)을 추가하고, 반응액을 100℃에서 49시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산 에틸로 세정했다. 여과액을 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 유기층을 농축함으로써 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸/메탄올)로 정제하여, 표제 화합물(75%, 15.9g)을 얻었다.

[0842] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

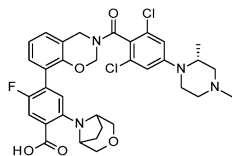
[0843] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 G)

[0844] 제2 공정

[0845] 화합물 1-33

[0846] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0847] [화학식 28]



[0848]

[0849] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(18.6g, 27.2mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(186mL) 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(11.9mL, 95.0mmol)을 가하고, 60℃에서 2시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(85%, 15.4g)을 얻었다.

[0850] LCMS: m/z 669[M+H]⁺

[0851] HPLC 유지 시간: 0.99분, 1.04분 (분석 조건 B)

[0852] 문헌 기지 또는 시판되고 있는 표 1-2에 나타내는 아민 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 1-1에 나타내는 화합물을 합성했다. 단, 화합물 1-1, 1-5, 1-34, 1-41, 1-42의 합성에 있어서는 1,4-다이옥세인 용액 대신에 톨루엔 용액을 이용하고, 화합물 1-6, 1-16, 1-17, 1-43, 1-45의 합성에 있어서는 1-메틸피롤리딘-2-온 용액을 이용하고, 1-19, 1-20, 화합물 1-44의 합성에 있어서는 1-메틸피롤리딘-2-온:물=10:1의 용액을 이용했다. 또한, 화합물 1-32 및 1-46의 합성에 있어서는 rac-BINAP Pd G4 대신에 Xantphos Pd G4를 이용했다.

[0853] [표 1-1]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H]
1-2		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.58, 1.59	654
1-3		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.60, 1.61	668
1-8		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(다이플루오로메틸)-3-메톡시아제틴-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.56, 1.57	692
1-10		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(다이플루오로메톡시)아제틴-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.57	678
1-11		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-플루오로-3-메틸아제틴-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.57, 1.60	644
1-12		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)아제틴-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.51	696
1-13		4-[3-[4-(5-아자스파이로[2.3]헥산-5-일)-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.66, 1.71	638

[0854]

1-14		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-(트라이플루오로메톡시)아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.65, 1.68	696
1-18		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.54, 1.56	682
1-21		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(다이하이드로-2-일)벤조일]-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.66, 1.68	718
1-32		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.36	709
1-36		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸-3,9-다이아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.03, 1.07	695
1-37		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.51, 1.53	668
1-38		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-옥사-5-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.50, 1.51	654

[0855]

1-39		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.42	678
1-40		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시모폴린-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.47, 1.48	672
1-1		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.66, 1.69	668
1-5		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헥탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.43, 1.44	654
1-34		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-메틸-2-옥사-5,8-다이아자스파이로[3.5]노난-8-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.03, 1.06	697
1-41		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.50, 1.52	668
1-42		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-3-메틸모폴린-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.50, 1.51	656

[0856]

[0859] [표 1-2]

최종물 화합물 번호	아민	최종물 화합물 번호	아민	최종물 화합물 번호	아민
1-2		1-3		1-8	
1-10		1-11		1-12	
1-13		1-14		1-18	
1-21		1-32		1-36	
1-37		1-38		1-39	
1-40		1-1		1-5	
1-34		1-41		1-42	
1-6		1-16		1-17	
1-19		1-20		1-43	
1-45		1-44		1-46	

[0860]

[0861] 화합물 1-4

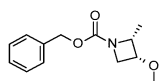
[0862] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,3R)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0863] 제1 공정

[0864] 화합물 a1

[0865] 벤질 (2R,3R)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-카복실레이트

[0866] [화학식 29]



[0867]

[0868] 벤질 (2R,3R)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-카복실레이트(267mg, 1.21mmol) 및 아이오도메테인(343mg, 2.41mmol)의 테트라하이드로퓨란(3.02mL) 용액을 0℃로 냉각했다. 60% 수소화 나트륨(72.4mg, 1.81mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(92%, 261mg)을 얻었다.

[0869] LCMS: m/z 236[M+H]⁺

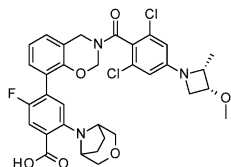
[0870] HPLC 유지 시간: 0.71분 (분석 조건 D)

[0871] 제2 공정

[0872] 화합물 1-4

[0873] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,3R)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0874] [화학식 30]



[0875]

[0876] 벤질 (2R,3R)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-카복실레이트(260mg, 1.11mmol)의 메탄올(4.42mL) 용액에 10% 팔라듐/탄소(353mg, 0.332mmol)를 가했다. 수소 분위기하, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 여과액에 염산 메탄올 용액을 가했다. 반응액을 농축하여, (2R,3R)-3-메톡시-2-메틸아제티딘 염산염을 조생성물로서 얻었다. 얻어진 조생성물 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[0877] LCMS: m/z 656[M+H]⁺

[0878] HPLC 유지 시간: 1.57분, 1.60분 (분석 조건 B)

[0879] 화합물 1-9

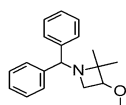
[0880] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시-2,2-다이메틸아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0881] 제1 공정

[0882] 화합물 b1

[0883] 1-벤즈하이드릴-3-메톡시-2,2-다이메틸아제티딘

[0884] [화학식 31]



[0885]

[0886] 1-벤즈하이드릴-2,2-다이메틸아제티딘-3-올(50.0mg, 0.187mmol) 및 아이오도메테인(53.1mg, 0.374mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.468mL) 용액을 0℃로 냉각했다. 60% 수소화 나트륨(11.2mg, 0.281mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(94%, 49.7mg)을 얻었다.

[0887] LCMS: m/z 282[M+H]⁺

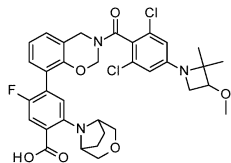
[0888] HPLC 유지 시간: 0.54분 (분석 조건 D)

[0889] 제2 공정

[0890] 화합물 1-9

[0891] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시-2,2-다이메틸아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0892] [화학식 32]



[0893]

[0894] 1-벤즈하이드릴-3-메톡시-2,2-다이메틸아제티딘(49.0mg, 0.174mmol)의 메탄올(0.871mL)에 20% 수산화 팔라듐/탄소(122mg, 0.174mmol)를 가했다. 수소 분위기하, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 여과액에 염산 메탄올 용액을 가했다. 반응액을 농축하여, 3-메톡시-2,2-다이메틸아제티딘 염산염을 조생성물로서 얻었다. 얻어진 조생성물 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[0895] LCMS: m/z 670[M+H]⁺

[0896] HPLC 유지 시간: 1.61분, 1.65분 (분석 조건 B)

[0897] 화합물 1-84

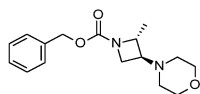
[0898] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,3S)-2-메틸-3-모폴린-4-일아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0899] 제1 공정

[0900] 화합물 c1

[0901] 벤질 (2R,3S)-2-메틸-3-모폴린-4-일아제티딘-1-카복실레이트

[0902] [화학식 33]



[0903]

[0904] 벤질 (2R,3R)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-카복실레이트(36.0mg, 0.163mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0425mL, 0.244mmol)의 다이클로로메테인(1.63mL) 용액을 -78℃로 냉각했다. 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(0.0401mL, 0.244mmol)을 가하고, -78℃에서 1시간 교반했다. 모폴린(0.142mL, 1.63mmol)을 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 모폴린(0.142mL, 1.63mmol)을 가하고, 실온에서 종야 교반한 후, 40℃에서 4시간 교반했다. 반응액에 메탄올을 가하고, 농축하고, 잔사를 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(57%, 27.0mg)을 얻었다.

[0905] LCMS: m/z 291[M+H]⁺

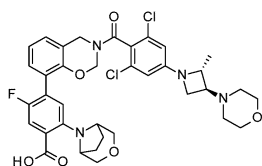
[0906] HPLC 유지 시간: 0.84분 (분석 조건 F)

[0907] 제2 공정

[0908] 화합물 1-84

[0909] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,3S)-2-메틸-3-모폴린-4-일아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0910] [화학식 34]



[0911]

[0912] 벤질 (2R,3S)-2-메틸-3-모폴린-4-일아제티딘-1-카복실레이트(25.0mg, 0.0860mmol)의 메탄올(0.344mL) 용액에

10% 팔라듐/탄소(27.5mg, 0.0260mmol)를 가했다. 수소 분위기하, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 여과액에 염산 메탄올 용액을 가했다. 반응액을 농축하여, 4-[(2R,3S)-2-메틸아제티딘-3-일]모폴린 염산염을 조생성물로서 얻었다. 얻어진 조생성물 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[0913] LCMS: m/z 711[M+H]⁺

[0914] HPLC 유지 시간: 1.14분 (분석 조건 B)

[0915] 화합물 1-85

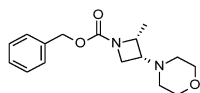
[0916] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,3R)-2-메틸-3-모폴린-4-일아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0917] 제1 공정

[0918] 화합물 c2

[0919] 벤질 (2R,3R)-2-메틸-3-모폴린-4-일아제티딘-1-카복실레이트

[0920] [화학식 35]



[0921]

[0922] 벤질 (2R)-2-메틸-3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(60.0mg, 0.274mmol) 및 모폴린(0.0265mL, 0.301mmol)의 다이클로로메테인(0.684mL) 용액을 실온에서 30분간 교반했다. 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(69.6mL, 0.328mmol)를 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응액에 다이클로로메테인을 가하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세정했다. 유기층을 농축하고, 잔사를 HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(45%, 36.0mg)을 얻었다.

[0923] LCMS: m/z 291[M+H]⁺

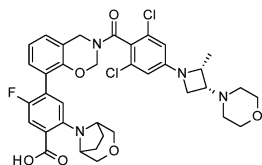
[0924] HPLC 유지 시간: 0.87분 (분석 조건 F)

[0925] 제2 공정

[0926] 화합물 1-85

[0927] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,3R)-2-메틸-3-모폴린-4-일아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0928] [화학식 36]



[0929]

[0930] 벤질 (2R,3R)-2-메틸-3-모폴린-4-일아제티딘-1-카복실레이트(32.0mg, 0.110mmol)의 메탄올(0.411mL) 용액에 10% 팔라듐/탄소(35.2mg, 0.0330mmol)를 가했다. 수소 분위기하, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 여과액에 염산 메탄올 용액을 가했다. 반응액을 농축하여, 4-[(2R,3R)-2-메틸아제티딘-3-일]모폴린 염산염을 조생성물로서 얻었다. 얻어진 조생성물 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

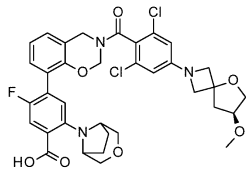
[0931] LCMS: m/z 711[M+H]⁺

[0932] HPLC 유지 시간: 1.16분 (분석 조건 B)

[0933] 화합물 1-22

[0934] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(7S)-7-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0935] [화학식 37]



[0936]

[0937] tert-부틸 (7S)-7-하이드록시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-카복실레이트(54.6mg, 0.238mmol)의 테트라하이드로퓨란(2.38mL) 용액을 0℃로 냉각했다. 60% 수소화 나트륨(23.8mg, 0.595mmol)을 가하고, 0℃에서 5분간 교반했다. 아이오도메테인(67.6mg, 0.476mmol)을 가하고, 실온에서 2.5시간 교반했다. 60% 수소화 나트륨(23.8mg, 0.595mmol) 및 아이오도메테인(67.6mg, 0.476mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응액에 1-메틸피롤리딘-2-온(0.238mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 아세트산 에틸을 가하고, 물, 포화 식염수로 세정하고, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 농축하여, tert-부틸 (7S)-7-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트를 조생성물로서 얻었다. 얻어진 조생성물의 다이클로로메테인(1.50mL) 용액에 트라이플루오로아세트산(0.501mL, 6.54mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축하여, (7S)-7-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인 트라이플루오로아세트산염을 조생성물로서 얻었다. 얻어진 조생성물 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다. 단, 용매로서 1,4-다이옥세인 대신에 톨루엔을 이용했다.

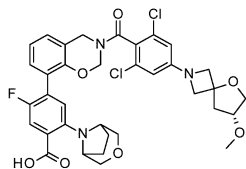
[0938] LCMS: m/z 698[M+H]⁺

[0939] HPLC 유지 시간: 1.63분, 1.64분 (분석 조건 B)

[0940] 화합물 1-23

[0941] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(7R)-7-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0942] [화학식 38]



[0943]

[0944] tert-부틸 (7R)-7-하이드록시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 1-22의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[0945] LCMS: m/z 698[M+H]⁺

[0946] HPLC 유지 시간: 1.62분, 1.63분 (분석 조건 B)

[0947] 화합물 1-31

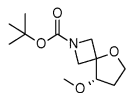
[0948] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(8S)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0949] 제1 공정

[0950] 화합물 e1

[0951] tert-부틸 (8S)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트

[0952] [화학식 39]

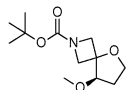


[0953]

[0954] 화합물 e2

[0955] tert-부틸 (8R)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트

[0956] [화학식 40]



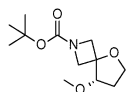
[0957]

[0958] tert-부틸 8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥트-7-엔-2-카복실레이트(33.8mg, 0.140mmol)의 메탄올(2.8mL) 용액에 10% 팔라듐/탄소(6.76mg, 0.0640mmol)를 가했다. 수소 분위기하, 실온에서 15시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 여과액을 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, tert-부틸 8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트를 라세미 혼합물로서 얻었다. 얻어진 라세미 혼합물을 SFC(CHIRALPAKIG, 초임계 이산화탄소/에탄올/tert-부틸 메틸 에터)로 정제하여, tert-부틸 (8S)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트(31%, 10.7mg) 및 tert-부틸 (8R)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트(25%, 8.40mg)를 얻었다.

[0959] 화합물 e1

[0960] tert-부틸 (8S)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트

[0961] [화학식 41]



[0962]

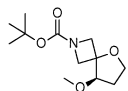
[0963] LCMS: m/z 244[M+H]⁺

[0964] SFC 유지 시간: 4.72분 (분석 조건: CHIRALPAK IG 4.6mm I.D. x250mm, 5 μ m, 초임계 이산화탄소/[에탄올/tert-부틸 메틸 에터=1/1]=90/10(10분), 40 $^{\circ}$ C, 210nm)

[0965] 화합물 e2

[0966] tert-부틸 (8R)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트

[0967] [화학식 42]



[0968]

[0969] LCMS: m/z 244[M+H]⁺

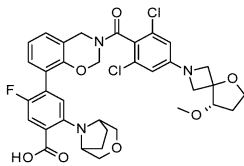
[0970] SFC 유지 시간: 5.37분 (분석 조건: CHIRALPAK IG 4.6mm I.D. x250mm, 5 μ m, 초임계 이산화탄소/[에탄올/tert-부틸 메틸 에터=1/1]=90/10(10분), 40 $^{\circ}$ C, 210nm)

[0971] 제2 공정

[0972] 화합물 1-31

[0973] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(8S)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0974] [화학식 43]



[0975]

[0976] tert-부틸 (8S)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트(10.7mg, 0.0440mmol)의 다이클로로메테인(0.750mL) 용액에 트라이플루오로아세트산(0.250mL, 3.26mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 얻어진 조생성물 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다. 단, 용매로서 1,4-다이옥세인 대신에 톨루엔을 이용했다.

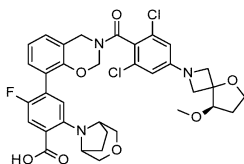
[0977] LCMS: m/z 698[M+H]⁺

[0978] HPLC 유지 시간: 1.67분, 1.68분 (분석 조건 B)

[0979] 화합물 1-30

[0980] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(8R)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0981] [화학식 44]



[0982]

[0983] 화합물 1-31, 제1 공정에서 얻어진 tert-부틸 (8R)-8-메톡시-5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트를 이용하여 화합물 1-31의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[0984] LCMS: m/z 698[M+H]⁺

[0985] HPLC 유지 시간: 1.67분, 1.68분 (분석 조건 B)

[0986] 화합물 1-24

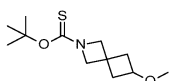
[0987] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4r,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[0988] 제1 공정

[0989] 화합물 f1

[0990] 0-tert-부틸 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트

[0991] [화학식 45]



[0992]

[0993] 이황화 탄소(0.0280mL, 0.458mmol)의 테트라하이드로푸란(1.00mL) 용액에 2M 나트륨 tert-부톡사이드 테트라하이드로푸란 용액(0.489mL, 0.978mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 아이오도메테인(0.0267mL, 0.428mmol)을 가하고, 실온에서 15분간 교반했다. 반응액을 0℃로 냉각하고, 6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인 염산염(50.0mg, 0.306mmol) 및 트라이에틸아민(0.0639mL, 0.458mmol)을 가하고, 0℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 1M 수산화 칼륨 수용액을 가하고, 다이에틸 에터로 추출하고, 페이스 세퍼레이터에 통과시켰다. 유기층을 농축 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(85%, 63.3mg)을 얻었다.

[0994] LCMS: m/z 188[M-tBu+H]⁺

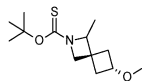
[0995] HPLC 유지 시간: 0.93분 (분석 조건 D)

[0996] 제2 공정

[0997] 화합물 f2

[0998] 0-tert-부틸 (4s,6s)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트

[0999] [화학식 46]

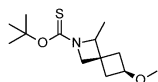


[1000]

[1001] 화합물 f3

[1002] 0-tert-부틸 (4r,6r)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트

[1003] [화학식 47]



[1004]

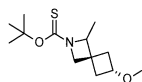
[1005] 0-tert-부틸 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(63.3mg, 0.260mmol)의 테트라하이드로퓨란(1.30mL) 용액을 -78℃로 냉각했다. 테트라메틸에틸렌디아민(0.118mL, 0.780mmol) 및 1.05M sec-부틸리튬 사이클로헥세인 헥세인 용액(0.495mL, 0.520mmol)을 가하고, -78℃에서 35분간 교반했다. 아이오도메테인(0.0650mL, 1.04mmol)을 가하고, -78℃에서 10분간 교반한 후, 실온에서 40분간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 다이에틸 에터로 추출하고, 페이스 세퍼레이터에 통과시켰다. 유기층을 농축 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 0-tert-부틸 6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(61%, 40.7mg)를 다이아스테레오 혼합물로서 얻었다.

[1006] 다이아스테레오 혼합물(40.7mg, 0.158mmol)을 HPLC(CHIRALPAK IE, 헥세인/2-프로판올)로 정제하여, 0-tert-부틸 (4s,6s)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(47%, 19.0mg) 및 0-tert-부틸 (4r,6r)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(34%, 14.0mg)를 라세미 혼합물로서 얻었다.

[1007] 화합물 f2

[1008] 0-tert-부틸 (4s,6s)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트

[1009] [화학식 48]



[1010]

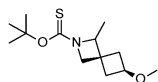
[1011] LCMS: m/z 202[M-tBu+H]⁺

[1012] SFC 유지 시간: 4.16분, 5.18분 (분석 조건: CHIRALPAK IC 4.6mm I.D. x250mm, 5 μm, 초임계 이산화탄소/[에탄올/tert-부틸 메틸 에터=1/1]=90/10(10분), 40℃, 254nm)

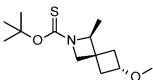
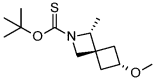
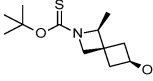
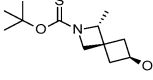
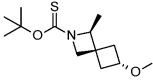
[1013] 화합물 f3

[1014] 0-tert-부틸 (4r,6r)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트

[1015] [화학식 49]



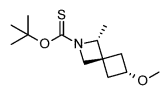
[1016]

- [1017] LCMS: m/z 202[M-tBu+H]⁺
- [1018] SFC 유지 시간: 4.79분, 5.88분 (분석 조건: CHIRALPAK IC 4.6mm I.D. x250mm, 5 μ m, 초임계 이산화탄소/[에탄올/tert-부틸 메틸 에터=1/1]=90/10(10분), 40℃, 254nm)
- [1019] 제3 공정
- [1020] 화합물 f4
- [1021] 0-tert-부틸 (1S,4s,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트
- [1022] [화학식 50]
- 
- [1023]
- [1024] 화합물 f5
- [1025] 0-tert-부틸 (1R,4s,6S)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트
- [1026] [화학식 51]
- 
- [1027]
- [1028] 화합물 f6
- [1029] 0-tert-부틸 (1S,4r,6S)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트
- [1030] [화학식 52]
- 
- [1031]
- [1032] 화합물 f7
- [1033] 0-tert-부틸 (1R,4r,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트
- [1034] [화학식 53]
- 
- [1035]
- [1036] 0-tert-부틸 (4s,6s)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(19.0mg, 0.0740mmol)의 라세미 혼합물을 HPLC(CHIRALPAK IC, 헥세인/2-프로판올)로 정제하여, 0-tert-부틸 (1S,4s,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(41%, 7.70mg) 및 0-tert-부틸 (1R,4s,6S)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(39%, 7.40mg)를 얻었다.
- [1037] 화합물 f4
- [1038] 0-tert-부틸 (1S,4s,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트
- [1039] [화학식 54]
- 
- [1040]
- [1041] LCMS: m/z 202[M-tBu+H]⁺
- [1042] SFC 유지 시간: 4.09분 (분석 조건: CHIRALPAK IC 4.6mm I.D. x250mm, 5 μ m, 초임계 이산화탄소/[에탄올/tert-부틸 메틸 에터=1/1]=90/10(10분), 40℃, 254nm)

[1043] 화합물 f5

[1044] 0-tert-부틸 (1R,4s,6S)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트

[1045] [화학식 55]



[1046]

[1047] LCMS: m/z 202[M-tBu+H]⁺

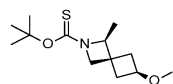
[1048] SFC 유지 시간: 5.09분 (분석 조건: CHIRALPAK IC 4.6mm I.D. x250mm, 5 μ m, 초임계 이산화탄소/[에탄올/tert-부틸 메틸 에터=1/1]=90/10(10분), 40℃, 254nm)

[1049] 0-tert-부틸 (4r,6r)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(14.0mg, 0.0540mmol)의 라세미 혼합물을 HPLC(CHIRALPAK IC, 헥세인/2-프로판올)로 정제하여, 0-tert-부틸 (1S,4r,6S)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(36%, 5.10mg) 및 0-tert-부틸 (1R,4r,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(40%, 5.60mg)를 얻었다.

[1050] 화합물 f6

[1051] 0-tert-부틸 (1S,4r,6S)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트

[1052] [화학식 56]



[1053]

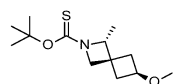
[1054] LCMS: m/z 202[M-tBu+H]⁺

[1055] SFC 유지 시간: 4.73분 (분석 조건: CHIRALPAK IC 4.6mm I.D. x250mm, 5 μ m, 초임계 이산화탄소/[에탄올/tert-부틸 메틸 에터=1/1]=90/10(10분), 40℃, 254nm)

[1056] 화합물 f7

[1057] 0-tert-부틸 (1R,4r,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트

[1058] [화학식 57]



[1059]

[1060] LCMS: m/z 202[M-tBu+H]⁺

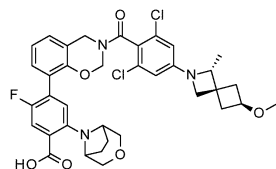
[1061] SFC 유지 시간: 5.81분 (분석 조건: CHIRALPAK IC 4.6mm I.D. x250mm, 5 μ m, 초임계 이산화탄소/[에탄올/tert-부틸 메틸 에터=1/1]=90/10(10분), 40℃, 254nm)

[1062] 제4 공정

[1063] 화합물 1-24

[1064] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4r,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1065] [화학식 58]



[1066]

[1067] 0-tert-부틸 (1R,4r,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트(5.60mg, 0.0220mmol)의 다이클로로메테인(0.218mL) 용액에 트라이플루오로아세트산(0.00335mL, 0.0440mmol)을 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 트라이플루오로아세트산(0.0335mL, 0.0440mmol)을 가하고 실온에서 추가로 1시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 얻어진 조생성물 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

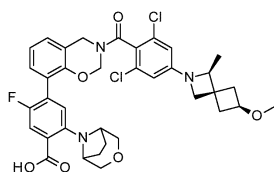
[1068] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

[1069] HPLC 유지 시간: 1.75분, 1.78분 (분석 조건 B)

[1070] 화합물 1-25

[1071] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4r,6S)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1072] [화학식 59]



[1073]

[1074] 0-tert-부틸 (1S,4r,6S)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트를 이용하여, 화합물 1-24의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

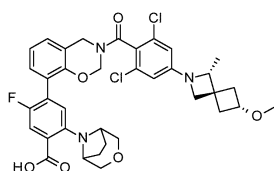
[1075] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

[1076] HPLC 유지 시간: 1.75분, 1.78분 (분석 조건 B)

[1077] 화합물 1-26

[1078] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4s,6S)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1079] [화학식 60]



[1080]

[1081] 0-tert-부틸 (1R,4s,6S)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트를 이용하여, 화합물 1-24의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

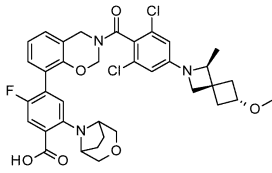
[1082] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

[1083] HPLC 유지 시간: 1.75분, 1.78분 (분석 조건 B)

[1084] 화합물 1-27

[1085] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4s,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1086] [화학식 61]



[1087]

[1088] 0-tert-부틸 (1S,4s,6R)-6-메톡시-1-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카보싸이오에이트를 이용하여, 화합물 1-24의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1089] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

[1090] HPLC 유지 시간: 1.74분, 1.78분 (분석 조건 B)

[1091] 화합물 1-86

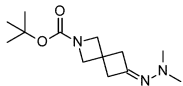
[1092] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[rel-(6R,7R)-6-메톡시-7-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1093] 제1 공정

[1094] 화합물 g1

[1095] tert-부틸 6-(다이메틸하이드라진일리덴)-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트

[1096] [화학식 62]



[1097]

[1098] tert-부틸 6-옥소-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트(100mg, 0.473mmol), 1,1-다이메틸하이드라진(0.0470mL, 0.615mmol) 및 아세트산(0.0310mL, 0.544mmol)의 테트라하이드로퓨란(2.00mL) 용액을 60℃에서 2시간 교반했다. 테트라하이드로퓨란을 증류제거한 후에, 1M 수산화 나트륨 수용액을 가했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시켰다. 유기층을 농축 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸, 계속해서 아세트산 에틸/메탄올)로 정제하여, 표제 화합물(93%, 111mg)을 얻었다.

[1099] LCMS: m/z 254[M+H]⁺

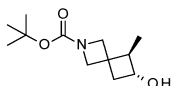
[1100] HPLC 유지 시간: 0.83분 (분석 조건 F)

[1101] 제2 공정

[1102] 화합물 g2

[1103] rac-tert-부틸 (5R,6R)-6-하이드록시-5-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트

[1104] [화학식 63]

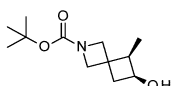


[1105]

[1106] 화합물 g3

[1107] rac-tert-부틸 (5R,6S)-6-하이드록시-5-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트

[1108] [화학식 64]



[1109]

[1110] tert-부틸 6-(다이메틸하이드라진일리덴)-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트(89.5 mg, 0.353mmol)의 테

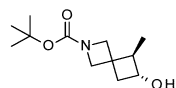
트라하이드로퓨란(3.60mL) 용액을 -78°C 로 냉각하고, 1.5M 리튬 다이아이소프로필아마이드 테트라하이드로퓨란 에틸벤젠 헵테인 용액(0.283mL, 0.424mmol)을 가했다. 반응액을 0°C 에서 30분간 교반한 후, -78°C 로 냉각했다. 아이오도메테인(0.0660mL, 1.06mmol)을 가하고, 실온에서 40분간 교반했다. 반응액을 농축 후, 포화 옥살산 수용액(1.80mL) 및 아세트산 에틸(1.80mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시켰다. 유기층을 농축 후, tert-부틸 5-메틸-6-옥소-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트를 조생성물로서 얻었다. 얻어진 조생성물의 다이클로로메테인(3.00mL) 및 메탄올(3.00mL) 용액을 0°C 로 냉각하고, 수소화 붕소 나트륨(26.5mg, 0.700mmol)를 가했다. 반응액을 0°C 에서 35분간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, 다이클로로메테인으로 추출하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시켰다. 유기층을 농축 후, tert-부틸 6-하이드록시-5-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트(84%, 67.0mg)를 다이아스테레오 혼합물로서 얻었다.

[1111] 다이아스테레오 혼합물(59.0mg, 0.260mmol)를 HPLC(CHIRALPAK IE, 아세토나이트릴/물)로 정제하여, rac-tert-부틸 (5R,6R)-6-하이드록시-5-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트(53%, 31.3mg) 및 rac-tert-부틸 (5R,6S)-6-하이드록시-5-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트(28%, 16.5mg)를 얻었다.

[1112] 화합물 g2

[1113] rac-tert-부틸 (5R,6R)-6-하이드록시-5-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트

[1114] [화학적식 65]



[1115]

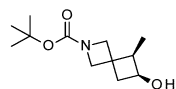
[1116] LCMS: m/z 228[M+H]⁺

[1117] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.03(1H, d, J=8.7Hz), 3.83(2H, d, J=8.9Hz), 3.79(2H, d, J=8.9Hz), 3.64-3.56(1H, m), 3.63(1H, d, J=8.7Hz), 2.49(1H, dd, J=11.5, 6.9Hz), 2.13-2.06(1H, m), 1.92(1H, dd, J=11.5, 8.1Hz), 1.43(9H, s), 1.14(3H, d, J=6.9Hz).

[1118] 화합물 g3

[1119] rac-tert-부틸 (5R,6S)-6-하이드록시-5-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트

[1120] [화학적식 66]



[1121]

[1122] LCMS: m/z 228[M+H]⁺

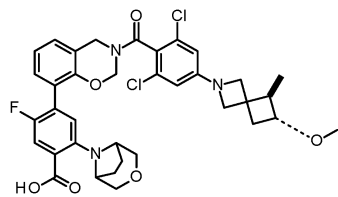
[1123] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.32-4.25(1H, m), 4.01(1H, d, J=9.0Hz), 3.88(1H, d, J=8.6Hz), 3.84(1H, d, J=8.6Hz), 3.66(1H, d, J=9.0Hz), 2.56-2.46(2H, m), 2.11(1H, dd, J=13.10, 6.92Hz), 1.43(9H, s), 1.07(3H, d, J=7.25Hz).

[1124] 제3 공정

[1125] 화합물 1-86

[1126] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[rac-(6R,7R)-6-메톡시-7-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1127] [화학식 67]



[1128]

[1129] *rac*-tert-부틸 (5R,6R)-6-하이드록시-5-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 1-22의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

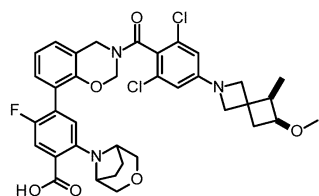
[1130] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

[1131] HPLC 유지 시간: 1.74분, 1.78분 (분석 조건 B)

[1132] 화합물 1-87

[1133] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[*rac*-(6R,7S)-6-메톡시-7-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1134] [화학식 68]



[1135]

[1136] *rac*-tert-부틸 (5R,6S)-6-하이드록시-5-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 1-22의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1137] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

[1138] HPLC 유지 시간: 1.78분, 1.81분 (분석 조건 B)

[1139] 화합물 1-47

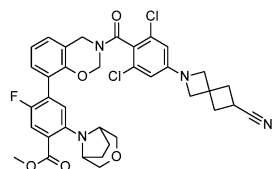
[1140] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-사이아노-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1141] 제1 공정

[1142] 화합물 CP1

[1143] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-사이아노-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[1144] [화학식 69]



[1145]

[1146] 화합물 A(35.5mg, 0.0550mmol), 2-아자스파이로[3.3]헵테인-6-카보나이트릴(13.3mg, 0.109mmol), *rac*-BINAP Pd G4(5.49mg, 0.00546mmol) 및 탄산 세슘(53.4mg, 0.164mmol)의 1,4-다이옥세인(0.550mL) 현탁액을 100℃에서 30분 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(78%, 29.6mg)을 얻었다.

[1147] LCMS: m/z 691[M+H]⁺

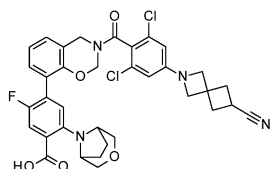
[1148] HPLC 유지 시간: 0.96분 (분석 조건 D)

[1149] 제2 공정

[1150] 화합물 1-47

[1151] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-시아노-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1152] [화학식 70]



[1153]

[1154] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-시아노-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(29.6mg, 0.0430mmol), 트라이메틸스타난올(77.0mg, 0.428mmol)의 클로로벤젠(0.940mL) 용액을 135℃로 14시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(98%, 4.50mg)을 얻었다.

[1155] LCMS: m/z 677[M+H]⁺

[1156] HPLC 유지 시간: 1.62분 (분석 조건 B)

[1157] 화합물 1-15

[1158] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-시아노-3-메틸아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

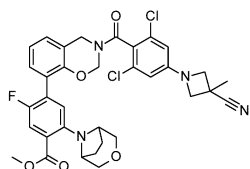
[1159] 제1 공정

[1160] 화합물 CP2

[1161] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-시아노-3-메틸아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[1162] [화학식 71]



[1163]

[1164] 3-메틸아제티딘-3-카보나이트릴 염산염 및 화합물 A를 이용하여 화합물 1-47의 제1 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 용매로서 1,4-다이옥세인 대신에 1-메틸피롤리딘-2-온을 이용했다.

[1165] LCMS: m/z 665[M+H]⁺

[1166] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 D)

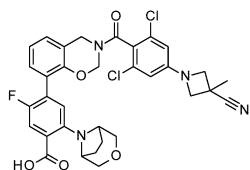
[1167] 제2 공정

[1168] 화합물 1-15

[1169] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-시아노-3-메틸아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-

5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1170] [화학식 72]



[1171]

[1172] 메틸
4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-시아노-3-메틸아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 1-47의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[1173] LCMS: m/z 651[M+H]⁺

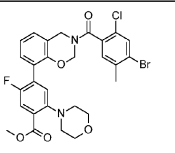
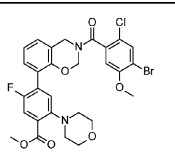
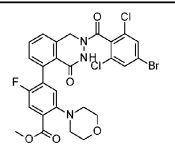
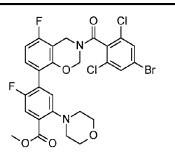
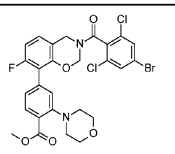
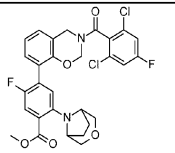
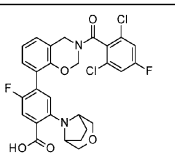
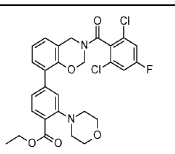
[1174] HPLC 유지 시간: 1.50분 (분석 조건 B)

[1175] 이하의 합성에 있어서, 표 1-3에 나타낸 중간체를 이용했다.

[1176] [표 1-3]

화합물 기호	구조	화합물명
B		메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
C		4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산
D		메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트
E		메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트
F		4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산
G		메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
H		메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트
I		메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1177]

J		메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
K		메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
L		메틸 4-[2-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트
M		메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-5-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
N		메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트
O		메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트
P		4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산
Q		메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1178]

R		메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트
S		메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
T		메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조에이트
U		메틸 4-[3-(2-클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
V		4-[3-(2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산
W		메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조에이트
X		메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피리azol-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸설포닐옥사)벤조에이트
Y		메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸설포닐옥사)벤조에이트

[1179]

Z		메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1180]

[1181] 화합물 B

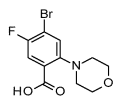
[1182] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1183] 제1 공정

[1184] 화합물 B1

[1185] 4-브로모-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[1186] [화학식 73]



[1187]

[1188] 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조산(950mg, 4.01mmol)에 모폴린(6.98g, 80.0mmol)을 가하고, 100℃에서 24시간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸과 염산을 가하고, 추출한 후, 포화 식염수로 세정했다. 유기층을 농축하여, 표제 화합물(98%, 1.20g)을 얻었다.

[1189] LCMS: m/z 304[M+H]⁺

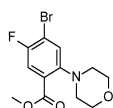
[1190] HPLC 유지 시간: 0.77분 (분석 조건 N)

[1191] 제2 공정

[1192] 화합물 B2

[1193] 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1194] [화학식 74]



[1195]

[1196] 4-브로모-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산(400mg, 1.32mmol)의 다이클로로메테인(5.00mL)-메탄올(1.00mL) 용액에 2M 트라이메틸실릴다이아조메테인-헥세인 용액(1.32mL, 2.63mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응액에 아세트산을 가하고, 반응액을 농축한 후, 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(81%, 341mg)을 얻었다.

[1197] LCMS: m/z 318[M+H]⁺

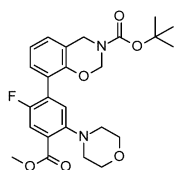
[1198] HPLC 유지 시간: 1.10분 (분석 조건 N)

[1199] 제3 공정

[1200] 화합물 B3

[1201] tert-부틸 8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1202] [화학식 75]



[1203]

[1204] 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트(2.95g, 9.28mmol), 비스(피나콜레이트)다이보론(2.78g, 11.0mmol), 아세트산 칼륨(2.48g, 25.3mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(0.344g, 0.422mmol)의 1,4-다이옥세인(16.9mL) 용액을 90℃에서 5시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고, tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(2.65g, 8.43mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(0.344g, 0.422mmol), 탄산 칼륨(3.50g, 25.3mmol), 물(4.22mL)을 가하고, 90℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 물과 아세트산 에틸을 가하고, 셀라이트 여과했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 건조, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(91%, 3.63g)을 얻었다.

[1205] LCMS: m/z 473[M+H]⁺

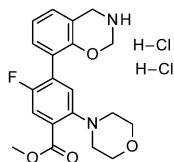
[1206] HPLC 유지 시간: 1.34분 (분석 조건 G)

[1207] 제4 공정

[1208] 화합물 B4

[1209] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염

[1210] [화학식 76]



[1211]

[1212] tert-부틸 8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트 (100mg, 0.212mmol)의 다이클로로메테인(1.058mL) 용액에 4M 염산 1,4-다이옥세인 용액(0.794mL, 3.17mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 농축하여, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[1213] LCMS: m/z 373[M+H]⁺

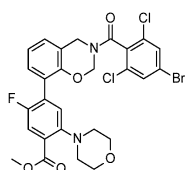
[1214] HPLC 유지 시간: 0.49분 (분석 조건 D)

[1215] 제5 공정

[1216] 화합물 B

[1217] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1218] [화학식 77]



[1219]

[1220] 메틸

4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염(141mg, 0.317mmol)과 4-브로모-2,6-다이클로로벤조일 클로라이드(137mg, 0.476mmol)의 다이클로로메테인(1.585mL) 용액을 0℃로 냉각했다. N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.166mL, 0.951mmol)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액에 에탄올아민을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(56%, 110mg)을 얻었다.

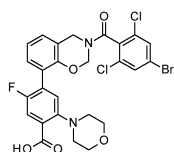
[1221] LCMS: m/z 623[M+H]⁺

[1222] HPLC 유지 시간: 1.37분 (분석 조건 G)

[1223] 화합물 C

[1224] 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[1225] [화학식 78]



[1226]

[1227] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일

벤조에이트(16.0mg, 0.0260mmol)에 테트라하이드로퓨란(0.0641mL) 및 메탄올(0.0641mL)을 가하고, 5M 수산화나트륨 수용액(0.0513mL, 0.256mmol)을 가하고, 60℃에서 15분간 교반했다. 반응액에 1M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 농축함으로써 표제 화합물(91%, 14.3mg)을 얻었다.

[1228] LCMS: m/z 609[M+H]⁺

[1229] HPLC 유지 시간: 1.15분, 1.16분 (분석 조건 G)

[1230] 화합물 D

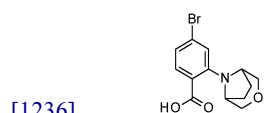
[1231] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[1232] 제1 공정

[1233] 화합물 D2

[1234] 4-브로모-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1235] [화학식 79]



[1237] 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 염산염(615mg, 4.11mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(3.43mL) 용액에 칼륨 tert-부톡사이드(584mg, 5.21mmol)를 가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 4-브로모-2-플루오로벤조산(300mg, 1.37mmol)을 가하고, 150℃에서 21시간 교반했다. 반응액에 메탄올을 가하고, 반응 혼합물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(94%, 400mg)을 얻었다.

[1238] LCMS: m/z 312[M+H]⁺

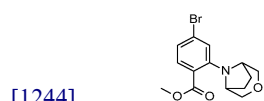
[1239] HPLC 유지 시간: 0.64분 (분석 조건 F)

[1240] 제2 공정

[1241] 화합물 D3

[1242] 메틸 4-브로모-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[1243] [화학식 80]



[1245] 4-브로모-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 이용하여, 화합물 B의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[1246] LCMS: m/z 326[M+H]⁺

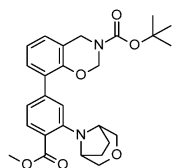
[1247] HPLC 유지 시간: 0.82분 (분석 조건 D)

[1248] 제3 공정

[1249] 화합물 D4

[1250] tert-부틸 8-[4-메톡시카보닐-3-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1251] [화학식 81]



[1252]

[1253] 메틸 4-브로모-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 B의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[1254] LCMS: m/z 481[M+H]⁺

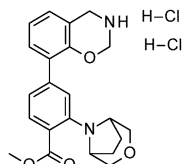
[1255] HPLC 유지 시간: 0.98분 (분석 조건 D)

[1256] 제4 공정

[1257] 화합물 D5

[1258] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염

[1259] [화학식 82]



[1260]

[1261] tert-부틸 8-[4-메톡시카보닐-3-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 B의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[1262] LCMS: m/z 381[M+H]⁺

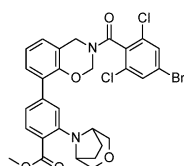
[1263] HPLC 유지 시간: 0.52분 (분석 조건 D)

[1264] 제5 공정

[1265] 화합물 D

[1266] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[1267] [화학식 83]



[1268]

[1269] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염을 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[1270] LCMS: m/z 631[M+H]⁺

[1271] HPLC 유지 시간: 1.00분 (분석 조건 D)

[1272] 화합물 E

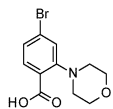
[1273] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1274] 제1 공정

[1275] 화합물 E1

[1276] 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조산

[1277] [화학식 84]



[1278]

[1279] 4-브로모-2-플루오로벤조산(672mg, 3.07mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(3.07mL) 용액에 모폴린(5.76mL, 66.1mmol)을 가하고, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(77%, 672mg)을 얻었다.

[1280] LCMS: m/z 286[M+H]⁺

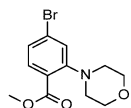
[1281] HPLC 유지 시간: 0.75분 (분석 조건 G)

[1282] 제2 공정

[1283] 화합물 E2

[1284] 메틸 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1285] [화학식 85]



[1286]

[1287] 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조산을 이용하여, 화합물 B의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[1288] LCMS: m/z 300[M+H]⁺

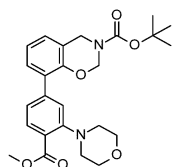
[1289] HPLC 유지 시간: 1.10분 (분석 조건 G)

[1290] 제3 공정

[1291] 화합물 E3

[1292] tert-부틸 8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1293] [화학식 86]



[1294]

[1295] 메틸 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 B의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[1296] LCMS: m/z 455[M+H]⁺

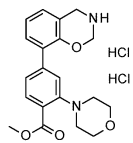
[1297] HPLC 유지 시간: 1.31분 (분석 조건 G)

[1298] 제4 공정

[1299] 화합물 E4

[1300] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염

[1301] [화학식 87]



[1302]

[1303] tert-부틸 8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 B의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[1304] LCMS: m/z 355[M+H]⁺

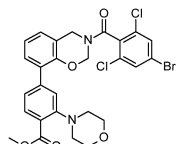
[1305] HPLC 유지 시간: 0.67분 (분석 조건 G)

[1306] 제5 공정

[1307] 화합물 E

[1308] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1309] [화학식 88]



[1310]

[1311] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염을 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

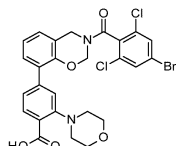
[1312] LCMS: m/z 605[M+H]⁺

[1313] HPLC 유지 시간: 1.35분 (분석 조건 G)

[1314] 화합물 F

[1315] 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[1316] [화학식 89]



[1317]

[1318] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 C의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[1319] LCMS: m/z 591[M+H]⁺

[1320] HPLC 유지 시간: 1.13분, 1.15분 (분석 조건 G)

[1321] 화합물 G

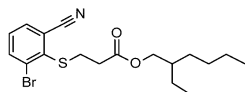
[1322] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1323] 제1 공정

[1324] 화합물 G2

[1325] 2-에틸헥실 3-(2-브로모-6-사이아노페닐)설파닐프로파노에이트

[1326] [화학식 90]



[1327]

[1328] 3-브로모-2-플루오로벤조나이트릴(2.00g, 10.0mmol), 2-에틸헥실 3-설파닐프로파노에이트(2.49mL, 11.0mmol)의 테트라하이드로퓨란(40.0mL) 용액에 탄산 칼륨(4.15g, 30.0mmol)을 가하고, 80℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(97%, 3.87g)을 얻었다.

[1329] LCMS: m/z 398[M+H]⁺

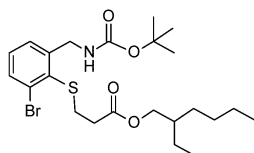
[1330] HPLC 유지 시간: 1.60분 (분석 조건 G)

[1331] 제2 공정

[1332] 화합물 G4

[1333] 2-에틸헥실 3-[2-브로모-6-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐아미노]메틸]페닐설파닐프로파노에이트

[1334] [화학식 91]



[1335]

[1336] 2-에틸헥실 3-(2-브로모-6-사이아노페닐)설파닐프로파노에이트(1.99g, 5.00mmol), 염화 코발트(II) 6수화물(2.38g, 10.0mmol)의 메탄올(25.0mL) 용액에 수소화 붕소 나트륨(567mg, 15.0mmol)을 조금씩 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 2탄산 다이-tert-부틸(2.32mL, 10.0mmol)을 가하고, 추가로 1시간 실온에서 교반했다. 반응액을 0℃로 냉각하고, 1M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화 암모늄 수용액, 포화 탄산수소 나트륨 수용액, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축하여 얻어진 잔사에 메탄올과 폼산을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(95%, 965mg)을 얻었다.

[1337] LCMS: m/z 524[M+Na]⁺

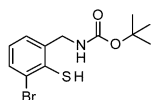
[1338] HPLC 유지 시간: 1.73분 (분석 조건 G)

[1339] 제3 공정

[1340] 화합물 G5

[1341] tert-부틸 N-[(3-브로모-2-설파닐페닐)메틸]카바메이트

[1342] [화학식 92]



[1343]

[1344] 2-에틸헥실 3-[2-브로모-6-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐아미노]메틸]페닐설파닐프로파노에이트(950mg, 1.89mmol)의 테트라하이드로퓨란(12.6mL) 용액을 -78℃로 냉각하고, 1.7M 칼륨-tert-펜톡사이드 톨루엔 용액(2.22mL, 3.78mmol)을 적하하여 가하고, -78℃에서 30분 교반했다. 1M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시키고, 유기층을 농축함으로써 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[1345] LCMS: m/z 262[M-tBu+H]⁺

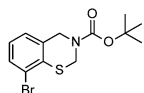
[1346] HPLC 유지 시간: 1.27분 (분석 조건 G)

[1347] 제4 공정

[1348] 화합물 G6

[1349] tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-3-카복실레이트

[1350] [화학식 93]



[1351]

[1352] tert-부틸 N-[(3-브로모-2-설파닐페닐)메틸]카바메이트(602mg, 1.89mmol), 파라폼알데하이드(568mg, 18.9mmol) 및 p-톨루엔설폰산(3.60mg, 0.0190mmol)의 톨루엔(0.200mL) 용액을 90℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시키고, 유기층을 농축했다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(99%, 620mg)을 얻었다.

[1353] LCMS: m/z 274[M-tBu+H]⁺

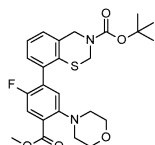
[1354] HPLC 유지 시간: 1.37분 (분석 조건 G)

[1355] 제5 공정

[1356] 화합물 G7

[1357] tert-부틸 8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-3-카복실레이트

[1358] [화학식 94]



[1359]

[1360] tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-3-카복실레이트 및 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 B의 제3 공정과 마찬가지로 표제 화합물을 얻었다.

[1361] LCMS: m/z 489[M+H]⁺

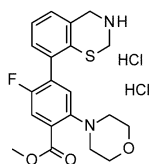
[1362] HPLC 유지 시간: 1.34분 (분석 조건 G)

[1363] 제6 공정

[1364] 화합물 G8

[1365] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤조싸이아진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염

[1366] [화학식 95]



[1367]

[1368] tert-부틸 8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 B의 제4 공정과 마찬가지로 표제 화합물을 합성했다.

[1369] LCMS: m/z 389[M+H]⁺

- [1370] HPLC 유지 시간: 0.69분 (분석 조건 G)
- [1371] 제7 공정
- [1372] 화합물 G
- [1373] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
- [1374] [화학식 96]
-
- [1375]
- [1376] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤조싸이아진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염을 이용하여 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로 조작으로 표제 화합물을 얻었다. 단, N,N-다이아이소프로필에틸아민 대신에 트라이에틸아민을 이용했다.
- [1377] LCMS: m/z 639[M+H]⁺
- [1378] HPLC 유지 시간: 1.37분, 1.39분 (분석 조건 G)
- [1379] 화합물 H
- [1380] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트
- [1381] [화학식 97]
-
- [1382]
- [1383] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염 및 4-브로모-2-클로로벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.
- [1384] LCMS: m/z 615[M+H]⁺
- [1385] HPLC 유지 시간: 0.97분 (분석 조건 N)
- [1386] 화합물 I
- [1387] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
- [1388] [화학식 98]
-
- [1389]
- [1390] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염 및 4-브로모-2-클로로벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을

얻었다.

[1391] LCMS: m/z 589[M+H]⁺

[1392] HPLC 유지 시간: 1.32분 (분석 조건 N)

[1393] 화합물 J

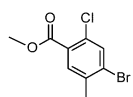
[1394] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1395] 제1 공정

[1396] 화합물 J2

[1397] 메틸 4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조에이트

[1398] [화학식 99]



[1399]

[1400] 메틸 4-브로모-3-메틸벤조에이트(500mg, 2.18mmol)의 다이클로로메테인(5.46mL) 용액에 N-클로로석신이미드(350mg, 2.62mmol), 아세트산 팔라듐(II)(24.5mg, 0.109mmol), 퍼옥소이황산 나트륨(1.04g, 4.37mmol) 및 트라이플루오로메테인설폰산(0.579mL, 6.55mmol)을 가하고, 60℃에서 7시간 교반했다. 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(62%, 430mg)을 얻었다.

[1401] LCMS: m/z 263[M+H]⁺

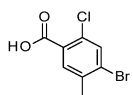
[1402] HPLC 유지 시간: 0.94분 (분석 조건 D)

[1403] 제2 공정

[1404] 화합물 J3

[1405] 4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조산

[1406] [화학식 100]



[1407]

[1408] 메틸 4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조에이트(429mg, 1.63mmol)의 1,4-다이옥세인(3.50mL)/물(1.75mL) 용액에 수산화 리튬(117mg, 4.88mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액에 5M 염산(1.63mL, 8.13mmol)을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 건조제를 여과 제거하고, 여과액을 농축함으로써 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[1409] LCMS: m/z 247[M-H]⁻

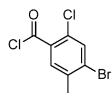
[1410] HPLC 유지 시간: 0.72분 (분석 조건 D)

[1411] 제3 공정

[1412] 화합물 J4

[1413] 4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조일 클로라이드

[1414] [화학식 101]



[1415]

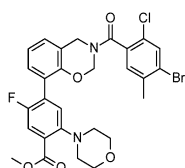
[1416] 4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조산(250mg, 1.00mmol), 염화 옥살릴(0.175mL, 2.00mmol)의 다이클로로메테인(5.01mL) 용액을 0℃로 냉각했다. N,N-다이메틸폼아마이드(0.000776mL, 0.0100mmol)를 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 농축하여, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[1417] 제4 공정

[1418] 화합물 J

[1419] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1420] [화학식 102]



[1421]

[1422] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염 및 4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1423] LCMS: m/z 629[M+H]⁺

[1424] HPLC 유지 시간: 1.02분 (분석 조건 D)

[1425] 화합물 K

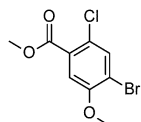
[1426] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1427] 제1 공정

[1428] 화합물 K2

[1429] 메틸 4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조에이트

[1430] [화학식 103]



[1431]

[1432] 메틸 4-브로모-3-메톡시벤조에이트를 이용하여 화합물 J의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1433] LCMS: m/z 279[M+H]⁺

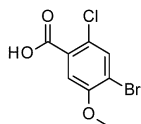
[1434] HPLC 유지 시간: 1.20분 (분석 조건 G)

[1435] 제2 공정

[1436] 화합물 K3

[1437] 4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조산

[1438] [화학식 104]



[1439]

[1440] 메틸 4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조에이트를 이용하여 화합물 J, 제2 공정과 마찬가지로의 방법에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1441] LCMS: m/z 263[M-H]⁻

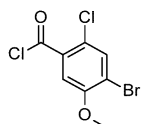
[1442] HPLC 유지 시간: 0.69분 (분석 조건 D)

[1443] 제3 공정

[1444] 화합물 K4

[1445] 4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조일 클로라이드

[1446] [화학식 105]



[1447]

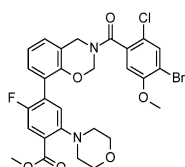
[1448] 4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조산을 이용하여 화합물 J의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[1449] 제4 공정

[1450] 화합물 K

[1451] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1452] [화학식 106]



[1453]

[1454] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염 및 4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 합성했다.

[1455] LCMS: m/z 619[M+H]⁺

[1456] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 D)

[1457] 화합물 L

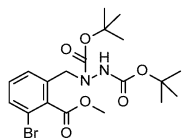
[1458] 메틸 4-[2-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1459] 제1 공정

[1460] 화합물 L4

[1461] 메틸 2-브로모-6-[[[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐아미노]아미노]메틸]벤조에이트

[1462] [화합식 107]



[1463]

[1464] 메틸 2-브로모-6-(브로모메틸)벤조에이트(6.80g, 22.1mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(100mL) 용액을 0℃로 냉각하고 하이드라조다리카복실산 다이-tert-부틸 (20.5g, 88.0mmol), 탄산 세슘(14.4g, 44.2mmol)을 가하고, 실온에서 15시간 교반했다. 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 농축하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(55%, 5.62g)을 얻었다.

[1465] LCMS: m/z 481[M+Na]⁺

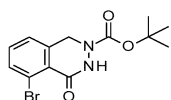
[1466] HPLC 유지 시간: 1.34분 (분석 조건 G)

[1467] 제2 공정

[1468] 화합물 L5

[1469] tert-부틸 5-브로모-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트

[1470] [화합식 108]



[1471]

[1472] 메틸 2-브로모-6-[[[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐아미노]아미노]메틸]벤조에이트(5.61g, 12.2mmol)의 테트라하이드로퓨란(150mL) 용액에 1M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 용액(15.9mL, 15.9mmol)을 가하고, 60℃에서 12시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 농축하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(64%, 2.55g)을 얻었다.

[1473] LCMS: m/z 349[M+Na]⁺

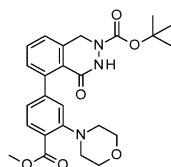
[1474] HPLC 유지 시간: 0.97분 (분석 조건 G)

[1475] 제3 공정

[1476] 화합물 L6

[1477] tert-부틸 5-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트

[1478] [화합식 109]



[1479]

[1480] tert-부틸 5-브로모-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트 및 메틸 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여 화합물 B의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 합성했다.

[1481] LCMS: m/z 468[M+H]⁺

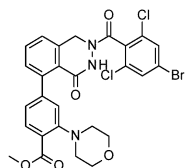
[1482] HPLC 유지 시간: 1.07분 (분석 조건 G)

[1483] 제4 공정

[1484] 화합물 L

[1485] 메틸 4-[2-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1486] [화학식 110]



[1487]

[1488] tert-부틸 5-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트(50mg, 0.107mmol)에 4M 염산 1,4-다이옥세인 용액(0.535mL, 2.14mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 다이클로로메테인(1.00mL)을 가하고, 0℃로 냉각했다. 4-브로모-2,6-다이클로로벤조일 클로라이드(40.1mg, 0.139mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0960mL, 0.535mmol)을 가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응액을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(73%, 48.0mg)을 얻었다.

[1489] LCMS: m/z 618[M+H]⁺

[1490] HPLC 유지 시간: 1.19분 (분석 조건 G)

[1491] 화합물 M

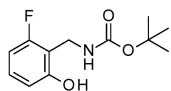
[1492] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-5-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1493] 제1 공정

[1494] 화합물 M2

[1495] tert-부틸 N-[(2-플루오로-6-하이드록시페닐)메틸]카바메이트

[1496] [화학식 111]



[1497]

[1498] 2-브로모-3-플루오로페놀(500mg, 2.62mmol)의 1,4-다이옥세인(10.0mL)-물(2.00mL) 용액에 cataCXium(등록상표) A Pd G3(28.6mg, 0.0390mmol), 탄산 칼륨(1.09mg, 7.85mmol) 및 칼륨[(tert-부톡시카보닐)아미노]메틸]트라이플루오로보레이트(1.24g, 5.24mmol)를 가하고, 마이크로웨이브하에서 130℃에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(89%, 563mg)을 얻었다.

[1499] LCMS: m/z 186[M-tBu+H]⁺

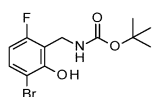
[1500] HPLC 유지 시간: 1.05분 (분석 조건 G)

[1501] 제2 공정

[1502] 화합물 M3

[1503] tert-부틸 N-[(3-브로모-6-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]카바메이트

[1504] [화학식 112]



[1505]

[1506] tert-부틸 N-[(2-플루오로-6-하이드록시페닐)메틸]카바메이트(560mg, 2.32mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.992mL, 6.96mmol)의 다이클로로메테인(40.0mL) 용액을 0℃로 냉각하고, N-브로모석신이미드(413mg,

2.32mmol)의 다이클로로메테인(40.0mL) 용액을 적하였다. 반응액을 0℃에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(96%, 715mg)을 얻었다.

[1507] LCMS: m/z 264[M-tBu+H]⁺

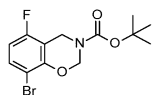
[1508] HPLC 유지 시간: 1.23분 (분석 조건 G)

[1509] 제3 공정

[1510] 화합물 M4

[1511] tert-부틸 8-브로모-5-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1512] [화학식 113]



[1513]

[1514] tert-부틸 N-[(3-브로모-6-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]카바메이트(600mg, 1.87mmol)의 다이클로로메테인(30.0mL) 용액에 p-톨루엔설폰산(35.6mg, 0.187mmol) 및 90% 파라폼알데하이드(625mg, 18.7mmol)를 가하고, 90℃에서 중야 교반했다. 반응액을 농축하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(64%, 399mg)을 얻었다.

[1515] LCMS: m/z 332[M+H]⁺

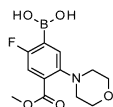
[1516] HPLC 유지 시간: 1.34분 (분석 조건 G)

[1517] 제4 공정

[1518] 화합물 Z6

[1519] (2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)보론산

[1520] [화학식 114]



[1521]

[1522] 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트(96.0mg, 0.302mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물(11.0mg, 0.0150mmol), 아세트산 칼륨(44.4mg, 0.453mmol), 비스(피나콜레이트)다이보론(77.0mg, 0.302mmol)의 1,4-다이옥세인(1.51mL) 용액을 100℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(53%, 44.8mg)을 얻었다.

[1523] LCMS: m/z 284[M+H]⁺

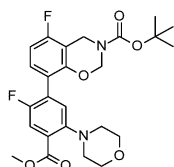
[1524] HPLC 유지 시간: 0.63분 (분석 조건 G)

[1525] 제5 공정

[1526] 화합물 M5

[1527] tert-부틸 5-플루오로-8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1528] [화학식 115]



[1529]

[1530] tert-부틸 8-브로모-5-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(200mg, 0.602mmol)의 1,4-다이옥세인(2.40mL)-물(0.600mL) 용액에 (2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)보론산(205mg, 0.723mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물(22.0mg, 0.0300mmol), 탄산 칼륨(250mg, 1.81mmol)을 가하고, 90℃에서 3시간 교반했다. 반응액에 2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)보론산(205mg, 0.723mmol)을 가하고, 90℃에서 중야 교반했다. 반응액에 2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)보론산(205mg, 0.723mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물(22.0mg, 0.0300mmol)을 가하고, 90℃에서 3시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(69%, 205mg)을 얻었다.

[1531] LCMS: m/z 491[M+H]⁺

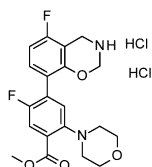
[1532] HPLC 유지 시간: 1.36분 (분석 조건 G)

[1533] 제6 공정

[1534] 화합물 M6

[1535] 메틸 5-플루오로-4-(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-모폴린-4-임벤조에이트 2염산염

[1536] [화학식 116]



[1537]

[1538] tert-부틸 5-플루오로-8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여 화합물 B의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1539] LCMS: m/z 362[M-CH₂+H]⁺

[1540] HPLC 유지 시간: 0.69분 (분석 조건 N)

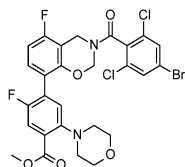
[1541] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ: 7.52(1H, d, J=9.7Hz), 7.41-7.39(1H, m), 7.07(2H, d, J=7.0Hz), 5.16(2H, s), 4.38(2H, s), 3.85(3H, s), 3.71(4H, s), 2.96(4H, s).

[1542] 제7 공정

[1543] 화합물 M

[1544] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-5-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-임벤조에이트

[1545] [화학식 117]



[1546]

[1547] 메틸 5-플루오로-4-(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-모폴린-4-임벤조에이트 2염산염 및 4-브로모-2,6-다이클로로벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1548] LCMS: m/z 641[M+H]⁺

[1549] HPLC 유지 시간: 1.40분 (분석 조건 N)

[1550] 화합물 N

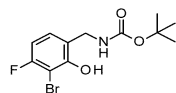
[1551] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일 벤조에이트

[1552] 제1 공정

[1553] 화합물 N3

[1554] tert-부틸 N-[(3-브로모-4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]카바메이트

[1555] [화학식 118]



[1556]

[1557] 3-브로모-4-플루오로-2-하이드록시벤조나이트릴(970mg, 4.49mmol)의 테트라하이드로퓨란(20.0mL) 용액에 1.2M 보레인·테트라하이드로퓨란 콤플렉스(9.36mL, 11.2mmol)를 가했다. 반응액을 60℃에서 15시간 교반했다. 반응액에 메탄올을 가하고, 농축했다. 테트라하이드로퓨란(10.0mL)과 2M 염산(5.61mL, 11.2mmol)을 가하고, 60℃에서 3시간 가열했다. 반응액을 0℃로 냉각하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가한 후, 이탄산 다이-tert-부틸(1.96g, 8.98mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 포화 염화 암모늄 수용액으로 세정하고, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(79%, 1.13g)을 얻었다.

[1558] LCMS: m/z 318[M-H]⁻

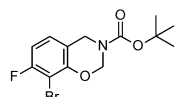
[1559] HPLC 유지 시간: 1.18분 (분석 조건 N)

[1560] 제2 공정

[1561] 화합물 N4

[1562] tert-부틸 8-브로모-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1563] [화학식 119]



[1564]

[1565] tert-부틸 N-[(3-브로모-4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]카바메이트(600mg, 1.87mmol)의 톨루엔(5.00mL) 용액에 p-톨루엔설폰산 1수화물(1.78mg, 0.00937mmol) 및 파라폼알데하이드(281mg, 9.37mmol)를 가하고, 100℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 추가로 90℃에서 20시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(24%, 152mg)을 얻었다.

[1566] LCMS: m/z 332[M+H]⁺

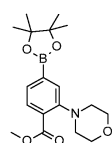
[1567] HPLC 유지 시간: 1.30분 (분석 조건 G)

[1568] 제3 공정

[1569] 화합물 N7

[1570] 메틸 2-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[1571] [화학식 120]



[1572]

[1573] 메틸 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조에이트(1.60g, 5.33mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(2.71g, 10.7mmol), 아세트산 팔라듐(II)(0.0600g, 0.267mmol), 2-다이사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐

(0.254g, 0.533mmol) 및 아세트산 칼륨(1.31g, 13.3mmol)의 1,4-다이옥세인(10.0mL) 용액을 85℃에서 2시간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸/헥세인=1/1 용액을 가하고, 여과한 후에 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(89%, 2.05g)을 얻었다.

[1574] LCMS: m/z 348[M+H]⁺

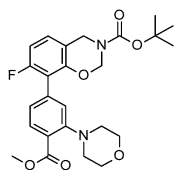
[1575] HPLC 유지 시간: 1.21분 (분석 조건 G)

[1576] 제4 공정

[1577] 화합물 N5

[1578] tert-부틸 7-플루오로-8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1579] [화합식 121]



[1580]

[1581] 메틸 2-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(85.0mg, 0.246mmol), tert-부틸 8-브로모-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(68.0mg, 0.205mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물(15.0mg, 0.0200mmol) 및 2M 탄산 나트륨 수용액(0.307mL, 0.614mmol)의 1,4-다이옥세인(1.00mL) 용액을 90℃에서 1.5시간 교반했다. 반응액을 별도로 상기와 마찬가지로의 방법으로 얻어진 화합물과 혼합하고, 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(71.0mg)을 얻었다.

[1582] LCMS: m/z 473[M+H]⁺

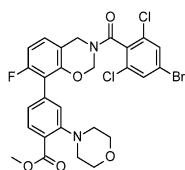
[1583] HPLC 유지 시간: 1.30분 (분석 조건 G)

[1584] 제5 공정

[1585] 화합물 N

[1586] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일 벤조에이트

[1587] [화합식 122]



[1588]

[1589] tert-부틸 7-플루오로-8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(344mg, 0.728mmol)에 4M 염산 1,4-다이옥세인 용액(3.64mL, 14.6mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 얻어진 잔사에 다이클로로메테인(5.00mL), 4-브로모-2,6-다이클로로벤조일 클로라이드(273mg, 0.946mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.634mL, 3.64mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(51%, 231mg)을 얻었다.

[1590] LCMS: m/z 623[M+H]⁺

[1591] HPLC 유지 시간: 0.98분 (분석 조건 O)

[1592] 화합물 O

[1593] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-

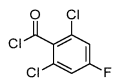
8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[1594] 제1 공정

[1595] 화합물 O1

[1596] 2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드

[1597] [화학식 123]



[1598]

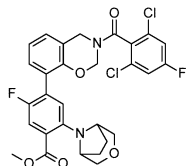
[1599] 2,6-다이클로로-4-플루오로벤조산을 이용하여 화합물 J의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[1600] 제2 공정

[1601] 화합물 O

[1602] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[1603] [화학식 124]



[1604]

[1605] 메틸

4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염 및 2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

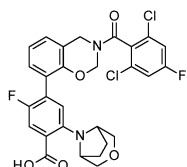
[1606] LCMS: m/z 589[M+H]⁺

[1607] HPLC 유지 시간: 0.96분 (분석 조건 D)

[1608] 화합물 P

[1609] 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1610] [화학식 125]



[1611]

[1612] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(100mg, 0.170mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(1.70mL) 용액에 2M 수산화 리튬 수용액(0.424mL, 0.848mmol)을 가하고, 실온에서 14시간 교반했다. 반응액에 1-메틸피롤리딘-2-온(1.70mL) 및 2M 수산화 리튬 수용액(0.424mL, 0.848mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(63%, 61.9mg)을 얻었다.

[1613] LCMS: m/z 575[M+H]⁺

[1614] HPLC 유지 시간: 0.77분 (분석 조건 D)

[1615] 화합물 Q

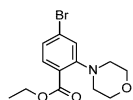
[1616] 에틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1617] 제1 공정

[1618] 화합물 Q1

[1619] 에틸 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1620] [화학식 126]



[1621]

[1622] 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조산(1.50g, 5.24mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(26.2mL) 용액에 탄산 칼륨(2.17g, 15.7mmol) 및 아이오도에테인(0.632mL, 7.86mmol)을 가하고, 25℃에서 2시간 반 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(99%, 1.63g)을 얻었다.

[1623] LCMS: m/z 314[M+H]⁺

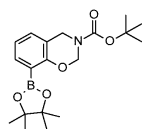
[1624] HPLC 유지 시간: 0.86분 (분석 조건 O)

[1625] 제2 공정

[1626] 화합물 Q4

[1627] tert-부틸 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1628] [화학식 127]



[1629]

[1630] tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(3.40g, 10.8mmol), 비스(피나콜레이트)다이보론(5.50g, 21.6mmol), 아세트산 칼륨(4.25g, 43.3mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(0.792g, 1.08mmol)의 1,4-다이옥세인(108mL) 용액을 110℃에서 18시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(32%, 1.26g)을 얻었다.

[1631] LCMS: m/z 362[M+H]⁺

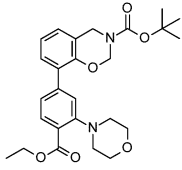
[1632] HPLC 유지 시간: 1.36분 (분석 조건 G)

[1633] 제3 공정

[1634] 화합물 Q2

[1635] tert-부틸 8-(4-에톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1636] [화학식 128]



[1637]

[1638] 에틸 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조에이트(1.30g, 3.76mmol) 및 tert-부틸 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(1.36g, 4.14mmol)의 1,4-다이옥세인(11.4mL)/물(1.14mL) 용액에 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 킴플렉스(0.275g, 0.376mmol) 및 탄산 칼륨(1.56g, 11.3mmol)을 가하고, 90℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 아세트산 에틸로 추출한 후, 유기층을 물로 세정했다. 농축 후, 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(81%, 1.43g)을 얻었다.

[1639] LCMS: m/z 469[M+H]⁺

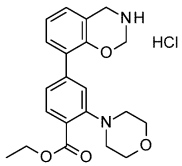
[1640] HPLC 유지 시간: 1.38분 (분석 조건 G)

[1641] 제4 공정

[1642] 화합물 Q3

[1643] 에틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-모폴린-4-일벤조에이트 염산염

[1644] [화학식 129]



[1645]

[1646] tert-부틸 8-(4-에톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 B의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1647] LCMS: m/z 369[M+H]⁺

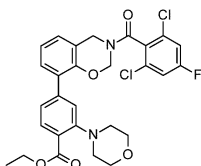
[1648] HPLC 유지 시간: 0.74분 (분석 조건 G)

[1649] 제5 공정

[1650] 화합물 Q

[1651] 에틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1652] [화학식 130]



[1653]

[1654] 에틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-모폴린-4-일벤조에이트 염산염 및 2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드를 이용하여 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

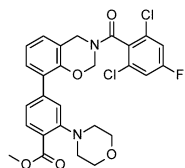
[1655] LCMS: m/z 559[M+H]⁺

[1656] HPLC 유지 시간: 1.33분 (분석 조건 G)

[1657] 화합물 R

[1658] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1659] [화학식 131]



[1660]

[1661] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염 및 2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드를 이용하여 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

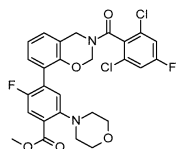
[1662] LCMS: m/z 545[M+H]⁺

[1663] HPLC 유지 시간: 1.26분 (분석 조건 G)

[1664] 화합물 S

[1665] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1666] [화학식 132]



[1667]

[1668] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염 및 2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드를 이용하여 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1669] LCMS: m/z 563[M+H]⁺

[1670] HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 D)

[1671] 화합물 T

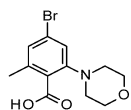
[1672] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조에이트

[1673] 제1 공정

[1674] 화합물 T1

[1675] 4-브로모-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조산

[1676] [화학식 133]



[1677]

[1678] 4-브로모-2-플루오로-6-메틸벤조산을 이용하여 화합물 B의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1679] LCMS: m/z 300[M+H]⁺

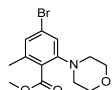
[1680] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 N)

[1681] 제2 공정

[1682] 화합물 T2

[1683] 메틸 4-브로모-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조에이트

[1684] [화학식 134]



[1685]

[1686] 4-브로모-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조산을 이용하여 화합물 B의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1687] LCMS: m/z 314[M+H]⁺

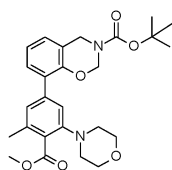
[1688] HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 D)

[1689] 제3 공정

[1690] 화합물 T3

[1691] tert-부틸 8-(4-메톡시카보닐-3-메틸-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1692] [화학식 135]



[1693]

[1694] 메틸 4-브로모-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조에이트 및 tert-부틸 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여 화합물 Q의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1695] LCMS: m/z 469[M+H]⁺

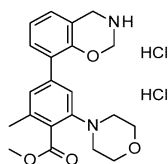
[1696] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 D)

[1697] 제4 공정

[1698] 화합물 T4

[1699] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염

[1700] [화학식 136]

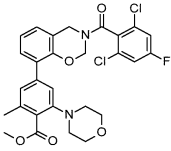
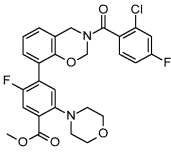


[1701]

[1702] tert-부틸 8-(4-메톡시카보닐-3-메틸-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여 화합물 B의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1703] LCMS: m/z 369[M+H]⁺

[1704] HPLC 유지 시간: 0.79분 (분석 조건 N)

- [1705] 제5 공정
- [1706] 화합물 T
- [1707] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조에이트
- [1708] [화학식 137]
- [1709] 
- [1710] 2,6-다이클로로-4-플루오로벤조산(24.9mg, 0.119mmol) 및 옥살릴 클로라이드(0.0109mL, 0.125mmol)의 다이클로로메테인(0.566mL) 용액에 촉매량의 N,N-다이메틸폼아마이드를 가하고, 실온에서 45분간 교반했다. 반응액에 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염(50.0mg, 0.113mmol)를 가했다. 0℃로 냉각하고, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0990mL, 0.566mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(71%, 44.7mg)을 얻었다.
- [1711] LCMS: m/z 559[M+H]⁺
- [1712] HPLC 유지 시간: 1.02분 (분석 조건 D)
- [1713] 화합물 U
- [1714] 메틸 4-[3-(2-클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
- [1715] 제1 공정
- [1716] 화합물 U2
- [1717] 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드
- [1718] [화학식 138]
- [1719] 
- [1720] 2-클로로-4-플루오로벤조산을 이용하여 화합물 J의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.
- [1721] 제2 공정
- [1722] 화합물 U
- [1723] 메틸 4-[3-(2-클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트
- [1724] [화학식 139]
- [1725] 
- [1726] 2-클로로-4-플루오로벤조일 클로라이드 및 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염을 이용하여 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1727] LCMS: m/z 529[M+H]⁺

[1728] HPLC 유지 시간: 1.23분 (분석 조건 G)

[1729] 화합물 V

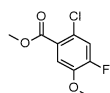
[1730] 4-[3-(2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[1731] 제1 공정

[1732] 화합물 V2

[1733] 메틸 2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조에이트

[1734] [화학식 140]



[1735]

[1736] 메틸 4-플루오로-3-메톡시벤조에이트를 이용하여 화합물 J의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1737] LCMS: m/z 219[M+H]⁺

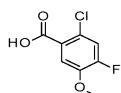
[1738] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 G)

[1739] 제2 공정

[1740] 화합물 V3

[1741] 2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조산

[1742] [화학식 141]



[1743]

[1744] 메틸 2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조에이트(240mg, 1.10mmol) 및 수산화 리튬(79.0mg, 3.29mmol)의 1,4-다이옥세인(2.61mL)-물(1.31mL) 용액을 실온에서 2시간 교반했다. 염산을 가한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 물 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 페이즈 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축함으로써 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[1745] LCMS: m/z 205[M+H]⁺

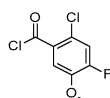
[1746] HPLC 유지 시간: 0.59분 (분석 조건 D)

[1747] 제3 공정

[1748] 화합물 V4

[1749] 2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조일 클로라이드

[1750] [화학식 142]



[1751]

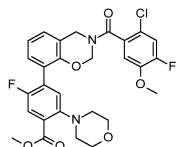
[1752] 2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조산을 이용하여, 화합물 J의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[1753] 제4 공정

[1754] 화합물 V5

[1755] 메틸 4-[3-(2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1756] [화학식 143]



[1757]

[1758] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염 및 2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조일 클로라이드를 이용하여 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1759] LCMS: m/z 558[M+H]⁺

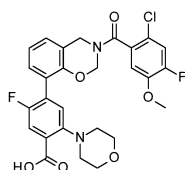
[1760] HPLC 유지 시간: 0.88분 (분석 조건 D)

[1761] 제5 공정

[1762] 화합물 V

[1763] 4-[3-(2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[1764] [화학식 144]



[1765]

[1766] 메틸 4-[3-(2-클로로-4-플루오로-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여 화합물 P의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1767] LCMS: m/z 545[M+H]⁺

[1768] HPLC 유지 시간: 0.72분 (분석 조건 D)

[1769] 화합물 W

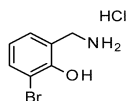
[1770] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조에이트

[1771] 제1 공정

[1772] 화합물 X7

[1773] 2-(아미노메틸)-6-브로모페놀 염산염

[1774] [화학식 145]



[1775]

[1776] tert-부틸 N-[(3-브로모-2-하이드록시페닐)메틸]카바메이트(500mg, 1.66mmol)의 1,4-다이옥세인(4.14mL) 용액에 4M 1,4-다이옥세인 용액(4.14mL, 16.6mmol)을 가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응액을 농축함으로써 표

제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[1777] LCMS: m/z 202[M+H]⁺

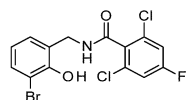
[1778] HPLC 유지 시간: 0.28분 (분석 조건 D)

[1779] 제2 공정

[1780] 화합물 W1

[1781] N-[(3-브로모-2-하이드록시페닐)메틸]-2,6-다이클로로-4-플루오로벤즈아마이드

[1782] [화학식 146]



[1783]

[1784] 2,6-다이클로로-4-플루오로벤조산(5.17g, 24.7mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(60.0mL) 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(9.59g, 74.2mmol) 및 HATU(9.41g, 24.7mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액에 대해서, 2-(아미노메틸)-6-브로모페놀 염산염(5.90g, 24.7mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(6.39g, 49.5mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(70.0mL) 용액을 적하하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후, 농축함으로써 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[1785] LCMS: m/z 392[M+H]⁺

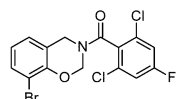
[1786] HPLC 유지 시간: 0.80분 (분석 조건 Z)

[1787] 제3 공정

[1788] 화합물 W2

[1789] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-(2,6-다이클로로-4-플루오로페닐)메탄온

[1790] [화학식 147]



[1791]

[1792] N-[(3-브로모-2-하이드록시페닐)메틸]-2,6-다이클로로-4-플루오로벤즈아마이드(13.3g, 33.8mmol)의 톨루엔(33.0mL)/1,4-다이옥세인(33.0mL) 용액에 p-톨루엔설포산(6.43g, 33.8mmol) 및 파라폼알데하이드(19.6g, 677mmol)를 가하고, 90℃에서 5시간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸 및 포화 탄산 나트륨 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 별도로 상기와 마찬가지로 얻어진 화합물과 혼합하고, 에탄올을 가하고, 분쇄하는 것에 의해 표제 화합물(8.52g)을 얻었다.

[1793] LCMS: m/z 404[M+H]⁺

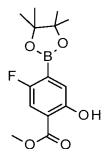
[1794] HPLC 유지 시간: 1.46분 (분석 조건S)

[1795] 제4 공정

[1796] 화합물 W9

[1797] 메틸 5-플루오로-2-하이드록시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[1798] [화학식 148]



[1799]

[1800] 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트(16.1g, 64.7mmol)의 1,4-다이옥세인(220mL) 용액에 비스(피나콜레이트)다이보론(32.8g, 129mmol), 아세트산 칼륨(19.0g, 194mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(2.64g, 3.23mmol)를 가하고, 100℃에서 16시간 교반했다. 얻어진 조생성물을 계속되는 반응에 이용했다.

[1801] LCMS: m/z 297[M+H]⁺

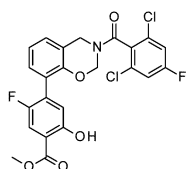
[1802] HPLC 유지 시간: 0.96분 (분석 조건 D)

[1803] 제5 공정

[1804] 화합물 W3

[1805] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트

[1806] [화학식 149]



[1807]

[1808] 메틸 5-플루오로-2-하이드록시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(15.4g, 51.8mmol) 및 (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-(2,6-다이클로로-4-플루오로페닐)메탄온(21.0g, 51.8mmol)의 1,4-다이옥세인(210mL)/물(21.0mL) 용액에 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(1.90g, 2.59mmol) 및 탄산 칼륨(14.3g, 104mmol)을 가하고, 100℃에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(99%, 25.4g)을 얻었다.

[1809] LCMS: m/z 494[M+H]⁺

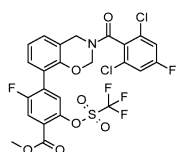
[1810] HPLC 유지 시간: 0.99분 (분석 조건 D)

[1811] 제6 공정

[1812] 화합물 W4

[1813] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)벤조에이트

[1814] [화학식 150]



[1815]

[1816] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트(45.4mg, 0.0920mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.919mL) 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0320mL, 0.184mmol) 및 N-페닐비스(트라이플루오로메테인설포니미드)(49.2mg, 0.138mmol)를 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제

화합물(92%, 53.2mg)을 얻었다.

[1817] LCMS: m/z 626[M+H]⁺

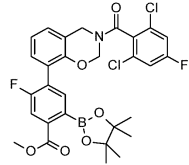
[1818] HPLC 유지 시간: 1.04분 (분석 조건 D)

[1819] 제7 공정

[1820] 화합물 W5

[1821] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[1822] [화학식 151]



[1823]

[1824] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)벤조에이트(17.9g, 28.6mmol)의 1,4-다이옥세인(178mL) 용액에 비스(피나콜레이토)다이보론(14.5g, 57.1mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(1.05g, 1.43mmol) 및 아세트산 칼륨(8.41g, 85.7mmol)을 가하고, 100℃에서 16시간 교반했다.

[1825] LCMS: m/z 604[M+H]⁺

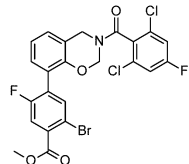
[1826] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 T)

[1827] 제8 공정

[1828] 화합물 W6

[1829] 메틸 2-브로모-4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로벤조에이트

[1830] [화학식 152]



[1831]

[1832] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(200mg, 0.331mmol), 브로민화 구리(II)(222mg, 0.993mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(3.00mL)-물(1.00mL) 용액을 80℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후, 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.5% 트라이플루오로아세트산)로 정제하여, 표제 화합물(63%, 4.39g)을 얻었다.

[1833] LCMS: m/z 556[M+H]⁺

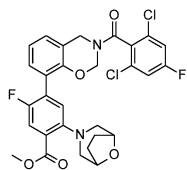
[1834] HPLC 유지 시간: 3.58분 (분석 조건 AA)

[1835] 제9 공정

[1836] 화합물 W

[1837] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조에이트

[1838] [화학식 153]



[1839]

[1840] 메틸 2-브로모-4-[3-(2,6-다이클로로-4-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로벤조에이트(400mg, 0.718mmol), 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인(122mg, 1.08mmol), Xantphos Pd G4(69.1mg, 0.0720mmol) 및 탄산 세슘(702mg, 2.15mmol)의 톨루엔(4.79mL) 용액을 100℃에서 중야 교반했다. 반응액에 1-메틸피롤리딘-2-온 및 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.5% 트라이플루오로아세트산)로 정제하여, 표제 화합물(26%, 110mg)을 얻었다.

[1841] LCMS: m/z 589[M+H]⁺

[1842] HPLC 유지 시간: 0.96분 (분석 조건 D)

[1843] 화합물 X

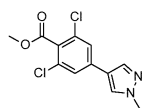
[1844] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)벤조에이트

[1845] 제1 공정

[1846] 화합물 X2

[1847] 메틸 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조에이트

[1848] [화학식 154]



[1849]

[1850] 메틸 4-브로모-2,6-다이클로로벤조에이트(523mg, 1.842mmol) 및 (1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(460mg, 2.21mmol)의 1,4-다이옥세인(8.37mL)-물(0.837mL) 용액에 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 킴플렉스(135mg, 0.184mmol) 및 탄산 칼륨(764mg, 5.53mmol)을 가하고, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.5% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물을 정량적으로(581mg) 얻었다.

[1851] LCMS: m/z 285[M+H]⁺

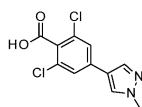
[1852] HPLC 유지 시간: 0.74분 (분석 조건 D)

[1853] 제2 공정

[1854] 화합물 X3

[1855] 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조산

[1856] [화학식 155]



[1857]

[1858] 메틸 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조에이트(582mg, 2.04mmol)의 다이메틸설포사이드(3.06mL)-물(1.02mL) 용액에 5M 수산화 나트륨 수용액(2.04mL, 10.2mmol)을 가하고, 60℃에서 3시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.5% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(86%, 477mg)을 얻었다.

[1859] LCMS: m/z 271[M+H]⁺

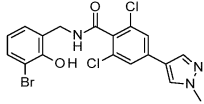
[1860] HPLC 유지 시간: 0.56분 (분석 조건 K)

[1861] 제3 공정

[1862] 화합물 X4

[1863] N-[(3-브로모-2-하이드록시페닐)메틸]-2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈아마이드

[1864] [화학식 156]



[1865]

[1866] 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조산(477mg, 1.76mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(8.20mL) 용액에 HATU(656mg, 1.73mmol), 2-(아미노메틸)-6-브로모페놀 염산염(392mg, 1.64mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸 아민(1.15mL, 6.57mmol)을 가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응액을 여과한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피 (아세토나이트릴/물, 0.5% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(90%, 198mg)을 얻었다.

[1867] LCMS: m/z 454[M+H]⁺

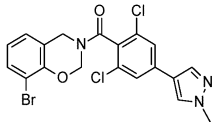
[1868] HPLC 유지 시간: 0.74분 (분석 조건 D)

[1869] 제4 공정

[1870] 화합물 X5

[1871] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온

[1872] [화학식 157]



[1873]

[1874] N-[(3-브로모-2-하이드록시페닐)메틸]-2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈아마이드를 이용하여 화합물 W의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1875] LCMS: m/z 466[M+H]⁺

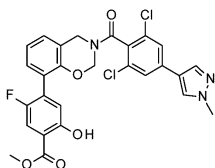
[1876] HPLC 유지 시간: 0.85분 (분석 조건 D)

[1877] 제5 공정

[1878] 화합물 X6

[1879] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트

[1880] [화학식 158]



[1881]

[1882] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온 및 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트를 이용하여 화합물 B의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1883] LCMS: m/z 556[M+H]⁺

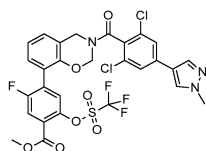
[1884] HPLC 유지 시간: 0.93분 (분석 조건 D)

[1885] 제6 공정

[1886] 화합물 X

[1887] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)벤조에이트

[1888] [화학식 159]



[1889]

[1890] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트(66.6mg, 0.120mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(1.20mL) 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0417mL, 0.239mmol) 및 N-페닐비스(트라이플루오로메테인설포나이드)(64.1mg, 0.180mmol)를 가하고, 실온에서 중야 교반했다. 반응 혼합액을 1M 염산에 붓고, 아세트산 에틸로 추출했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸) 정제하여, 표제 화합물(97%, 79.7mg)을 얻었다.

[1891] LCMS: m/z 688[M+H]⁺

[1892] HPLC 유지 시간: 0.99분 (분석 조건 D)

[1893] 화합물 Y

[1894] 메틸

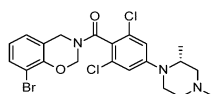
4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)벤조에이트

[1895] 제1 공정

[1896] 화합물 Y1

[1897] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]페닐]메탄온

[1898] [화학식 160]



[1899]

[1900] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-(2,6-다이클로로-4-플루오로페닐)메탄온(500mg, 1.23mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(2.15mL) 용액에(3R)-1,3-다이메틸피페라진(705mg, 6.17mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.00215mL, 12.3mmol)을 가하고, 마이크로웨이브하에서 200℃에서 1.5시간 교반한 후, 220℃에서 1.5시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.5% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(66%, 406mg)을 얻었다.

[1901] LCMS: m/z 498[M+H]⁺

[1902] HPLC 유지 시간: 0.56분 (분석 조건 D)

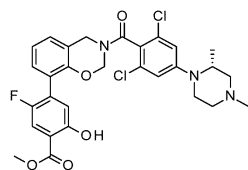
[1903] 제2 공정

[1904] 화합물 Y2

[1905] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트

[1906] [화학식 161]



[1907]

(8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]페닐]메탄온 및 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트를 이용하여, 화합물 B의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1909] LCMS: m/z 588[M+H]⁺

[1910] HPLC 유지 시간: 0.71분 (분석 조건 T)

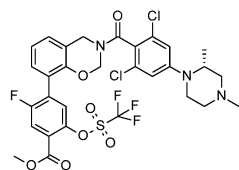
[1911] 제3 공정

[1912] 화합물 Y

[1913] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)벤조에이트

[1914] [화학식 162]



[1915]

[1916] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-하이드록시벤조에이트를 이용하여, 화합물 W의 제6 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다. 단, N,N-다이아이소프로필에틸아민 대신에 트라이에틸아민을 이용했다.

[1917] LCMS: m/z 720[M+H]⁺

[1918] HPLC 유지 시간: 0.68분 (분석 조건 D)

[1919] 화합물 Z

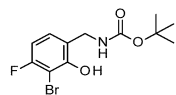
메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1921] 제1 공정

[1922] 화합물 Z2

tert-부틸 N-[(3-브로모-4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]카바메이트

[1924] [화학식 163]



[1925]

3-브로모-4-플루오로-2-하이드록시벤조나이트릴(176mg, 0.813mmol)의 테트라하이드로퓨란(1.63mL) 용액을 0℃로 냉각하고, 1M 보레인-테트라하이드로퓨란 콤플렉스(1.63mL, 1.63mmol)를 가하고, 60℃에서 2.5시간 교반했다.

반응액을 0℃로 냉각하고, 5M 염산(0.358mL, 1.79mmol)을 가하고, 60℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 0℃로 냉각하고, 6M 수산화 나트륨 수용액(0.298mL, 1.79mmol) 및 이탄산 다이-tert-부틸(0.266mL, 0.976mmol)을 가하고, 실온에서 30분 교반했다. 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 물 및 포화 염화 수소 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(60%, 156mg)을 얻었다.

[1927] LCMS: m/z 264[M-tBu+H]⁺

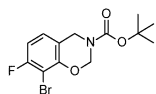
[1928] HPLC 유지 시간: 0.86분 (분석 조건 0)

[1929] 제2 공정

[1930] 화합물 Z3

[1931] tert-부틸 8-브로모-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1932] [화학식 164]



[1933]

[1934] tert-부틸 N-[(3-브로모-4-플루오로-2-하이드록시페닐)메틸]카바메이트를 이용하여 화합물 W, 제3 공정과 마찬가지로의 방법에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1935] LCMS: m/z 332[M+H]⁺

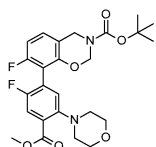
[1936] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 0)

[1937] 제3 공정

[1938] 화합물 Z4

[1939] tert-부틸 7-플루오로-8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[1940] [화학식 165]



[1941]

[1942] tert-부틸 8-브로모-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(400mg, 1.20mmol) 및 (2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)보론산(639mg, 1.81mmol)의 1,4-다이옥세인(5.02mL)-물(1.00mL) 용액에 인산 칼륨(1.28g, 6.02mmol) 및 XPhos Pd G3(51.0mg, 0.0600mmol)을 가하고, 50℃에서 4.5시간 교반했다. 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 물 및 포화 염화 수소 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(92%, 544mg)을 얻었다.

[1943] LCMS: m/z 491[M+H]⁺

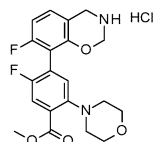
[1944] HPLC 유지 시간: 0.96분 (분석 조건 0)

[1945] 제4 공정

[1946] 화합물 Z5

[1947] 메틸 5-플루오로-4-(7-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-모폴린-4-일벤조에이트 염산염

[1948] [화학식 166]



[1949]

[1950] tert-부틸 7-플루오로-8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 B의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1951] LCMS: m/z 391[M+H]⁺

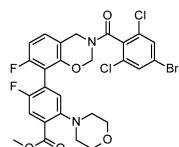
[1952] HPLC 유지 시간: 0.49분 (분석 조건 0)

[1953] 제5 공정

[1954] 화합물 Z

[1955] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[1956] [화학식 167]



[1957]

[1958] 메틸 5-플루오로-4-(7-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-모폴린-4-일벤조에이트 염산염 및 4-브로모-2,6-다이클로로벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다. 단, N,N-다이아이소프로필에틸아민 대신에 다이아이소프로필아민을 이용했다.

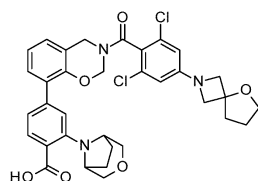
[1959] LCMS: m/z 641[M+H]⁺

[1960] HPLC 유지 시간: 0.99분 (분석 조건 0)

[1961] 화합물 1-61

[1962] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1963] [화학식 168]



[1964]

[1965] 화합물 D 및 5-옥사-2-아자스파이로[3.4]옥테인 2,2,2-트라이플루오로아세트산염을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[1966] LCMS: m/z 650[M+H]⁺

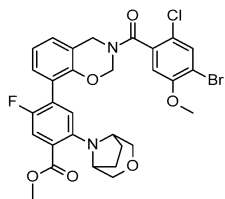
[1967] HPLC 유지 시간: 1.65분, 1.68분 (분석 조건 B)

[1968] 화합물 1-71

[1969] 4-[3-[2-클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)-5-메틸벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

- [1970] 제1 공정
- [1971] 화합물 CP8
- [1972] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트
- [1973] [화학식 169]
-
- [1974]
- [1975] 메틸
4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤
조에이트 2염산염 및 4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로
의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.
- [1976] LCMS: m/z 629[M+H]⁺
- [1977] HPLC 유지 시간: 1.02분 (분석 조건 D)
- [1978] 제2 공정
- [1979] 화합물 1-71
- [1980] 4-[3-[2-클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)-5-메틸벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산
- [1981] [화학식 170]
-
- [1982]
- [1983] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-5-메틸벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-
아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 및 3-메톡시아제티딘 염산염을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공
정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1984] LCMS: m/z 622[M+H]⁺
- [1985] HPLC 유지 시간: 1.48분 (분석 조건 B)
- [1986] 화합물 1-74
- [1987] 4-[3-[2-클로로-5-메톡시-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오
로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산
- [1988] 제1 공정
- [1989] 화합물 CP9
- [1990] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-
8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[1991] [화학식 171]



[1992]

[1993] 메틸

4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염 및 4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[1994] LCMS: m/z 645[M+H]⁺

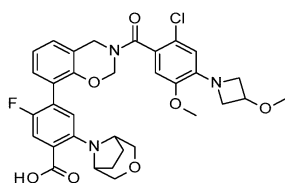
[1995] HPLC 유지 시간: 0.97분 (분석 조건 D)

[1996] 제2 공정

[1997] 화합물 1-74

[1998] 4-[3-[2-클로로-5-메톡시-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[1999] [화학식 172]



[2000]

[2001] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 및 3-메톡시아제티딘 염산염을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

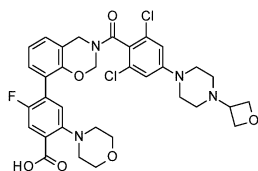
[2002] LCMS: m/z 638[M+H]⁺

[2003] HPLC 유지 시간: 1.47분 (분석 조건 B)

[2004] 화합물 1-55

[2005] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[2006] [화학식 173]



[2007]

[2008] 화합물 B(12.0mg, 0.0190mmol) 및 1-(옥세탄-3-일)피페라진(5.47mg, 0.0380mmol), [2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸]다이클로로팔라듐(II)(1.54mg, 0.00192mmol), 탄산 세슘(18.8mg, 0.0580mmol)의 톨루엔(0.192mL) 용액을 100℃에서 1시간 가열했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 용매를 농축했다. 메탄올(0.0950mL), 테트라하이드로퓨란(0.095mL) 및 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0380mL, 0.190mmol)을 가하고, 60℃에서 30분 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(64%, 8.20mg)을 얻었다.

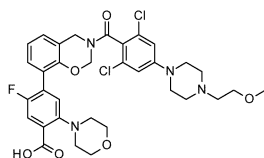
[2009] LCMS: m/z 671[M+H]⁺

[2010] HPLC 유지 시간: 0.75분, 0.80분 (분석 조건 A)

[2011] 화합물 1-54

[2012] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[2013] [화학식 174]



[2014]

[2015] 화합물 B(1.72g, 2.76mmol) 및 1-(2-메톡시에틸)피페라진(0.818ml, 5.51mmol), [2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸]다이클로로팔라듐(II)(65.0mg, 0.0810mmol), 탄산 세슘(2.69g, 8.27mmol)의 톨루엔(15.0mL) 용액을 95℃로 2시간 가열했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 용매를 농축했다. 다이메틸설폭사이드(5.00mL), 1,4-다이옥세인(5.00mL) 및 5M 수산화 나트륨 수용액(2.76mL, 13.8mmol)을 가하고, 90℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축하여 1,4-다이옥세인을 제거하고, 폼산을 가하고, 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(67%, 1.24g)을 얻었다.

[2016] LCMS: m/z 673[M+H]⁺

[2017] HPLC 유지 시간: 0.77분, 0.82분 (분석 조건 A)

[2018] 화합물 1-88

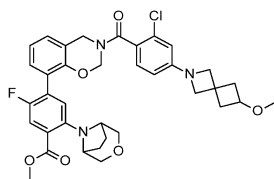
[2019] 4-[3-[2-클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2020] 제1 공정

[2021] 화합물 CP6

[2022] 메틸 4-[3-[2-클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2023] [화학식 175]



[2024]

[2025] 화합물 H(3.46g, 5.62mmol) 및 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵테인 염산염(1.84g, 11.2mmol), rac-BINAP Pd G4(170mg, 0.169mmol), 탄산 세슘(9.15g, 28.1mmol)의 1,4-다이옥세인(34.6mL) 용액을 100℃에서 2시간 가열했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산 에틸로 세정했다. 여과액을 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(86%, 3.20g)을 얻었다.

[2026] LCMS: m/z 662[M+H]⁺

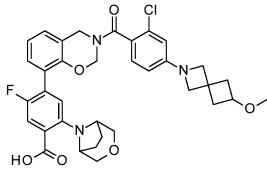
[2027] HPLC 유지 시간: 3.1분 (분석 조건 AF)

[2028] 제2 공정

[2029] 화합물 1-88

[2030] 4-[3-[2-클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2031] [화학식 176]



[2032]

[2033] 메틸 4-[3-[2-클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(3.17g, 4.79mmol)의 테트라하이드로퓨란(7.61mL) 용액에 에탄올(7.61mL) 및 8M 수산화 칼륨 수용액(2.99mL, 23.9mmol)을 가하고, 60℃에서 35분 간 가열했다. 반응액을 0℃로 냉각하고, 0.5M 염산을 가했다. 생긴 고체를 여과하여 취하고, 에탄올/물로 세정하여, 표제 화합물(97%, 3.01g)을 얻었다.

[2034] LCMS: m/z 648[M+H]⁺

[2035] HPLC 유지 시간: 1.64분 (분석 조건 B)

[2036] 화합물 1-83

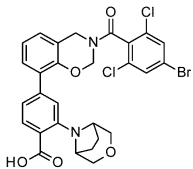
[2037] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2038] 제1 공정

[2039] 화합물 CP7

[2040] 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2041] [화학식 177]



[2042]

[2043] 화합물 D(24.0g, 38.0mmol)의 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온(120mL) 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(23.7mL, 190mmol)을 가하고, 60℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 2M 염산 및 물을 가하고 실온에서 30분간 교반했다. 생긴 고체를 여과하여 취하고, 물로 세정하여, 표제 화합물(90%, 21.0g)을 얻었다.

[2044] LCMS: m/z 617[M+H]⁺

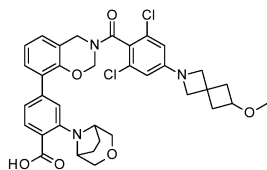
[2045] HPLC 유지 시간: 1.17, 1.21분 (분석 조건 G)

[2046] 제2 공정

[2047] 화합물 1-83

[2048] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2049] [화학식 178]



[2050]

[2051] 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로 [3.2.1]옥탄-8-일)벤조산(21.0g, 34.0mmol), 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵테인 염산염(8.34g, 50.9mmol), 알릴팔라듐(II) 클로라이드(다이머)(621mg, 1.70mmol), 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(983mg, 1.70mmol) 및 다이벤질리덴아세톤(398mg, 1.70mmol)의 테트라하이드로퓨란(679mL) 용액에 나트륨 tert-부톡사이드(13.1g, 136mmol)를 가하고, 30℃에서 3시간 교반했다. 반응액에 0.5M 황산수소 칼륨 수용액, 아세트산 에틸, N-아세틸시스테인 및 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정했다. 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고 농축했다. 잔사에 아세트나이트릴을 가하고, 50℃에서 15분간 교반했다. 실온까지 냉각하고, 물을 가하고, 25℃에서 30분간 교반했다. 얻어진 고체를 여과하여 취하고, 아세트나이트릴/물(1/2)로 세정함으로써 표제 화합물(70%, 15.8g)을 얻었다.

[2052] LCMS: m/z 664[M+H]⁺

[2053] HPLC 유지 시간: 1.67, 1.70분 (분석 조건 B)

[2054] 대응하는 중간체 및 표 1-5에 나타내는 시판되는 아민 시약을 이용하여 화합물 1-55의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해 표 1-4에 나타내는 화합물을 얻었다. 단, 화합물 1-59의 합성에 있어서는 톨루엔 용액 대신에 1,4-다이옥세인 용액을 사용했다.

[표 1-4]

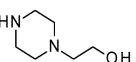
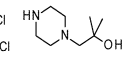
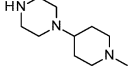
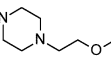
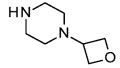
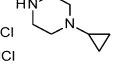
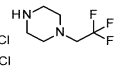
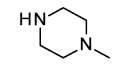
화합물 번호	중간제 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M + H]
1-56	화합물 B		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.76, 0.81	629
1-58	화합물 B		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.74, 0.80	659
1-59	화합물 B		4-[3-(2,6-다이클로로-4-모폴린-4-일벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.42	616
1-62	화합물 E		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.75, 0.80	669
1-63	화합물 E		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(1-메틸피페라진-4-일)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산	B	0.81, 0.86	694
1-68	화합물 G		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.75, 0.79	645
1-69	화합물 G		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.78, 0.82	689

[2056]

1-70	화합물 I		4-[3-[2-클로로-4-[4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.75	637
1-75	화합물 L		4-[2-[2,6-다이클로로-4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.73	650
1-77	화합물 L		4-[2-[2,6-다이클로로-4-(4-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	1.01, 1.03	692
1-78	화합물 M		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-5-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.77, 0.84	647

[2057]

[2058] [표 1-5]

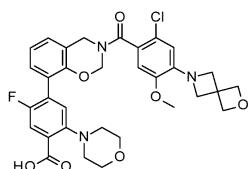
최종물 화학물 번호	아민	최종물 화학물 번호	아민	최종물 화학물 번호	아민
1-56		1-58		1-59	
1-62		1-63		1-68	
1-69		1-70		1-75	
1-77		1-78			

[2059]

[2060] 화합물 1-73

[2061] 4-[3-[2-클로로-5-메톡시-4-(2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[2062] [화합식 179]



[2063]

[2064] 화합물 K(60.0mg, 0.0970mmol), 2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵테인옥살레이트(27.5mg, 0.145mmol), 탄산 세슘(158mg, 0.484mmol), 2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(12.1mg, 0.0190mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)-클로로폼 부가체(10.0mg, 0.00968mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.960mL) 용액을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 8M 수산화 칼륨 수용액(0.121mL, 0.970mmol)을 가하고, 60℃에서 30분간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(55%, 33.2mg)을 얻었다.

[2065] LCMS: m/z 624[M+H]⁺

[2066] HPLC 유지 시간: 1.34분 (분석 조건 B)

[2067] 대응하는 중간체 및 표 1-7에 나타내는 아민 시약을 이용하여 화합물 1-73의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해 표 1-6에 나타내는 화합물을 얻었다. 단, 화합물 1-57, 화합물 1-67, 화합물 1-76에 있어서는 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)-클로로폼 부가체 대신에 아세트산 팔라듐(II)을 이용했다. 또한, 화합물 1-57, 1-60, 1-65, 1-66, 1-67, 1-76, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82, 1-35에 있어서는 1-메틸피롤리딘-2-온 용매 대신에 톨루엔 용매를 이용했다.

[2068] [표 1-6]

화합물 번호	중간재 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M + H]
1-48	화합물 B		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸-1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	0.00, 1.03	655
1-49	화합물 B		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.5	656
1-53	화합물 B		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸설펜알아제타딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.30, 1.34	664
1-57	화합물 B		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.77, 0.82	687
1-60	화합물 B		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.68, 0.75	712
1-65	화합물 E		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-모폴린-4-일피페리딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.79, 0.83	681
1-66	화합물 E		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.74, 0.80	653

[2069]

1-67	화합물 E		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-(2-에틸피페라진-1-일)벤조일)-2-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일]벤조산	A	0.78, 0.83	639
1-76	화합물 L		4-[2-[2,6-다이클로로-4-(4-(2-에틸피페라진-1-일)벤조일)-2-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일]벤조산	A	0.716	652
1-79	화합물 N		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)벤조일]-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일]벤조산	A	0.77, 0.82	673
1-80	화합물 Z		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-(2-에틸피페라진-1-일)벤조일)-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일]벤조산	A	0.76, 0.82	647
1-81	화합물 Z		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)벤조일]-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일]벤조산	A	0.79, 0.84	691
1-82	화합물 Z		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)벤조일]-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일]벤조산	A	0.76, 0.82	689
1-35	화합물 A		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.63	723
1-72	화합물 K		4-[3-[2-클로로-5-메톡시-4-(4-에틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일]벤조산	B	0.96	625

[2070]

[2071]

[표 1-7]

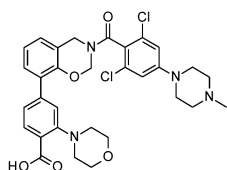
최종물 화합물 번호	아민	최종물 화합물 번호	아민	최종물 화합물 번호	아민
1-48		1-49		1-53	
1-57		1-60		1-65	
1-66		1-67		1-76	
1-79		1-80		1-81	
1-82		1-35		1-72	

[2072]

[2073] 화합물 1-64

[2074] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일 벤조산

[2075] [화학식 180]



[2076]

[2077] 화합물 F(10.0mg, 0.0170mmol) 및 1-메틸피페라진(0.00376mL, 0.0340mmol), [2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸]다이클로로팔라듐(II)(1.35mg, 0.00169mmol), 탄산 세슘(16.5mg, 0.0510mmol)의 톨루엔(0.150mL) 용액을 100℃에서 45분간 가열했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 1-메틸피페라진(0.00376mL, 0.0340mmol), [2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸]다이클로로팔라듐(II)(1.35mg, 0.00169mmol), 1-메틸피롤리딘-2-온(0.100mL)을 추가하고, 100℃에서 45분간 가열했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(35%, 3.60mg)을 얻었다.

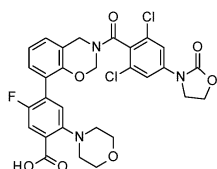
[2078] LCMS: m/z 611[M+H]⁺

[2079] HPLC 유지 시간: 0.74분, 0.80분 (분석 조건 A)

[2080] 화합물 1-51

[2081] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘 3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[2082] [화학식 181]



[2083]

[2084] 화합물 B(50.0mg, 0.080mmol), 1,3-옥사졸리딘-2-온(14.0mg, 0.160mmol), 나트륨 tert-뷰톡사이드(15.4mg, 0.160mmol), XantPhos Pd G4(7.71mg, 0.00801mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(1.00mL) 용액을 100℃에서 15시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(96%, 4.80mg)을 얻었다.

[2085] LCMS: m/z 616[M+H]⁺

[2086] HPLC 유지 시간: 1.32분, 1.35분 (분석 조건 B)

[2087] 화합물 1-52

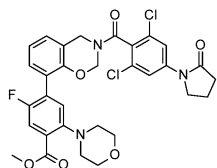
[2088] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[2089] 제1 공정

[2090] 화합물 CP3

[2091] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[2092] [화학식 182]



[2093]

[2094] 화합물 B(60.0mg, 0.0960mmol), 피롤리딘-2-온(16.4mg, 0.192mmol), 탄산 칼륨(39.8mg, 0.288mmol), 아이오딘화 구리(I)(9.15mg, 0.0480mmol), (1R,2R)-1-N,2-N-다이메틸사이클로헥세인-1,2-다이아민(13.7mg, 0.0960mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.960mL) 용액을 100℃에서 4.5시간 교반했다. 반응액을 실온까지 식히고, 추가로 피롤리딘-2-온(8.18mg, 0.0960mmol), 탄산 칼륨(39.8mg, 0.288mmol), 아이오딘화 구리(I)(3.66mg, 0.0190mmol), (1R,2R)-1-N,2-N-다이메틸사이클로헥세인-1,2-다이아민(4.10mg, 0.0290mmol)을 가하고, 100℃에서 4.5시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(44%, 26.5mg)을 얻었다.

[2095] LCMS: m/z 628[M+H]⁺

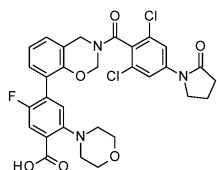
[2096] HPLC 유지 시간: 0.99분 (분석 조건 D)

[2097] 제2 공정

[2098] 화합물 1-52

[2099] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[2100] [화학식 183]



[2101]

[2102] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트(26.3mg, 0.0420mmol), 트라이메틸스타난올(30.3mg, 0.167mmol)의 클로로벤젠(0.140mL) 용액을 마이크로웨이브하에서 200℃에서 0.75시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(97%, 24.9mg)을 얻었다.

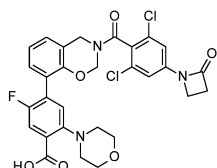
[2103] LCMS: m/z 614[M+H]⁺

[2104] HPLC 유지 시간: 1.35분, 1.36분 (분석 조건 B)

[2105] 화합물 1-50

[2106] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-옥소아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[2107] [화학식 184]



[2108]

[2109] 화합물 C(40.0mg, 0.0660mmol), 아제티딘-2-온(14.0mg, 0.197mmol), 탄산 세슘(64.1mg, 0.197mmol), XantPhos Pd G4(6.31mg, 0.00655mmol)의 1,4-다이옥세인(0.800mL) 용액을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(52%, 20.3mg)을

얻었다.

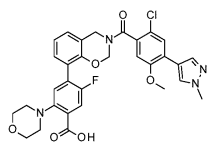
[2110] LCMS: m/z 600[M+H]⁺

[2111] HPLC 유지 시간: 1.34분, 1.36분 (분석 조건 D)

[2112] 화합물 2-6

[2113] 4-[3-[2-클로로-5-메톡시-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[2114] [화학식 185]



[2115]

[2116] 화합물 K(52.0mg, 0.0840mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(22.7mg, 0.109mmol), 탄산 칼륨(34.8mg, 0.252mmol), 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(6.14mg, 0.00839mmol)의 1,4-다이옥세인(0.400mL)과 물(0.0400mL)의 용액을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축한 후, 얻어진 잔사에 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0503mL, 0.252mmol)과 1,4-다이옥세인(0.500mL)을 가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액과 다이메틸설폭사이드를 가한 후, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(69%, 35.0mg)을 얻었다.

[2117] LCMS: m/z 607[M+H]⁺

[2118] HPLC 유지 시간: 0.98분 (분석 조건 A)

[2119] 문헌 기지 또는 시판되고 있는 각종 보론산이나 보론산 에스터, 또는 표 2-2에 나타내는 보론산이나 보론산 에스터를 이용하여, 화합물 2-6의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 2-1에 나타내는 화합물을 합성했다. 단, 화합물 2-4의 합성에 있어서는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드 대신에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐을 이용하고, 화합물 2-5의 합성에 있어서는 1,4-다이옥세인/물 대신에 톨루엔을 사용했다.

[표 2-1]

원료	화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	H P L C 유지 시간 (분)	m/z [M + H]
A	2-1		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시피리딘-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.57	664
A	2-2		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.59, 1.60	664
B	2-3		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	0.95, 1.02	626
E	2-4		4-[3-(2,6-다이클로로-4-피리딘-4-일벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.76, 0.82	590
K	2-5		4-[3-(2-클로로-5-메톡시-4-피리딘-4-일벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.07	604

[2121]

[표 2-2]

최종물 화학 물 번호	보론산	최종물 화학 물 번호	보론산 에스터
2-1		2-3	
2-2		2-5	
2-4			

[2123]

[2124] 화합물 3-2

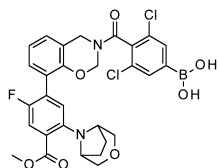
[2125] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-메틸-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[1, 5-a]피라진-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2126] 제1 공정

[2127] 화합물 BR04

[2128] [3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산

[2129] [화학식 186]



[2130]

[2131] 화합물 A(1.00g, 1.54mmol), 비스(피나콜레이트)다이보론(0.781g, 3.08mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(0.126g, 0.154mmol), 및 아세트산 칼륨(0.453g, 4.61mmol)의 1,4-다이옥세인(5.13mL) 용액을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸을 가하고, 셀라이트 여과했다. 여과액에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출하고, 포화 식염수로 세정했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 농축했다. 잔사의 에탄올(14.0mL) 용액에, 과아이오딘산(0.526g, 2.06mmol)의 물(1.40mL) 용액을 가했다. 반응액을 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출하고, 포화 식염수로 세정했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 농축했다. 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(89%, 0.845g)을 얻었다.

[2132] LCMS: m/z 615[M+H]⁺

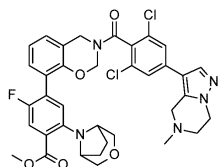
[2133] HPLC 유지 시간: 0.82분, 0.85분 (분석 조건 D)

[2134] 제2 공정

[2135] 화합물 3-2a

[2136] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-메틸-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2137] [화학식 187]



[2138]

[2139] [3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산(48.1mg, 0.0780mmol), 3-브로모-5-메틸-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[1,5-a]피라진(13.0mg, 0.0600mmol), APhos Pd G3(3.82mg, 0.00602mmol) 및 탄산 칼륨(33.3mg, 0.241mmol)의 1,4-다이옥세인(0.540mL), 물(0.00540mL) 용액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(92%, 38.9mg)을 얻었다.

[2140] LCMS: m/z 706[M+H]⁺

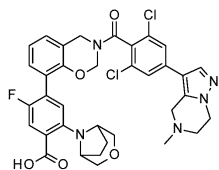
[2141] HPLC 유지 시간: 0.70분 (분석 조건 D)

[2142] 제3 공정

[2143] 화합물 3-2

[2144] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-메틸-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2145] [화학식 188]



[2146]

[2147] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-메틸-6,7-다이하이드로-4H-피라졸로[1, 5-a]피라진-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(38.9mg, 0.0550mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.550mL) 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0688mL, 0.551mmol)를 가했다. 반응액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(64%, 24.3mg)을 얻었다.

[2148] LCMS: m/z 692[M+H]⁺

[2149] HPLC 유지 시간: 1.14분, 1.18분 (분석 조건 B)

[2150] 화합물 3-6

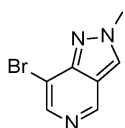
[2151] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2152] 제1 공정

[2153] 화합물 h6

[2154] 7-브로모-2-메틸피라졸로[4,3-c]피리딘

[2155] [화학식 189]



[2156]

[2157] 7-브로모-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘(80.0mg, 0.404mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(2.02mL) 용액에 1M 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드 테트라하이드로퓨란 용액(0.606mL, 0.606mmol) 및 아이오도메테인(0.0760mL, 1.21mmol)을 가하고, 실온에서 15분간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(메탄올/물, 0.01M 아세트산 암모늄)로 정제하여, 표제 화합물(12%, 10.4mg)을 얻었다.

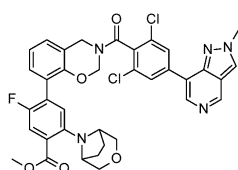
[2158] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 9.05(1H, s), 8.44(1H, s), 8.19(1H, d, J=0.34Hz), 4.32(3H, d, J=0.34Hz).

[2159] 제2 공정

[2160] 화합물 3-6a

[2161] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2162] [화학식 190]



[2163]

[2164] [3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산 및 7-브로모-2-메틸피라졸로[4,3-c]피리딘을 이용하여, 화합물 3-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2165] LCMS: m/z 702[M+H]⁺

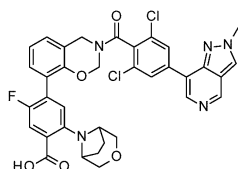
[2166] HPLC 유지 시간: 0.69분, 0.72분 (분석 조건 D)

[2167] 제3 공정

[2168] 화합물 3-6

[2169] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2170] [화학식 191]



[2171]

[2172] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 3-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2173] LCMS: m/z 688[M+H]⁺

[2174] HPLC 유지 시간: 1.15분, 1.19분 (분석 조건 B)

[2175] 화합물 3-10

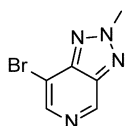
[2176] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2177] 제1 공정

[2178] 화합물 h10

[2179] 7-브로모-2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘

[2180] [화학식 192]



[2181]

[2182] 7-브로모-3H-트리아졸로[4,5-c]피리딘(199mg, 1.00mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(5.00mL) 용액에 1M 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드 테트라하이드로퓨란 용액(1.50mL, 1.50mmol) 및 아이오도메테인(0.188mL, 3.00mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(33%, 69.2mg)을 얻었다.

[2183] LCMS: m/z 213[M+H]⁺

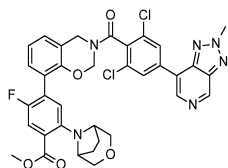
[2184] HPLC 유지 시간: 0.50분 (분석 조건 D)

[2185] 제2 공정

[2186] 화합물 3-10a

[2187] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2188] [화학식 193]



[2189]

[2190] [3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산 및 7-브로모-2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘을 이용하여, 화합물 3-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2191] LCMS: m/z 703[M+H]⁺

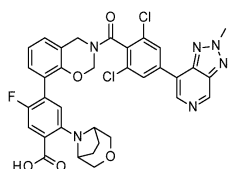
[2192] HPLC 유지 시간: 0.91분, 0.94분 (분석 조건 D)

[2193] 제3 공정

[2194] 화합물 3-10

[2195] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2196] [화학식 194]



[2197]

[2198] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 3-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2199] LCMS: m/z 689[M+H]⁺

[2200] HPLC 유지 시간: 1.43분, 1.45분 (분석 조건 B)

[2201] 화합물 3-17

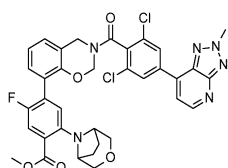
[2202] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2203] 제1 공정

[2204] 화합물 3-17a

[2205] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2206] [화학식 195]



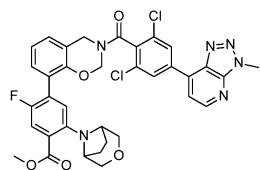
[2207]

[2208] 화합물 3-19a

[2209] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사

진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2210] [화학식 196]



[2211]

[2212] 7-브로모-3H-트라이아졸로[4,5-b]피리딘(100mg, 0.502mmol)의 테트라하이드로퓨란(2.51mL) 용액에 1M 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드 테트라하이드로퓨란 용액(0.754mL, 0.754mmol) 및 아이오도메테인(0.0940mL, 1.51mmol)을 가하고, 실온에서 18시간 교반했다. 1M 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드 테트라하이드로퓨란 용액(0.754mL, 0.754mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 1M 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드 테트라하이드로퓨란 용액(0.754mL, 0.754mmol) 및 아이오도메테인(0.094mL, 1.51mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(메탄올/물, 0.01M 아세트산 암모늄)로 정제하여, 7-브로모-2-메틸트라이아졸로[4,5-b]피리딘 및 7-브로모-3-메틸트라이아졸로[4,5-b]피리딘의 혼합물(25%, 27.0mg)을 얻었다. 얻어진 혼합물 및 [3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산을 이용하여, 화합물 3-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물 3-17a 및 표제 화합물 3-19a를 얻었다. 단, 정제에는 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산), 계속해서 SFC(ACQUITY UPC2 Torus 1-AA, 초임계 이산화탄소/메탄올)을 이용했다.

[2213] 화합물 3-17a

[2214] LCMS: m/z 703[M+H]⁺

[2215] SFC 유지 시간: 3.18분 (분석 조건: ACQUITY UPC2 Torus 1-AA 4.6mm I.D. x50mm, 5 μ m, 초임계 이산화탄소/메탄올=70/30(10분), 40°C, 270nm)

[2216] 화합물 3-19a

[2217] LCMS: m/z 703[M+H]⁺

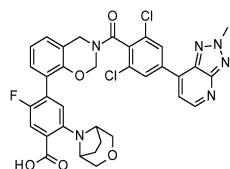
[2218] SFC 유지 시간: 2.44분 (분석 조건: ACQUITY UPC2 Torus 1-AA 4.6mm I.D. x50mm, 5 μ m, 초임계 이산화탄소/메탄올=70/30(10분), 40°C, 270nm)

[2219] 제2 공정

[2220] 화합물 3-17

[2221] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸트라이아졸로[4,5-b]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2222] [화학식 197]



[2223]

[2224] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸트라이아졸로[4,5-b]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 3-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

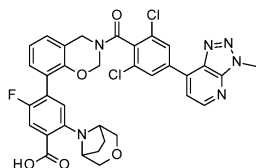
[2225] LCMS: m/z 689[M+H]⁺

[2226] HPLC 유지 시간: 1.52분, 1.56분 (분석 조건 B)

[2227] 화합물 3-19

[2228] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2229] [화학식 198]



[2230]

[2231] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 3-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2232] LCMS: m/z 689[M+H]⁺

[2233] HPLC 유지 시간: 1.57분, 1.58분 (분석 조건 B)

[2234] 화합물 3-26

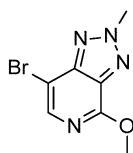
[2235] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메톡시-2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2236] 제1 공정

[2237] 화합물 h26

[2238] 7-브로모-4-메톡시-2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘

[2239] [화학식 199]

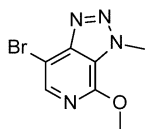


[2240]

[2241] 화합물 h27

[2242] 7-브로모-4-메톡시-3-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘

[2243] [화학식 200]



[2244]

[2245] 7-브로모-4-메톡시-3H-트리아졸로[4,5-c]피리딘(40.0mg, 0.175mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.900mL) 용액에 2.4M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 테트라하이드로퓨란 용액(0.109mL, 0.262mmol) 및 아이오도메테인(0.0660mL, 1.05mmol)을 가하고, 실온에서 68시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출하고, 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 건조제를 여과 제거 해 여과액을 농축 후, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물 h26(5.0%, 2.10mg) 및 표제 화합물 h27(42%, 17.8mg)을 얻었다.

[2246] 화합물 h26

[2247] LCMS: m/z 243[M+H]⁺

[2248] HPLC 유지 시간: 0.66분 (분석 조건 D)

[2249] 화합물 h27

[2250] LCMS: m/z 243[M+H]⁺

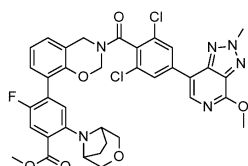
[2251] HPLC 유지 시간: 0.61분 (분석 조건 D)

[2252] 제2 공정

[2253] 화합물 3-26a

[2254] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메톡시-2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2255] [화학식 201]



[2256]

[2257] [3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산 및 7-브로모-4-메톡시-2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘을 이용하여, 화합물 3-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2258] LCMS: m/z 733[M+H]⁺

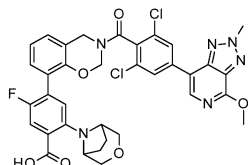
[2259] HPLC 유지 시간: 1.07분, 1.10분 (분석 조건 K)

[2260] 제3 공정

[2261] 화합물 3-26

[2262] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메톡시-2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2263] [화학식 202]



[2264]

[2265] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메톡시-2-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 3-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2266] LCMS: m/z 719[M+H]⁺

[2267] HPLC 유지 시간: 1.70분, 1.71분 (분석 조건 B)

[2268] 화합물 3-27

[2269] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메톡시-3-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

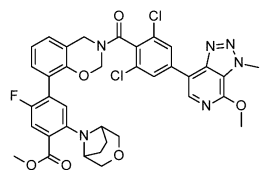
[2270] 제1 공정

[2271] 화합물 3-27a

[2272] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메톡시-3-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-

벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2273] [화학식 203]



[2274]

[2275] [3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산 및, 화합물 3-26, 제1 공정에서 얻어진 7-브로모-4-메톡시-3-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘을 이용하여, 화합물 3-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2276] LCMS: m/z 733[M+H]⁺

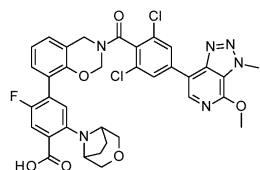
[2277] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 K)

[2278] 제2 공정

[2279] 화합물 3-27

[2280] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메톡시-3-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2281] [화학식 204]



[2282]

[2283] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메톡시-3-메틸트리아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 3-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2284] LCMS: m/z 719[M+H]⁺

[2285] HPLC 유지 시간: 1.69분 (분석 조건 B)

[2286] 제1 공정

[2287] 표 3-1에 나타내는 화합물을, [3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산 및, 표 3-1에 기재된 브로민화 아릴을 이용하여, 화합물 3-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단, 화합물 번호 3-14a, 3-15a, 3-18a의 합성에 있어서는 APPhos Pd G3 대신에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)을 이용하고, 탄산 칼륨 대신에 탄산 나트륨을 이용했다.

[2288] [표 3-1]

화합물 번호	구조	브로민화 아일	화합물명	분석 조건	H P L C 유지 시간 (분)	m / z [M + H] +
3-3a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시피리다진-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤조옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.96	679
3-4a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸벤조트라이아졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤조옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.99	702
3-5a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피리다진-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤조옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.88	702
3-7a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피리다진-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤조옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	1.02	701
3-8a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,3-다이메틸이미다조[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤조옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.72, 0.74	716
3-9a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸트라이아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤조옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.97, 0.98	703
3-11a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸트라이아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤조옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.89, 0.91	703

[2289]

3-12a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸인다졸-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.95	701
3-13a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸피라졸로[4.3-b]피리딘-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.92, 0.93	702
3-14a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸로[3.4-b]피리딘-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.96	702
3-15a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸인다졸-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	1.00	701
3-16a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸로[3.4-b]피리딘-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.97	702
3-18a			메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.74, 0.76	687
3-20a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸트라이아졸로[4.5-b]피리딘-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.95, 0.97	703

[2290]

3-21a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-메틸피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.99	702
3-22a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.61, 0.64	677
3-23a			메틸 4-[3-[4-(1-벤조퓨란-2-일)-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	1.1	687
3-24a			메틸 4-[3-[4-(1-벤조퓨란-7-일)-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	1.07	687
3-25a			메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-퓨로[3,2-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트	D	0.80, 0.82	688

[2291]

[2292]

[2293]

제2 공정

표 3-2에 나타내는 화합물을, 제1 공정에서 얻어진 표 3-1에 기재된 에스터를 이용하여, 화합물 3-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다.

[2294] [표 3-2]

화합물 번호	구조	에스터	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H] ⁺
3-3		3-3a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시피리다진-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.50	665
3-4		3-4a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸벤조트라이아졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.64	688
3-5		3-5a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.44, 1.46	688
3-7		3-7a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸인다졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.69	687
3-8		3-8a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,3-다이메틸이미다조[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.15	702
3-9		3-9a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸트라이아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.54, 1.56	689
3-11		3-11a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸트라이아졸로[4,5-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.39, 1.42	689

[2295]

3-12		3-12a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸 이미다졸-5-일)벤조일]-2,4-다이하 이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5- 플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사 이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.50	687
3-13		3-13a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸 피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)벤조 일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥 사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥 사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 -8-일)벤조산	B	1.44, 1.45	688
3-14		3-14a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸 피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)벤조 일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥 사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥 사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 -8-일)벤조산	B	1.50	688
3-15		3-15a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸 이미다졸-5-일)벤조일]-2,4-다이하 이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5- 플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사 이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.58	687
3-16		3-16a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸 피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)벤조 일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥 사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥 사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 -8-일)벤조산	B	1.59	688
3-18		3-18a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-이미다 조[1,5-a]피리딘-7-일)벤조일]- 2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사 진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사 -8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 -8-일)벤조산	B	1.17, 1.19	673
3-20		3-20a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸 트라이아졸로[4,5-b]피리딘-6-일) 벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤 즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2- 2-(3-옥사-8-아자바이사이클로 [3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.53, 1.55	689

3-21		3-21a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-메틸 피롤로[2,3-b]피라진-7-일)벤조 일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥 사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥 사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 -8-일)벤조산	B	1.69	688
3-22		3-22a	4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,7-다 이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미 다졸-3-일)벤조일]-2,4-다이하이 드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플 루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사 이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.12	663
3-23		3-23a	4-[3-[4-(1-벤조퓨란-2-일)-2,6- 다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드 로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루 오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클 로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.89, 1.93	673
3-24		3-24a	4-[3-[4-(1-벤조퓨란-7-일)-2,6- 다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드 로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루 오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클 로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.84	673
3-25		3-25a	4-[3-(2,6-다이클로로-4-퓨로 [3,2-c]피리딘-7-일)벤조일]-2,4- 다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8- 일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아 자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일) 벤조산	B	1.40, 1.41	674

[2298] 화합물 3-1

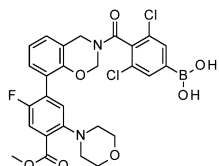
[2299] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[2300] 제1 공정

[2301] 화합물 BR01

[2302] [3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산

[2303] [화학식 205]



[2304]

[2305] 화합물 B(300mg, 0.481mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(244mg, 0.961mmol) 및 아세트산 칼륨(141mg, 1.44mmol)의 1,4-다이옥세인(2.40mL) 용액에 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물(35.2mg, 0.0480mmol)을 가했다. 반응액을 100℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축 후, 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(100%, 284mg)을 얻었다.

[2306] LCMS: m/z 589[M+H]⁺

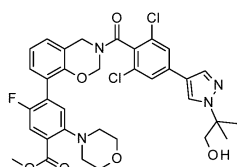
[2307] HPLC 유지 시간: 0.76분, 0.79분 (분석 조건 D)

[2308] 제2 공정

[2309] 화합물 3-1a

[2310] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[2311] [화학식 206]



[2312]

[2313] [3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산(30.0mg, 0.0510mmol), 2-(4-브로모피라졸-1-일)-2-메틸프로판-1-올(16.7mg, 0.0760mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물(3.73mg, 0.00509mmol) 및 탄산 칼륨(21.1mg, 0.153mmol)의 1,4-다이옥세인(0.191mL), 물(0.0636mL) 용액을 100℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(66%, 22.9mg)을 얻었다.

[2314] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

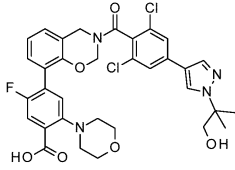
[2315] HPLC 유지 시간: 0.85분, 0.86분 (분석 조건 D)

[2316] 제3 공정

[2317] 화합물 3-1

[2318] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[2319] [화학식 207]



[2320]

[2321] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 3-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2322] LCMS: m/z 669[M+H]⁺

[2323] HPLC 유지 시간: 1.01분, 1.04분 (분석 조건 A)

[2324] 화합물 3-28

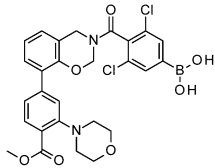
[2325] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[2326] 제1 공정

[2327] 화합물 BR02

[2328] [3,5-다이클로로-4-[8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산

[2329] [화학식 208]



[2330]

[2331] 화합물 E(175mg, 0.289mmol), 비스(피나콜레이트)다이보론(147mg, 0.579mmol) 및 아세트산 칼륨(85.0mg, 0.868mmol)의 1,4-다이옥세인(3.00mL) 용액에 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물(21.2mg, 0.0290mmol)을 가했다. 반응액을 90℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(77%, 127mg)을 얻었다.

[2332] LCMS: m/z 571[M+H]⁺

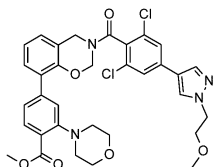
[2333] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 G)

[2334] 제2 공정

[2335] 화합물 3-28a

[2336] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[2337] [화학식 209]



[2338]

[2339] [3,5-다이클로로-4-[8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산 및 4-브로모-1-(2-메톡시에틸)피라졸을 이용하여, 화합물 3-1, 제2 공정과 마찬가지로의 수법에 의해,

표제 화합물을 얻었다.

[2340] LCMS: m/z 651[M+H]⁺

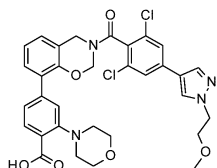
[2341] HPLC 유지 시간: 1.22분, 1.24분 (분석 조건 G)

[2342] 제3 공정

[2343] 화합물 3-28

[2344] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[2345] [화학식 210]



[2346]

[2347] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 3-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

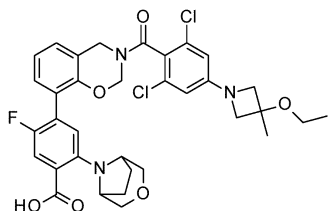
[2348] LCMS: m/z 637[M+H]⁺

[2349] HPLC 유지 시간: 1.01분, 1.04분 (분석 조건 A)

[2350] 화합물 4-2

[2351] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-에톡시-3-메틸아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2352] [화학식 211]



[2353]

[2354] 3-에톡시-3-메틸아제티딘 염산염(27.0mg, 0.178mmol), 탄산 칼륨(23.0mg, 0.166mmol)에 1-메틸피롤리딘-2-온(0.600mL)을 가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응액 중에 화합물 O(35.0mg, 0.0590mmol)를 가하고, 100℃에서 14시간 교반했다. 반응액을 냉각 후, 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0742mL, 0.594mmol)을 가하고 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 폼산 수용액으로 중화한 후, 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제 함으로써 표제 화합물(82%, 32.7mg)을 얻었다.

[2355] LCMS: m/z 670[M+H]⁺

[2356] HPLC 유지 시간: 1.62분, 1.66분 (분석 조건 B)

[2357] 문헌 기지 또는 시판되고 있는 표 4-2에 나타내는 아민을 이용하여, 화합물 4-2의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 4-1에 나타내는 화합물을 합성했다. 단, 화합물 4-18, 화합물 4-7, 화합물 4-17의 합성에 있어서는 탄산 칼륨 대신에 칼륨 tert-부톡사이드를 사용하고, 화합물 4-20, 화합물 4-22, 화합물 4-23, 화합물 4-24, 화합물 4-25, 화합물 4-27, 화합물 4-28, 화합물 4-29의 합성에 있어서는 트라이에틸아민을 사용했다.

[2358] [표 4-1]

화합물 번호	중간제 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H] ⁺
4-1	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제틴-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바아사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.50, 1.52	642
4-3	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-에틸-3-메톡시아제틴-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바아사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.62, 1.66	670
4-4	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(메톡시아제틴-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바아사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.53, 1.56	656
4-5	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제틴-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바아사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.55, 1.58	656
4-6	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바아사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.42	654
4-7	화합물 O		4-[3-[4-(2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바아사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.74, 1.81	652
4-11	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바아사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.00, 1.05	667

[2359]

4-17	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.43	654
4-18	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2-메틸모폴린-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.51, 1.53	656
4-20	화합물 Q		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.93, 0.95	598
4-21	화합물 R		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	1.00, 1.01	610
4-56	화합물 W		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조산	B	1.69	682
4-22	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.77, 0.81	643
4-23	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[2-메톡시메틸(메틸)아미노]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	1.10	618
4-24	화합물 S		4-[3-[4-(1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,4-c]피롤-5-일)-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.45	642

[2360]

4-25	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)-1,4-다이아제판-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.00, 1.04	687
4-27	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.37, 1.39	644
4-28	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.96, 0.98	616
4-29	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메틸프로판-2-일)옥사카보닐]피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	1.25	715
4-33	화합물 U		4-[3-[2-클로로-4-(2-옥사-6-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.96	594

[2361]

[2362]

[표 4-2]

최종물 화학물 번호	아민	최종물 화학물 번호	아민	최종물 화학물 번호	아민
4-1		4-17		4-24	
4-3		4-18		4-25	
4-4		4-20		4-27	
4-5		4-21		4-28	
4-6		4-56		4-29	
4-7		4-22		4-33	
4-11		4-23			

[2363]

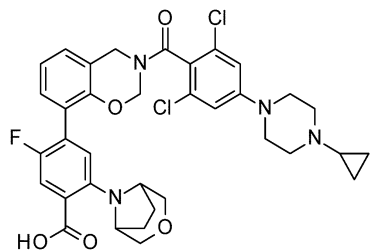
[2364]

화합물 4-12

[2365]

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-사이클로프로필 피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2366] [화학식 212]



[2367]

[2368] 1-메틸피롤리딘-2-온(0.106mL) 중, 화합물 O(25.0mg, 0.0420mmol)와 1-사이클로프로필피페라진(16.1mg, 0.127mmol)을, 130℃에서 6시간 교반했다. 반응액을 냉각 후, 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0265mL, 0.212mmol)을 가하고 60℃에서 30분간 교반했다. 반응액을 폼산 수용액으로 중화한 후, 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제함으로써 표제 화합물(73%, 21.1mg)을 얻었다.

[2369] LCMS: m/z 681[M+H]⁺

[2370] HPLC 유지 시간: 1.03, 1.06분 (분석 조건 B)

[2371] 문헌 기지 또는 시판되고 있는 표 4-4에 나타내는 아민을 이용하여, 화합물 4-12의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 4-3에 나타내는 화합물을 합성했다.

[2372] [표 4-3]

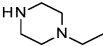
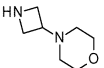
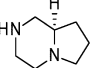
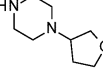
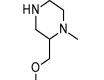
화합물 번호	중간제 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H]
4-8	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-에틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	0.99, 1.04	669
4-9	화합물 O		4-[3-[4-(8aR)-3,4,6,7,8,8a-헥사하이드로-1H-피롤로[1,2-a]피라진-2-일]-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.00, 1.05	681
4-10	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(옥솔란-3-일)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.00, 1.04	711
4-58	화합물 O		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-모폴린-4-일아제타딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.08, 1.09	697
4-26	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(8-옥사-2-아자스파이로[4.5]데칸-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.54, 1.56	670
4-30	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(메톡시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	0.98, 1.03	673
4-31	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	0.99, 1.03	655

[2373]

4-32	화합물 T		4-[3-(2,6-다이클로로-4-모폴린-4-일벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조산	A	1.09	612
4-57	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(3-메틸옥세탄-3-일)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.03, 1.06	685

[2374]

[2375] [표 4-4]

최종물 화합물 번호	아민	최종물 화합물 번호	아민	최종물 화합물 번호	아민
4-8		4-58		4-31	
4-9		4-26		4-32	
4-10		4-30		4-57	

[2376]

[2377]

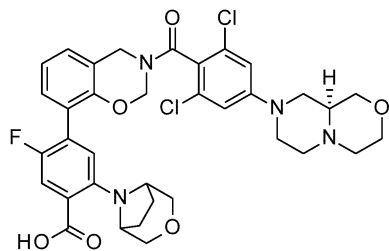
화합물 4-13

[2378]

4-[3-[4-[(9aS)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2379]

[화학식 213]



[2380]

[2381]

1-메틸피롤리딘-2-온(0.0870mL) 중 (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-옥타하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 2염산염(37.4mg, 0.174mmol)에 칼륨 tert-부톡사이드(42mg, 0.375mmol)를 가하고, 실온에서 5분간 교반했다. 반응액 중에 화합물 P(20.0mg, 0.0350mmol)를 가하고, 130℃에서 4시간 교반했다. 반응액을 냉각하고, 메탄올로 희석한 후에 폼산 수용액으로 중화했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여 표제 화합물(40%, 9.70mg)을 얻었다.

[2382]

LCMS: m/z 697[M+H]⁺

[2383]

HPLC 유지 시간: 1.03분, 1.06분 (분석 조건 B)

[2384]

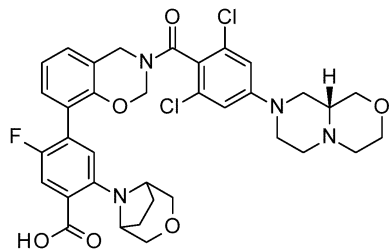
화합물 4-14

[2385]

4-[3-[4-[(9aR)-3,4,6,7,9,9a-헥사하이드로-1H-피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8-일]-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2386]

[화학식 214]



[2387]

[2388]

화합물 P 및 (9aR)-1,3,4,6,7,8,9,9a-옥타하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 2염산염을 이용하여 화합물 4-13의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 합성했다.

[2389]

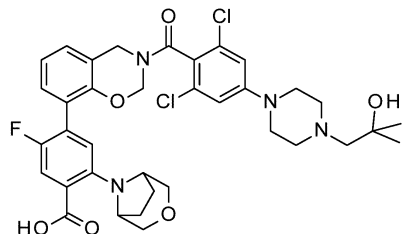
LCMS: m/z 697[M+H]⁺

[2390] HPLC 유지 시간: 1.03분, 1.06분 (분석 조건 B)

[2391] 화합물 4-15

[2392] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2393] [화학식 215]



[2394]

[2395] 1-메틸피롤리딘-2-온(0.174mL) 중, N,N-다이아이소프로필에틸아민(35.9mg, 0.278mmol), 화합물 P(20.0mg, 0.0350mmol) 및 2-메틸-1-피페라진-1-일프로판-2-올 2염산염(24.1mg, 0.104mmol)을 130℃, 2시간 교반했다. 반응액을 냉각 후, 폼산 수용액으로 중화했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여 표제 화합물(34%, 8.30mg)을 얻었다.

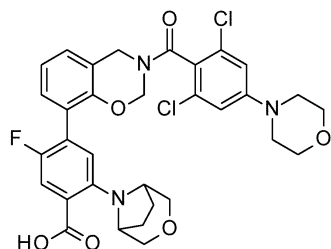
[2396] LCMS: m/z 713[M+H]⁺

[2397] HPLC 유지 시간: 1.00. 분, 1.04분 (분석 조건 B)

[2398] 화합물 4-19

[2399] 4-[3-(2,6-다이클로로-4-모폴린-4-일벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2400] [화학식 216]



[2401]

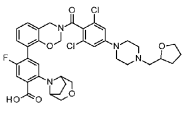
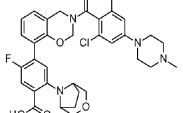
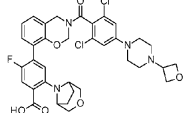
[2402] 1-메틸피롤리딘-2-온(0.0870mL) 중, 화합물 P(20.0mg, 0.0340mmol)와 모폴린(15.2mg, 0.174mmol)을 130℃, 4시간 교반했다. 반응액을 냉각 후, 메탄올로 희석한 후 폼산 수용액으로 중화했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여 표제 화합물(65%, 14.5mg)을 얻었다.

[2403] LCMS: m/z 642[M+H]⁺

[2404] HPLC 유지 시간: 1.45분 (분석 조건 B)

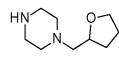
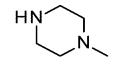
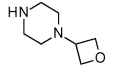
[2405] 문헌 기지 또는 시판되고 있는 표 4-6에 나타내는 아민을 이용하여, 화합물 4-19의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 4-5에 나타내는 화합물을 합성했다.

[표 4-5]

화합물 번호	중간체 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H]
4-16	화합물 P		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-(옥솔란-2-일메틸)피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.02, 1.06	725
4-60	화합물 P		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-(메틸피페라진-1-일)벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	0.97, 1.02	655
4-59	화합물 P		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.05, 1.08	697

[2407]

[표 4-6]

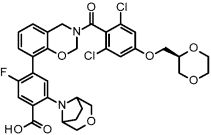
최종물 화합 물 번호	아민	최종물 화합 물 번호	아민	최종물 화합 물 번호	아민
4-16		4-60		4-59	

[2409]

[2410] 화합물 4-42

[2411] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2S)-1,4-다이옥산-2-일]메톡시]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2412] [화학식 217]



[2413]

[2414] [(2R)-1,4-다이옥산-2-일]메탄올(0.0273ml, 0.254mmol), 칼륨 tert-부톡사이드(27.4mg, 0.244mmol)에 1-메틸피롤리딘-2-온(0.254mL)을 가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응액 중에 화합물 0(30.0mg, 0.0510mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 폼산 수용액으로 중화한 후, 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제함으로써 표제 화합물(69%, 23.8mg)을 얻었다.

[2415] LCMS: m/z 673[M+H]⁺

[2416] HPLC 유지 시간: 1.43분 (분석 조건 B)

[2417] 문헌 기지 또는 시판되고 있는 표 4-8에 나타내는 알코올을 이용하여, 화합물 4-42의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 4-7에 나타내는 화합물을 합성했다. 단, 화합물 4-43, 4-44, 4-45의 합성에 있어서는 칼륨 tert-부톡사이드 대신에 나트륨 tert-부톡사이드를 이용하고, 화합물 4-46의 합성에 있어서는 수소화 나트륨을 이용했다. 한편, 화합물 4-43에서는 에틸 에스터 중간체를, 화합물 4-44, 4-45, 4-46, 4-47에서는 메틸 에스터 중간체를 사용했지만, 에스터의 가수분해 반응도 동시에 진행했다. 또한, 화합물 4-48, 4-49, 4-50, 4-51, 4-52, 4-53에 대해서는 방향족 구핵 치환 반응 후에 8M 수산화 칼륨 수용액을 가하고, 60℃에서 30분간 교반함으로써 가수분해 반응을 행했다.

[2418] [표 4-7]

화합물 번호	중간체 번호	구조	화합물명	분석 조건	H P L C 유지 시간 (분)	m/z [M+H]
4-34	화합물P		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[[(2R)-옥솔란-2-일]에톡시]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 51, 1. 52	657
4-35	화합물P		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-하이드록시-3-메틸뷰톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 46	659
4-36	화합물P		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-옥솔란-3-일]옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 45	643
4-37	화합물P		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 57	631
4-38	화합물P		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3S)-옥솔란-3-일]에톡시]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 50	657
4-39	화합물P		4-[3-(2,6-다이클로로-4-에톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 67, 1. 70	601
4-43	화합물Q		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-하이드록시뷰톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	0. 95, 0. 98	601

[2419]

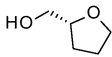
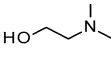
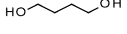
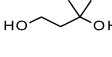
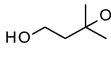
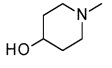
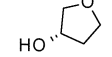
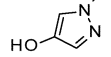
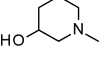
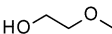
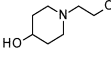
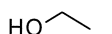
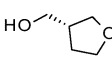
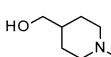
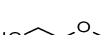
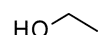
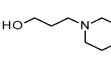
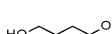
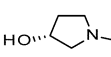
4-44	화합물 R		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.73, 0.78	600
4-45	화합물 R		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-하이드록시-3-메틸뷰톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산	A	1.02, 1.03	615
4-46	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.39, 1.40	627
4-47	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.01, 1.06	688
4-48	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.80, 0.84	658
4-49	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-모폴린-4-일프로폭시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	0.98, 1.03	674
4-50	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-4-(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.76, 0.80	630
4-51	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-하이드록시뷰톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.98, 1.00	619

[2420]

4-52	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.78, 0.82	644
4-53	화합물 S		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피페리딘-3-일)옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.77, 0.81	644
4-54	화합물 V		4-[3-(2-클로로-4-메톡시-5-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.40	571
4-55	화합물 V		4-[3-(2-클로로-5-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.34	601

[2421]

[2422] [표 4-8]

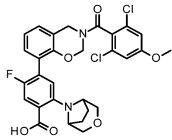
최종물 화합물 번호	알코올	최종물 화합물 번호	알코올	최종물 화합물 번호	알코올
4-34		4-44		4-51	
4-35		4-45		4-52	
4-36		4-46		4-53	
4-37		4-47		4-54	
4-38		4-48		4-55	
4-39		4-49			
4-43		4-50			

[2423]

[2424] 화합물 4-40

[2425] 4-[3-(2,6-다이클로로-4-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2426] [화합식 218]

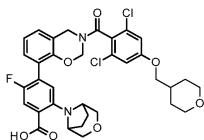


[2427]

[2428] 화합물 4-41

[2429] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(옥산-4-일메톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2430] [화합식 219]



[2431]

[2432] 화합물 0 및 옥산-4-일메탄올을 이용하여 화합물 42의 제법과 마찬가지로 조작에 의해, 4-[3-(2,6-다이클로로-4-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 및, 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(옥산-4-일메톡시)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 얻었다.

[2433] 화합물 4-40

[2434] LCMS: m/z 587[M+H]⁺

[2435] HPLC 유지 시간: 1.47, 1.49분 (분석 조건 B)

[2436] 화합물 4-41

[2437] LCMS: m/z 671[M+H]⁺

[2438] HPLC 유지 시간: 1.54, 1.55분 (분석 조건 B)

[2439] 화합물 5-7

[2440] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

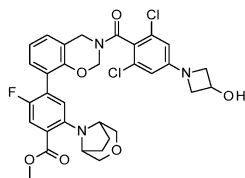
[2441] 합성법 A

[2442] 제1 공정

[2443] 화합물 AZ1

[2444] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2445] [화학식 220]



[2446]

[2447] 화합물 A(2.00g, 3.08mmol), 아제티딘-3-올 염산염(674mg, 6.15mmol), rac-BINAP Pd G4(217mg, 0.215mmol) 및 탄산 세슘(4.01g, 12.3mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(28.0mL) 및 물(2.80mL) 현탁액을 100℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(83%, 1.64g)을 얻었다.

[2448] LCMS: m/z 642[M+H]⁺

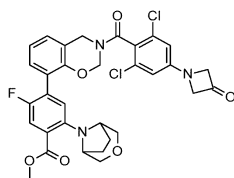
[2449] HPLC 유지 시간: 0.85분 (분석 조건 D)

[2450] 제2 공정

[2451] 화합물 AZ2

[2452] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-옥소아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2453] [화학식 221]



[2454]

[2455] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(1.64g, 2.55mmol) 및 데스-마틴 피아이오디네인(1.08g, 2.55mmol)의 다이클로로메테인(25.5mL)을 실온에서 1시간 교반했다. 데스-마틴 피아이오디네인(0.866g, 2.04mmol)을 가하고, 실온에서 추가로 2시간 교반했다. 반응액에 다이클로로메테인 및 싸이오황산 나트륨 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이스 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축하여 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(81%, 1.33g)을 얻었다.

[2456] LCMS: m/z 640[M+H]⁺

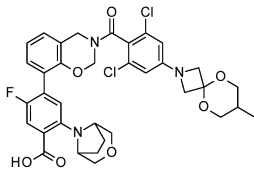
[2457] HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 D)

[2458] 제3 공정

[2459] 화합물 5-7

[2460] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2461] [화학식 222]



[2462]

[2463] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-옥소아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(25.0mg, 0.0390mmol) 및 2-메틸-1,3-프로페인다이올(0.00693ml, 0.0780mmol)의 아세트나이트릴(0.195ml) 용액에 트라이플루오로메테인설폰산 트라이메틸실릴(0.00377ml, 0.0200mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 70℃에서 4시간 교반했다. 반응액에 테트라하이드로퓨란(0.0980ml) 및 메탄올(0.0980ml)을 가하고, 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0980ml, 0.780mmol)을 가하고, 60℃에서 30분간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)으로 정제함으로써 표제 화합물(75%, 20.3mg)을 얻었다.

[2464] LCMS: m/z 698[M+H]⁺

[2465] HPLC 유지 시간: 1.60, 1.63분 (분석 조건 B)

[2466] 화합물 5-7

[2467] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

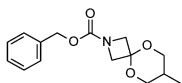
[2468] 합성법 B

[2469] 제1 공정

[2470] 화합물 ACP2

[2471] 벤질 7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인-2-카복실레이트

[2472] [화학식 223]



[2473]

[2474] 벤질 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(15.0g, 73.1mmol)의 아세트나이트릴(300mL) 용액에 2-메틸-1,3-프로페인다이올(13.0mL, 146mmol) 및 트라이플루오로메테인설폰산 트라이메틸실릴(6.60mL, 36.5mmol)을 가하고, 70℃에서 4.5시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 아세트산 에틸에 용해하고, 5% 탄산 수소 나트륨 수용액 및 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정한 후, 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(84%, 17.0g)을 얻었다.

[2475] LCMS: m/z 278[M+H]⁺

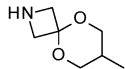
[2476] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 G)

[2477] 제2 공정

[2478] 화합물 ACP3

[2479] 7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인

[2480] [화학식 224]



[2481]

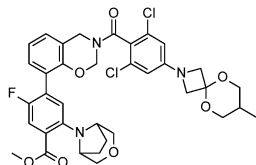
[2482] 벤질 7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인-2-카복실레이트(13.5g, 48.7mmol)의 1,4-다이옥세인 (135mL) 용액에 20% 수산화 팔라듐-활성 탄소(함수)(1.20g, 1.70mmol)를 가하고, 수소 분위기하에서 16시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 1,4-다이옥세인으로 세정하여, 표제 화합물을 1,4-다이옥세인 용액의 조 생성물로서 얻었다.

[2483] 제3 공정

[2484] 화합물 AC7

[2485] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2486] [화학식 225]



[2487]

[2488] 화합물 A(15.6g, 24.0mmol), 3.05wt% 7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인-1,4-다이옥세인 용액 (146g, 31.2mmol), 탄산 세슘(23.5g, 72.0mmol) 및 rac-BINAP Pd G4(724mg, 0.720mmol)의 1,4-다이옥세인 용액 (109mL)을 60℃에서 16시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산 에틸로 세정했다. 여과액에 5% N-아세틸시스테인 수용액을 가하고, 실온에서 30분 교반하고, 추출했다. 유기층을 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(20.3g)을 아세트산 에틸의 혼합물로서 얻었다.

[2489] LCMS: m/z 712[M+H]⁺

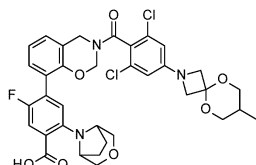
[2490] HPLC 유지 시간: 3.22분 (분석 조건 AF)

[2491] 제4 공정

[2492] 화합물 5-7

[2493] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2494] [화학식 226]



[2495]

[2496] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(17.1g, 24.0mmol)의 테트라하이드로퓨란(42.7mL) 및 메탄올(42.7mL) 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(9.00mL, 72.0mmol)을 가하고, 50℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 8M 수산화 칼륨 수용액(0.900mL, 7.20mmol)을 가하고, 50℃에서 1시간 반 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 1M 염산을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 생긴 고체를 여과하여 취하고, 에탄올/물로 세정한 후, 에탄올 및 헥세인/아세트산 에틸로 세정

하고, 추가로 에탄올로 세정함으로써 표제 화합물(90%, 15.0g)을 얻었다.

[2497] LCMS: m/z 698[M+H]⁺

[2498] HPLC 유지 시간: 1.60, 1.63분 (분석 조건 B)

[2499] 화합물 5-9

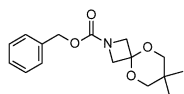
[2500] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2501] 제1 공정

[2502] 화합물 ACP4

[2503] 벤질 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인-2-카복실레이트

[2504] [화학식 227]



[2505]

[2506] 벤질 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(15.0g, 73.1mmol)의 아세트나이트릴(300mL) 용액에 2,2-다이메틸-1,3-프로페인다이올(14.5mL, 146mmol) 및 트라이플루오로메테인설폰산 트라이메틸실릴(6.60mL, 36.5mmol)을 가하고, 70℃에서 7시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 아세트산 에틸에 용해하고, 5% 탄산수소 나트륨 수용액 및 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정한 후, 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(84%, 17.9g)을 얻었다.

[2507] LCMS: m/z 292[M+H]⁺

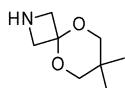
[2508] HPLC 유지 시간: 1.15분 (분석 조건 G)

[2509] 제2 공정

[2510] 화합물 ACP5

[2511] 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인

[2512] [화학식 228]



[2513]

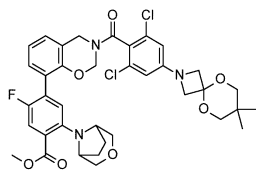
[2514] 벤질 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인-2-카복실레이트(3.63g, 12.5mmol)의 1,4-다이옥세인(36.3mL) 용액에 20% 수산화 팔라듐-활성 탄소(함수)(306mg, 0.436mmol)를 가하고, 수소 분위기하에서 14시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 1,4-다이옥세인으로 세정하고, 농축함으로써 표제 화합물을 1,4-다이옥세인 용액의 조생성물로서 얻었다.

[2515] 제3 공정

[2516] 화합물 AC9

[2517] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2518] [화학식 229]



[2519]

[2520] 화합물 A(4.40g, 6.77mmol), 6.58wt% 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인-1,4-다이옥세인 용액(21.0g, 8.80mmol), 탄산 세슘(6.61g, 20.3mmol) 및 rac-BINAP Pd G4(204mg, 0.203mmol)의 1,4-다이옥세인 용액(30.8mL)을 60℃에서 4.5시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산 에틸로 세정했다. 여과액을 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정한 후에 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 얻어진 잔사에 아세트산 에틸 및 헥세인을 가하고, 분쇄함으로써 표제 화합물(4.96g)을 정량적으로 얻었다.

[2521] LCMS: m/z 726[M+H]⁺

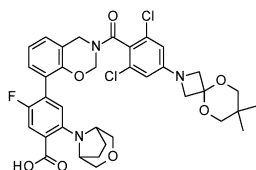
[2522] HPLC 유지 시간: 1.48분 (분석 조건 G)

[2523] 제4 공정

[2524] 화합물 5-9

[2525] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2526] [화학식 230]



[2527]

[2528] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(12.8g, 17.6mmol)의 테트라하이드로퓨란(32.0mL) 및 메탄올(32.0mL) 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(6.61mL, 52.8mmol)을 가하고, 50℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 1M 염산을 가하고, 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 3% N-아세틸시스테인 수용액 및 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사에 에탄올을 가하고, 60도에서 가열한 후, 물을 가하고, 실온까지 냉각했다. 추가로 물을 가하고, 얻어진 고체를 여과하여 취하고, 에탄올/물(1/6)로 세정함으로써, 표제 화합물(88%, 11.0g)을 얻었다.

[2529] LCMS: m/z 712[M+H]⁺

[2530] HPLC 유지 시간: 1.68, 1.72분 (분석 조건 B)

[2531] 화합물 5-16

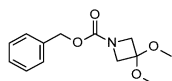
[2532] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2533] 제1 공정

[2534] 화합물 ACP6

[2535] 벤질 3,3-다이메톡시아제티딘-1-카복실레이트

[2536] [화학식 231]



[2537]

[2538] 벤질 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(15.0g, 73.1mmol)에 메탄올(89ml, 2.19mol) 및 트라이플루오로메테인설폰산 트라이메틸실릴(6.60ml, 36.5mmol)을 가하고, 70℃에서 12시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 아세트산 에틸에 용해하고, 5% 탄산수소 나트륨 수용액 및 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정한 후, 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(90%, 16.5g)을 얻었다.

[2539] LCMS: m/z 252[M+H]⁺

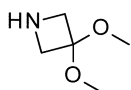
[2540] HPLC 유지 시간: 1.00분 (분석 조건 G)

[2541] 제2 공정

[2542] 화합물 ACP7

[2543] 3,3-다이메톡시아제티딘

[2544] [화학식 232]



[2545]

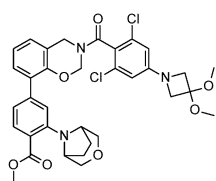
[2546] 벤질 3,3-다이메톡시아제티딘-1-카복실레이트(14.5g, 57.7mmol)의 1,4-다이옥세인(145mL) 용액에 20% 수산화 팔라듐-활성 탄소(함수)(1.42g, 2.02mmol)를 가하고, 수소 분위기하에서 7시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 1,4-다이옥세인으로 세정하여, 표제 화합물을 1,4-다이옥세인 용액의 조생성물로서 얻었다.

[2547] 제3 공정

[2548] 화합물 AC16

[2549] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2550] [화학식 233]



[2551]

[2552] 화합물 D(15.6g, 24.7mmol), 3.15wt% 3,3-다이메톡시아제티딘-1,4-다이옥세인 용액(119g, 32.1mmol), 탄산 세슘(24.1g, 74.0mmol) 및 rac-BINAP Pd G4(745mg, 0.740mmol)의 1,4-다이옥세인 용액(46.8mL)을 60℃에서 16.5시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산 에틸로 세정했다. 여과액에 2-메틸테트라하이드로퓨란 및 5% N-아세틸시스테인 수용액을 가하고, 실온에서 30분 교반했다. 여과한 후, 유기층을 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제함으로써, 표제 화합물(95%, 15.6g)을 얻었다.

[2553] LCMS: m/z 668[M+H]⁺

[2554] HPLC 유지 시간: 1.37분 (분석 조건 G)

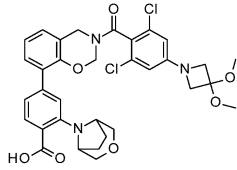
[2555] 제4 공정

[2556] 화합물 5-16

[2557] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-

(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2558] [화학식 234]



[2559]

[2560] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(15.6g, 23.3mmol)의 테트라하이드로퓨란(39.0mL) 및 메탄올(39.0mL) 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(8.75mL, 70.0mmol)을 가하고, 50℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 1M 염산을 가했다. 얻어진 고체를 여과하여 취하고, 에탄올/물(1/4)로 세정함으로써, 표제 화합물(90%, 13.7g)을 얻었다.

[2561] LCMS: m/z 654[M+H]⁺

[2562] HPLC 유지 시간: 1.63, 1.65분 (분석 조건 B)

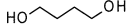
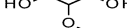
[2563] 문헌 기지 또는 시판되고 있는 표 5-2에 나타내는 다이올을 이용하여, 화합물 5-7 합성법 A의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 5-1에 나타내는 화합물을 합성했다.

[2564] [표 5-1]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H]
5-2		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.51, 1.52	684
5-3		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메톡시-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.46	714
5-5		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,10-다이옥사-8-아자다이스파이로[2.2.36.23]운데칸-8-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.59, 1.61	710
5-8		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,11-다이옥사-9-아자다이스파이로[3.2.37.24]도데칸-9-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.70, 1.74	724
5-6		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,10-다이옥사-2-아자스파이로[3.6]데칸-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.63, 1.67	698

[2565]

[2566] [표 5-2]

최종물 화합물 번호	다이올	최종물 화합물 번호	다이올	최종물 화합물 번호	다이올
5-2		5-5		5-6	
5-3		5-8			

[2567]

[2568] 화합물 5-1

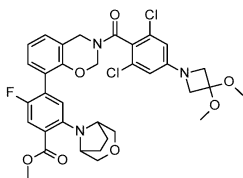
[2569] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2570] 제1 공정

[2571] 화합물 AC1

[2572] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2573] [화학식 235]



[2574]

[2575] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-옥소아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(1.65g, 2.58mmol), p-톨루엔설푼산 일수화물(147mg, 0.774mmol) 및 메탄올(5.22ml, 129mmol)의 오쏘폼산 트라이메틸(7.00ml) 용액을 100℃에서 5시간 가열했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(67%, 1.18g)을 얻었다.

[2576] LCMS: m/z 686[M+H]⁺

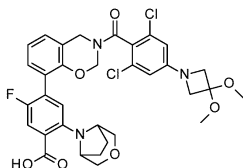
[2577] HPLC 유지 시간: 0.98분 (분석 조건 D)

[2578] 제2 공정

[2579] 화합물 5-1

[2580] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2581] [화학식 236]



[2582]

[2583] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(1.18g, 1.72mmol)의 테트라하이드로퓨란(5.60ml) 및 메탄올(2.80ml) 용액에 8M 수산화 나트륨 수용액(2.15ml, 17.2mmol)을 가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하고, 별도로 상기와 마찬가지로 얻어진 화합물과 혼합하고, 아세트산 에틸 및 물을 가하고, 유기층을

추출하고, 여과했다. 농축에 의해 표제 화합물(1.36g)을 얻었다.

[2584] LCMS: m/z 672[M+H]⁺

[2585] HPLC 유지 시간: 1.55, 1.58분 (분석 조건 B)

[2586] 화합물 5-4

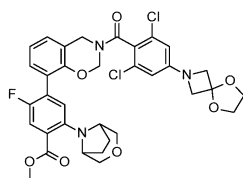
[2587] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,8-다이옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2588] 제1 공정

[2589] 화합물 AC4

[2590] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,8-다이옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2591] [화학식 237]



[2592]

[2593] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-옥소아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(35.0mg, 0.0550mmol), 에틸렌 글라이콜(0.00606ml, 0.109mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(1.04mg, 0.00546mmol)의 톨루엔(0.273ml) 용액을 110℃에서 4시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제함으로써 표제 화합물(5%, 1.9mg)을 얻었다.

[2594] LCMS: m/z 684[M+H]⁺

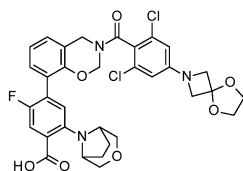
[2595] HPLC 유지 시간: 0.97분 (분석 조건 D)

[2596] 제2 공정

[2597] 화합물 5-4

[2598] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,8-다이옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2599] [화학식 238]



[2600]

[2601] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,8-다이옥사-2-아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(1.90mg, 0.00278mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.00925ml) 및 메탄올(0.0185ml) 용액에 8M 수산화 나트륨 수용액(0.00867ml, 0.00690mmol)을 가하고, 60℃에서 1시간 가열했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제함으로써 표제 화합물(32%, 0.60mg)을 얻었다.

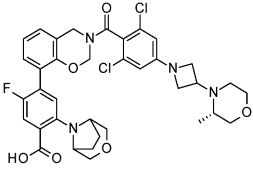
[2602] LCMS: m/z 670[M+H]⁺

[2603] HPLC 유지 시간: 1.50, 1.51분 (분석 조건 B)

[2604] 화합물 5-14

[2605] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-[(3S)-3-메틸모폴린-4-일]아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2606] [화학식 239]

[2607] 

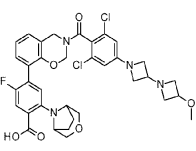
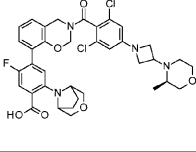
[2608] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-옥소아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(19.2mg, 0.0300mmol), S-3-메틸모폴린(0.00606ml, 0.0600mmol) 및 아세트산(0.00172ml, 0.0300mmol)의 다이클로로메테인 용액(0.300ml)에 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(12.7mg, 0.0600mmol)를 가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 메탄올(0.150ml) 및 테트라하이드로퓨란(0.150ml)을 가하고, 5M의 수산화 나트륨 수용액(0.120mL, 0.600mmol)을 가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 별도로 상기와 마찬가지로의 방법으로 얻어진 화합물과 혼합하고, HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(10.4mg)을 얻었다.

[2609] LCMS: m/z 711[M+H]⁺

[2610] HPLC 유지 시간: 1.09분 (분석 조건 B)

[2611] 문헌 기지 또는 시판되고 있는 표 5-4에 나타내는 아민 및 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-옥소아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 5-14의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 5-3에 나타내는 화합물을 합성했다.

[2612] [표 5-3]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H]
5-13		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(3-메톡시아제티딘-1-일)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.01, 1.05	697
5-15		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-[(3R)-3-메틸모폴린-4-일]아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.08	711

[2613]

[2614] [표 5-4]

최종물 화합 물 번호	아민	최종물 화합 물 번호	아민
5-13		5-15	

[2615]

[2616] 화합물 5-10

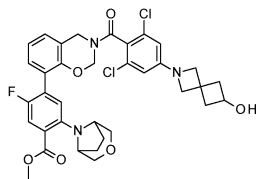
[2617] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,11-다이옥사-2-아자지스피로[3.1.56.14]도데칸-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2618] 제1 공정

[2619] 화합물 AZ3

[2620] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-하이드록시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2621] [화학식 240]



[2622]

[2623] 화합물 A 및 2-아자스파이로[3.3]헵탄-6-올을 이용하여, 화합물 5-7 합성법 A의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2624] LCMS: m/z 682[M+H]⁺

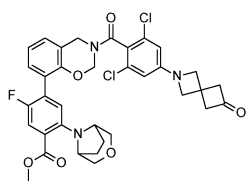
[2625] HPLC 유지 시간: 0.88, 0.89분 (분석 조건 D)

[2626] 제2 공정

[2627] 화합물 AZ4

[2628] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-옥소-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2629] [화학식 241]



[2630]

[2631] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-하이드록시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 5-7 합성법 A의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2632] LCMS: m/z 680[M+H]⁺

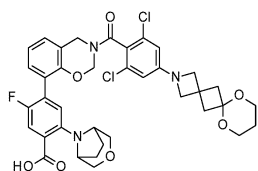
[2633] HPLC 유지 시간: 0.92분 (분석 조건 D)

[2634] 제3 공정

[2635] 화합물 5-10

[2636] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,11-다이옥사-2-아자지스피로[3.1.56.14]도데칸-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2637] [화학식 242]



[2638]

[2639] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-옥소-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 및 1,3-프로페인다이올을 이용하여, 화합물 5-7 합성법 A의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2640] LCMS: m/z 724[M+H]⁺

[2641] HPLC 유지 시간: 1.56, 1.57분 (분석 조건 B)

[2642] 화합물 5-11

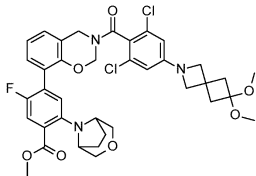
[2643] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,6-다이메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2644] 제1 공정

[2645] 화합물 AC14

[2646] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,6-다이메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2647] [화학식 243]



[2648]

[2649] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-옥소-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여 화합물 5-1의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2650] LCMS: m/z 726[M+H]⁺

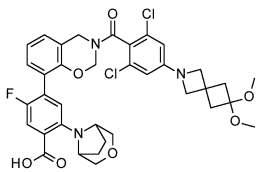
[2651] HPLC 유지 시간: 1.03분 (분석 조건 D)

[2652] 제2 공정

[2653] 화합물 5-11

[2654] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,6-다이메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2655] [화학식 244]



[2656]

[2657] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,6-다이메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여 화합물 5-1의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2658] LCMS: m/z 712[M+H]⁺

[2659] HPLC 유지 시간: 1.61, 1.64분 (분석 조건 B)

[2660] 화합물 5-12

[2661] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-3,3-다이메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

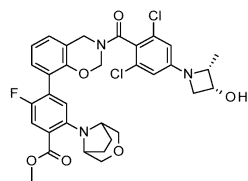
[2662] 제1 공정

[2663] 화합물 AZ5

[2664] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사

진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2665] [화학식 245]



[2666]

[2667] 화합물 A 및 (2R,3R)-2-메틸아제티딘-3-올 염산염을 이용하여 화합물 5-7 합성법 A의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2668] LCMS: m/z 656[M+H]⁺

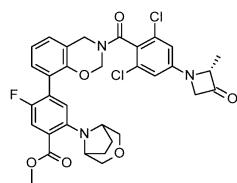
[2669] HPLC 유지 시간: 0.87분 (분석 조건 D)

[2670] 제2 공정

[2671] 화합물 AZ6

[2672] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2-메틸-3-옥소아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2673] [화학식 246]



[2674]

[2675] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 5-7 합성법 A의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[2676] LCMS: m/z 654[M+H]⁺

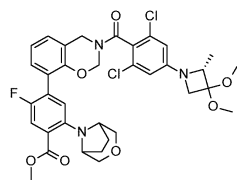
[2677] HPLC 유지 시간: 0.94분 (분석 조건 D)

[2678] 제3 공정

[2679] 화합물 AC15

[2680] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-3,3-다이메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2681] [화학식 247]



[2682]

[2683] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2-메틸-3-옥소아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 5-1의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2684] LCMS: m/z 700[M+H]⁺

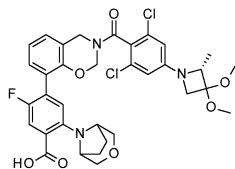
[2685] HPLC 유지 시간: 1.03분 (분석 조건 D)

[2686] 제4 공정

[2687] 화합물 5-12

[2688] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-3,3-다이메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2689] [화학식 248]



[2690]

[2691] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-3,3-다이메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여 화합물 5-1의 제 2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2692] LCMS: m/z 686[M+H]⁺

[2693] HPLC 유지 시간: 1.61, 1.64분 (분석 조건 B)

[2694] 화합물 6-1

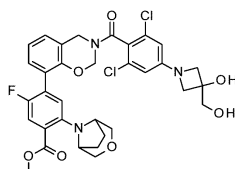
[2695] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-메톡시-3-(메톡시 메틸)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2696] 제1 공정

[2697] 화합물 AL1

[2698] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-하이드록시-3-(하이드록시 메틸)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2699] [화학식 249]



[2700]

[2701] 화합물 A(30.0mg, 0.460mmol), 3-(하이드록시 메틸)아제티딘-3-올 옥살산염(27.3mg, 0.0920mmol), rac-BINAP Pd G4(2.32mg, 0.00231mmol) 및 탄산 세슘(75.0mg, 0.231mmol)의 1,4-다이옥세인(0.231mL) 현탁액을 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(31%, 9.60mg)을 얻었다.

[2702] LCMS: m/z 672[M+H]⁺

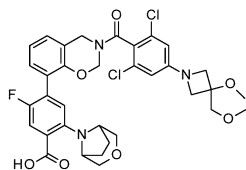
[2703] HPLC 유지 시간: 0.78분, 0.80분 (분석 조건 D)

[2704] 제2 공정

[2705] 화합물 6-1

[2706] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-메톡시-3-(메톡시 메틸)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2707] [화학식 250]



[2708]

[2709] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-하이드록시-3-(하이드록시 메틸)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(9.60mg, 0.0140mmol), 아이오도메테인(0.00268mL, 0.0430mmol)의 테트라하이드로퓨란 용액에 수소화 나트륨(2.28mg, 0.0570mmol)을 0℃에서 가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 그 후, 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0178mL, 0.143mmol)과 메탄올(0.143mL)을 실온에서 가하고, 반응액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(58.2%, 5.70mg)을 얻었다.

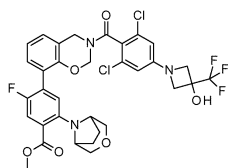
[2710] LCMS: m/z 686[M+H]⁺

[2711] HPLC 유지 시간: 1.51분 (분석 조건 B)

[2712] 화합물 AL2

[2713] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2714] [화학식 251]



[2715]

[2716] 화합물 A 및 3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-3-올 염산염을 이용하여, 화합물 6-1의 제1 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

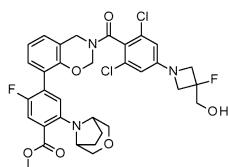
[2717] LCMS: m/z 710[M+H]⁺

[2718] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 D)

[2719] 화합물 AL3

[2720] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-플루오로-3-(하이드록시 메틸)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2721] [화학식 252]



[2722]

[2723] 화합물 A 및 (3-플루오로아제티딘-3-일)메탄올 염산염을 이용하여, 화합물 6-1의 제1 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[2724] LCMS: m/z 674[M+H]⁺

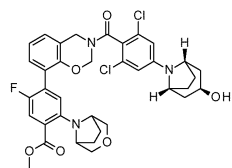
[2725] HPLC 유지 시간: 0.87, 0.88분 (분석 조건 D)

[2726] 화합물 AL4

[2727] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[rac-(1R,3r,5S)-3-하이드록시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]벤조일]-

2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[화학식 253]



화합물 A(25.0mg, 0.0420mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.210mL) 용액에 rac-(1R,3r,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-올(10.8mg, 0.0850mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0222mL, 0.127mmol)을 가하고, 마이크로웨이브하에서 130℃에서 5시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(49%, 14.5mg)을 얻었다.

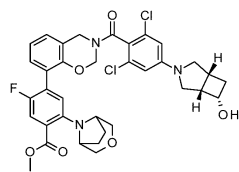
LCMS: m/z 696[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 0.92분 (분석 조건 D)

화합물 AL5

메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[rac-(1R,5S,6S)-6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[화학식 254]



tert-부틸 rac-(1R,5S,6S)-6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-3-카복실레이트(26.2mg, 0.123mmol)의 다이클로로메테인(0.262mL) 용액에 트라이플루오로아세트산(0.262mL, 3.41mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하여, rac-(1R,5S,6S)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-올 2,2,2-트라이플루오로아세트산염을 조생성물로서 얻었다. 얻어진 조생성물 및 화합물 A(40.0mg, 0.062mmol), rac-BINAP Pd G4(6.19mg, 0.00615mmol), 탄산 세슘(100mg, 0.308mmol)의 1,4-다이옥세인(0.300mL) 용액을 100℃에서 1시간 교반한 후, 120℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하고, 표제 화합물을 포함하는 프랙션을 회수하고, 농축했다. 얻어진 알코올체와 케톤체의 혼합물에 다이클로로메테인(0.300mL), 메탄올(0.300mL) 및 수소화 붕소 나트륨(4.65mg, 0.123mmol)을 가하고, 실온에서 45분간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, 다이클로로메테인으로 추출했다. 유기층을 페이즈 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(34%, 14.1mg)을 얻었다.

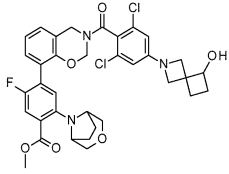
LCMS: m/z 682[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 1.02분 (분석 조건 D)

화합물 AL6

메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(rac-7-하이드록시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2742] [화합식 255]



[2743]

[2744] tert-부틸 rac-7-하이드록시-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 및 화합물 A를 이용하여, 화합물 AL5의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[2745] LCMS: m/z 682[M+H]⁺

[2746] HPLC 유지 시간: 1.02분 (분석 조건 D)

[2747] 표 6-2에 나타내는 알킬화제와 중간체를 이용하여, 화합물 6-1의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 6-1에 나타내는 화합물을 합성했다. 단, 화합물 6-2, 6-4, 6-5, 6-6, 6-7, 6-8의 합성에 있어서는 테트라하이드로퓨란 용액 대신에 N,N-다이메틸폼아마이드 용액을 이용하고, 화합물 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13의 합성에 있어서는 테트라하이드로퓨란 용액 대신에 1-메틸피롤리딘-2-온 용액을 이용했다. 또한, 화합물 6-7의 합성에 있어서는, 80℃에서 알킬화 반응을 실시했다.

[2748] [표 6-1]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H]
6-2		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시-3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.63, 1.65	710
6-3		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.62, 1.63	710
6-4		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-플루오로-3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.53, 1.54	674
6-5		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.57, 1.60	656
6-6		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-프로판-2-일옥시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.64, 1.69	670
6-7		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-(옥세탄-3-일옥시아제티딘-1-일)벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.44	684
6-8		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-(2-메톡시메톡시아제티딘-1-일)벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.49	686

[2749]

6-9		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2-메톡시메톡시)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.56, 1.57	726
6-10		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(옥세탄-3-일옥시)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.52	724
6-11		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[rac-(1R,3r,5S)-3-메톡시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.68, 1.73	696
6-12		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[rac-(1R,5S,6S)-6-메톡시-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.73, 1.77	682
6-13		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(rac-7-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.75, 1.80	682

[2750]

[2751]

[표 6-2]

최종물 화학물 번호	중간체	알킬화제	최종물 화학물 번호	중간체	알킬화제
6-2	A L 2	I—	6-3	A Z 1	
6-4	A L 3	I—	6-5	A Z 1	
6-6	A Z 1	I—	6-7	A Z 1	
6-8	A Z 1	Br—O—	6-9	A Z 3	Br—O—
6-10	A Z 3	I—O—	6-11	A L 4	I—
6-12	A L 5	I—	6-13	A L 6	I—

[2752]

[2753]

화합물 7-2

[2754]

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2-다이플루오로에틸)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2755]

제1 공정

[2756]

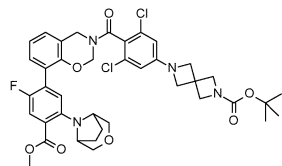
화합물 BCA1

[2757]

tert-뷰틸

6-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트

[2758] [화학식 256]



[2759]

[2760] 화합물 A(300mg, 0.461mmol), tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염(224mg, 0.461mmol), rac-BINAP Pd G4(46.4mg, 0.0460mmol) 및 탄산 세슘(752mg, 2.31mmol)의 1,4-다이옥세인(2.31mL) 현탁액을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(68%, 240mg)을 얻었다.

[2761] LCMS: m/z 767[M+H]⁺

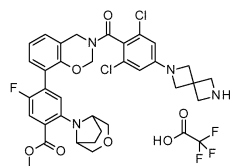
[2762] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 D)

[2763] 제2 공정

[2764] 화합물 AM1

[2765] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[2766] [화학식 257]



[2767]

[2768] tert-부틸 6-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트(230mg, 0.300mmol)의 다이클로로메테인(0.999mL) 용액에 트라이플루오로아세트산(0.459mL, 5.99mmol)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하여, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[2769] LCMS: m/z 667[M+H]⁺

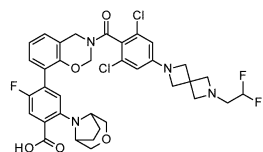
[2770] HPLC 유지 시간: 0.64분, 0.66분 (분석 조건 D)

[2771] 제3 공정

[2772] 화합물 7-2

[2773] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2-다이플루오로에틸)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2774] [화학식 258]



[2775]

[2776] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

(20.0mg, 0.0260mmol)의 아세트나이트릴(0.128mL) 용액에 2,2-다이플루오로에틸트라이플루오로메테인설포네이트(0.00678mL, 0.0510mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0134mL, 0.0770mmol)을 0℃에서 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 그 후, 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0512mL, 0.256mmol)과 1-메틸피롤리딘-2-온(0.256mL)을 실온에서 가하고, 반응액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(43%, 7.90mg)을 얻었다.

[2777] LCMS: m/z 717[M+H]⁺

[2778] HPLC 유지 시간: 1.16분, 1.18분 (분석 조건 B)

[2779] 화합물 7-7

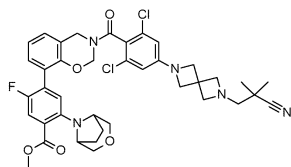
[2780] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2-사이아노-2-메틸프로필)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2781] 제1 공정

[2782] 화합물 AM77

[2783] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2-사이아노-2-메틸프로필)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2784] [화학식 259]



[2785]

[2786] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염(46.0mg, 0.0690mmol)의 아세트나이트릴(2.00mL) 용액에 (2-사이아노-2-메틸프로필)트라이플루오로메테인설포네이트(47.8mg, 0.207mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0840mL, 0.482mmol)을 가하고, 실온에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(58%, 29.8mg)을 얻었다.

[2787] LCMS: m/z 748[M+H]⁺

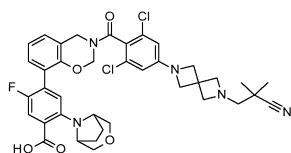
[2788] HPLC 유지 시간: 0.72분 (분석 조건 D)

[2789] 제2 공정

[2790] 화합물 7-7

[2791] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2-사이아노-2-메틸프로필)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2792] [화학식 260]



[2793]

[2794] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2-사이아노-2-메틸프로필)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(29.8mg, 0.0400mmol)의 1,4-다이옥세인(0.400mL) 용액에 하이드록시(트라이메틸)스타네인(72.0mg, 0.398mmol)을 가하고, 110℃에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(39%, 11.4mg)을 얻었다.

[2795] LCMS: m/z 734[M+H]⁺

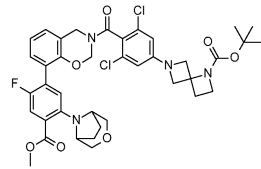
[2796] HPLC 유지 시간: 1.23분, 1.25분 (분석 조건 B)

[2797] 화합물 BCA2

[2798] tert-부틸

6-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-1,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-1-카복실레이트

[2799] [화학식 261]



[2800]

[2801] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 1,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-1-카복실레이트 옥살산염을 이용했다.

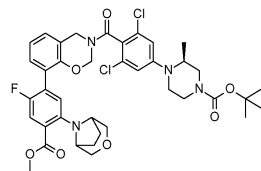
[2802] LCMS: m/z 767[M+H]⁺

[2803] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 D)

[2804] 화합물 BCA3

[2805] tert-부틸 (3S)-4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[2806] [화학식 262]



[2807]

[2808] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 (3S)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트를 이용했다.

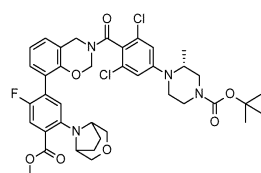
[2809] LCMS: m/z 769[M+H]⁺

[2810] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 D)

[2811] 화합물 BCA4

[2812] tert-부틸 (3R)-4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[2813] [화학식 263]



[2814]

[2815] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이

아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 (3R)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트를 이용했다.

[2816] LCMS: m/z 769[M+H]⁺

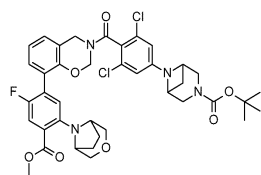
[2817] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 D)

[2818] 화합물 BCA5

[2819] tert-부틸

6-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-3-카복실레이트

[2820] [화학식 264]



[2821]

[2822] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-3-카복실레이트를 이용했다.

[2823] LCMS: m/z 767[M+H]⁺

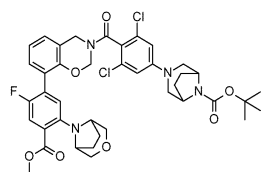
[2824] HPLC 유지 시간: 1.03분 (분석 조건 D)

[2825] 화합물 BCA6

[2826] tert-부틸

3-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3, 8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥테인-8-카복실레이트

[2827] [화학식 265]



[2828]

[2829] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥테인-8-카복실레이트를 이용했다.

[2830] LCMS: m/z 781[M+H]⁺

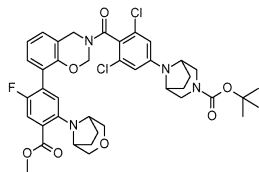
[2831] HPLC 유지 시간: 1.10분 (분석 조건 D)

[2832] 화합물 BCA7

[2833] tert-부틸

8-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3, 8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥테인-3-카복실레이트

[2834] [화학식 266]



[2835]

[2836] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-디아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥테인-3-카복실레이트를 이용했다.

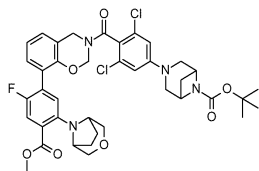
[2837] LCMS: m/z 781[M+H]⁺

[2838] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 D)

[2839] 화합물 BCA8

[2840] tert-부틸 3-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-6-카복실레이트

[2841] [화학식 267]



[2842]

[2843] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-디아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-6-카복실레이트를 이용했다.

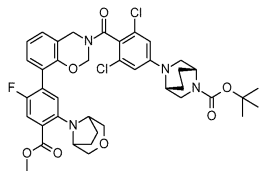
[2844] LCMS: m/z 767[M+H]⁺

[2845] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 D)

[2846] 화합물 BCA9

[2847] tert-부틸 (1R,4R)-5-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-디아자바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실레이트

[2848] [화학식 268]



[2849]

[2850] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-디아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 (1R,4R)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실레이트를 이용했다.

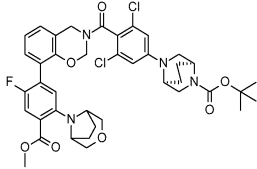
[2851] LCMS: m/z 781[M+H]⁺

[2852] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 D)

[2853] 화합물 BCA10

[2854] tert-부틸 (1S,4S)-5-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실레이트

[2855] [화학식 269]



[2856]

[2857] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 (1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실레이트를 이용했다.

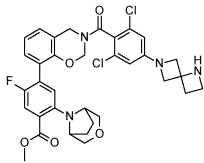
[2858] LCMS: m/z 781[M+H]⁺

[2859] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 D)

[2860] 화합물 AM2

[2861] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2862] [화학식 270]



[2863]

[2864] tert-부틸 6-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-1,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-1-카복실레이트(111mg, 0.145mmol)의 다이클로로메테인(0.289mL) 용액에 트라이플루오로아세트산(0.221mL, 2.89mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸을 가한 후, 수산화 나트륨 수용액을 가하고, 중화하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 농축함으로써 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

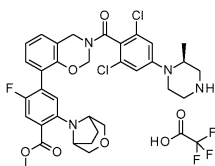
[2865] LCMS: m/z 667[M+H]⁺

[2866] HPLC 유지 시간: 0.66분, 0.67분 (분석 조건 D)

[2867] 화합물 AM3

[2868] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[2869] [화학식 271]



[2870]

[2871] tert-부틸 (3S)-4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3-메틸피페라진-1-카복실레이트를 이용하여,

화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

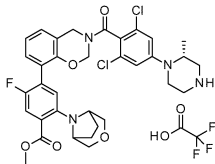
[2872] LCMS: m/z 669[M+H]⁺

[2873] HPLC 유지 시간: 0.62분, 0.64분 (분석 조건 D)

[2874] 화합물 AM4

[2875] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[2876] [화학식 272]



[2877]

[2878] tert-부틸 (3R)-4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3-메틸피페라진-1-카복실레이트를 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

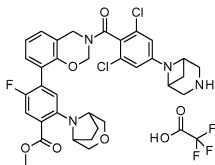
[2879] LCMS: m/z 669[M+H]⁺

[2880] HPLC 유지 시간: 0.63분, 0.65분 (분석 조건 D)

[2881] 화합물 AM5

[2882] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[2883] [화학식 273]



[2884]

[2885] tert-부틸

6-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

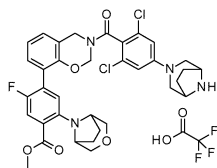
[2886] LCMS: m/z 667[M+H]⁺

[2887] HPLC 유지 시간: 0.66분 (분석 조건 D)

[2888] 화합물 AM6

[2889] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[2890] [화학식 274]



[2891]

[2892] tert-부틸

3-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥테인-8-카복실레이트를 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

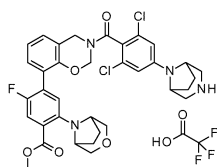
[2893] LCMS: m/z 681[M+H]⁺

[2894] HPLC 유지 시간: 0.64분, 0.65분 (분석 조건 D)

[2895] 화합물 AM7

[2896] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3, 8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[2897] [화학식 275]



[2898]

[2899] tert-부틸

8-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥테인-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

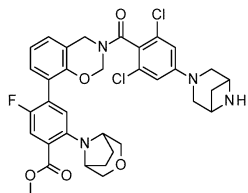
[2900] LCMS: m/z 681[M+H]⁺

[2901] HPLC 유지 시간: 0.64분 (분석 조건 D)

[2902] 화합물 AM8

[2903] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[2904] [화학식 276]



[2905]

[2906] tert-부틸3-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-6-카복실레이트를 이용하여, 화합물 AM2의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

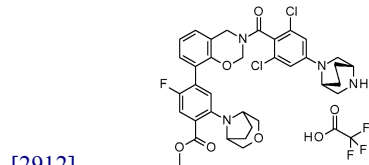
[2907] LCMS: m/z 667[M+H]⁺

[2908] HPLC 유지 시간: 0.64분, 0.65분 (분석 조건 D)

[2909] 화합물 AM9

[2910] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4R)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[2911] [화학식 277]



[2913] tert-부틸 (1R,4R)-5-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

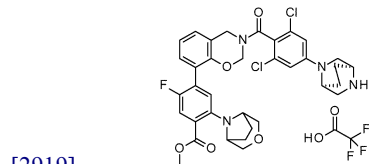
[2914] LCMS: m/z 681[M+H]⁺

[2915] HPLC 유지 시간: 0.66분, 0.67분 (분석 조건 D)

[2916] 화합물 AM10

[2917] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[2918] [화학식 278]



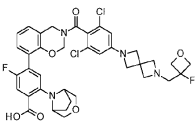
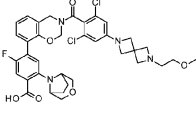
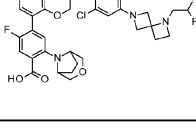
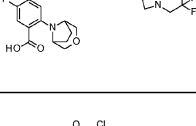
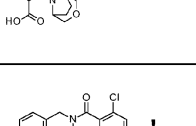
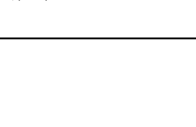
[2920] tert-부틸 (1S,4S)-5-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[2921] LCMS: m/z 681[M+H]⁺

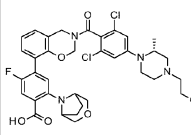
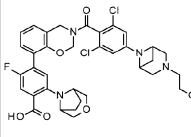
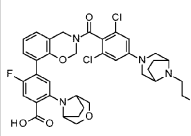
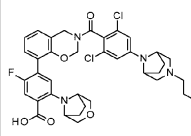
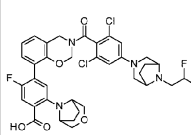
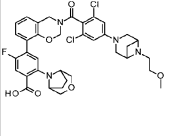
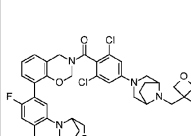
[2922] HPLC 유지 시간: 0.66분, 0.67분 (분석 조건 D)

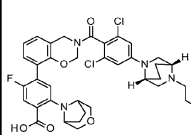
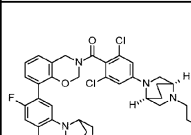
[2923] 표 7-2에 나타내는 알킬화제와 중간체를 이용하여, 화합물 7-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 7-1에 나타내는 화합물을 합성했다. 단, 화합물 7-6, 7-10, 7-11, 7-12, 7-14, 7-16, 7-17의 합성에 있어서는 아세트나이트릴 용액 대신에 N,N-다이메틸폼아마이드 용액을 이용하고, 화합물 7-8, 7-9의 합성에 있어서는 아세트나이트릴 용액 대신에 1-메틸피롤리딘-2-온 용액을 이용했다. 또한, 7-3에서는 테트라메틸암모늄 아이오다이드를 0.1당량 첨가했다. 화합물 7-6, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-14, 7-16 및 7-17에서는 아이오딘화 칼륨을 0.2당량 첨가했다.

[2924] [표 7-1]

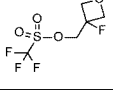
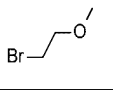
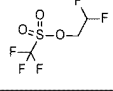
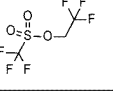
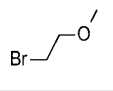
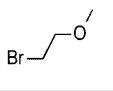
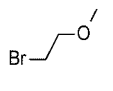
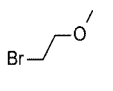
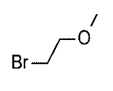
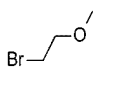
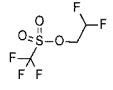
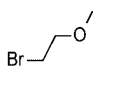
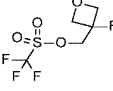
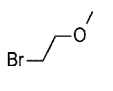
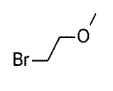
화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	H P L C 유지 시간 (분)	m / z [M + H]
7-1		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-[(3-플루오로옥세탄-3-일)메틸]-2,6-다이아자스파이로[3,3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.14, 1.17	741
7-3		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2-메톡시에틸)-2,6-다이아자스파이로[3,3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.03, 1.06	711
7-4		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2,2-다이플루오로에틸)-1,6-다이아자스파이로[3,3]헵탄-6-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.52, 1.55	717
7-5		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,6-다이아자스파이로[3,3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.50, 1.54	735
7-6		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2-메톡시에틸)-1,6-다이아자스파이로[3,3]헵탄-6-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.13, 1.17	711
7-8		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2S)-4-(2-메톡시에틸)-2-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.03, 1.07	713

[2925]

7-9		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-4-(2-메톡시에틸)-탈피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.02, 1.06	713
7-10		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(2-메톡시에틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.13, 1.15	711
7-11		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[8-(2-메톡시에틸)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.04, 1.07	725
7-12		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(2-메톡시에틸)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.06, 1.08	725
7-13		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[8-(2-플루오로에틸)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.38, 1.42	731
7-14		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2-메톡시에틸)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.11, 1.15	711
7-15		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[8-(3-플루오로옥세탄-3-일)메틸]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.22	755

7-16		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4R)-5-(2-메톡시에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.13, 1.16	725
7-17		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-5-(2-메톡시에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.13, 1.16	725

[2928] [표 7-2]

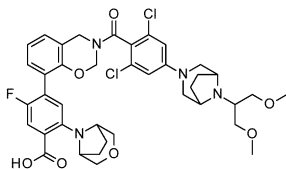
최종물 화학물 번호	중간체	알킬화제	최종물 화학물 번호	중간체	알킬화제
7-1	AM 1		7-3	AM 1	
7-4	AM 2		7-5	AM 1	
7-6	AM 2		7-8	AM 3	
7-9	AM 4		7-10	AM 5	
7-11	AM 6		7-12	AM 7	
7-13	AM 6		7-14	AM 8	
7-15	AM 6		7-16	AM 9	
7-17	AM 10				

[2929]

[2930] 화합물 7-18

[2931] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[8-(1,3-다이메톡시프로판-2-일)-3, 8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2932] [화합식 279]



[2933]

[2934] 1,3-다이메톡시프로판-2-올 (25.0mg, 0.208mmol), 트라이에틸아민(0.0440mL, 0.312mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(0.763mg, 0.00624mmol)의 다이클로로메테인(3.00mL) 용액을 0℃로 냉각하고, 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(0.0420mL, 0.250mmol)을 가하고, 0℃에서 3시간 교반했다. 반응액에 1M 염산을 가하고, 다이클로로메테인으로 추출했다. 유기층을 농축함으로써 얻어진 조생성물과, 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염 및 1,3-다이메톡시프로판-2-일트라이플루오로메테인설포네이트를 이용하여, 화합물 7-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[2935] LCMS: m/z 769[M+H]⁺

[2936] HPLC 유지 시간: 1.21분, 1.24분 (분석 조건 B)

[2937] 화합물 8-1

[2938] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[7-(2-메톡시에틸)-2,7-다이아자스파이로[3.4]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2939]

제1 공정

[2940]

화합물 BCA11

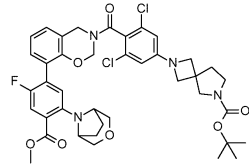
[2941]

tert-부틸

2-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,7-다이아자스파이로[3.4]옥테인-7-카복실레이트

[2942]

[화학식 280]



[2943]

화합물 0(60.0mg, 0.102mmol), tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.4]옥테인-6-카복실레이트(64.8mg, 0.305mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.509mL) 현탁액을 130℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(87%, 69.0mg)을 얻었다.

[2945]

LCMS: m/z 781[M+H]⁺

[2946]

HPLC 유지 시간: 1.07분 (분석 조건 D)

[2947]

제2 공정

[2948]

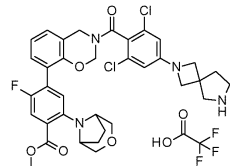
화합물 AM11

[2949]

메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,7-다이아자스파이로[3.4]옥테인-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[2950]

[화학식 281]



[2951]

tert-부틸

2-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,7-다이아자스파이로[3.4]옥테인-7-카복실레이트를 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[2953]

LCMS: m/z 681[M+H]⁺

[2954]

HPLC 유지 시간: 0.62분 (분석 조건 D)

[2955]

제3 공정

[2956]

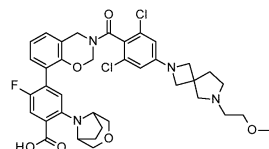
화합물 8-1

[2957]

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[7-(2-메톡시에틸)-2,7-다이아자스파이로[3.4]옥테인-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2958]

[화학식 282]



[2959]

[2960] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,7-다이아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염 (23.4mg, 0.0290mmol), 1-브로모-2-메톡시에테인(0.0142mL, 0.147mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민 (0.0256mL, 0.147mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.147mL) 용액에 테트라메틸암모늄 아이오다이드(0.591mg, 0.00294mmol)를 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 그 후, 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0588mL, 0.294mmol)과 메탄올(0.100mL)을 실온에서 가하고, 반응액을 60℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(42%, 8.90mg)을 얻었다.

[2961] LCMS: m/z 725[M+H]⁺

[2962] HPLC 유지 시간: 1.03분, 1.07분 (분석 조건 B)

[2963] 화합물 8-4

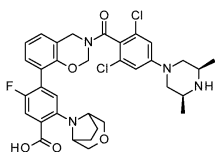
[2964] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[meso-4-(2-메톡시에틸)-3,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2965] 제1 공정

[2966] 화합물 AM13

[2967] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[meso-3,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2968] [화학식 283]



[2969]

[2970] 화합물 0(70.0mg, 0.119mmol), (2S,6R)-2,6-다이메틸피페라진(67.8mg, 0.594mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온 (0.509mL) 현탁액을 110℃에서 3시간 교반했다. 그 후, 8M 수산화 칼륨 수용액(0.148mL, 1.19mmol)을 실온에서 가하고, 반응액을 60℃에서 30분 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(95%, 75.3mg)을 얻었다.

[2971] LCMS: m/z 669[M+H]⁺

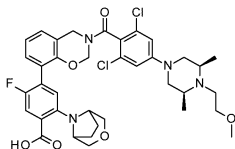
[2972] HPLC 유지 시간: 0.52분, 0.55분 (분석 조건 D)

[2973] 제2 공정

[2974] 화합물 8-4

[2975] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[meso-4-(2-메톡시에틸)-3,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2976] [화학식 284]



[2977]

[2978] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[meso-3,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 이용하여, 화합물 8-1의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[2979] LCMS: m/z 727[M+H]⁺

[2980] HPLC 유지 시간: 1.04분, 1.08분 (분석 조건 B)

[2981] 화합물 8-8

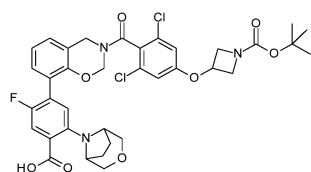
[2982] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2983] 제1 공정

[2984] 화합물 BCA15

[2985] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아제티딘-3-일]옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[2986] [화학식 285]



[2987]

[2988] 화합물 0(150mg, 0.254mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.509mL) 용액에, tert-부틸 3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트(220mg, 1.27mmol), 칼륨 tert-부톡사이드(137mg, 1.22mmol)를 가하고 실온에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(85%, 188mg)을 얻었다.

[2989] LCMS: m/z 728[M+H]⁺

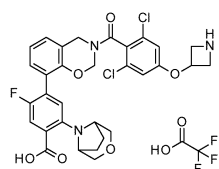
[2990] HPLC 유지 시간: 0.88분 (분석 조건 D)

[2991] 제2 공정

[2992] 화합물 AM15

[2993] 4-[3-[4-(아제티딘-3-일옥시)-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[2994] [화학식 286]



[2995]

[2996] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아제티딘-3-일]옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[2997] LCMS: m/z 628[M+H]⁺

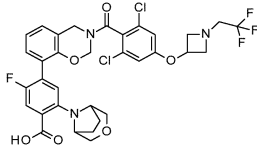
[2998] HPLC 유지 시간: 0.50분, 0.51분 (분석 조건 D)

[2999] 제3 공정

[3000] 화합물 8-8

[3001] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아제티딘-3-일]옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3002] [화학식 287]



[3003]

[3004] 4-[3-[4-(아제티딘-3-일옥시)-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산 2,2,2-트라이플루오로아세트산염을 이용하여, 화합물 7-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 2,2-다이플루오로에틸트라이플루오로메테인설포네이트 대신에 2,2,2-트라이플루오로에틸트라이플루오로메테인설포네이트를 이용했다.

[3005] LCMS: m/z 710[M+H]⁺

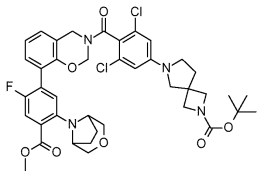
[3006] HPLC 유지 시간: 1.55분 (분석 조건 B)

[3007] 화합물 BCA12

[3008] tert-부틸

7-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,7-다이아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트

[3009] [화학식 288]



[3010]

[3011] 화합물 8-1의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.4]옥테인-6-카복실레이트 대신에 tert-부틸 2,7-다이아자스파이로[3.4]옥테인-2-카복실레이트를 이용했다.

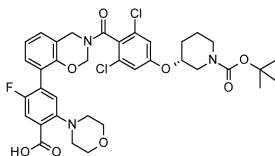
[3012] LCMS: m/z 781[M+H]⁺

[3013] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 D)

[3014] 화합물 BCA17

[3015] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]피페리딘-3-일]옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3016] [화학식 289]



[3017]

[3018] 화합물 8-8의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 O 대신에 화합물 S를 이용하고, tert-부틸 3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트 대신에 tert-부틸 (3R)-3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트를 이용했다.

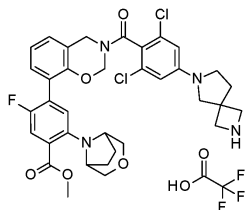
[3019] LCMS: m/z 730[M+H]⁺

[3020] HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 D)

[3021] 화합물 AM12

[3022] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[3023] [화학식 290]



[3024]

[3025] BCA12를 이용하여 화합물 8-1의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

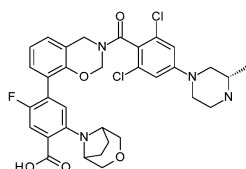
[3026] LCMS: m/z 681[M+H]⁺

[3027] HPLC 유지 시간: 0.64분 (분석 조건 D)

[3028] 화합물 AM14

[3029] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3030] [화학식 291]



[3031]

[3032] 화합물 8-4의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 (2S,6R)-2,6-다이메틸피페라진 대신에 (2S)-2-메틸피페라진을 이용했다.

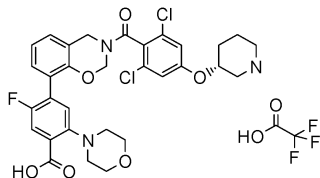
[3033] LCMS: m/z 655[M+H]⁺

[3034] HPLC 유지 시간: 0.51분, 0.54분, (분석 조건 D)

[3035] 화합물 AM17

[3036] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-피페리딘-3-일]옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[3037] [화학식 292]



[3038]

[3039] BCA17을 이용하여 화합물 8-8의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

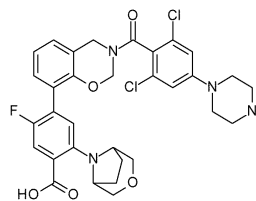
[3040] LCMS: m/z 630[M+H]⁺

[3041] HPLC 유지 시간: 0.50분, 0.52분, (분석 조건 D)

[3042] 화합물 AM30

[3043] 4-[3-(2,6-다이클로로-4-피페라진-1-일벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3044] [화학식 293]



[3045]

[3046] 화합물 8-4의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 아민으로서 (2S,6R)-2,6-다이메틸피페라진 대신에 피페라진을 이용했다.

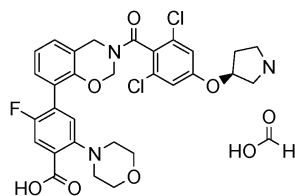
[3047] LCMS: m/z 641[M+H]⁺

[3048] HPLC 유지 시간: 0.49분, 0.51분, (분석 조건 D)

[3049] 화합물 AM16

[3050] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3S)-피롤리딘-3-일]옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산 폼산염

[3051] [화학식 294]



[3052]

[3053] 화합물 8-8의 제1 공정, 및 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 0 대신에 화합물 S, (tert-부틸 3-하이드록시아세티딘-1-카복실레이트 대신에 tert-부틸 (3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트를 이용했다.

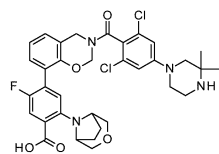
[3054] LCMS: m/z 616[M+H]⁺

[3055] HPLC 유지 시간: 0.48분, 0.51분, (분석 조건 D)

[3056] 화합물 AMOH4

[3057] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3058] [화학식 295]



[3059]

[3060] 화합물 8-4의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 합성했다. 단 아민으로서 (2S,6R)-2,6-다이메틸피페라진 대신에 2,2-다이메틸피페라진을 이용했다.

[3061] LCMS: m/z 669[M+H]⁺

[3062] HPLC 유지 시간: 0.53분, 0.56분 (분석 조건 D)

[3063] 표 8-2에 나타내는 알킬화제와 중간체를 이용하여, 화합물 8-1의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 8-1에 나타내는 화합물을 합성했다. 단, 화합물 8-3, 8-5의 합성에 있어서는 N,N-다이메틸폼아마이드 용액 대신에 1-메틸피롤리딘-2-온 용액을 이용하여 화합물 8-2의 합성에 있어서는 N,N-다이메틸폼아마이드 용액 대신에 아세트 나이트릴 용액을 이용했다.

[3064] [표 8-1]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	H P L C 유지 시간 (분)	m / z [M + H]
8-2		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,2-다이플루오로에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.35, 1.38	705
8-3		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에틸)-3,3-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.04, 1.07	727
8-5		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3S)-4-(2-메톡시에틸)-3-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.02, 1.06	713
8-6		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3S)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일]옥사벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일)벤조산	B	0.98, 1.03	674
8-7		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-1-(2-메톡시에틸)피페리딘-3-일]옥사벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일)벤조산	B	1.00, 1.04	688
8-9		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-(2-메톡시에틸)-2,7-다이아자스파이로[3.4]헵탄-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.04, 1.07	725

[3065]

[3066] [표 8-2]

최종물 화합 물 번호	중간제	알킬화제	최종물 화합 물 번호	중간제	알킬화제
8-2	A M 3 0		8-3	A M O H 4	
8-5	A M 1 4		8-6	A M 1 6	
8-7	A M 1 7		8-9	A M 1 2	

[3067]

[3068] 화합물 9-4

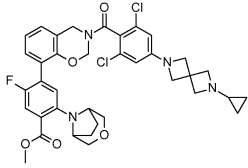
[3069] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-사이클로프로필-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3070] 제1 공정

[3071] 화합물 AM27

[3072] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-사이클로프로필-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[3073] [화학식 296]



[3074]

[3075] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염 (25.0mg, 0.0320mmol), (1-에톡시사이클로프로필)옥시-트라이메틸실레인(27.9mg, 0.160mmol), 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(33.9mg, 0.160mmol) 및 아세트산(0.0183mL, 0.320mmol)의 다이클로로에테인(0.320mL) 현탁액을 80℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(메탄올/물, 0.01M 아세트산 암모늄)로 정제하여, 표제 화합물(56%, 12.7mg)을 얻었다.

[3076] LCMS: m/z 707[M+H]⁺

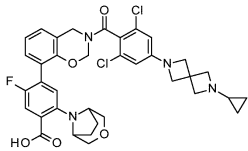
[3077] HPLC 유지 시간: 0.72분 (분석 조건 D)

[3078] 제2 공정

[3079] 화합물 9-4

[3080] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-사이클로프로필-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3081] [화학식 297]



[3082]

[3083] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-사이클로프로필-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(19.6mg, 0.0280mmol), 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0554mL, 0.277mmol)의 아세트나이트릴(0.276mL) 용액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(15%, 2.90mg)을 얻었다.

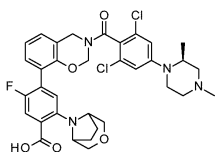
[3084] LCMS: m/z 693[M+H]⁺

[3085] HPLC 유지 시간: 1.13, 1.17분 (분석 조건 B)

[3086] 화합물 9-12

[3087] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2S)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3088] [화학식 298]



[3089]

[3090] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염(13.0mg,

0.0170mmol), 파라폼알데하이드(5.10mg, 0.170mmol), 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(18.0mg, 0.0850mmol)의 다이클로로메테인(0.170mL) 현탁액을 실온에서 6시간 교반했다. 반응 용액을 메탄올로 희석 후에 여과하고, 여과액을 농축했다. 농축 잔사에 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0213mL, 0.170mmol), 1,4-다이옥세인(0.128mL) 및 메탄올(0.0425mL)을 가한 용액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(72%, 8.20mg)을 얻었다.

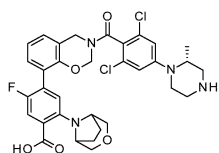
[3091] LCMS: m/z 669[M+H]⁺

[3092] HPLC 유지 시간: 0.99분, 1.04분 (분석 조건 B)

[3093] 화합물 9-25

[3094] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3095] [화학식 299]



[3096]

[3097] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염(2.85mg, 0.00364mmol)의 1,4-다이옥세인(0.0273 mL), 메탄올(0.00900 mL) 혼합 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(0.00455mL, 0.0364mmol)을 실온에서 가하고, 반응액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(55%, 1.30mg)을 얻었다.

[3098] LCMS: m/z 655[M+H]⁺

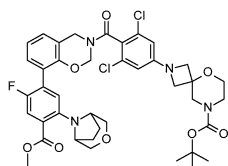
[3099] HPLC 유지 시간: 0.98분, 1.04분 (분석 조건 B)

[3100] 화합물 BCA18

[3101] tert-부틸

2-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-5-옥사-2,8-다이하자스파이로[3.5]노네인-8-카복실레이트

[3102] [화학식 300]



[3103]

[3104] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이하자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 5-옥사-2,8-다이하자스파이로[3.5]노네인-8-카복실레이트를 이용했다.

[3105] LCMS: m/z 797[M+H]⁺

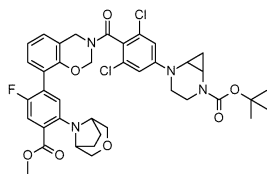
[3106] HPLC 유지 시간: 1.04분 (분석 조건 D)

[3107] 화합물 BCA19

[3108] tert-부틸

5-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이하자바이사이클로[4.1.0]헵테인-2-카복실레이트

[3109] [화학식 301]



[3110]

[3111] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로 조작에 의해 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-디아자스파이로 [3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 2,5-디아자바이사이클로[4.1.0]헵테인-2-카복실레이트를 이용했다.

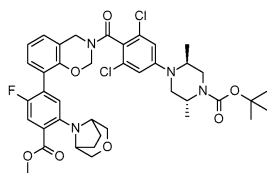
[3112] LCMS: m/z 767[M+H]⁺

[3113] HPLC 유지 시간: 1.05분 (분석 조건 D)

[3114] 화합물 BCA20

[3115] tert-부틸 (2R,5S)-4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트

[3116] [화학식 302]



[3117]

[3118] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로 조작에 의해 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-디아자스파이로 [3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 (2R,5S)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트를 이용했다.

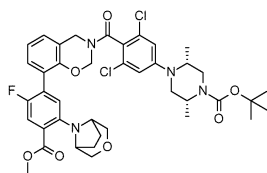
[3119] LCMS: m/z 783[M+H]⁺

[3120] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 D)

[3121] 화합물 BCA21

[3122] tert-부틸 (2R,5R)-4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트

[3123] [화학식 303]



[3124]

[3125] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로 조작에 의해 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-디아자스파이로 [3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 (2R,5R)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트를 이용했다.

[3126] LCMS: m/z 783[M+H]⁺

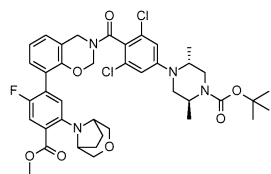
[3127] HPLC 유지 시간: 1.09분 (분석 조건 D)

[3128] 화합물 BCA22

[3129] tert-부틸 (2S,5R)-4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트

1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트

[3130] [화학식 304]



[3131]

[3132] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로 [3.3] 헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트를 이용했다.

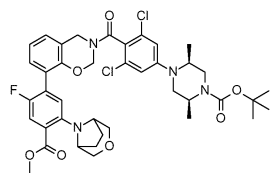
[3133] LCMS: m/z 783[M+H]⁺

[3134] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 D)

[3135] 화합물 BCA23

[3136] tert-부틸 (2S,5S)-4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트

[3137] [화학식 305]



[3138]

[3139] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로 [3.3] 헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 (2S,5S)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트를 이용했다.

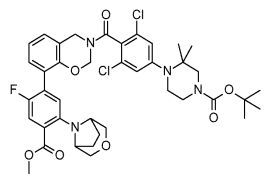
[3140] LCMS: m/z 783[M+H]⁺

[3141] HPLC 유지 시간: 1.09분 (분석 조건 D)

[3142] 화합물 BCA24

[3143] tert-부틸 4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3,3-다이메틸피페라진-1-카복실레이트

[3144] [화학식 306]



[3145]

[3146] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로 [3.3] 헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 tert-부틸 3,3-다이메틸피페라진-1-카복실레이트를 이용했다.

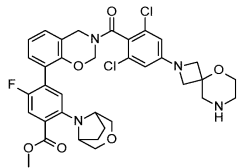
[3147] LCMS: m/z 783[M+H]⁺

[3148] HPLC 유지 시간: 1.12분 (분석 조건 D)

[3149] 화합물 AM18

[3150] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-옥사-2,8-다이하자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[3151] [화학식 307]



[3152]

[3153] tert-부틸
2-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-5-옥사-2,8-다이하자스파이로[3.5]노네인-8-카복실레이트(67.5mg, 0.300mmol)의 다이클로로메테인 용액에 트라이플루오로아세트산(1.00ml, 13.0mmol)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸로 추출 후, 유기층을 감압 농축하여, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

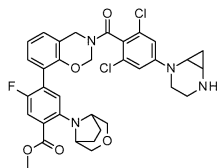
[3154] LCMS: m/z 697[M+H]⁺

[3155] HPLC 유지 시간: 0.67분 (분석 조건 D)

[3156] 화합물 AM19

[3157] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,5-다이하자바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[3158] [화학식 308]



[3159]

[3160] tert-부틸
5-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이하자바이사이클로[4.1.0]헵테인-2-카복실레이트(37.3mg, 0.0490mmol)의 다이클로로메테인 용액에 트라이플루오로아세트산(0.50ml, 6.5mmol)을 가하고, 실온에서 4시간 교반했다. HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(66%, 21.4mg)을 얻었다.

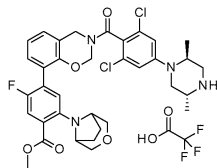
[3161] LCMS: m/z 667[M+H]⁺

[3162] HPLC 유지 시간: 0.66분 (분석 조건 D)

[3163] 화합물 AM20

[3164] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2S,5R)-2,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[3165] [화학식 309]



[3166]

[3167] BCA20을 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

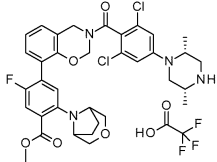
[3168] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

[3169] HPLC 유지 시간: 0.63분, 0.65분 (분석 조건 D)

[3170] 화합물 AM21

[3171] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,5R)-2,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[3172] [화학식 310]



[3173]

[3174] BCA21을 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

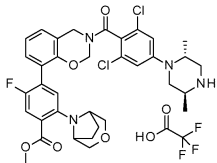
[3175] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

[3176] HPLC 유지 시간: 0.63분, 0.65분 (분석 조건 D)

[3177] 화합물 AM22

[3178] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,5S)-2,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[3179] [화학식 311]



[3180]

[3181] BCA22를 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

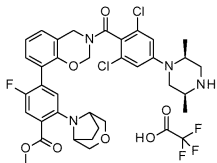
[3182] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

[3183] HPLC 유지 시간: 0.63분, 0.65분 (분석 조건 D)

[3184] 화합물 AM23

[3185] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2S,5S)-2,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[3186] [화학식 312]



[3187]

[3188] BCA23을 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

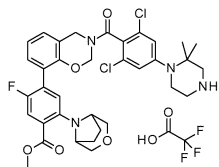
[3189] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

[3190] HPLC 유지 시간: 0.63분, 0.65분 (분석 조건 D)

[3191] 화합물 AM24

[3192] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,2-다이메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[3193] [화학식 313]



[3194]

[3195] BCA24를 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

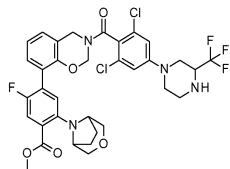
[3196] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

[3197] HPLC 유지 시간: 0.62분, 0.64분 (분석 조건 D)

[3198] 화합물 AM25

[3199] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[3200] [화학식 314]



[3201]

[3202] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 2-(트라이플루오로메틸)피페라진을 이용했다.

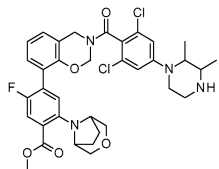
[3203] LCMS: m/z 723[M+H]⁺

[3204] HPLC 유지 시간: 0.88분 (분석 조건 D)

[3205] 화합물 AM26

[3206] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,3-다이메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[3207] [화학식 315]



[3208]

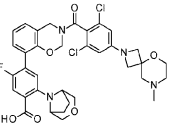
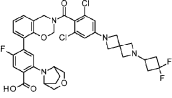
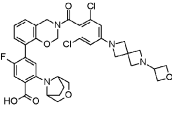
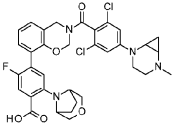
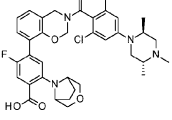
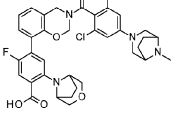
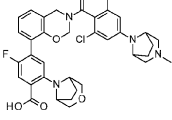
[3209] 화합물 7-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단, 아민으로서 tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염 대신에 2,3-다이메틸피페라진을 이용했다.

[3210] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

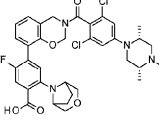
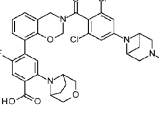
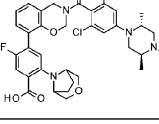
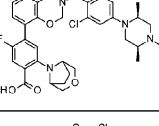
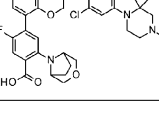
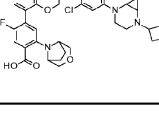
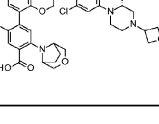
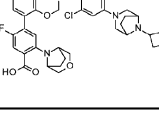
[3211] HPLC 유지 시간: 0.63분, 0.65분 (분석 조건 D)

[3212] 표 9-2에 나타내는 시약과 중간체를 이용하여, 표 9-1에 나타내는 화합물의 합성을 실시했다. 화합물 9-20은 화합물 9-4의 제1 공정 및 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 그 이외의 화합물에 대해서는 화합물 9-12의 제법의 조건과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단, 9-5, 9-7, 9-8, 9-10의 합성에 있어서는 다이클로로메테인 용액 대신에 메탄올 용액을 이용했다.

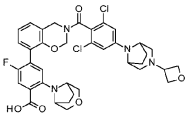
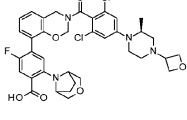
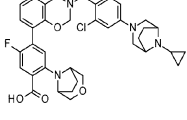
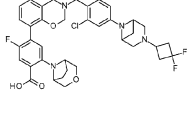
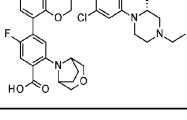
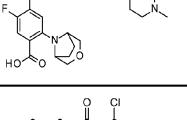
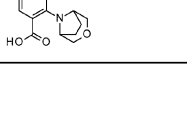
[3213] [표 9-1]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	H P L C 유지 시간 (분)	m/z [M+H]
9-1		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(8-메틸-5-옥사-2,8-다이하스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.03, 1.06	697
9-2		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[2-(2,3-다이플루오로사이클로헵틸)-2,6-다이하스파이로[3.3]헵탄-6-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.18, 1.20	743
9-3		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[2-(옥세탄-3-일)-2,6-다이하스파이로[3.3]헵탄-6-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.00, 1.05	709
9-5		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5-메틸-2,5-다이자바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.00, 1.04	667
9-6		4-[3-[2,6-다이클로로-4-((2S,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.00, 1.05	683
9-7		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(8-메틸-3,8-다이자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.01, 1.05	681
9-8		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸-3,8-다이자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.02, 1.05	681

[3214]

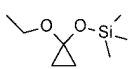
9-9		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 01, 1. 06	683
9-10		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸-3,6-다이하자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 10, 1. 13	667
9-11		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R,5S)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 01, 1. 06	683
9-13		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2S,5S)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 01, 1. 06	683
9-14		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,2,4-트라이메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 01, 1. 06	683
9-15		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[5-(옥세탄-3-일)-2,5-다이하자바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 34	709
9-16		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2-메틸-4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 15	711
9-17		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[8-(옥세탄-3-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 02, 1. 06	723

[3215]

9-18		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-(3-옥세탄-3-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 17	723
9-19		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2S)-2-메틸-4-(3-옥세탄-3-일)피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 15	711
9-20		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(8-사이클로프로필-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 15, 1. 18	707
9-21		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-(3,3-다이플루오로사이클로프로필)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헥탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 30, 1. 32	743
9-22		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-(2R)-4-메틸-2-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 02, 1. 06	683
9-23		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸-3-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 69, 1. 71	723
9-24		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,3,4-트라이메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1. 01, 1. 05	683

[3216]

[3217] [표 9-2]

최종물 화학물 번호	중간체	알킬화제	최종물 화학물 번호	중간체	알킬화제
9-1	A M 1 8	파라폼알데하이드	9-2	A M 1	
9-3	A M 1		9-5	A M 1 9	파라폼알데하이드
9-6	A M 2 0	파라폼알데하이드	9-7	A M 6	파라폼알데하이드
9-8	A M 7	파라폼알데하이드	9-9	A M 2 1	파라폼알데하이드
9-10	A M 5	파라폼알데하이드	9-11	A M 2 2	파라폼알데하이드
9-13	A M 2 3	파라폼알데하이드	9-14	A M 2 4	파라폼알데하이드
9-15	A M 1 9		9-16	A M 4	
9-17	A M 6		9-18	A M 7	
9-19	A M 3		9-20	A M 6	
9-21	A M 5		9-22	A M 4	
9-23	A M 2 5	파라폼알데하이드	9-24	A M 2 6	파라폼알데하이드

[3218]

[3219] 화합물 10-11

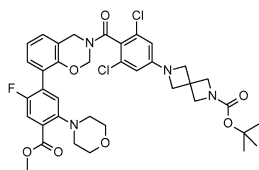
[3220] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[2-(옥세탄-3-일)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-6-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3221] 제1 공정

[3222] 화합물 BCA28

[3223] tert-부틸 6-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트

[3224] [화학식 316]



[3225]

[3226] 화합물 B(50.0mg, 0.0890mmol), tert-부틸 2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트 옥살산염(108mg, 0.222mmol), 트라이에틸아민(0.0617ml, 0.444mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.222mL) 현탁액을 130℃에서 3시간

교반했다. 반응 혼합물을 역상 실리카 겔 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(96%, 63.0mg)을 얻었다.

[3227] LCMS: m/z 741[M+H]⁺

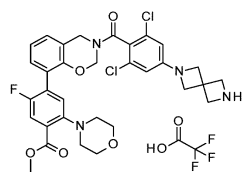
[3228] HPLC 유지 시간: 1.02분 (분석 조건 D)

[3229] 제2 공정

[3230] 화합물 AM28

[3231] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[3232] [화학식 317]



[3233]

[3234] tert-부틸 6-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3235] LCMS: m/z 641[M+H]⁺

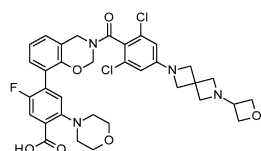
[3236] HPLC 유지 시간: 0.59분, 0.61분 (분석 조건 D)

[3237] 제3 공정

[3238] 화합물 10-11

[3239] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[2-(옥세탄-3-일)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-6-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3240] [화학식 318]



[3241]

[3242] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염을 이용하여, 화합물 9-12의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단 파라폼알데하이드 대신에 옥세탄-3-온을 이용했다.

[3243] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

[3244] HPLC 유지 시간: 0.98분, 1.03분 (분석 조건 B)

[3245] 화합물 10-3

[3246] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-3,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

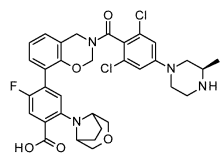
[3247] 제1 공정

[3248] 화합물 AMOH1

[3249] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오

로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3250] [화학식 319]



[3251]

[3252] 화합물 0(20.0mg, 0.0340mmol), (2R)-2-메틸피페라진(0.0554mL, 0.277mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.0850mL) 용액을 120℃에서 4시간 교반했다. 그 후 반응 혼합물에 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0424mL, 0.339mmol)을 가하고 60℃에서 30분 교반하고, 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(79%, 17.5mg)을 얻었다.

[3253] LCMS: m/z 655[M+H]⁺

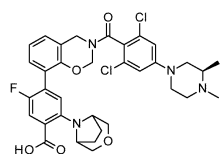
[3254] HPLC 유지 시간: 0.51분, 0.59분 (분석 조건 D)

[3255] 제2 공정

[3256] 화합물 10-3

[3257] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-3,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3258] [화학식 320]



[3259]

[3260] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산(8.00mg, 0.0120mmol), 파라폼알데하이드(3.66mg, 0.122mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(12.9mg, 0.0610mmol)의 다이클로로메테인(0.0610mL) 현탁액을 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석한 후, 농축하여 얻어진 잔사를 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(88%, 7.20mg)을 얻었다.

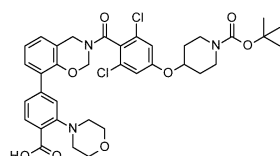
[3261] LCMS: m/z 669[M+H]⁺

[3262] HPLC 유지 시간: 0.99분, 1.04분 (분석 조건 B)

[3263] 화합물 BCA29

[3264] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]피페리딘-4-일]옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[3265] [화학식 321]



[3266]

[3267] 화합물 R을 이용하여, 화합물 8-8의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단 아민으로서 tert-부틸3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트 대신에 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트를 이용했다.

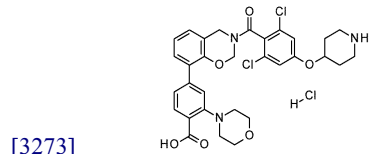
[3268] LCMS: m/z 712[M+H]⁺

[3269] HPLC 유지 시간: 1.29분 (분석 조건 G)

[3270] 화합물 AM29

[3271] 4-[3-(2,6-다이클로로-4-피페리딘-4-일옥시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산 염산염

[3272] [화학식 322]



[3274] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]피페리딘-4-일]옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산을 이용하여, 화합물 7-2의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단 트라이플루오로아세트산 대신에 4N 염산 다이옥세인 용액을 이용했다.

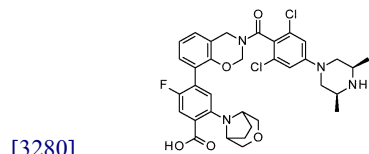
[3275] LCMS: m/z 612[M+H]⁺

[3276] HPLC 유지 시간: 0.72분 (분석 조건 G)

[3277] 화합물 AMOH2

[3278] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3S,5R)-3,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3279] [화학식 323]



[3281] 화합물 10-3의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 합성했다. 단 아민으로서 (2R)-2-메틸피페라진 대신에 (2S,6R)-2,6-다이메틸피페라진을 이용했다.

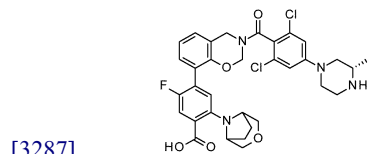
[3282] LCMS: m/z 669[M+H]⁺

[3283] HPLC 유지 시간: 0.52분, 0.55분 (분석 조건 D)

[3284] 화합물 AMOH3

[3285] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3286] [화학식 324]



[3288] 화합물 10-3의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 합성했다. 단 아민으로서 (2R)-2-메틸피페라진 대신에 (2S)-2-메틸피페라진을 이용했다.

[3289] LCMS: m/z 655[M+H]⁺

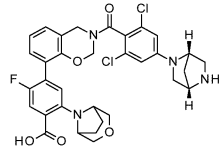
[3290] HPLC 유지 시간: 0.51분, 0.54분 (분석 조건 D)

[3291] 화합물 AMOH5

[3292] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-

1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[화학식 325]



화합물 10-3의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 합성했다. 단 아민으로서 (2R)-2-메틸피페라진 대신에 (1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 브로민화 수소산염을 이용했다.

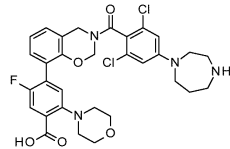
LCMS: m/z 653[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 0.50분, 0.52분 (분석 조건 D)

화합물 AMOH6

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1,4-다이아제판-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[화학식 326]



화합물 10-3의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 합성했다. 단 아민으로서 (2R)-2-메틸피페라진 대신에 1,4-다이아제페인을 이용했다.

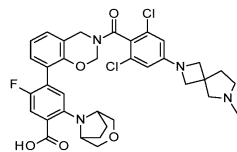
LCMS: m/z 629[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 0.49분, 0.52분 (분석 조건 D)

화합물 10-1

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[화학식 327]



메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,7-다이아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염을 이용하여, 화합물 9-12의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다.

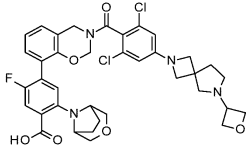
LCMS: m/z 681[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 1.01분, 1.05분 (분석 조건 B)

화합물 10-2

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[7-(옥세탄-3-일)-2,7-다이아자스파이로[3.4]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3314] [화학식 328]



[3315]

[3316] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,7-다이아자스파이로[3.4]옥탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염을 이용하여, 화합물 9-12의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단 파라폼알데하이드 대신에 옥세탄-3-온을 이용했다.

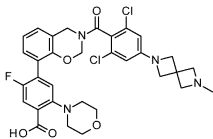
[3317] LCMS: m/z 723[M+H]⁺

[3318] HPLC 유지 시간: 1.01분, 1.05분 (분석 조건 B)

[3319] 화합물 10-12

[3320] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3321] [화학식 329]



[3322]

[3323] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염을 이용하여, 화합물 9-12의 제법과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다.

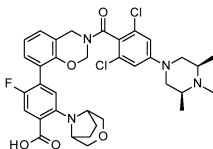
[3324] LCMS: m/z 641[M+H]⁺

[3325] HPLC 유지 시간: 0.78분, 0.82분 (분석 조건 A)

[3326] 화합물 10-4

[3327] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[meso-4-(2-메톡시에틸)-3,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3328] [화학식 330]



[3329]

[3330] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3S,5R)-3,5-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 이용하여, 화합물 10-3의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다.

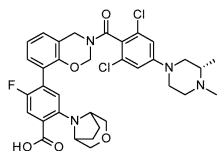
[3331] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

[3332] HPLC 유지 시간: 1.00분, 1.05분 (분석 조건 B)

[3333] 화합물 10-5

[3334] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3S)-3,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3335] [화학식 331]



[3336]

[3337] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 이용하여, 화합물 10-3의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다.

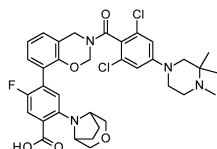
[3338] LCMS: m/z 669[M+H]⁺

[3339] HPLC 유지 시간: 0.99분, 1.04분 (분석 조건 B)

[3340] 화합물 10-6

[3341] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3,4-트라이메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3342] [화학식 332]



[3343]

[3344] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 이용하여, 화합물 10-3의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다.

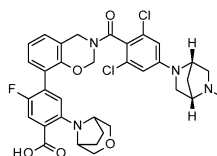
[3345] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

[3346] HPLC 유지 시간: 1.01분, 1.05분 (분석 조건 B)

[3347] 화합물 10-10

[3348] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3349] [화학식 333]



[3350]

[3351] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 이용하여, 화합물 10-3의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다.

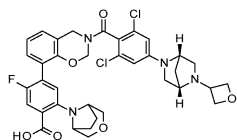
[3352] LCMS: m/z 667[M+H]⁺

[3353] HPLC 유지 시간: 0.99분, 1.02분 (분석 조건 B)

[3354] 화합물 10-7

[3355] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-5-(옥세탄-3-일)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3356] [화학식 334]



[3357]

[3358] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 이용하여, 화합물 10-3의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단 파라폼알데하이드 대신에 옥세탄-3-온을 이용했다.

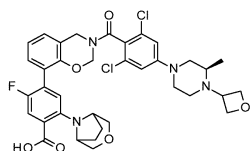
[3359] LCMS: m/z 709[M+H]⁺

[3360] HPLC 유지 시간: 1.00분, 1.03분 (분석 조건 B)

[3361] 화합물 10-8

[3362] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-3-메틸-4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3363] [화학식 335]



[3364]

[3365] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 이용하여, 화합물 10-3의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단 파라폼알데하이드 대신에 옥세탄-3-온을 이용했다.

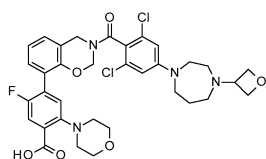
[3366] LCMS: m/z 711[M+H]⁺

[3367] HPLC 유지 시간: 1.05분, 1.07분 (분석 조건 B)

[3368] 화합물 10-9

[3369] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(옥세탄-3-일)-1,4-다이아제판-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3370] [화학식 336]



[3371]

[3372] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1,4-다이아제판-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산을 이용하여, 화합물 10-3의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단 파라폼알데하이드 대신에 옥세탄-3-온을 이용했다.

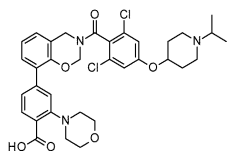
[3373] LCMS: m/z 685[M+H]⁺

[3374] HPLC 유지 시간: 0.98분, 1.02분 (분석 조건 B)

[3375] 화합물 10-13

[3376] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-프로판-2-일피페리딘-4-일)옥시벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[3377] [화학식 337]



[3378]

[3379] 4-[3-(2,6-다이클로로-4-피페리딘-4-일옥시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산 염산염을 이용하여, 화합물 10-3의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 합성했다. 단 파라폼알데하이드 대신에 아세톤을 이용했다.

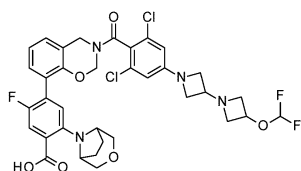
[3380] LCMS: m/z 654[M+H]⁺

[3381] HPLC 유지 시간: 0.80분, 0.84분 (분석 조건 A)

[3382] 화합물 11-4

[3383] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-[3-(다이플루오로메톡시)아제티딘-1-일]아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3384] [화학식 338]



[3385]

[3386] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(46.5mg, 0.0620mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0199mL, 0.0930mmol)의 다이클로로메테인(0.623mL) 용액을 -78℃로 냉각했다. 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(0.0163mL, 0.0930mmol)을 가하고, -78℃에서 30분 교반했다. 3-(다이플루오로메톡시)아제티딘 염산염(19.9mg, 0.125mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0434mL, 0.249mmol)을 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 반응액에 메탄올을 가하고, 농축했다. 잔사에 테트라하이드로퓨란(0.311mL), 메탄올(0.311mL) 및 5M 수산화 나트륨 수용액(0.124mL, 0.622mmol)을 가하고, 60℃에서 30분 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(27%, 12.3mg)을 얻었다.

[3387] LCMS: m/z 733[M+H]⁺

[3388] HPLC 유지 시간: 1.10분, 1.11분 (분석 조건 B)

[3389] 화합물 11-5

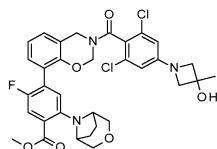
[3390] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(3-메톡시아제티딘-1-일)-3-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3391] 제1 공정

[3392] 화합물 AZA7

[3393] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[3394] [화학식 339]



[3395]

[3396] 화합물 A 및 3-메틸아제티딘-3-올 염산염을 이용하여, 화합물 1-47의 제1 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[3397] LCMS: m/z 656[M+H]⁺

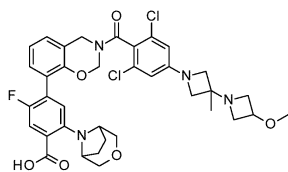
[3398] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 D)

[3399] 제2 공정

[3400] 화합물 11-5

[3401] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(3-메톡시아제티딘-1-일)-3-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3402] [화학식 340]



[3403]

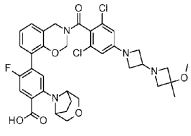
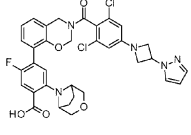
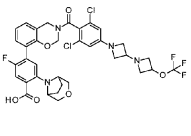
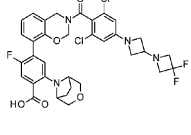
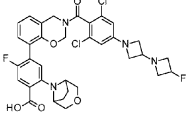
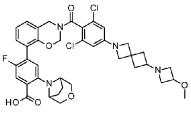
[3404] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여 화합물 11-4의 제법과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다. 단, 3-(다이플루오로메톡시)아제티딘 염산염 대신에 3-메톡시아제티딘을 이용했다.

[3405] LCMS: m/z 711[M+H]⁺

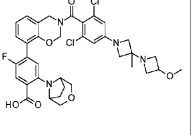
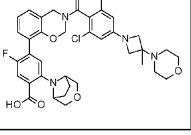
[3406] HPLC 유지 시간: 1.05분, 1.09분 (분석 조건 B)

[3407] 대응하는 중간체 및 표 11-2에 나타내는 각종 아민을 이용하여, 화합물 11-4의 제법과 마찬가지로 조작에 의해, 표 11-1에 나타내는 화합물을 합성했다.

[3408] [표 11-1]

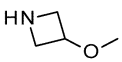
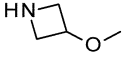
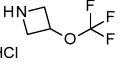
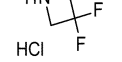
화합물 번호	중간체	구조	화합물명	분석 조건	H P L C 유지 시간 (분)	m / z [M + H] ⁺
11-2	A Z 1		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-피라졸-1-일아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.04, 1.07	711
11-3	A Z 1		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-피라졸-1-일아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.49	678
11-7	A Z 1		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(3-(트라이플루오로메톡시)아제티딘-1-일)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.25, 1.27	751
11-8	A Z 1		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.47, 1.48	703
11-9	A Z 1		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(3-플루오로아제티딘-1-일)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.04, 1.07	685
11-1	A Z 3		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(3-메톡시아제티딘-1-일)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.07, 1.10	737

[3409]

11-5	A Z A 7		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(3-메톡시아제티딘-1-일)-3-메틸아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.05, 1.09	711
11-6	A Z A 7		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메틸-3-모폴린-4-일아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	D	0.57	709.6 [M - H] ⁻

[3410]

[3411] [표 11-2]

최종물 화합물 번호	아민	최종물 화합물 번호	아민	최종물 화합물 번호	아민
11-1		11-2		11-3	
11-5		11-6		11-7	
11-8		11-9			

[3412]

[3413] 화합물 11-10

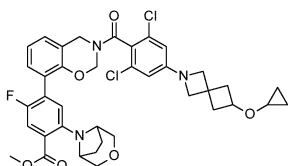
[3414] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-사이클로프로필옥시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3415] 제1 공정

[3416] 화합물 AZA8

[3417] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-사이클로프로필옥시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[3418] [화합식 341]



[3419]

[3420] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-하이드록시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(36.5mg, 0.0530mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0121mL, 0.0700mmol)의 다이클로로메테인(0.530mL) 용액을 -78℃로 냉각했다. 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(0.0137mL, 0.0640mmol)을 가하고, -78℃에서 1.5시간 교반했다. 반응액에 사이클로프로판올(0.0102mL, 0.160mmol) 및 1M 칼륨 tert-부톡사이드 용액(0.160mL, 0.160mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(38%, 22.7mg)을 얻었다.

[3421] LCMS: m/z 722[M+H]⁺

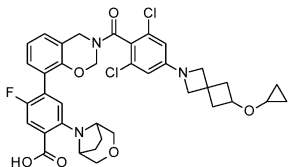
[3422] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 D)

[3423] 제2 공정

[3424] 화합물 11-10

[3425] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-사이클로프로필옥시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3426] [화합식 342]



[3427]

[3428] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-사이클로프로필옥시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(22.7mg, 0.0310mmol)의 메탄올(0.157mL)과 1,4-다이옥세인(0.472mL)의 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0393mL, 0.314mmol)을 가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(78%, 17.4mg)을 얻었다.

[3429] LCMS: m/z 708[M+H]⁺

[3430] HPLC 유지 시간: 1.79분, 1.82분 (분석 조건 B)

[3431] 화합물 12-2

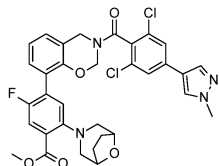
[3432] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조산

[3433] 제1 공정

[3434] 화합물 LN2

[3435] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조에이트

[3436] [화학식 343]



[3437]

[3438] 화합물 X(40.0mg, 0.0620mmol), 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인 염산염(17.4mg, 0.116mmol), 탄산 세슘(95.0mg, 0.291mmol)의 톨루엔(0.581mL) 용액에 Xantphos Pd G4(5.59mg, 0.00581mmol)를 가하고, 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(38%, 14.2mg)을 얻었다.

[3439] LCMS: m/z 651[M+H]⁺

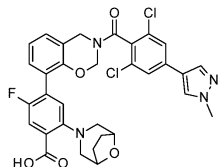
[3440] HPLC 유지 시간: 0.93분 (분석 조건 D)

[3441] 제2 공정

[3442] 화합물 12-2

[3443] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조산

[3444] [화학식 344]



[3445]

[3446] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)벤조에이트(14.2mg, 0.0220mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.109mL)-메탄올(0.109mL) 용액에 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0436mL, 0.218mmol)을 가하고, 60℃에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(30%, 4.2mg)을 얻었다.

[3447] LCMS: m/z 637[M+H]⁺

[3448] HPLC 유지 시간: 1.38분, 1.41분 (분석 조건 B)

[3449] 화합물 X 및 표 12-2에 나타내는 각종 아민을 이용하여, 화합물 12-2의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 12-1에 나타내는 중간체를 합성했다.

[3450] [표 12-1]

화합물 번호	중간체	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H] ⁺
L N 1	X		메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[메틸(1,2-옥사졸-3-일메틸)아미노]벤조에이트	D	0.89, 0.90	650
L N 3	X		메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[[2S,3S]-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조에이트	D	0.94	639
L N 4	X		메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[메틸(옥세탄-3-일)아미노]벤조에이트	D	0.86, 0.87	625

[3451]

[3452] [표 12-2]

최종물 화합 물 번호	아민	최종물 화합 물 번호	아민	최종물 화합 물 번호	아민
12-1		12-3		12-4	

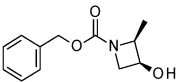
[3453]

[3454] 아민의 합성

[3455] 화합물 z1

[3456] 벤질 (2S,3S)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-카복실레이트

[3457] [화학식 345]



[3458]

[3459] 벤질 (2S)-2-메틸-3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(100mg, 0.456mmol)의 테트라하이드로퓨란(2.28mL) 용액을 -78℃로 냉각했다. 1M 수소화 트라이(sec-부틸)붕소 리튬 테트라하이드로퓨란 용액(0.547mL, 0.547mmol)을 적하하고, -78℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(87%, 88.0mg)을 얻었다.

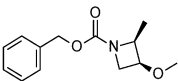
[3460] LCMS: m/z 222[M+H]⁺

[3461] HPLC 유지 시간: 0.55분 (분석 조건 D)

[3462] 화합물 z2

[3463] 벤질 (2S,3S)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-카복실레이트

[3464] [화학식 346]



[3465]

[3466] 벤질 (2S,3S)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-카복실레이트를 이용하여, 화합물 a1과 마찬가지로 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[3467] LCMS: m/z 236[M+H]⁺

[3468] HPLC 유지 시간: 0.71분 (분석 조건 D)

[3469] 화합물 z3

[3470] (2S,3S)-3-메톡시-2-메틸아제티딘 염산염

[3471] [화학식 347]



[3473] 벤질 (2S,3S)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-카복실레이트(0.0568g, 0.241mmol)의 메탄올 용액에 10% 팔라듐/탄소(0.077mg, 0.0720mmol)를 가하고, 수소 분위기하, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 여과액에 염산 메탄올 용액을 가했다. 반응액을 농축함으로써 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[3474] LCMS: m/z 102[M+H]⁺

[3475] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 4.71-4.64(1H, m), 4.28(1H, q, J=6.4Hz), 4.17(1H, m), 3.98-3.90(1H, m), 3.31(3H, s), 1.61(3H, d, J=7.0Hz).

[3476] 표 12-1에 나타난 중간체를 이용하여, 화합물 12-2의 제2 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표 12-3에 나타내는 화합물을 합성했다.

[3477] [표 12-3]

화합물 번호	중간체	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H] ⁺
12-1	L N 1		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[메틸(1,2-옥사졸-3-일메틸)아미노]벤조산	B	1.42, 1.44	636
12-3	L N 3		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[(2S,3S)-3-메톡시-2-메틸아제티딘-1-일]벤조산	B	1.48, 1.49	625
12-4	L N 4		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[메틸(옥세탄-3-일)아미노]벤조산	B	1.35, 1.38	611

[3478]

[3479] 화합물 13-1

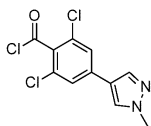
[3480] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3481] 제1 공정

[3482] 화합물 CL2

[3483] 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드

[3484] [화학식 348]



[3485]

[3486] 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조산(2.00g, 7.38mmol)의 다이클로로메테인(36.9mL) 용액을 0℃로 냉각하고, 염화 옥살릴(0.129mL, 1.48mmol)과 N,N-다이메틸폼아마이드(0.0170mL, 0.221mmol)를 가했다. 실온에서 2.5시간 교반하고, 반응 혼합물을 농축하여, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[3487] LCMS: m/z 340[M+H]⁺

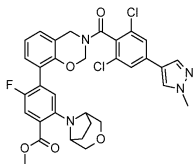
[3488] HPLC 유지 시간: 0.80분 (분석 조건 0)

[3489] 제2 공정

[3490] 화합물 ME19

[3491] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[3492] [화학식 349]



[3493]

[3494] tert-부틸 8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(14.0mg, 0.0280mmol)의 다이클로로메테인(0.281mL) 용액을 0℃로 냉각하고, 트라이플루오로메테인설폰산(0.00274mL, 0.0310mmol)을 가했다. 반응액을 실온에서 1시간 교반한 후, 추가로 트라이플루오로메테인설폰산(0.00274mL, 0.0310mmol)을 가했다. 반응액을 실온에서 1시간 교반한 후에 용액을 0℃로 냉각하고, 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드(8.94mg, 0.0310mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0245mL, 0.140mmol)을 가했다. 반응액을 실온에서 2시간 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[3495] LCMS: m/z 651[M+H]⁺

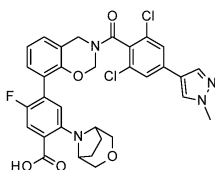
[3496] HPLC 유지 시간: 1.25분 (분석 조건 G)

[3497] 제3 공정

[3498] 화합물 13-1

[3499] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3500] [화학식 350]



[3501]

[3502] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트의 조생성물 및 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0560mL, 0.280mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.0700mL)과 메탄올(0.070mL)의 용액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 폼산 수용액과 다이메틸설포사이드로 희석한 후, HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제

화합물(63%, 11.2mg)을 얻었다.

[3503] LCMS: m/z 637[M+H]⁺

[3504] HPLC 유지 시간: 1.02분, 1.03분 (분석 조건 A)

[3505] 화합물 13-2

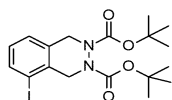
[3506] 4-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[3507] 제1 공정

[3508] 화합물 INT1

[3509] 다이-tert-부틸 5-아이오도-1,4-다이하이드로프탈라진-2,3-다йка복실레이트

[3510] [화학식 351]



[3511]

[3512] 하이dra조다йка복실산 다이-tert-부틸(236mg, 1.01mmol)의 테트라하이드로퓨란(4.98mL) 용액에, 칼륨 tert-부톡사이드(223mg, 1.99mmol)를 가했다. 실온에서 1시간 교반한 후에 용액을 0℃로 냉각하고, 1,2-비스(브로모메틸)-3-아이오도벤젠(388mg, 0.995mmol)의 테트라하이드로퓨란(2.00mL) 용액을 가했다. 반응액을 실온에서 1시간 교반한 후에 포화 염화 암모늄 수용액과 메탄올을 가했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물)로 정제하여, 표제 화합물(49%, 222mg)을 얻었다.

[3513] LCMS: m/z 305[M-Boc-tBu+H]⁺

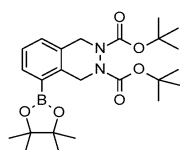
[3514] HPLC 유지 시간: 1.56분 (분석 조건 Q)

[3515] 제2 공정

[3516] 화합물 INT2

[3517] 다이-tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,4-다이하이드로프탈라진-2,3-다йка복실레이트

[3518] [화학식 352]



[3519]

[3520] 다이-tert-부틸 5-아이오도-1,4-다이하이드로프탈라진-2,3-다йка복실레이트(222mg, 0.482mmol), 비스(피나콜레이트)다이보론(223mg, 1.99mmol), 아세트산 칼륨(142mg, 1.45mmol), 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 팔라듐(II) 다이클로라이드 다이클로로메테인 부가물(19.8mg, 0.0240mmol)의 1,4-다이옥세인(2.41mL) 용액을 80℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 추가로 120℃에서 12시간 교반한 후에 반응 혼합물을 여과하고, 농축했다. 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물)로 정제하여, 표제 화합물(66%, 147mg)을 얻었다.

[3521] LCMS: m/z 305[M-Boc-tBu+H]⁺

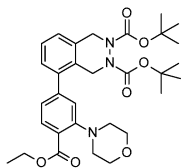
[3522] HPLC 유지 시간: 1.64분 (분석 조건 Q)

[3523] 제3 공정

[3524] 화합물 LP12b

[3525] 다이-tert-부틸 5-(4-에톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-1,4-다이하이드로프탈라진-2,3-다йка복실레이트

[3526] [화학식 353]



[3527]

[3528] 다이-tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,4-다이하이드로프탈라진-2,3-다이카복실레이트(29.0mg, 0.0630mmol), 에틸 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조에이트(21.7mg, 0.0690mmol), 탄산 나트륨(20.0mg, 0.189mmol), 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(4.61mg, 0.00630mmol)의 1,4-다이옥세인(0.300mL) 용액을 90℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(64%, 23.0mg)을 얻었다.

[3529] LCMS: m/z 568[M+H]⁺

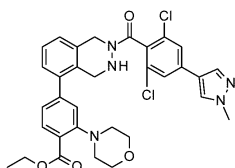
[3530] HPLC 유지 시간: 1.51분 (분석 조건 A)

[3531] 제4 공정

[3532] 화합물 ME12

[3533] 에틸 4-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[3534] [화학식 354]



[3535]

[3536] 다이-tert-부틸 5-(4-에톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-1,4-다이하이드로프탈라진-2,3-다이카복실레이트(19.0mg, 0.0330mmol)에 4M 염산 1,4-다이옥세인 용액(0.167mL, 0.669mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축 후, 잔사를 다이클로로메테인(5.00mL)으로 희석한 용액을 0℃로 냉각하고, 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드(12.6mg, 0.0440mmol)와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0300mL, 0.167mmol)을 가했다. 실온에서 2시간 교반하여 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[3537] LCMS: m/z 620[M+H]⁺

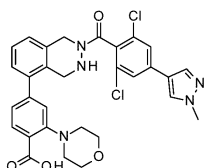
[3538] HPLC 유지 시간: 1.19분, 1.22분 (분석 조건 A)

[3539] 제5 공정

[3540] 화합물 13-2

[3541] 4-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[3542] [화학식 355]



[3543]

[3544] 에틸 4-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트의 조생성물 및 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0330mL, 0.165mmol)의 메탄올(5.00mL) 용액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물

(31%, 6.00mg)을 얻었다.

[3545] LCMS: m/z 592[M+H]⁺

[3546] HPLC 유지 시간: 0.93분 (분석 조건 N)

[3547] 화합물 13-3

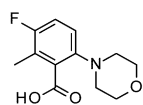
[3548] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-3-플루오로-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조산

[3549] 제1 공정

[3550] 화합물 DP12

[3551] 3-플루오로-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조산

[3552] [화학식 356]



[3553]

[3554] 모폴린(74.6mg, 0.856mmol)의 1,4-다이옥세인(1.30mL) 용액에, 차아염소산 tert-부틸(0.0970mL, 0.856mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 3-플루오로-2-메틸벤조산(100mg, 0.649mmol), (펜타메틸사이클로펜타다이엔일)로듐(III) 다이클로라이드(다이머)(12.0mg, 0.0190mmol), 및 아세트산 은(162mg, 0.973mmol)의 메탄올(1.30mL) 용액에 적하하면서, 60℃에서 12시간 교반했다. 반응 혼합물에 0.1M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축하여 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[3555] LCMS: m/z 240[M+H]⁺

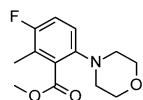
[3556] HPLC 유지 시간: 0.69분 (분석 조건 G)

[3557] 제2 공정

[3558] 화합물 DP13

[3559] 메틸 3-플루오로-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조에이트

[3560] [화학식 357]



[3561]

[3562] 3-플루오로-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조산의 조생성물의 다이클로로메테인(5.19mL)과 메탄올(1.30mL)의 용액에, 2M 트라이메틸실릴다이아조메테인 헥세인 용액(0.422mL, 0.844mmol)을 가했다. 실온에서 1시간 교반한 후에 용액을 0℃로 냉각하고, 하이드라조다이크복실산 다이-tert-부틸(236mg, 1.01mmol)의 테트라하이드로퓨란(2.00mL) 용액을 가했다. 반응액을 실온에서 1시간 교반한 후에 반응 혼합물에 아세트산을 가하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥세인)로 정제하여, 표제 화합물(37%, 60.0mg)을 얻었다.

[3563] LCMS: m/z 254[M+H]⁺

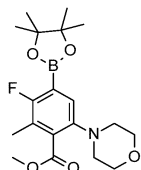
[3564] HPLC 유지 시간: 1.04분 (분석 조건 G)

[3565] 제3 공정

[3566] 화합물 DP14

[3567] 메틸 3-플루오로-2-메틸-6-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[3568] [화학식 358]



[3569]

[3570] 메틸 3-플루오로-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조에이트(25.0mg, 0.0990mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(37.6mg, 0.148mmol), 4,4'-다이-tert-부틸-2,2'-바이피리딜(1.59mg, 0.00592mmol), 및 (1,5-사이클로옥타다이엔)(메톡시)이리듐(I)(다이머)(1.96mg, 0.00296mmol)의 헥세인(0.395mL) 용액을 60℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[3571] LCMS: m/z 380[M+H]⁺

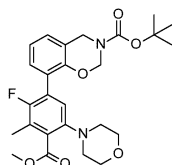
[3572] HPLC 유지 시간: 1.27분 (분석 조건 G)

[3573] 제4 공정

[3574] 화합물 DP17b

[3575] tert-부틸 8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-3-메틸-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[3576] [화학식 359]



[3577]

[3578] 메틸 3-플루오로-2-메틸-6-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 조생성물과, tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(25.9mg, 0.0830mmol), 탄산 칼륨(34.2mg, 0.248mmol), 및 [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드 다이클로로메테인 부가물(6.74mg, 0.00825mmol)의 1,4-다이옥세인(0.250mL)과 물(0.0250mL)의 용액을 90℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액과 메탄올을 가한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(100%, 40.0mg)을 얻었다.

[3579] LCMS: m/z 487[M+H]⁺

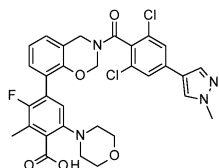
[3580] HPLC 유지 시간: 1.38분 (분석 조건 G)

[3581] 제5 공정

[3582] 화합물 13-3

[3583] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-3-플루오로-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조산

[3584] [화학식 360]



[3585]

[3586] tert-부틸 8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-3-메틸-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트의 조생성물을 이용하여, 화합물 13-2의 제4 공정 및 제5 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물

을 합성했다.

[3587] LCMS: m/z 625[M+H]⁺

[3588] HPLC 유지 시간: 1.06분, 1.08분 (분석 조건 A)

[3589] 화합물 13-4

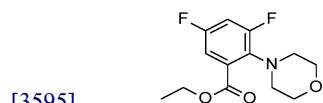
[3590] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-3,5-다이플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3591] 제1 공정

[3592] 화합물 DP7

[3593] 에틸 3,5-다이플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[3594] [화학식 361]



[3596] 에틸 2,3,5-트라이플루오로벤조에이트(1.40g, 6.86mmol)와 모폴린(1.49g, 17.1mmol)의 톨루엔(20.0mL) 용액을 110℃에서 중야 교반했다. 반응 혼합물을 농축한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥세인)로 정제하여, 표제 화합물(30%, 558mg)을 얻었다.

[3597] LCMS: m/z 272[M+H]⁺

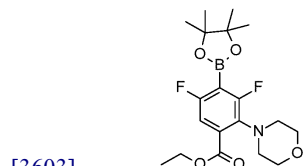
[3598] HPLC 유지 시간: 1.13분 (분석 조건 G)

[3599] 제2 공정

[3600] 화합물 DP8

[3601] 에틸 3,5-다이플루오로-2-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트

[3602] [화학식 362]



[3604] 에틸 3,5-다이플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 13-3의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물의 조생성물을 합성했다.

[3605] LCMS: m/z 398[M+H]⁺

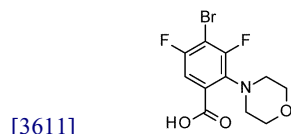
[3606] HPLC 유지 시간: 1.32분 (분석 조건 G)

[3607] 제3 공정

[3608] 화합물 DP9

[3609] 4-브로모-3,5-다이플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3610] [화학식 363]



[3612] 메틸 3,5-다이플루오로-2-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(806mg, 2.03mmol)와 브로민화 구리(II)(679mg, 3.04mmol)의 메탄올(2.00mL)과 물(2.00mL)의 용액을 60℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(22%, 142mg)을 얻었다.

[3613] LCMS: m/z 322[M+H]⁺

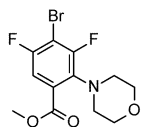
[3614] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 G)

[3615] 제4 공정

[3616] 화합물 DP10

[3617] 메틸 4-브로모-3,5-다이플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[3618] [화학식 364]



[3619] 4-브로모-3,5-다이플루오로-2-모폴린-4-일벤조산을 이용하여, 화합물 13-3의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3621] LCMS: m/z 336[M+H]⁺

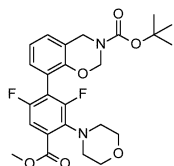
[3622] HPLC 유지 시간: 1.18분 (분석 조건 G)

[3623] 제5 공정

[3624] 화합물 LP16b

[3625] tert-부틸 8-(2,6-다이플루오로-4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[3626] [화학식 365]



[3627] 메틸 4-브로모-3,5-다이플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트(135mg, 0.402mmol)와 tert-부틸 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(508mg, 1.41mmol), 인산 삼칼륨(171mg, 0.803mmol), 아세트산 팔라듐(II)(9.02mg, 0.040mmol), 및 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이메톡시바이페닐(33.0mg, 0.080mmol)의 톨루엔(4.00mL)의 용액을 90℃에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(53%, 104mg)을 얻었다.

[3629] LCMS: m/z 491[M+H]⁺

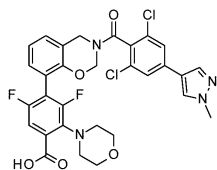
[3630] HPLC 유지 시간: 1.36분 (분석 조건 G)

[3631] 제6 공정

[3632] 화합물 13-4

[3633] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-3,5-다이플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3634] [화학식 366]



[3635]

[3636] tert-부틸 8-(2,6-다이플루오로-4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 13-2의 제4 공정 및 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3637] LCMS: m/z 629[M+H]⁺

[3638] HPLC 유지 시간: 1.07분 (분석 조건 A)

[3639] 화합물 13-5

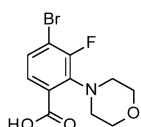
[3640] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-3-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3641] 제1 공정

[3642] 화합물 INT3

[3643] 4-브로모-3-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3644] [화학식 367]



[3645]

[3646] 4-브로모-2,3-다이플루오로벤조산(50.0mg, 0.211mmol)과 모폴린(368mL, 4.22mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 1M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축하여 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[3647] LCMS: m/z 304[M+H]⁺

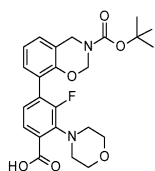
[3648] HPLC 유지 시간: 0.84분 (분석 조건 G)

[3649] 제2 공정

[3650] 화합물 LP13b

[3651] 3-플루오로-4-[3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[3652] [화학식 368]



[3653]

[3654] tert-부틸 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트와 4-브로모-3-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산을 이용하여, 화합물 13-3의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3655] LCMS: m/z 459[M+H]⁺

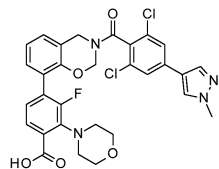
[3656] HPLC 유지 시간: 1.15분 (분석 조건 G)

[3657] 제3 공정

[3658] 화합물 13-5

[3659] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-3-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3660] [화학식 369]



[3661]

[3662] 3-플루오로-4-[3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산을 이용하여, 화합물 13-2의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3663] LCMS: m/z 611[M+H]⁺

[3664] HPLC 유지 시간: 1.05분 (분석 조건 A)

[3665] 화합물 13-6

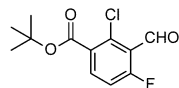
[3666] 4-[3-(4-클로로-1-메틸인다졸-5-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[3667] 제1 공정

[3668] 화합물 RP9

[3669] tert-부틸 2-클로로-4-플루오로-3-폼일벤조에이트

[3670] [화학식 370]



[3671]

[3672] tert-부틸 2-클로로-4-플루오로벤조에이트(50.0mg, 0.217mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.602mL) 용액에 1.13M 리튬 다이아이소프로필아마이드(0.192mL, 0.217mmol)를 -78℃에서 가했다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 교반한 후, 모폴린-4-카발데하이드(0.0651mL, 0.650mmol)를 가했다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 농축하여 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(95%, 53.4mg)을 얻었다.

[3673] HPLC 유지 시간: 1.18분 (분석 조건 G)

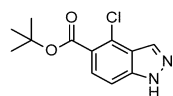
[3674] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 10.49(1H, s), 7.88(1H, dd, J=8.8, 5.6Hz), 7.13(1H, t, J=9.0Hz), 1.59(9H, s).

[3675] 제2 공정

[3676] 화합물 RP10

[3677] tert-부틸 4-클로로-1H-인다졸-5-카복실레이트

[3678] [화학식 371]



[3679]

[3680] tert-부틸 2-클로로-4-플루오로-3-폼일벤조에이트(20.2mg, 0.0780mmol)와 하이드라진 일수화물(0.090mL, 1.85mmol)의 다이메톡시에테인(0.156mL) 용액을 90℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 1M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여,

표제 화합물(65%, 12.9mg)을 얻었다.

[3681] LCMS: m/z 253[M+H]⁺

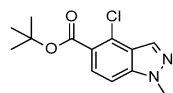
[3682] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 G)

[3683] 제3 공정

[3684] 화합물 RP11

[3685] tert-부틸 4-클로로-1-메틸인다졸-5-카복실레이트

[3686] [화학식 372]



[3687]

[3688] tert-부틸 4-클로로-1H-인다졸-5-카복실레이트(260mg, 1.03mmol), 아이오도메테인(0.160mL, 2.57mmol)과 탄산 세슘(1.17g, 3.60mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(2.57mL) 용액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(56%, 154mg)을 얻었다.

[3689] LCMS: m/z 267[M+H]⁺

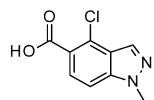
[3690] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 G)

[3691] 제4 공정

[3692] 화합물 CMA15

[3693] 4-클로로-1-메틸인다졸-5-카복실산

[3694] [화학식 373]



[3695]

[3696] tert-부틸 4-클로로-1-메틸인다졸-5-카복실레이트(137mg, 0.513mmol)에 TFA(0.786mL, 10.3mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[3697] LCMS: m/z 211[M+H]⁺

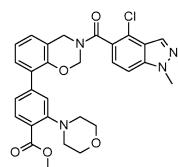
[3698] HPLC 유지 시간: 0.71분 (분석 조건 G)

[3699] 제5 공정

[3700] 화합물 ME17

[3701] 메틸 4-[3-(4-클로로-1-메틸인다졸-5-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[3702] [화학식 374]



[3703]

[3704] 4-클로로-1-메틸인다졸-5-카복실산의 조생성물, 염화 옥살릴(0.0539mL, 0.615mmol)과 N,N-다이메틸폼아마이드(0.00397mL, 0.00513mmol)의 다이클로로메테인(1.03mL) 용액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축하여 4-클로로-1-메틸인다졸-5-카보닐 클로라이드의 조생성물을 얻었다. 4-클로로-1-메틸인다졸-5-카보닐 클로라이드의 조생성물 및 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염(18.1mg, 0.0790mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0300mL, 0.167mmol)의 다이클로로메테인(0.330mL) 용

액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 모폴린(0.0115mL, 0.132mmol)을 가한 후, 농축하여 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(54%, 19.3mg)을 얻었다.

[3705] LCMS: m/z 547[M+H]⁺

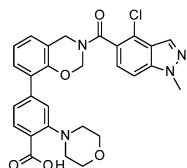
[3706] HPLC 유지 시간: 1.14분 (분석 조건 G)

[3707] 제6 공정

[3708] 화합물 13-6

[3709] 4-[3-(4-클로로-1-메틸인다졸-5-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[3710] [화학식 375]



[3711]

[3712] 메틸 4-[3-(4-클로로-1-메틸인다졸-5-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 13-2의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3713] LCMS: m/z 533[M+H]⁺

[3714] HPLC 유지 시간: 0.92분 (분석 조건 A)

[3715] 문헌 기지 또는 시판되고 있는 각종 카복실산이나 카복실산 염화물, 또는 표 13-2에 나타내는 카복실산이나 카복실산 염화물 및 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염을 이용하여, 화합물 13-6의 제5 공정 및 제6 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 13-1에 나타내는 화합물을 합성했다. 단, 화합물 13-10의 합성에 있어서는 4-다이메틸아미노피리딘을 촉매량 가하여 반응을 행했다.

[3716] [표 13-1]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	H P L C 유지 시간 (분)	m / z [M + H] ⁺
13-7		4-[3-(2-클로로-5-플루오로-4-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.39	545
13-10		4-[3-[4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘-3-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.89	578
13-13		4-[3-(5-클로로-1-메틸피롤로[2,3-b]피리딘-4-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.33	551
13-14		4-[3-(3,7-다이클로로퀴놀린-8-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.41	582
13-15		4-[3-(5-클로로-1-메틸인다졸-6-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.43	551
13-19		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	1.01, 1.03	611
13-17		4-[3-(2-클로로-4,5-다이메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	A	0.97	557

[3717]

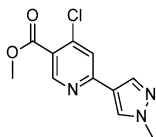
[3718] [표 13-2]

최종물 화합 물 번호	카복실산	최종물 화합 물 번호	카복실산
13-10		13-7	
13-13		13-14	
13-15		13-17	
13-19			

[3719]

[3720] 화합물 13-10, 13-13의 합성에서 이용한 카복실산 또는 카복실산 염화물은 이하와 같이 합성했다.

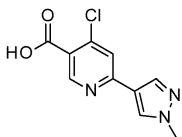
- [3721] 화합물 CMA4
- [3722] 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘-3-카복실산
- [3723] 제1 공정
- [3724] 화합물 RP2
- [3725] 메틸 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘-3-카복실레이트
- [3726] [화학식 376]



- [3727]
- [3728] 메틸 4,6-다이클로로피리딘-3-카복실레이트(315mg, 1.53mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(349mg, 1.68mmol), 탄산 세슘(1.49g, 4.58mmol) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(112mg, 0.513mmol)의 1,4-다이옥세인(7.00mL)과 물(0.778mL)의 용액을 70℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 이성체의 혼합물로서 표제 화합물(100%, 384mg)을 얻었다.

- [3729] LCMS: m/z 252[M+H]⁺
- [3730] HPLC 유지 시간: 0.82분 (분석 조건 G)

- [3731] 제2 공정
- [3732] 화합물 CMA4
- [3733] 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘-3-카복실산
- [3734] [화학식 377]

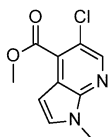


- [3735]
- [3736] 메틸 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피리딘-3-카복실레이트(384mg, 1.53mmol)와 5M 수산화 나트륨 수용액(3.05mL, 15.3mmol)의 메탄올(7.00mL)과 테트라하이드로퓨란(7.00mL)의 용액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산을 가한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(35%, 127mg)을 얻었다.

- [3737] LCMS: m/z 238[M+H]⁺
- [3738] HPLC 유지 시간: 0.58분 (분석 조건 G)
- [3739] 화합물 CMA7
- [3740] 5-클로로-1-메틸피롤로[2,3-b]피리딘-4-카복실산

- [3741] 제1 공정
- [3742] 화합물 RP6
- [3743] 메틸 5-클로로-1-메틸피롤로[2,3-b]피리딘-4-카복실레이트

[3744] [화학식 378]



[3745]

[3746] 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카복실산(700mg, 3.56mmol)과 수소화 나트륨(350mg, 14.6mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(11.0mL) 용액을 0℃에서 20분 교반했다. 반응 혼합물에 아이오도메테인(0.500mL, 7.12mmol)을 0℃에서 가했다. 반응액을 실온에서 1시간 교반한 후, 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥세인)로 정제하여, 표제 화합물(78%, 620mg)을 얻었다.

[3747] LCMS: m/z 225[M+H]⁺

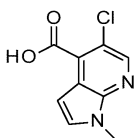
[3748] HPLC 유지 시간: 0.77분 (분석 조건 U)

[3749] 제2 공정

[3750] 화합물 CMA7

[3751] 5-클로로-1-메틸피롤로[2,3-b]피리딘-4-카복실산

[3752] [화학식 379]



[3753]

[3754] 메틸 5-클로로-1-메틸피롤로[2,3-b]피리딘-4-카복실레이트(620mg, 2.76mmol)의 메탄올(30.0mL)과 테트라하이드로퓨란(30.0mL)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(2.32g, 55.0mmol)의 물(12.0mL)의 용액을 가했다. 반응액을 실온에서 4시간 교반한 후, 반응 혼합물을 농축했다. 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물)로 정제하여, 표제 화합물(23%, 145mg)을 얻었다.

[3755] LCMS: m/z 211[M+H]⁺

[3756] HPLC 유지 시간: 1.03분 (분석 조건 V)

[3757] 화합물 13-8

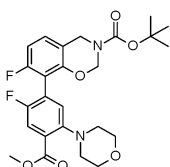
[3758] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3759] 제1 공정

[3760] 화합물 LP14b

[3761] tert-부틸 7-플루오로-8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[3762] [화학식 380]



[3763]

[3764] tert-부틸 8-브로모-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(61.0mg, 0.184mmol), (2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)보론산(62.4mg, 0.220mmol), 인산 삼칼륨(117mg, 0.551mmol), 및

XPhos Pd G3(16.7mg, 0.0180mmol)의 1,4-다이옥세인(1.00mL)과 물(0.250mL)의 용액을 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(73%, 77.0mg)을 얻었다.

[3765] LCMS: m/z 491[M+H]⁺

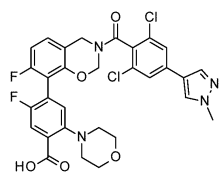
[3766] HPLC 유지 시간: 1.31분 (분석 조건 G)

[3767] 제2 공정

[3768] 화합물 13-8

[3769] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3770] [화학식 381]



[3771]

[3772] tert-부틸 7-플루오로-8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 13-2의 제4 공정 및 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

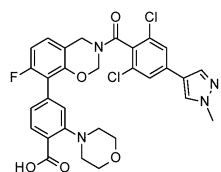
[3773] LCMS: m/z 629[M+H]⁺

[3774] HPLC 유지 시간: 1.01분, 1.04분 (분석 조건 A)

[3775] 화합물 13-9

[3776] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-7-플루오로-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[3777] [화학식 382]



[3778]

[3779] tert-부틸 7-플루오로-8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 13-2의 제4 공정 및 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3780] LCMS: m/z 611[M+H]⁺

[3781] HPLC 유지 시간: 0.99분, 1.01분 (분석 조건 A)

[3782] 화합물 13-11

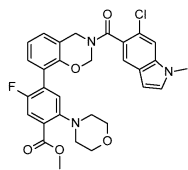
[3783] 4-[3-(6-클로로-1-메틸인돌-5-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3784] 제1 공정

[3785] 화합물 ME5

[3786] 메틸 4-[3-(6-클로로-1-메틸인돌-5-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[3787] [화학식 383]



[3788]

[3789] 6-클로로-1-메틸인돌-5-카복실산(100mg, 0.480mmol), HATU(140mg, 0.370mmol), 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.200mL, 1.11mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(5.00mL) 용액을 실온에서 30분 교반했다. 반응 혼합물을 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염(137mg, 0.370mmol)과 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.130mL, 0.740mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(5.00mL) 용액에 0℃에서 적하하여 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(14%, 30.0mg)을 얻었다.

[3790] LCMS: m/z 564[M+H]⁺

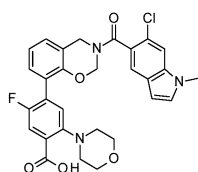
[3791] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 U)

[3792] 제2 공정

[3793] 화합물 13-11

[3794] 4-[3-(6-클로로-1-메틸인돌-5-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3795] [화학식 384]



[3796]

[3797] 메틸 4-[3-(6-클로로-1-메틸인돌-5-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트(30.0mg, 0.0530mmol)의 메탄올(3.00mL)과 테트라하이드로퓨란(3.00mL)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(50.0mg, 1.19mmol)의 물(1.20mL)의 용액을 가했다. 반응액을 실온에서 4시간 교반한 후, 반응 혼합물을 농축했다. 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물)로 정제하여, 표제 화합물(32%, 9.40mg)을 얻었다.

[3798] LCMS: m/z 550[M+H]⁺

[3799] HPLC 유지 시간: 1.52분 (분석 조건 B)

[3800] 화합물 13-12

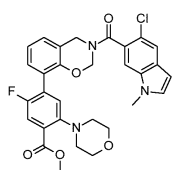
[3801] 4-[3-(5-클로로-1-메틸인돌-5-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3802] 제1 공정

[3803] 화합물 ME6

[3804] 메틸 4-[3-(5-클로로-1-메틸인돌-6-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[3805] [화학식 385]



[3806]

[3807] (3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염을 이용하여, 화합물

13-11의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3808] LCMS: m/z 564[M+H]⁺

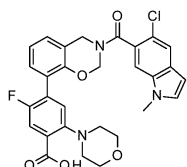
[3809] HPLC 유지 시간: 1.38분 (분석 조건 V)

[3810] 제2 공정

[3811] 화합물 13-12

[3812] 4-[3-(5-클로로-1-메틸인돌-6-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3813] [화학식 386]



[3814]

[3815] 메틸 4-[3-(5-클로로-1-메틸인돌-6-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 13-11의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3816] LCMS: m/z 550[M+H]⁺

[3817] HPLC 유지 시간: 1.42분 (분석 조건 B)

[3818] 화합물 13-16

[3819] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

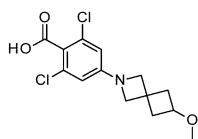
[3820] 합성법 A

[3821] 제1 공정

[3822] 화합물 CMA1

[3823] 2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조산

[3824] [화학식 387]



[3825]

[3826] 4-브로모-2,6-다이클로로벤조산(1.28g, 4.74mmol), 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵테인 염산염(1.55g, 9.48mmol), Xantphos(137mg, 0.237mmol), 알릴팔라듐(II) 클로라이드(다이머)(87.0mg, 0.237mmol), 및 trans,trans-1,5-다이페닐-1,4-펜타다이엔-3-온(56.0mg, 0.237mmol)의 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온(23.7mL) 용액에 1M 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드 테트라하이드로퓨란 용액(19.0mL, 19.0mmol)을 적하하면서 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 교반한 후, 폼산 수용액과 다이메틸설폭사이드를 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(84%, 1.26g)을 얻었다.

[3827] LCMS: m/z 316[M+H]⁺

[3828] HPLC 유지 시간: 1.01분 (분석 조건 G)

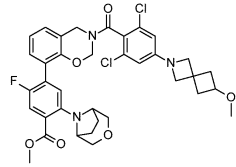
[3829] 제2 공정

[3830] 화합물 ASO

[3831] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사

진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[3832] [화학식 388]



[3833]

[3834] 2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조산(698mg, 2.21mmol)의 아세트산 에틸(14.0mL) 용액에 Ghosez 시약(0.350mL, 2.65mmol)을 가했다. 실온에서 30분 교반했다. 반응 혼합물에 4-메틸모폴린(1.54mL, 14.1mmol)과 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염(944mg, 2.01mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 50℃에서 종야 교반한 후에 용액을 실온으로 냉각하고, 0.5M 황산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세정하고, 농축하여 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[3835] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

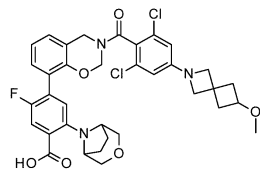
[3836] HPLC 유지 시간: 3.22분 (분석 조건 AF)

[3837] 제3 공정

[3838] 화합물 13-16

[3839] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3840] [화학식 389]



[3841]

[3842] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(196mg, 0.281mmol) 및 8M 수산화 칼륨 수용액(0.352mL, 2.81mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.471mL)과 에탄올(1.57mL)의 용액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 폼산 수용액과 다이메틸설폭사이드를 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(95%, 183mg)을 얻었다.

[3843] LCMS: m/z 682[M+H]⁺

[3844] HPLC 유지 시간: 1.58분, 1.61분 (분석 조건 B)

[3845] 화합물 13-16

[3846] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

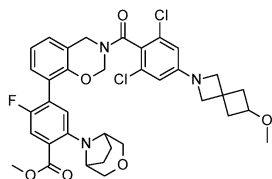
[3847] 합성법 B

[3848] 제1 공정

[3849] 화합물 ASO

[3850] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[3851] [화합식 390]



[3852]

[3853] 화합물 A(12.0g, 18.5mmol), 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵테인 염산염(4.53g, 27.7mmol), rac-BINAP(1.15g, 1.85mmol), 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)(846mg, 0.923mmol) 및 탄산 세슘(30.1g, 92.0mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(84.0mL) 및 물(8.39mL) 용액을 100℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 아세트산 에틸 및 물을 가하고, 추출했다. 유기층을 N-아세틸시스테인 수용액 및 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 후에 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(12.6g)을 아세트산 에틸의 혼합물로서 얻었다.

[3854] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

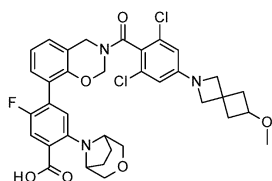
[3855] HPLC 유지 시간: 3.22분 (분석 조건 AF)

[3856] 제2 공정

[3857] 화합물 13-16

[3858] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3859] [화합식 391]



[3860]

[3861] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵테인-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(12.3g, 17.6mmol)의 테트라하이드로퓨란(22.0mL)/에탄올(22.0mL) 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(11.0mL, 88.0mmol)을 가하고, 60℃에서 2시간 반 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 0.5M 염산 및 물을 가하고, 교반했다. 얻어진 고체를 여과하여 취하고, 물로 세정한 후, 감압하에서 건조시켰다. 얻어진 고체에 에탄올/물(1/9) 용액을 가하고, -80℃의 냉각기로 용액을 동결시킨 후, 동결건조를 행함으로써 표제 화합물(91%, 10.9g)을 얻었다.

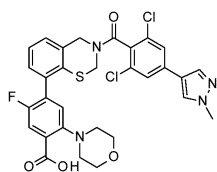
[3862] LCMS: m/z 682[M+H]⁺

[3863] HPLC 유지 시간: 1.58분, 1.61분 (분석 조건 B)

[3864] 화합물 13-18

[3865] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[3866] [화합식 392]



[3867]

[3868] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤조싸이아진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염을

이용하여, 화합물 13-2의 제4 공정 및 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

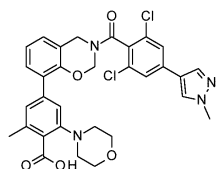
[3869] LCMS: m/z 627[M+H]⁺

[3870] HPLC 유지 시간: 0.99, 1.01분 (분석 조건 A)

[3871] 화합물 13-20

[3872] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조산

[3873] [화학식 393]



[3874]

[3875] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-메틸-6-모폴린-4-일벤조에이트 2염산염을 이용하여, 화합물 13-2의 제4 공정 및 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3876] LCMS: m/z 607[M+H]⁺

[3877] HPLC 유지 시간: 1.05분, 1.08분 (분석 조건 A)

[3878] 화합물 13-21

[3879] 4-[3-[2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[3880] 제1 공정

[3881] 화합물 PIP1

[3882] (2R,5R)-1,2,5-트라이메틸피페라진

[3883] [화학식 394]



[3884]

[3885] (2R,5R)-1,2,5-트라이메틸피페라진 2염산염(10.3g, 51.0mmol)의 테트라하이드로퓨란(49.6mL) 용액에 50% 수산화 칼륨 수용액(11.4g, 102mmol)을 가하고, 실온에서 교반한 후, 여과하고, 테트라하이드로퓨란으로 세정했다. 여과액을 농축하여, 표제 화합물의 테트라하이드로퓨란 용액을 얻었다.

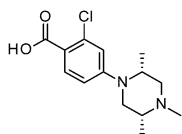
[3886] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 5.75(1H, s), 2.78-2.68(2H, m), 2.56(1H, dd, J=12.0, 4.6Hz), 2.39-2.36(1H, m), 2.19(1H, dd, J=11.0, 3.4Hz), 2.13-2.09(4H, m), 0.99(3H, d, J=6.4Hz), 0.91(3H, d, J=6.6Hz).

[3887] 제2 공정

[3888] 화합물 MCL2

[3889] 2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조산

[3890] [화학식 395]



[3891]

[3892] (2R,5R)-1,2,5-트라이메틸피페라진(1.63g, 12.7mmol)의 테트라하이드로퓨란(18.4mL) 용액에 나트륨 tert-부톡

사이드(2.78g, 28.9mmol)를 가했다. 반응액에 4-브로모-2-클로로벤조산(2.00g, 8.49mmol) 및 rac-BINAP(0.264g, 0.425mmol)의 4-메틸테트라하이드로피란(6.00mL) 용액을 가했다. 별도 용기에 알릴팔라듐(II) 클로라이드(다이머)(0.0780g, 0.212mmol) 및 rac-BINAP(0.264g, 0.425mmol)에 4-메틸테트라하이드로피란(4.00mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응액에 별도 용기에서 조제한 상기의 용액을 가하고, 90℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, N-아세틸시스테인 수용액을 가하고, 45℃에서 3시간 교반했다. 반응액에 6M 염산 및 4-메틸테트라하이드로피란을 가하고, 역추출을 행했다. 수층에 아세트산 에틸을 가하고, 8M 수산화 나트륨 수용액을 가하고, 역추출했다. 얻어진 수층에 황산암모늄을 가한 후, 테트라하이드로퓨란으로 추출했다. 유기층을 농축하고, 트라이플루오로에탄올을 가하고, 75℃로 가열했다. 반응 혼합물에 아세토나이트릴을 가하고, 75℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 25℃까지 냉각하고, 얻어진 고체를 여과하여 취하고, 아세토나이트릴로 세정한 후, 감압하에서 건조시킴으로써 표제 화합물(60%, 1.22g)을 얻었다.

[3893] LCMS: m/z 283[M+H]⁺

[3894] HPLC 유지 시간: 0.33분 (분석 조건 F)

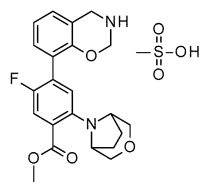
[3895] 제3 공정

[3896] 화합물 MCL4

[3897] 메틸

4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트메테인설폰산염

[3898] [화학식 396]



[3899]

[3900] tert-부틸 8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(7.04g, 14.1mmol)의 아세토나이트릴(28.1mL) 용액에 메테인설폰산(4.58mL, 70.6mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반함으로써 표제 화합물의 아세토나이트릴 용액을 얻었다.

[3901] LCMS: m/z 399[M+H]⁺

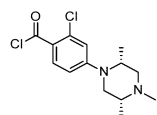
[3902] HPLC 유지 시간: 0.52분 (분석 조건 D)

[3903] 제4 공정

[3904] 화합물 MCL3

[3905] 2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일 클로라이드

[3906] [화학식 397]



[3907]

[3908] 2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조산(4.99g, 16.9mmol) 및, 아세토나이트릴(42.2mL)의 혼합물에 Ghosez 시약(3.97mL, 28.8mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 메테인설폰산(1.19mL, 18.3mmol)을 가했다. 표제 화합물의 아세토나이트릴 용매를 얻었다.

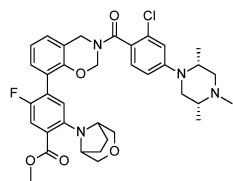
[3909] 제5 공정

[3910] 화합물 MCL5

[3911] 메틸 4-[3-[2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-

일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[화학식 398]



제4 공정에서 얻어진 2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일 클로라이드의 아세트나이트릴 용액에 제3 공정에서 얻어진 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트메테인설폰산염의 아세트나이트릴 용액을 가했다. 반응액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(16.0mL, 92.0mmol)을 가하고, 25℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸과 물을 가한 후, 물, 15% 염화 나트륨 수용액, 8M 수산화 나트륨 수용액, 1M 염산을 가하고, 추출함으로써 얻어진 유기층을 농축했다. 얻어진 잔사에 1M 염산 및 아세트산 에틸을 가하고, 역추출을 행하고, 얻어진 수층에 8M 수산화 나트륨 수용액 및 2M 염산을 가하고, 4-메틸테트라하이드로피란으로 추출했다. 유기층을 15% 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 농축하고, 감압하에서 건조시킴으로써 표제 화합물(69%, 8.99g)을 얻었다.

LCMS: m/z 663[M+H]⁺

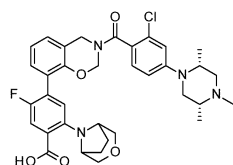
HPLC 유지 시간: 0.86분 (분석 조건 G)

제6 공정

화합물 13-21

4-[3-[2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[화학식 399]



메틸 4-[3-[2-클로로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(5.74g, 8.66mmol)에 테트라하이드로퓨란(29.3mL), 4-메틸테트라하이드로피란(1.38mL) 및 메탄올(8.61mL)을 가하고, 50% 수산화 칼륨 수용액(1.93mL, 26.0mmol)을 가하고, 25℃로 3시간 교반했다. 반응액에 물 및 사이클로펜틸 메틸 에터를 가하고, 역추출을 행했다. 얻어진 수층에 6M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 세정했다. 수층에 2-뷰탄온 및 8M 수산화 나트륨을 가하고, 염화 나트륨을 가했다. 반응 혼합물을 2-뷰탄온으로 추출하고, 얻어진 유기층을 농축하고, 여과하고, 2-뷰탄온으로 세정했다. 얻어진 여과액과 세액을 농축하고, 아세톤을 가했다. 얻어진 용액에 물을 가하고, 25℃로 교반했다. 얻어진 고체를 여과하여 취하고, 물로 세정했다. 고체를 건조시킴으로써 표제 화합물(83%, 4.67g)을 얻었다.

LCMS: m/z 649[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 1.13분 (분석 조건 B)

화합물 14-1

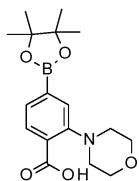
4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

제1 공정

화합물 BA1

[3929] 2-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조산

[3930] [화학식 400]



[3931]

[3932] 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조산(337mg, 1.18mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(359mg, 1.41mmol), 아세트산 칼륨(323mg, 3.30mmol), 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(43.0mg, 0.0590mmol)의 1,4-다이옥세인(4.00mL) 용액을 90℃에서 2시간 교반함으로써 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[3933] LCMS: m/z 334[M+H]⁺

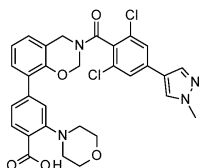
[3934] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 G)

[3935] 제2 공정

[3936] 화합물 14-1

[3937] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[3938] [화학식 401]



[3939]

[3940] 2-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조산(4.09g, 12.3mmol)의 조생성물과, (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온(5.74g, 12.3mmol), 탄산 칼륨(5.10g, 36.9mmol), 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(225mg, 0.307mmol)의 1,4-다이옥세인(40.0mL)과 물(12.5mL)의 용액을 90℃에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 트라이플루오로아세트산 수용액을 가한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 트라이플루오로아세트산)로 정제하여, 표제 화합물(54%, 3.95g)을 얻었다.

[3941] LCMS: m/z 593[M+H]⁺

[3942] HPLC 유지 시간: 0.99분, 1.02분 (분석 조건 A)

[3943] 화합물 14-2

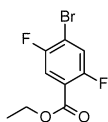
[3944] 2-(1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,4-c]피롤-5-일)-4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로벤조산

[3945] 제1 공정

[3946] 화합물 EE1

[3947] 에틸 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조에이트

[3948] [화학식 402]



[3949]

[3950] 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조산(300mg, 1.27mmol), 아이오도에테인(0.153mL, 1.90mmol) 및 탄산 세슘(619mg, 1.90mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(10.0mL) 용액을 실온에서 종야 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 다이에틸 에터로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥세인)로 정제하여, 표제 화합물(94%, 317mg)을 얻었다.

[3951] LCMS: m/z 265[M+H]⁺

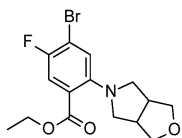
[3952] HPLC 유지 시간: 1.23분 (분석 조건 G)

[3953] 제2 공정

[3954] 화합물 EE2

[3955] 에틸 2-(1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,4-c]피롤-5-일)-4-브로모-5-플루오로벤조에이트

[3956] [화학식 403]



[3957]

[3958] 에틸 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조에이트(30.0mg, 0.113mmol)와 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-퓨로[3,4-c]피롤 염산염(38.9mg, 0.260mmol)의 톨루엔(0.300mL) 용액을 110℃에서 종야 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥세인)로 정제하여, 표제 화합물(35%, 14.0mg)을 얻었다.

[3959] LCMS: m/z 358[M+H]⁺

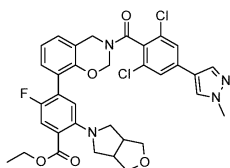
[3960] HPLC 유지 시간: 1.21분 (분석 조건 G)

[3961] 제3 공정

[3962] 화합물 EE3

[3963] 에틸 2-(1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,4-c]피롤-5-일)-4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로벤조에이트

[3964] [화학식 404]



[3965]

[3966] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온 및 에틸 2-(1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,4-c]피롤-5-일)-4-브로모-5-플루오로벤조에이트를 이용하여, 화합물 13-3의 제3 공정 및 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[3967] LCMS: m/z 665[M+H]⁺

[3968] HPLC 유지 시간: 1.24분, 1.26분 (분석 조건 G)

[3969] 제4 공정

[3970] 화합물 14-2

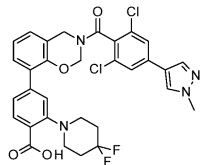
[3971] 2-(1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,4-c]피롤-5-일)-4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로벤조산

[3995] 제3 공정

[3996] 화합물 14-3

[3997] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)벤조산

[3998] [화학식 408]



[3999]

[4000] [3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]보론산을 이용하여, 화합물 13-3의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4001] LCMS: m/z 627[M+H]⁺

[4002] HPLC 유지 시간: 1.12분, 1.14분 (분석 조건 A)

[4003] 화합물 14-4

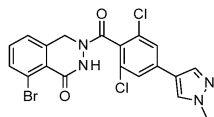
[4004] 4-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4005] 제1 공정

[4006] 화합물 UP4

[4007] 8-브로모-3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로프탈라진-1-온

[4008] [화학식 409]



[4009]

[4010] tert-부틸 5-브로모-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 13-1의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4011] LCMS: m/z 479[M+H]⁺

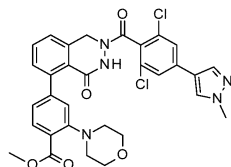
[4012] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 G)

[4013] 제2 공정

[4014] 화합물 ME18

[4015] 메틸 4-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[4016] [화학식 410]



[4017]

[4018] 8-브로모-3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로프탈라진-1-온을 이용하여, 화합물 13-3의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4019] LCMS: m/z 620[M+H]⁺

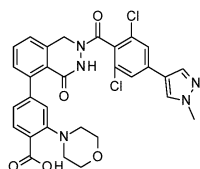
[4020] HPLC 유지 시간: 1.04분 (분석 조건 G)

[4021] 제3 공정

[4022] 화합물 14-4

[4023] 4-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4024] [화학식 411]



[4025]

[4026] 메틸 4-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 13-2의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4027] LCMS: m/z 606[M+H]⁺

[4028] HPLC 유지 시간: 0.82분, 0.89분 (분석 조건 A)

[4029] 화합물 14-5

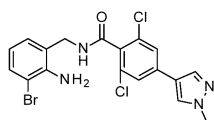
[4030] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4031] 제1 공정

[4032] 화합물 UP5

[4033] N-[(2-아미노-3-브로모페닐)메틸]-2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈아마이드

[4034] [화학식 412]



[4035]

[4036] 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드(453mg, 1.09mmol)의 다이클로로메테인(5.00mL) 용액에 2-(아미노메틸)-6-브로모아닐린(200mg, 1.00mmol)과 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.534mL, 2.98mmol)을 0℃에서 가했다. 실온에서 1시간 교반한 후, 반응 혼합물에 수산화 나트륨 수용액을 가하고, 다이클로로메테인으로 추출했다. 유기층을 페이즈 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥세인)로 정제하여, 표제 화합물(77%, 346mg)을 얻었다.

[4037] LCMS: m/z 453[M+H]⁺

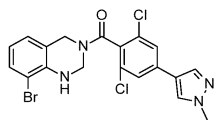
[4038] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 G)

[4039] 제2 공정

[4040] 화합물 UP6

[4041] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온

[4042] [화학식 413]



[4043]

[4044] N-[(2-아미노-3-브로모페닐)메틸]-2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈아마이드(59.0mg, 0.130mmol)과 라폼알데하이드(39.0mg, 1.30mmol)의 톨루엔(0.300mL) 용액을 90℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 p-톨루엔설폰산 일수화물(24.7mg, 0.130mmol)을 가하고, 90℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥세인)로 정제하여, 표제 화합물(46%, 28.0mg)을 얻었다.

[4045] LCMS: m/z 465[M+H]⁺

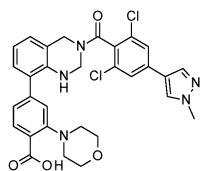
[4046] HPLC 유지 시간: 1.13분 (분석 조건 G)

[4047] 제3 공정

[4048] 화합물 14-5

[4049] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4050] [화학식 414]



[4051]

[4052] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온과 2-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조산을 이용하여, 화합물 13-3의 제4 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4053] LCMS: m/z 592[M+H]⁺

[4054] HPLC 유지 시간: 0.96분 (분석 조건 A)

[4055] 화합물 14-6

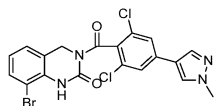
[4056] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2-옥소-1,4-다이하이드로퀴나졸린-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4057] 제1 공정

[4058] 화합물 UP7

[4059] 8-브로모-3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-1,4-다이하이드로퀴나졸린-2-온

[4060] [화학식 415]



[4061]

[4062] N-[(2-아미노-3-브로모페닐)메틸]-2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤즈아마이드(200mg, 0.440mmol)의 1,2-다이클로로에테인(4.40mL) 용액에 트라이포스젠(65.3mg, 0.220mmol)과 트라이에틸아민(0.184mL, 1.32mmol)을 0℃에서 가했다. 실온에서 2시간 교반한 후, 트라이포스젠(26.1mg, 0.0880mmol)과 트라이에틸아민(0.246mL, 1.76mmol)을 0℃에서 추가했다. 실온에서 2시간 교반한 후, 트라이포스젠(39.2mg, 0.132mmol)과 트라이에틸아민(0.123mL, 0.881mmol)를 0℃에서 추가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 교반 한 후, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물과 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축했다. 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물,

0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(66%, 140.0mg)을 얻었다.

[4063] LCMS: m/z 453[M+H]⁺

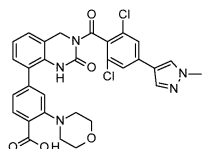
[4064] HPLC 유지 시간: 1.01분 (분석 조건 G)

[4065] 제2 공정

[4066] 화합물 14-6

[4067] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2-옥소-1,4-다이하이드로퀴나졸린-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4068] [화학식 416]



[4069]

[4070] 8-브로모-3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-1,4-다이하이드로퀴나졸린-2-온과 2-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조산을 이용하여, 화합물 13-3의 제4 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4071] LCMS: m/z 606[M+H]⁺

[4072] HPLC 유지 시간: 1.03분 (분석 조건 A)

[4073] 화합물 14-7

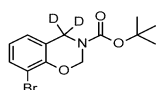
[4074] 4-[4,4-다이듀테리오-3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4075] 제1 공정

[4076] 화합물 UD1

[4077] tert-부틸 8-브로모-4,4-다이듀테리오-2H-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[4078] [화학식 417]



[4079]

[4080] tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(2.00g, 6.37mmol), 다이메틸설폭사이드-d6(20.0mL, 283mmol) 및 1M 칼륨 tert-부톡사이드 테트라하이드로퓨란 용액(1.27mL, 1.27mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(79%, 1.60g)을 얻었다.

[4081] LCMS: m/z 316[M+H]⁺

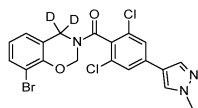
[4082] HPLC 유지 시간: 0.94분 (분석 조건 D)

[4083] 제2 공정

[4084] 화합물 UD2

[4085] (8-브로모-4,4-다이듀테리오-2H-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄올

[4086] [화학식 418]



[4087]

[4088] tert-부틸 8-브로모-4,4-다이듀테리오-2H-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 13-2의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4089] LCMS: m/z 468[M+H]⁺

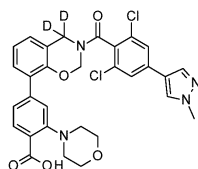
[4090] HPLC 유지 시간: 1.17분 (분석 조건 G)

[4091] 제3 공정

[4092] 화합물 14-7

[4093] 4-[4,4-다이듀테리오-3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4094] [화학식 419]



[4095]

[4096] 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조산(30.5mg, 0.107mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(27.1mg, 0.107mmol), 아세트산 칼륨(15.7mg, 0.160mmol), 및 [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(3.90mg, 0.00533mmol)의 1,4-다이옥세인(0.300mL) 용액을 80℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 (8-브로모-4,4-다이듀테리오-2H-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온(25.0mg, 0.0533mmol)과 [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(3.90mg, 0.00533mmol), 및 2M 탄산 나트륨 수용액(0.133mL, 0.266mmol)을 가하고, 80℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가하고, 여과한 후, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(60%, 19.0mg)을 얻었다.

[4097] LCMS: m/z 595[M+H]⁺

[4098] HPLC 유지 시간: 0.97분, 1.00분 (분석 조건 A)

[4099] 화합물 14-8

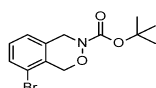
[4100] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4101] 제1 공정

[4102] 화합물 UP8

[4103] tert-부틸 8-브로모-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[4104] [화학식 420]



[4105]

[4106] 1-브로모-2,3-비스(브로모메틸)벤젠(700mg, 2.04mmol), N-하이드록시카밤산 tert-부틸(326mg, 2.45mmol) 및 수산화 칼륨(286mg, 5.10mmol)의 에탄올(4.08mL) 용액을 70℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 이탄산 다이-tert-부틸(446mg, 2.04mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 1M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액과 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트

산 에틸/헥세인)로 정제하여, 표제 화합물(21%, 137mg)을 얻었다.

[4107] LCMS: m/z 258[M-tBu+H]⁺

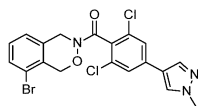
[4108] HPLC 유지 시간: 1.33분 (분석 조건 G)

[4109] 제2 공정

[4110] 화합물 UP10

[4111] (8-브로모-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온

[4112] [화학식 421]



[4113]

[4114] tert-부틸 8-브로모-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 13-2의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4115] LCMS: m/z 466[M+H]⁺

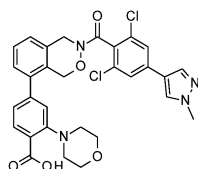
[4116] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 O)

[4117] 제3 공정

[4118] 화합물 14-8

[4119] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4120] [화학식 422]



[4121]

[4122] (8-브로모-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온과 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조산을 이용하여, 화합물 13-3의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4123] LCMS: m/z 593[M+H]⁺

[4124] HPLC 유지 시간: 1.00분 (분석 조건 A)

[4125] 화합물 14-9

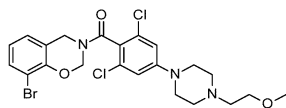
[4126] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4127] 제1 공정

[4128] 화합물 UP11

[4129] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]페닐]메탄온

[4130] [화학식 423]



[4131]

[4132] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-(2,6-다이클로로-4-플루오로페닐)메탄온(200mg, 0.494mmol)과 1-(2-메톡시에틸)피페라진(367mL, 2.47mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.988mL) 용액을 130℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(100%, 277mg)을 얻었다.

[4133] LCMS: m/z 528[M+H]⁺

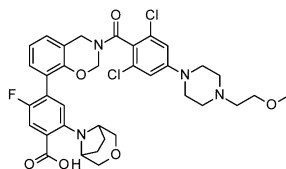
[4134] HPLC 유지 시간: 0.58분 (분석 조건 D)

[4135] 제2 공정

[4136] 화합물 14-9

[4137] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4138] [화학식 424]



[4139]

[4140] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]페닐]메탄온 및 4-브로모-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산을 이용하여, 화합물 14-7의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4141] LCMS: m/z 699[M+H]⁺

[4142] HPLC 유지 시간: 1.00분, 1.04분 (분석 조건 B)

[4143] 화합물 15-1

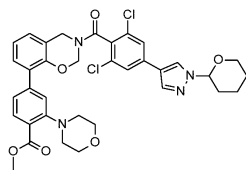
[4144] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4145] 제1 공정

[4146] 화합물 PT1

[4147] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[4148] [화학식 425]



[4149]

[4150] [3,5-다이클로로-4-[8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]보론산과 4-브로모-1-(옥산-2-일)피라졸을 이용하여, 화합물 13-3의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4151] LCMS: m/z 677[M+H]⁺

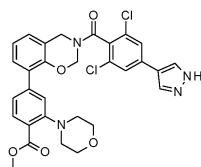
[4152] HPLC 유지 시간: 1.31분 (분석 조건 G)

[4153] 제2 공정

[4154] 화합물 PN1

[4155] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1H-피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일 벤조에이트

[4156] [화학식 426]



[4157]

[4158] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일 벤조에이트(34.1mg, 0.0500mmol)와 4M 염산 아세트산 에틸 용액(0.315mL, 1.26mmol)의 에탄올 (0.336mL) 용액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축한 후, 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세 토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(64%, 19.2mg)을 얻었다.

[4159] LCMS: m/z 593[M+H]⁺

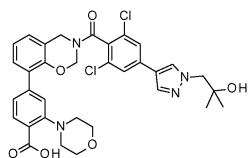
[4160] HPLC 유지 시간: 1.10분, 1.13분 (분석 조건 G)

[4161] 제3 공정

[4162] 화합물 15-1

[4163] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4164] [화학식 427]



[4165]

[4166] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1H-피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일 벤조에이트(14.5mg, 0.0240mmol), 아이소부틸렌 옥사이드(0.00328mL, 0.0370mmol) 및 탄산 세슘(15.9mg, 0.0490mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.200mL) 용액을 60℃에서 4시간 교반했다. 아이소부틸렌 옥사이드 (0.00328mL, 0.0370mmol)를 추가하고 60℃에서 2시간 교반했다. 추가로 아이소부틸렌 옥사이드(0.00328mL, 0.0370mmol)를 추가하고 60℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0460mL, 0.230mmol)을 가하고, 50℃에서 30분 교반했다. 반응 혼합물에 폼산을 가한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세 토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(81%, 12.1mg)을 얻었다.

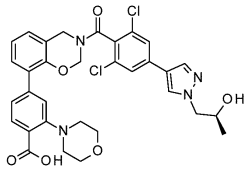
[4167] LCMS: m/z 651[M+H]⁺

[4168] HPLC 유지 시간: 0.96분, 0.99분 (분석 조건 A)

[4169] 화합물 15-2

[4170] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-[(2S)-2-하이드록시프로필]피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4171] [화학식 428]



[4172]

[4173] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1H-피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일 벤조에이트와 (S)-프로필렌 옥사이드를 이용하여, 화합물 15-1의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

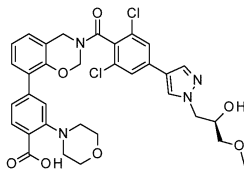
[4174] LCMS: m/z 637[M+H]⁺

[4175] HPLC 유지 시간: 0.92분, 0.96분 (분석 조건 A)

[4176] 화합물 15-4

[4177] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-[(2R)-2-하이드록시-3-메톡시프로필]피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4178] [화학식 429]



[4179]

[4180] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1H-피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일 벤조에이트와 (R)-글라이시딜 메틸 에터를 이용하여, 화합물 15-1의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4181] LCMS: m/z 667[M+H]⁺

[4182] HPLC 유지 시간: 0.91분, 0.96분 (분석 조건 A)

[4183] 화합물 15-3

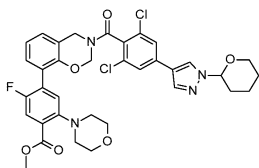
[4184] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-[(2R)-2-하이드록시-3-메톡시프로필]피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[4185] 제1 공정

[4186] 화합물 PT2

[4187] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[4188] [화학식 430]



[4189]

[4190] 화합물 B와 1-(옥산-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸을 이용하여, 화합물 13-3의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4191] LCMS: m/z 695[M+H]⁺

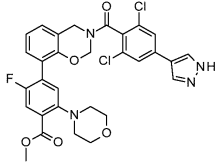
[4192] HPLC 유지 시간: 0.94분 (분석 조건 D)

[4193] 제2 공정

[4194] 화합물 PN2

[4195] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1H-피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[4196] [화학식 431]



[4197]

[4198] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 15-1의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4199] LCMS: m/z 611[M+H]⁺

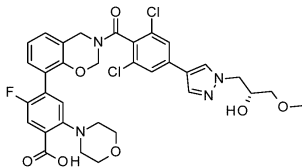
[4200] HPLC 유지 시간: 0.78분, 0.81분 (분석 조건 G)

[4201] 제3 공정

[4202] 화합물 15-3

[4203] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-[(2R)-2-하이드록시-3-메톡시프로필]피라졸-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[4204] [화학식 432]



[4205]

[4206] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1H-피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트와 (R)-글라이시딜 메틸 에터를 이용하여, 화합물 15-1의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4207] LCMS: m/z 685[M+H]⁺

[4208] HPLC 유지 시간: 0.94분, 0.98분 (분석 조건 A)

[4209] 화합물 16-1

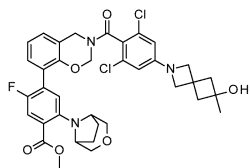
[4210] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4211] 제1 공정

[4212] 화합물 AME1

[4213] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[4214] [화합식 433]



[4215]

[4216] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-옥소-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(59.2mg, 0.0870mmol)의 테트라하이드로퓨란(1.70mL) 용액을 -78℃로 냉각하고, 3M 메틸마그네슘 클로라이드 테트라하이드로퓨란 용액(0.0350mL, 0.104mmol)을 천천히 가했다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 교반한 후, 3M 메틸마그네슘 클로라이드 테트라하이드로퓨란 용액(0.0350mL, 0.104mmol)을 추가로 천천히 가했다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 교반한 후, 포화 염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(NH₂ 실리카 겔, 아세트산 에틸/다이클로로메테인)로 정제하여, 표제 화합물(87%, 52.9mg)을 얻었다.

[4217] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

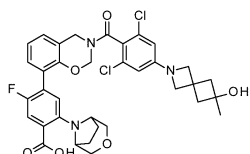
[4218] HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 D)

[4219] 제2 공정

[4220] 화합물 16-1

[4221] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4222] [화합식 434]



[4223]

[4224] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(52.9mg, 0.0760mmol)와 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0950mL, 0.759mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.760mL) 용액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가한 후, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(82%, 42.6mg)을 얻었다.

[4225] LCMS: m/z 682[M+H]⁺

[4226] HPLC 유지 시간: 1.45분 (분석 조건 B)

[4227] 화합물 16-2

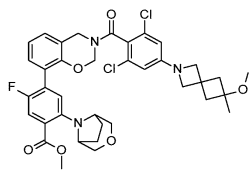
[4228] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4229] 제1 공정

[4230] 화합물 AME2

[4231] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[4232] [화학식 435]



[4233]

[4234] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-하이드록시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산(20.0mg, 0.0290mmol)과 수소화 나트륨(4.22mg, 0.0880mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.293mL) 용액을 0℃에서 10분 교반했다. 반응 혼합물에 아이오도메테인(0.0110mL, 0.176mmol)을 0℃에서 가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 6시간 교반한 후, 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(67%, 14.0mg)을 얻었다.

[4235] LCMS: m/z 710[M+H]⁺

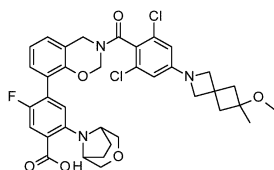
[4236] HPLC 유지 시간: 1.05분 (분석 조건 D)

[4237] 제2 공정

[4238] 화합물 16-2

[4239] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4240] [화학식 436]



[4241]

[4242] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메톡시-6-메틸-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 16-1의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4243] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

[4244] HPLC 유지 시간: 1.74분, 1.78분 (분석 조건 B)

[4245] 화합물 16-3

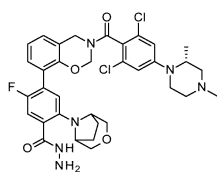
[4246] 5-[4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-3H-1,3,4-옥사다이아졸-2-온

[4247] 제1 공정

[4248] 화합물 BI1

[4249] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조하이드라자이드

[4250] [화학식 437]



[4251]

[4252] 메틸
4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(40.0mg, 0.0590mmol)와 하이드라진 일수화물(0.600mL, 12.4mmol)의 2-프로판올(0.300mL) 용액을 마이크로웨이브하에서 140℃에서 30분 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 농축하여 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[4253] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

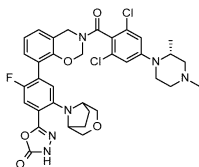
[4254] HPLC 유지 시간: 0.51분, 0.56분 (분석 조건 K)

[4255] 제2 공정

[4256] 화합물 16-3

[4257] 5-[4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-3H-1,3,4-옥사다이아졸-2-온

[4258] [화학식 438]



[4259]

[4260] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조하이드라자이드(54.4mg, 0.0800mmol)와 트라이에틸아민(0.0222mL, 0.159mmol)의 다이클로로메테인(0.796mL) 용액에 트라이포스젠(23.6mg, 0.0800mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 실온 1시간 교반한 후, 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(40%, 22.4mg)을 얻었다.

[4261] LCMS: m/z 709[M+H]⁺

[4262] HPLC 유지 시간: 1.10분, 1.17분 (분석 조건 B)

[4263] 화합물 16-4

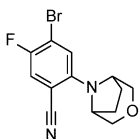
[4264] [2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]페닐]-[8-[2-플루오로-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일]메탄온

[4265] 제1 공정

[4266] 화합물 DP2

[4267] 4-브로모-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조나이트릴

[4268] [화학식 439]



[4269]

[4270] 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조나이트릴(250mg, 1.15mmol), 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥테인(260mg, 2.29mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.401mL, 2.29mmol)의 다이메틸설폭사이드(3.80mL) 용액을 80℃에서 38시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(42%, 151mg)을 얻었다.

[4271] LCMS: m/z 311[M+H]⁺

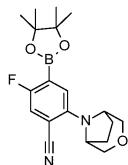
[4272] HPLC 유지 시간: 0.83분 (분석 조건 D)

[4273] 제2 공정

[4274] 화합물 DP3

[4275] 5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조나이트릴

[4276] [화학식 440]



[4277]

[4278] 4-브로모-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조나이트릴을 이용하여, 화합물 14-1의 제1 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물의 조생성물을 합성했다.

[4279] LCMS: m/z 359[M+H]⁺

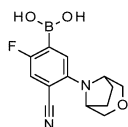
[4280] HPLC 유지 시간: 0.92분 (분석 조건 D)

[4281] 제3 공정

[4282] 화합물 DP4

[4283] [4-사이아노-2-플루오로-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]보론산

[4284] [화학식 441]



[4285]

[4286] 5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조나이트릴의 조생성물, 과아이오딘산 나트륨(428mg, 2.00mmol) 및 아세트산 암모늄(193mg, 2.50mmol)의 아세톤(2.50mL)과 물(2.50mL)의 용액을 실온에서 3.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(79%, 110mg)을 얻었다.

[4287] LCMS: m/z 277[M+H]⁺

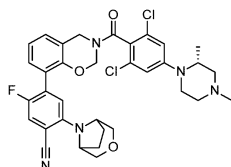
[4288] HPLC 유지 시간: 0.51분 (분석 조건 D)

[4289] 제4 공정

[4290] 화합물 BI2

[4291] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조나이트릴

[4292] [화학식 442]



[4293]

[4294] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]페닐]메탄올을 이용하여, 화합물 13-2의 제3 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4295] LCMS: m/z 650[M+H]⁺

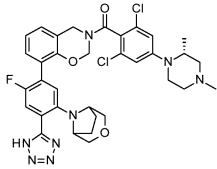
[4296] HPLC 유지 시간: 0.64분 (분석 조건 D)

[4297] 제5 공정

[4298] 화합물 16-4

[4299] [2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]페닐]-[8-[2-플루오로-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일]메탄온

[4300] [화학식 443]



[4301]

[4302] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조나이트릴(40.0mg, 0.061mmol)와 아자이도트라이뷰틸주석(0.0840mL, 0.307mmol)의 클로로벤젠(0.308mL) 용액을 130℃에서 14시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(71%, 30.1mg)을 얻었다.

[4303] LCMS: m/z 693[M+H]⁺

[4304] HPLC 유지 시간: 1.06분, 1.11분 (분석 조건 B)

[4305] 화합물 16-5

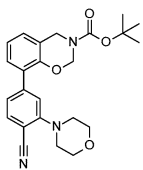
[4306] [2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]-[8-[3-모폴린-4-일-4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일]메탄온

[4307] 제1 공정

[4308] 화합물 BI4

[4309] tert-뷰틸 8-(4-사이아노-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[4310] [화학식 444]



[4311]

[4312] tert-뷰틸 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트와 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조나이트릴을 이용하여, 화합물 13-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4313] LCMS: m/z 422[M+H]⁺

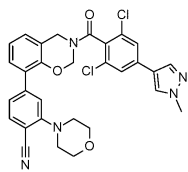
[4314] HPLC 유지 시간: 1.36분 (분석 조건 G)

[4315] 제2 공정

[4316] 화합물 BI6

[4317] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조나이트릴

[4318] [화학식 445]



[4319]

[4320] tert-부틸 8-(4-사이아노-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 13-2의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4321] LCMS: m/z 574[M+H]⁺

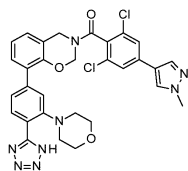
[4322] HPLC 유지 시간: 1.24분 (분석 조건 G)

[4323] 제3 공정

[4324] 화합물 16-5

[4325] 1,3-벤즈옥사진-3-일]메탄온
[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]-[8-[3-모폴린-4-일-4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-2,4-다이하이드로-

[4326] [화학식 446]



[4327]

[4328] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조나이트릴을 이용하여, 화합물 16-4의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

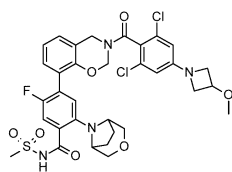
[4329] LCMS: m/z 617[M+H]⁺

[4330] HPLC 유지 시간: 1.04분, 1.06분 (분석 조건 A)

[4331] 화합물 16-6

[4332] N-메틸설펜일-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤즈아마이드
4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-

[4333] [화학식 447]



[4334]

[4335] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산(35.0mg, 0.0540mmol)과 카보닐다이이미다졸(26.5mg, 0.163mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.272mL) 용액을 실온에서 2시간 교반한 후, 반응 혼합물에 메테인설펜아마이드(31.1mg, 0.327mmol)와 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]-7-운데센(0.0246mL, 0.163mmol)을 가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(71%, 32.1mg)을 얻었다.

[4336] LCMS: m/z 719[M+H]⁺

[4337] HPLC 유지 시간: 1.61분, 1.63분 (분석 조건 B)

[4338] 화합물 16-7

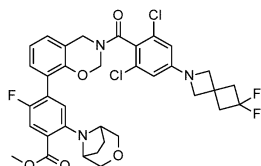
[4339] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,6-다이플루오로-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4340] 제1 공정

[4341] 화합물 AF1

[4342] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,6-다이플루오로-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[4343] [화학식 448]



[4344]

[4345] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-옥소-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(40.0mg, 0.0590mmol)의 다이클로로메테인(1.70mL) 용액에 테옥소플루오르(0.0433mL, 0.235mmol)를 0℃에서 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 종야 교반한 후, 농축하고, 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(69%, 28.5mg)을 얻었다.

[4346] LCMS: m/z 702[M+H]⁺

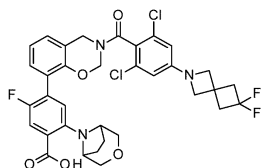
[4347] HPLC 유지 시간: 1.04분 (분석 조건 D)

[4348] 제2 공정

[4349] 화합물 16-7

[4350] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,6-다이플루오로-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4351] [화학식 449]



[4352]

[4353] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6,6-다이플루오로-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(28.5mg, 0.0410mmol)와 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0254mL, 0.203mmol)의 1,4-다이옥세인(0.304mL)와 메탄올(0.101mL)의 용액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(61%, 17.0mg)을 얻었다.

[4354] LCMS: m/z 688[M+H]⁺

[4355] HPLC 유지 시간: 1.73분, 1.75분 (분석 조건 B)

[4356] 화합물 16-8

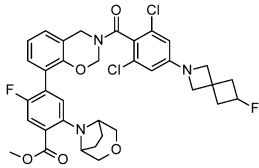
[4357] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-플루오로-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4358] 제1 공정

[4359] 화합물 AF2

[4360] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-플루오로-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[4361] [화학식 450]



[4362]

[4363] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-하이드록시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(50.0mg, 0.0730mmol)의 다이클로로메테인(1.47mL) 용액에 테옥소플루오르(0.0270mL, 0.147mmol)를 0℃에서 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 종야 교반한 후, 농축하고, 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(25%, 12.3mg)을 얻었다.

[4364] LCMS: m/z 684[M+H]⁺

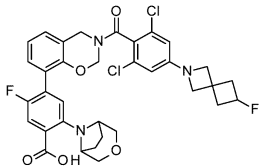
[4365] HPLC 유지 시간: 1.04분 (분석 조건 G)

[4366] 제2 공정

[4367] 화합물 16-8

[4368] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-플루오로-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4369] [화학식 451]



[4370]

[4371] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-플루오로-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 16-7의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4372] LCMS: m/z 670[M+H]⁺

[4373] HPLC 유지 시간: 1.72분, 1.74분 (분석 조건 B)

[4374] 화합물 16-9

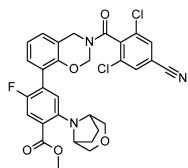
[4375] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸테트라졸-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4376] 제1 공정

[4377] 화합물 CN1

[4378] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-사이아노벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[4379] [화학식 452]



[4380]

[4381] 화합물 A(50.0mg, 0.0770mmol), 사이안화 아연(27.1mg, 0.231mmol) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드 다이클로로메테인 부가물(12.6mg, 0.0150mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.769mL) 용액을 100℃에서 중야 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(72%, 33.0mg)을 얻었다.

[4382] LCMS: m/z 596[M+H]⁺

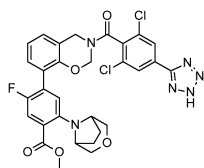
[4383] HPLC 유지 시간: 0.92분, 0.94분 (분석 조건 D)

[4384] 제2 공정

[4385] 화합물 CN2

[4386] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2H-테트라졸-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[4387] [화학식 453]



[4388]

[4389] 메틸 4-[3-(2,6-다이클로로-4-사이아노벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(33.0mg, 0.0550mmol), 아지화 나트륨(5.40mg, 0.0830mmol) 및 아이오딘화 구리(I)(1.05mg, 0.00553mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.769mL) 용액을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액과 메탄올을 가하고, 여과하고, HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(23%, 8.00mg)을 얻었다.

[4390] LCMS: m/z 639[M+H]⁺

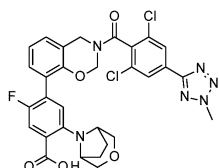
[4391] HPLC 유지 시간: 0.83분, 0.86분 (분석 조건 D)

[4392] 제3 공정

[4393] 화합물 16-9

[4394] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2-메틸테트라졸-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4395] [화학식 454]



[4396]

[4397] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2H-테트라졸-5-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(8.00mg, 0.0130mmol), 아이오도메테인(0.00117mL, 0.0190mmol) 및 탄산 세슘(6.11mg, 0.0190mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.125mL) 용액을 실온에서 2시간 교

반했다. 반응 혼합물에 8M 수산화 나트륨 수용액(0.00782mL, 0.0630mmol)와 메탄올을 가하고, 60℃에서 30분 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(60%, 4.80mg)을 얻었다.

[4398] LCMS: m/z 639[M+H]⁺

[4399] HPLC 유지 시간: 1.47분, 1.48분 (분석 조건 B)

[4400] 화합물 16-10

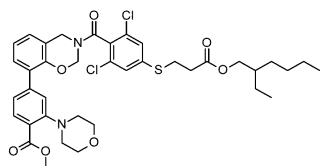
[4401] 4-[3-(2,6-다이클로로-4-프로판-2-일설판일벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4402] 제1 공정

[4403] 화합물 SE1

[4404] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(2-에틸헥사옥시)-3-옥소프로필]설판일벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[4405] [화학식 455]



[4406]

[4407] 화합물 E(30.0mg, 0.0490mmol), 3-머캅토프로피온산 2-에틸헥실(0.0230mL, 0.0990mmol), XantPhos Pd G3(4.69mg, 0.00495mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0250mL, 0.148mmol)의 톨루엔(1.00mL) 용액을 90℃에서 중야 교반했다. 반응 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥세인)로 정제하여, 표제 화합물(94%, 34.7mg)을 얻었다.

[4408] LCMS: m/z 743[M+H]⁺

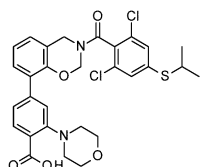
[4409] HPLC 유지 시간: 1.66분 (분석 조건 G)

[4410] 제2 공정

[4411] 화합물 16-10

[4412] 4-[3-(2,6-다이클로로-4-프로판-2-일설판일벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[4413] [화학식 456]



[4414]

[4415] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(2-에틸헥사옥시)-3-옥소프로필]설판일벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트(10.0mg, 0.0130mmol)와 2-브로모프로페인(0.00379mL, 0.040mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.500mL) 용액을 -78℃로 냉각한 후, 1.7M 칼륨 2-메틸뷰탄-2-올레이트 테트라하이드로퓨란 용액(0.0400mL, 0.0670mmol)을 가하고, -78℃에서 30분 교반했다. 반응 혼합물에 2-브로모프로페인(0.00379mL, 0.040mmol)을 추가하고 실온에서 중야 교반했다. 반응 혼합물에 테트라하이드로퓨란(0.500mL), 메탄올(0.500mL) 및 5M 수산화 칼륨 수용액(0.106mL, 0.532mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(46%, 3.60mg)을 얻었다.

[4416] LCMS: m/z 587[M+H]⁺

[4417] HPLC 유지 시간: 1.23분, 1.26분 (분석 조건 A)

[4418] 화합물 16-11

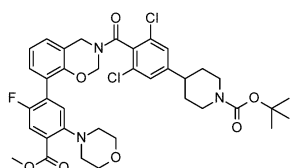
[4419] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[4420] 제1 공정

[4421] 화합물 NA1

[4422] tert-부틸 4-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]피페리딘-1-카복실레이트

[4423] [화학식 457]



[4424]

[4425] 아연(289mg, 4.42mmol)의 N,N-다이메틸아세트아마이드(0.589mL) 현탁 용액에 클로로트라이메틸실레인(0.0492mL, 0.389mmol)과 1,2-다이브로모에테인(0.0336mL, 0.389mmol)을 실온에서 천천히 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 교반한 후, tert-부틸 4-아이오도피페리딘-1-카복실레이트(1.10g, 3.54mmol)의 N,N-다이메틸아세트아마이드(1.77mL) 용액을 가하고, 실온에서 1시간 교반하여 아이오도-[1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]피페리딘-4-일]아연의 조생성물의 N,N-다이메틸아세트아마이드 용액을 얻었다. 화합물 B(192mg, 0.308mmol), 아이오딘화 구리(I)(29.3mg, 0.154mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드 다이클로로메테인 부가물(25.1mg, 0.0310mmol)의 N,N-다이메틸아세트아마이드(3.08mL) 용액에 아이오도-[1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]피페리딘-4-일]아연의 N,N-다이메틸아세트아마이드 용액(0.615mL)을 가하고, 90℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(72%, 203mg)을 얻었다.

[4426] LCMS: m/z 728[M+H]⁺

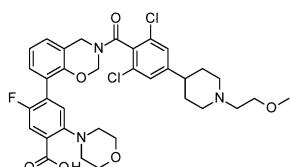
[4427] HPLC 유지 시간: 1.45분 (분석 조건 G)

[4428] 제2 공정

[4429] 화합물 16-11

[4430] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[4431] [화학식 458]



[4432]

[4433] tert-부틸 4-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(30.0mg, 0.041mmol)에 4M 염산 1,4-다이옥세인 용액(0.103mL, 0.412mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 후, 농축하여 얻어진 잔사를 N,N-다이메틸폼아마이드(0.412mL)로 희석하고, 2-브로모에틸 메틸 에터(0.103mL, 0.412mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(31.9mg, 0.247mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 교반한 후, 1,4-다이옥세인(0.205mL), 다이메틸설폭사이드(0.205mL), 수산화 나트륨 수용액을 가했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가한 후, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(22%, 6.00mg)을 얻었다.

[4434] LCMS: m/z 672[M+H]⁺

[4435] HPLC 유지 시간: 0.79분, 0.83분 (분석 조건 A)

[4436] 화합물 16-12

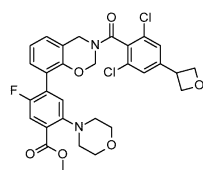
[4437] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(옥세탄-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[4438] 제1 공정

[4439] 화합물 OX1

[4440] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(옥세탄-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[4441] [화학식 459]



[4442]

[4443] 화합물 B(200mg, 0.320mmol), 3-브로모옥세테인(0.0489mL, 0.641mmol), 아이오딘화 니켈(20.2mg, 0.0640mmol), 4,4'-다이-tert-부틸-2,2'-바이피리딘(17.2mg, 0.0640mmol), 4-에틸피리딘(0.0364mL, 0.320mmol), 염화 마그네슘(30.5mg, 0.320mmol) 및 망가니즈(35.2mg, 0.641mmol)의 N,N-다이메틸아세트아마이드(2.00mL) 용액을 65℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각 후, 폼산 수용액과 다이메틸설폭사이드를 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(8%, 15.0mg)을 얻었다.

[4444] LCMS: m/z 601[M+H]⁺

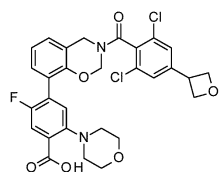
[4445] HPLC 유지 시간: 0.86분 (분석 조건 D)

[4446] 제2 공정

[4447] 화합물 16-12

[4448] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(옥세탄-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[4449] [화학식 460]



[4450]

[4451] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(옥세탄-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트를 이용하여, 화합물 16-1의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4452] LCMS: m/z 587[M+H]⁺

[4453] HPLC 유지 시간: 1.34분, 1.36분 (분석 조건 B)

[4454] 화합물 16-13

[4455] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[메틸-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노]벤조산

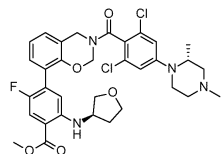
[4456] 제1 공정

[4457] 화합물 LN5

[4458] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노]벤조에이트

[4459] [화학식 461]



[4460]

[4461] 화합물 Y(200mg, 0.320mmol), (R)-테트라하이드로퓨란-3-아민(0.00970mL, 0.111mmol), 탄산 칼륨(30.7mg, 0.222mmol) 및 Xantphos Pd G4(17.2mg, 0.0640mmol)의 1,4-다이옥세인(0.555mL) 용액을 110℃에서 3시간 교반했다. 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.05% 트라이플루오로아세트산)로 정제하여, 표제 화합물(91%, 39.0mg)을 얻었다.

[4462] LCMS: m/z 657[M+H]⁺

[4463] HPLC 유지 시간: 0.67분 (분석 조건 D)

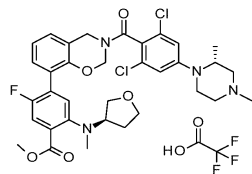
[4464] 제2 공정

[4465] 화합물 LN6

[4466] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-메틸-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노]벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[4467] [화학식 462]



[4468]

[4469] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노]벤조에이트(12.0mg, 0.0180mmol)의 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온(0.0910mL)과 테트라하이드로퓨란(0.0910mL)의 용액을 0℃로 냉각한 후, 20% 리튬 다이아이소프로필아마이드 테트라하이드로퓨란/에틸벤젠/헵테인 용액(0.0183mL, 0.027mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분간 교반한 후, 1M 칼륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드 톨루엔 용액(0.0274mL, 0.0270mmol)과 아이오도메테인(0.00227mL, 0.036mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분간 교반한 후, 추가로 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.05% 트라이플루오로아세트산)로 정제하여, 표제 화합물(66%, 9.40mg)을 얻었다.

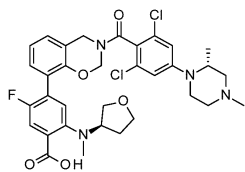
[4470] LCMS: m/z 671[M+H]⁺

[4471] HPLC 유지 시간: 0.66분 (분석 조건 D)

[4472] 화합물 16-13

[4473] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-메틸-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노]벤조산

[4474] [화학식 463]



[4475]

[4476] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[메틸-(3R)-옥솔란-3-일]아미노]벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염을 이용하여, 화합물 16-1의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4477] LCMS: m/z 657[M+H]⁺

[4478] HPLC 유지 시간: 0.94분, 1.00분 (분석 조건 B)

[4479] 화합물 16-14

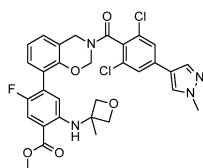
[4480] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[메틸-(3-메틸옥세탄-3-일)아미노]벤조산

[4481] 제1 공정

[4482] 화합물 LN7

[4483] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[3-메틸옥세탄-3-일]아미노]벤조에이트

[4484] [화학식 464]



[4485]

[4486] 화합물 Y와 3-메틸옥세탄-3-아민을 이용하여, 화합물 16-13의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4487] LCMS: m/z 625[M+H]⁺

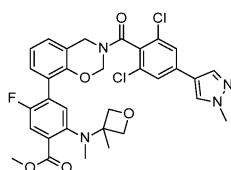
[4488] HPLC 유지 시간: 0.93분 (분석 조건 B)

[4489] 제2 공정

[4490] 화합물 LN8

[4491] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[메틸-(3-메틸옥세탄-3-일)아미노]벤조에이트

[4492] [화학식 465]



[4493]

[4494] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[3-메틸옥세탄-3-일]아미노]벤조에이트(31.4mg, 0.050mmol)의 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온(0.0910mL) 용액에 수소화 나트륨(21.9mg, 0.502mmol)을 가하고, 실온에서 15분교반 한 후, 아이오도메테인(0.0469mL,

0.753mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물에 수소화 나트륨(21.9mg, 0.502mmol)과 아이오도메테인(0.0469mL, 0.753mmol)을 추가한 후, 60℃에서 1시간 교반하여 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[4495] LCMS: m/z 639[M+H]⁺

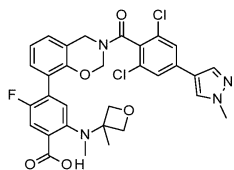
[4496] HPLC 유지 시간: 0.90분, 0.93분 (분석 조건 D)

[4497] 제3 공정

[4498] 화합물 16-14

[4499] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[메틸-(3-메틸옥세탄-3-일)아미노]벤조산

[4500] [화학식 466]



[4501]

[4502] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-[메틸-(3-메틸옥세탄-3-일)아미노]벤조에이트의 조생성물을 이용하여, 화합물 16-13의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4503] LCMS: m/z 625[M+H]⁺

[4504] HPLC 유지 시간: 1.38분, 1.40분 (분석 조건 B)

[4505] 화합물 16-15

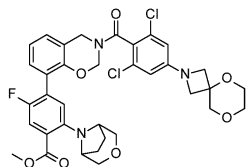
[4506] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,8-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4507] 제1 공정

[4508] 화합물 INT5

[4509] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,8-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[4510] [화학식 467]



[4511]

[4512] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-하이드록시-3-(하이드록시 메틸)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(23.0mg, 0.0340mmol)의 1,2-다이클로로에테인(0.271mL, 3.420mmol) 용액에, 수산화 나트륨 수용액(0.342mL, 1.710mmol)과 테트라뷰틸암모늄 브로마이드(3.31mg, 0.0103mmol)를 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간, 60℃에서 24시간, 70℃에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액과 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이스 세퍼레이터에 통과시키고, 유기층을 농축하여, 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[4513] LCMS: m/z 698[M+H]⁺

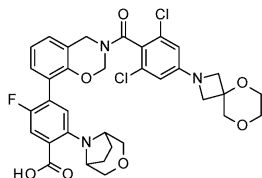
[4514] HPLC 유지 시간: 0.93분 (분석 조건 D)

[4515] 제2 공정

[4516] 화합물 16-15

[4517] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,8-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4518] [화학식 468]



[4519]

[4520] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(5,8-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트의 조생성물을 이용하여, 화합물 16-13의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 합성했다.

[4521] LCMS: m/z 684[M+H]⁺

[4522] HPLC 유지 시간: 1.49분 (분석 조건 B)

[4523] 화합물 16-16

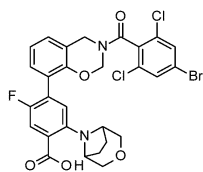
[4524] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-사이아노-3-플루오로아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4525] 제1 공정

[4526] 화합물 INT4

[4527] 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4528] [화학식 469]



[4529]

[4530] 화합물 A(80.0mg, 0.123mmol) 및 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0770mL, 0.615mmol)의 1,4-다이옥세인(0.308mL)과 메탄올(0.923mL)의 용액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축한 후, 아세트나이트릴과 물로 희석하고, 1M 염산을 가하고, 여과하여 표제 화합물(67%, 52.2mg)을 얻었다.

[4531] LCMS: m/z 635[M+H]⁺

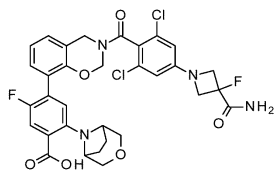
[4532] HPLC 유지 시간: 0.85분, 0.87분 (분석 조건 D)

[4533] 제2 공정

[4534] 화합물 AMD1

[4535] 4-[3-[4-(3-카바모일-3-플루오로아제티딘-1-일)-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4536] [화학식 470]



[4537]

[4538] tert-부틸 3-사이아노-3-플루오로아제티딘-1-카복실레이트(32.0mg, 0.160mmol)의 다이클로로메테인(0.800mL) 용액에 트라이플루오로아세트산(0.247mL, 3.20mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 후, 농축했다. 얻어진 잔사의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.629mL) 용액에 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산(40.0mg, 0.0630mmol), rac-BINAP Pd G4(6.33mg, 0.00629mmol) 및 탄산 세슘(102mg, 0.314mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 교반한 후, 폼산 수용액을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(59%, 24.8mg)을 얻었다.

[4539] LCMS: m/z 673[M+H]⁺

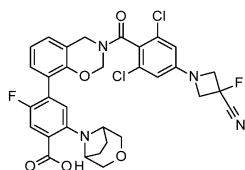
[4540] HPLC 유지 시간: 0.67분, 0.69분 (분석 조건 D)

[4541] 제3 공정

[4542] 화합물 16-16

[4543] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-사이아노-3-플루오로아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4544] [화학식 471]



[4545]

[4546] 4-[3-[4-(3-카바모일-3-플루오로아제티딘-1-일)-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산(20.0mg, 0.0300mmol)과 버지스 시약(35.4mg, 0.148mmol)의 다이클로로메테인(0.297mL) 용액을 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축 후, 폼산 수용액과 1,4-다이옥세인을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(28%, 5.40mg)을 얻었다.

[4547] LCMS: m/z 655[M+H]⁺

[4548] HPLC 유지 시간: 1.51분 (분석 조건 B)

[4549] 화합물 16-17

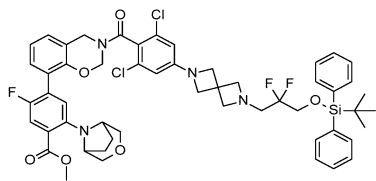
[4550] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2-다이플루오로-3-메톡시프로필)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4551] 제1 공정

[4552] 화합물 FM1

[4553] 메틸 4-[3-[4-[6-[3-[tert-부틸(다이페닐)실릴]옥시-2,2-다이플루오로프로필]-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[4554] [화학식 472]



[4555]

[4556] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(42.5mg, 0.064mmol), [3-[tert-부틸(다이페닐)실릴]옥시-2,2-다이플루오로프로필]트라이플루오로메테인설포네이트(61.4mg, 0.127mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0780mL, 0.446mmol)의 아세트나이트릴(1.27mL) 용액을 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가한 후, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(60%, 38.4mg)을 얻었다.

[4557] LCMS: m/z 999[M+H]⁺

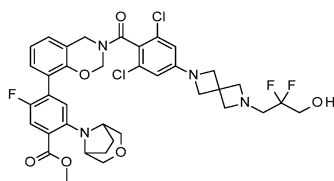
[4558] HPLC 유지 시간: 1.12분 (분석 조건 D)

[4559] 제2 공정

[4560] 화합물 FM2

[4561] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2-다이플루오로-3-하이드록시프로필)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[4562] [화학식 473]



[4563]

[4564] 메틸 4-[3-[4-[6-[3-[tert-부틸(다이페닐)실릴]옥시-2,2-다이플루오로프로필]-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(38.4mg, 0.038mmol)와 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 테트라하이드로퓨란 용액(0.058mL, 0.058mmol)의 테트라하이드로퓨란(1.20mL) 용액을 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 폼산 수용액을 가한 후, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(77%, 22.5mg)을 얻었다.

[4565] LCMS: m/z 761[M+H]⁺

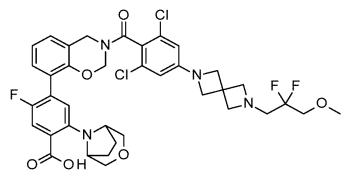
[4566] HPLC 유지 시간: 0.70분 (분석 조건 D)

[4567] 제3 공정

[4568] 화합물 16-17

[4569] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2-다이플루오로-3-메톡시프로필)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[4570] [화합식 474]



[4571]

[4572] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[6-(2,2-다이플루오로-3-하이드록시프로필)-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(22.5mg, 0.0300mmol)와 수소화 나트륨(1.93mg, 0.0440mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.298mL) 용액에 아이오도메테인(0.00368mg, 0.0590mmol)을 가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0591mL, 0.295mmol)을 가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 폼산 수용액을 가한 후, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(60%, 13.5mg)을 얻었다.

[4573] LCMS: m/z 761[M+H]⁺

[4574] HPLC 유지 시간: 1.24분, 1.26분 (분석 조건 B)

[4575] 화합물 17-1

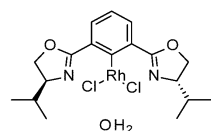
[4576] (2S,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-메틸펜탄산

[4577] 제1 공정

[4578] 화합물 Rh1

[4579] [2,6-비스[(4S)-4-프로판-2-일-4,5-다이하이드로-1,3-옥사졸-2-일]페닐]-다이클로로로듐 수화물

[4580] [화합식 475]



[4581]

[4582] (4S)-4-프로판-2-일-2-[3-[(4S)-4-프로판-2-일-4,5-다이하이드로-1,3-옥사졸-2-일]페닐]-4,5-다이하이드로-1,3-옥사졸(6.67g, 22.2mmol)의 메탄올(42.3mL) 및 물(2.12mL) 용액에 염화 로듐(III) 수화물(5.55g, 24.2mmol)을 가하고, 60℃에서 4.5시간 교반했다. 용매를 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(50%, 5.46g)을 얻었다.

[4583] HPLC 유지 시간: 1.03분 (분석 조건 G)

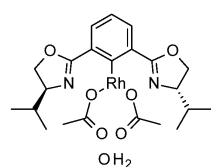
[4584] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.55(2H, d, J=7.6Hz), 7.25(1H, dd, J=12.7, 5.1Hz), 4.73-4.67(4H, m), 4.27-4.22(2H, m), 2.40-2.37(2H, m), 0.94(6H, d, J=7.1Hz), 0.90(6H, d, J=6.6Hz).

[4585] 제2 공정

[4586] 화합물 Rh2

[4587] 다이아세틸옥시-[2,6-비스[(4S)-4-프로판-2-일-4,5-다이하이드로-1,3-옥사졸-2-일]페닐]로듐 수화물

[4588] [화합식 476]



[4589]

[4590] [2,6-비스[(4S)-4-프로판-2-일-4,5-다이하이드로-1,3-옥사졸-2-일]페닐]-다이클로로로듐 수화물(5.46g,

11.1mmol)의 다이클로로메테인(111ml) 용액에 아세트산 은(I)(7.42g, 44.5mmol)을 가하고, 실온에서 2일간 교반했다. 반응액을 여과하고, 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(81%, 4.83g)을 얻었다.

[4591] LCMS: m/z 521[M+H]⁺

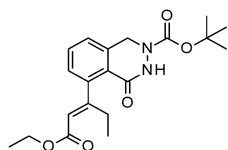
[4592] HPLC 유지 시간: 0.99분 (분석 조건 G)

[4593] 제3 공정

[4594] 화합물 ALN1

[4595] tert-부틸 5-[(E)-1-에톡시-1-옥소펜트-2-엔-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트

[4596] [화학식 477]



[4597]

[4598] tert-부틸 5-브로모-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트(1.00g, 3.06mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 킴플렉스(125mg, 0.153mmol)의 혼합물에 0.6M 에틸 (Z)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)펜트-2-에노에이트의 1,4-다이옥세인 용액(7.64ml, 3.58mmol) 및 2M 탄산 나트륨 수용액(4.58ml, 9.17mmol)을 가하고, 95℃에서 3.5시간 가열했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 물 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 여과했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(79%, 907mg)을 얻었다.

[4599] LCMS: m/z 375[M+H]⁺

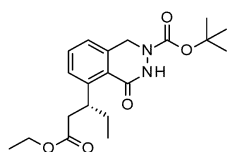
[4600] HPLC 유지 시간: 1.19분 (분석 조건 G)

[4601] 제4 공정

[4602] 화합물 ALN2

[4603] tert-부틸 5-[(3R)-1-에톡시-1-옥소펜탄-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트

[4604] [화학식 478]



[4605]

[4606] tert-부틸 5-[(E)-1-에톡시-1-옥소펜트-2-엔-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트(305mg, 0.815mmol)의 톨루엔(0.815ml) 용액에 다이아세틸옥시-[2,6-비스[(4S)-4-프로판-2-일-4,5-다이하이드로-1,3-옥사졸-2-일]페닐]로듐 수화물(88mg, 0.163mmol)을 가하고, 다이에톡시-메틸실레인(0.660ml, 4.08mmol)을 가하고, 실온에서 9시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 물 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 여과했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(79%, 242mg)을 얻었다.

[4607] LCMS: m/z 377[M+H]⁺

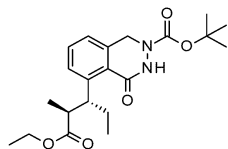
[4608] HPLC 유지 시간: 1.17분 (분석 조건 G)

[4609] 제5 공정

[4610] 화합물 ALN3

[4611] tert-부틸 5-[(2S,3R)-1-에톡시-2-메틸-1-옥소펜탄-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트

[4612] [화학식 479]

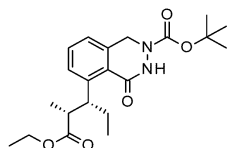


[4613]

[4614] 화합물 ALN6

[4615] tert-부틸 5-[(2R,3R)-1-에톡시-2-메틸-1-옥소펜탄-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트

[4616] [화학식 480]



[4617]

[4618] tert-부틸 5-[(3R)-1-에톡시-1-옥소펜탄-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트(616mg, 1.64mmol)의 테트라하이드로퓨란(8.18ml) 용액을 -78℃로 냉각하고, 1M 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드(3.60ml, 3.60mmol)를 가하고 1시간 교반했다. 아이오도메테인(0.112ml, 1.80mmol)을 가하고, 추가로 2시간 교반했다. 반응액을 추출하고, 유기층을 물 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 여과했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, tert-부틸 5-[(2S,3R)-1-에톡시-2-메틸-1-옥소펜탄-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트(35%, 222mg) 및 tert-부틸 5-[(2R,3R)-1-에톡시-2-메틸-1-옥소펜탄-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트(25%, 160mg)를 얻었다.

[4619] 화합물 ALN3

[4620] LCMS: m/z 391[M+H]⁺

[4621] HPLC 유지 시간: 1.22분 (분석 조건 G)

[4622] 화합물 ALN6

[4623] LCMS: m/z 391[M+H]⁺

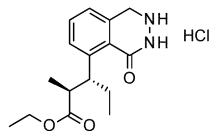
[4624] HPLC 유지 시간: 1.24분 (분석 조건 G)

[4625] 제6 공정

[4626] 화합물 ALN4

[4627] 에틸 (2S,3R)-2-메틸-3-(4-옥소-2,3-다이하이드로-1H-프탈라진-5-일)펜타노에이트 염산염

[4628] [화학식 481]



[4629]

[4630] tert-부틸 5-[(2S,3R)-1-에톡시-2-메틸-1-옥소펜탄-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트(160mg, 0.411mmol)에 4M 염산-1,4-다이옥세인(2.05ml, 8.22mmol) 용액을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응액을 농축하여, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[4631] LCMS: m/z 291[M+H]⁺

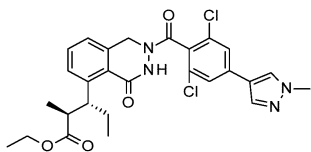
[4632] HPLC 유지 시간: 0.93분 (분석 조건 G)

[4633] 제7 공정

[4634] 화합물 ALN5

[4635] 에틸 (2S,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-메틸펜타노에이트

[4636] [화학식 482]



[4637]

[4638] 에틸 (2S,3R)-2-메틸-3-(4-옥소-2,3-다이하이드로-1H-프탈라진-5-일)펜타노에이트 염산염(134mg, 0.410mmol)의 다이클로로메테인(2.05ml) 용액을 0℃로 냉각하고 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.354ml, 2.05mmol)을 가하고, 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드(154mg, 0.533mmol)를 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드(23.7mg, 0.083mmol)를 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(85%, 190mg)을 얻었다.

[4639] LCMS: m/z 543[M+H]⁺

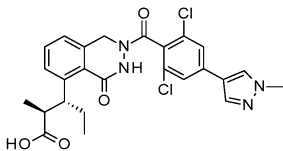
[4640] HPLC 유지 시간: 1.15, 1.18분 (분석 조건 G)

[4641] 제8 공정

[4642] 화합물 17-1

[4643] (2S,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-메틸펜탄산

[4644] [화학식 483]



[4645]

[4646] 에틸 (2S,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-메틸펜타노에이트(190mg, 0.349mmol)에 테트라하이드로퓨란(1.75ml) 및 메탄올(1.75ml)을 가하고, 5M 수산화 나트륨 수용액(0.698ml, 6.98mmol)을 가하고, 실온에서 종야 교반한 후, 추가로 5M 수산화 나트륨 수용액(0.698ml, 6.98mmol)을 가하고, 60℃에서 3.5시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(69%, 125mg)을 얻었다.

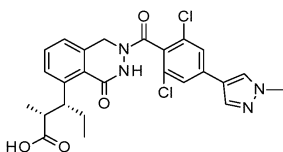
[4647] LCMS: m/z 515[M+H]⁺

[4648] HPLC 유지 시간: 0.95, 0.98분 (분석 조건 A)

[4649] 화합물 17-5

[4650] (2R,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]-2-메틸펜탄산

[4651] [화학식 484]



[4652]

[4653] 화합물 17-1, 제5 공정에서 얻어진 tert-부틸 5-[(2R,3R)-1-에톡시-2-메틸-1-옥소펜탄-3-일]-4-옥소-1,3-다이

하이드로프탈라진-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 17-1의 제6 공정 내지 제8 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

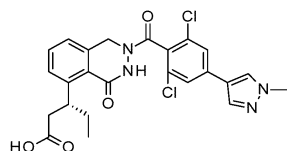
[4654] LCMS: m/z 515[M+H]⁺

[4655] HPLC 유지 시간: 0.97, 1.01분 (분석 조건 A)

[4656] 화합물 17-4

[4657] (3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]펜탄산

[4658] [화학식 485]



[4659]

[4660] 화합물 17-1, 제4 공정에서 얻어진 tert-부틸 5-[(3R)-1-에톡시-1-옥소펜탄-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 17-1의 제6 공정 내지 제8 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

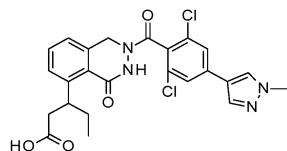
[4661] LCMS: m/z 501[M+H]⁺

[4662] HPLC 유지 시간: 0.92, 0.94분 (분석 조건 A)

[4663] 화합물 17-9

[4664] 3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-5-일]펜탄산

[4665] [화학식 486]



[4666]

[4667] tert-부틸 5-[(E)-1-에톡시-1-옥소펜트-2-엔-3-일]-4-옥소-1,3-다이하이드로프탈라진-2-카복실레이트(125mg, 0.334mmol)의 아세트산 에틸(5.00ml) 용액에 필만 촉매(141mg, 0.100mmol)를 가하고, 수소 분위기하, 24시간 실온에서 교반했다. 반응액을 여과하고, 여과액을 농축함으로써 얻어진 잔사를 이용하여, 화합물 17-1의 제6 공정 내지 제8 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[4668] LCMS: m/z 501[M+H]⁺

[4669] HPLC 유지 시간: 0.91, 0.94분 (분석 조건 A)

[4670] 화합물 17-2

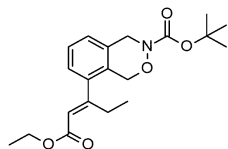
[4671] (2S,3R)-3-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-8-일]-2-메틸펜탄산

[4672] 제1 공정

[4673] 화합물 ALN14

[4674] tert-부틸 8-[(E)-1-에톡시-1-옥소펜트-2-엔-3-일]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[4675] [화학식 487]



[4676]

[4677] tert-부틸 8-브로모-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여 화합물 17-1의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[4678] LCMS: m/z 306[M-tBu+H]⁺

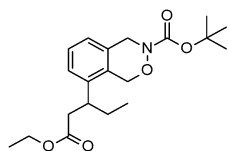
[4679] HPLC 유지 시간: 1.50분 (분석 조건 G)

[4680] 제2 공정

[4681] 화합물 ALN15

[4682] tert-부틸 8-(1-에톡시-1-옥소펜탄-3-일)-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[4683] [화학식 488]



[4684]

[4685] tert-부틸 8-[(E)-1-에톡시-1-옥소펜트-2-엔-3-일]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(147mg, 0.407mmol)의 아세트산 에틸(2.03ml) 용액에 펄만 촉매(29.4mg, 0.209mmol)를 가하고, 수소 분위기하, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액을 여과하고, 농축함으로써 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(94%, 139mg)을 얻었다.

[4686] LCMS: m/z 386[M+Na]⁺

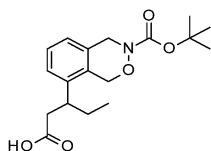
[4687] HPLC 유지 시간: 1.46분 (분석 조건 G)

[4688] 제3 공정

[4689] 화합물 ALN16

[4690] 3-[3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-8-일]펜탄산

[4691] [화학식 489]



[4692]

[4693] tert-부틸 8-(1-에톡시-1-옥소펜탄-3-일)-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(137mg, 0.377mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.942ml) 및 메탄올(0.942ml) 용액에 5M 수산화 나트륨 수용액(0.226ml, 1.13mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액에 염산 수용액을 가하고 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 포화 수산화 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축함으로써 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[4694] LCMS: m/z 358[M+Na]⁺

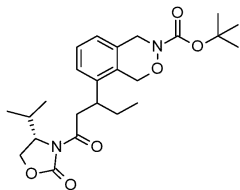
[4695] HPLC 유지 시간: 1.20분 (분석 조건 G)

[4696] 제4 공정

[4697] 화합물 ALN17

[4698] tert-부틸 8-[1-옥소-1-[(4S)-2-옥소-4-프로판-2-일-1,3-옥사졸리딘 3-일]펜탄-3-일]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[4699] [화학식 490]



[4700]

[4701] 3-[3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-8-일]펜탄산(126mg, 0.377mmol) 및 트라이에틸아민(0.157ml, 1.13mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.157ml) 용액을 0℃로 냉각하고, 피발로일 클로라이드(0.0511ml, 0.415mmol)를 가하고, 0℃에서 1시간 교반했다. 0℃에서 (S)-4-아이소프로필-2-옥사졸리딘온(53.6mg, 0.415mmol) 및 염화 리튬(20.7mg, 0.490mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물)로 정제하여, 표제 화합물(75%, 126mg)을 얻었다.

[4702] LCMS: m/z 469[M+Na]⁺

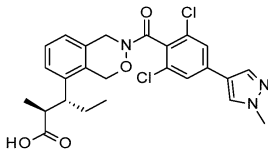
[4703] HPLC 유지 시간: 1.46, 1.49분 (분석 조건 G)

[4704] 제5 공정

[4705] 화합물 17-2

[4706] (2S,3R)-3-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-8-일]-2-메틸펜탄산

[4707] [화학식 491]



[4708]

[4709] tert-부틸 8-[1-옥소-1-[(4S)-2-옥소-4-프로판-2-일-1,3-옥사졸리딘 3-일]펜탄-3-일]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여 화합물 17-1의 제5 공정 내지 제8 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[4710] LCMS: m/z 502[M+Na]⁺

[4711] HPLC 유지 시간: 1.09분 (분석 조건 A)

[4712] 화합물 17-3

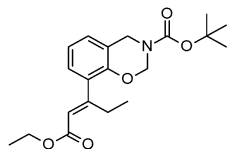
[4713] (2S,3R)-3-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-메틸펜탄산

[4714] 제1 공정

[4715] 화합물 ALN21

[4716] tert-부틸 8-[(E)-1-에톡시-1-옥소펜트-2-엔-3-일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[4717] [화학식 492]



[4718]

[4719] tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여 화합물 17-1의 제3 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[4720] LCMS: m/z 262[M+H-Boc]⁺

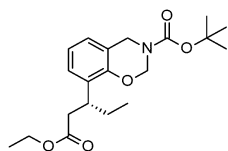
[4721] HPLC 유지 시간: 1.45분 (분석 조건 N)

[4722] 제2 공정

[4723] 화합물 ALN22

[4724] tert-부틸 8-[(3R)-1-에톡시-1-옥소펜탄-3-일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[4725] [화학식 493]



[4726]

[4727] tert-부틸 8-[(E)-1-에톡시-1-옥소펜트-2-엔-3-일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 17-1의 제4 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[4728] LCMS: m/z 264[M+H-Boc]⁺

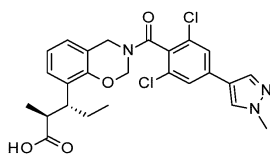
[4729] HPLC 유지 시간: 1.42분 (분석 조건 N)

[4730] 제3 공정

[4731] 화합물 17-3

[4732] (2S,3R)-3-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-메틸펜탄산

[4733] [화학식 494]



[4734]

[4735] tert-부틸 8-[(E)-1-에톡시-1-옥소펜트-2-엔-3-일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여 화합물 17-2의 제3 공정 내지 제5 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[4736] LCMS: m/z 524[M+Na]⁺

[4737] HPLC 유지 시간: 1.09, 1.10분 (분석 조건 A)

[4738] 화합물 17-8

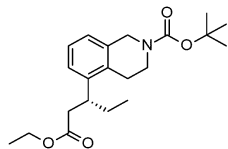
[4739] (2S,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-메틸펜탄산

[4740] 제1 공정

[4741] 화합물 ALN28

[4742] tert-부틸 5-[(3R)-1-에톡시-1-옥소펜탄-3-일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트

[4743] [화학식 495]



[4744]

[4745] tert-부틸 5-브로모-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 17-3의 제1 공정 내지 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[4746] LCMS: m/z 262[M+H-Boc]⁺

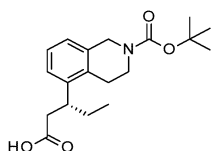
[4747] HPLC 유지 시간: 0.80분 (분석 조건 N)

[4748] 제2 공정

[4749] 화합물 ALN29

[4750] (3R)-3-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]펜탄산

[4751] [화학식 496]



[4752]

[4753] tert-부틸 5-[(3R)-1-에톡시-1-옥소펜탄-3-일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트를 이용하여 화합물 17-2의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[4754] LCMS: m/z 234[M+H-Boc]⁺

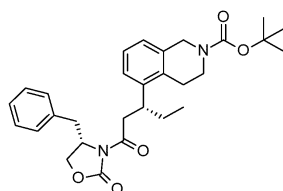
[4755] HPLC 유지 시간: 0.47분 (분석 조건 N)

[4756] 제3 공정

[4757] 화합물 ALN30

[4758] tert-부틸 5-[(3R)-1-[(4S)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-1-옥소펜탄-3-일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트

[4759] [화학식 497]



[4760]

[4761] (3R)-3-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]펜탄산을 이용하여, 화합물 17-2의 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다. 단, (S)-4-아이소프로필-2-옥사졸리딘온 대신에 (S)-4-벤질-2-옥사졸리딘온을 이용했다.

[4762] LCMS: m/z 393[M+H-Boc]⁺

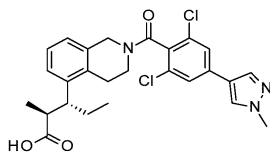
[4763] HPLC 유지 시간: 1.46분 (분석 조건 N)

[4764] 제4 공정

[4765] 화합물 17-8

[4766] (2S,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-메틸펜탄산

[4767] [화학식 498]



[4768]

[4769] tert-부틸 5-[(3R)-1-[(4S)-4-벤질-2-옥소-1,3-옥사졸리딘 3-일]-1-옥소펜탄-3-일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 17-1의 제5 공정 내지 제8 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[4770] LCMS: m/z 500[M+H]⁺

[4771] HPLC 유지 시간: 1.16분 (분석 조건 C)

[4772] 화합물 17-10

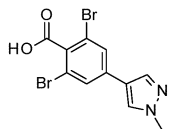
[4773] (2S,3R)-3-[2-[2,6-다이브로모-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-메틸펜탄산

[4774] 제1 공정

[4775] 화합물 ALN53

[4776] 2,6-다이브로모-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조산

[4777] [화학식 499]



[4778]

[4779] 2,4,6-트라이브로모벤조산(200mg, 0.557mmol) 및 (1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(348mg, 1.67mmol)의 NMP(1.39ml) 및 물(1.39ml) 용액에 아세트산 팔라듐(1.88mg, 0.00836mmol), (옥시다이-2,1-페닐렌)비스(다이페닐포스핀)(9.01mg, 0.0170mmol) 및 수산화 리튬 일수화물(51.5mg, 1.23mmol)을 가하고, 65℃에서 5시간 교반했다. 반응액에 아세트산 팔라듐(1.88mg, 0.00836mmol), (옥시다이-2,1-페닐렌)비스(다이페닐포스핀)(9.01mg, 0.0170mmol) 및 수산화 리튬 일수화물(51.5mg, 1.23mmol)을 가하고, 65℃에서 추가로 1시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물)로 정제하여, 표제 화합물(100%, 218mg)을 얻었다.

[4780] LCMS: m/z 359[M+H]⁺

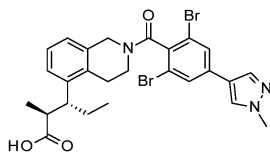
[4781] HPLC 유지 시간: 0.74분 (분석 조건 G)

[4782] 제2 공정

[4783] 화합물 17-10

[4784] (2S,3R)-3-[2-[2,6-다이브로모-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-메틸펜탄산

[4785] [화학식 500]



[4786]

[4787] (3R)-3-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]펜탄산을 이용하여 화합물 17-2의 제4 공정과 마찬가지로의 조작을 행한 후, 화합물 17-1의 제5 공정 내지 제8 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다. 단, 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드 대신에 2,6-다이브로모-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드를 이용했다.

[4788] LCMS: m/z 588[M+H]⁺

[4789] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 A)

[4790] 화합물 17-15

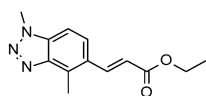
[4791] 3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-3-(1,4-다이메틸벤조트리아졸-5-일)프로판산

[4792] 제1 공정

[4793] 화합물 ALN44

[4794] 에틸 (E)-3-(1,4-다이메틸벤조트리아졸-5-일) 프로프 2-에노에이트

[4795] [화학식 501]



[4796]

[4797] 5-브로모-1,4-다이메틸벤조트리아졸(32.0mg, 0.142mmol), 트리스(2-메틸페닐)포스핀(8.62mg, 0.0280mmol) 및 아세트산 팔라듐(II)(3.18mg, 0.0140mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.472ml) 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0742ml, 0.425mmol)과 아크릴산 에틸(0.0307ml, 0.283mmol)을 가하고, 100℃에서 24시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물)로 정제하여, 표제 화합물(96%, 33.5mg)을 얻었다.

[4798] LCMS: m/z 246[M+H]⁺

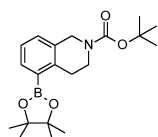
[4799] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 G)

[4800] 제2 공정

[4801] 화합물 ALN40

[4802] tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트

[4803] [화학식 502]



[4804]

[4805] tert-부틸 5-브로모-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트(650mg, 2.08mmol), 아세트산 칼륨(613mg, 6.25mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(86.0mg, 0.104mmol) 및 비스(피나콜)다이보론(793mg, 3.12mmol)의 1,4-다이옥세인(10.0ml) 용액을 80℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물)로 정제하여, 표제 화합물(71%, 533mg)을 얻었다.

[4806] LCMS: m/z 304[M-tBu+H]⁺

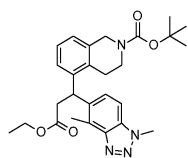
[4807] HPLC 유지 시간: 1.55분 (분석 조건 Q)

[4808] 제3 공정

[4809] 화합물 ALN41

[4810] tert-부틸 5-[1-(1,4-다이메틸벤조트리아졸-5-일)-3-에톡시-3-옥소프로필]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트

[4811] [화학식 503]



[4812]

[4813] 에틸 (E)-3-(1,4-다이메틸벤조트리아졸-5-일)프로프-2-에노에이트(20.0mg, 0.0820mmol), tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트(88.0mg, 0.245mmol) 및 사이클로옥타다이엔로덤 다이머(12.4mg, 0.122mmol)의 1,4-다이옥세인(0.204ml) 및 물(0.0678ml) 용액에 트라이에틸아민(0.0171ml)을 가하고, 80℃에서 9시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[4814] LCMS: m/z 479[M+H]⁺

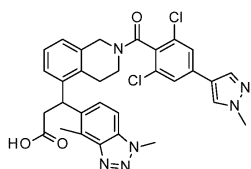
[4815] HPLC 유지 시간: 1.21분 (분석 조건 Q)

[4816] 제4 공정

[4817] 화합물 17-15

[4818] 3-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-3-(1,4-다이메틸벤조트리아졸-5-일)프로판산

[4819] [화학식 504]



[4820]

[4821] tert-부틸 5-[1-(1,4-다이메틸벤조트리아졸-5-일)-3-에톡시-3-옥소프로필]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 17-1의 제6 공정 내지 제8 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

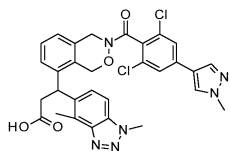
[4822] LCMS: m/z 603[M+H]⁺

[4823] HPLC 유지 시간: 0.93분 (분석 조건 A)

[4824] 화합물 17-16

[4825] 3-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-8-일]-3-(1,4-다이메틸벤조트리아졸-5-일)프로판산

[4826] [화학식 505]



[4827]

[4828] tert-부틸 8-브로모-1,4-다이하이드로-2,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 17-15의 제1 공정 내지 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[4829] LCMS: m/z 605[M+H]⁺

[4830] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 A)

[4831] 화합물 17-18

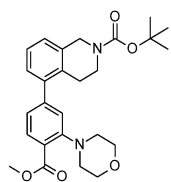
[4832] 4-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-모폴린-4-일 벤조산

[4833] 제1 공정

[4834] 화합물 ALN49

[4835] tert-부틸 5-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트

[4836] [화학식 506]



[4837]

[4838] tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트(134mg, 0.373mmol), 메틸 4-브로모-2-모폴린-4-일벤조에이트(112mg, 0.372mmol) 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(13.6mg, 0.0190mmol) 및 탄산 세슘(182mg, 0.558mmol)의 1,4-다이옥세인(1.59ml) 및 물(0.266ml) 용액을 80℃에서 2시간 반 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(88%, 149mg)을 얻었다.

[4839] LCMS: m/z 453[M+H]⁺

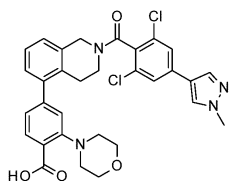
[4840] HPLC 유지 시간: 1.47분 (분석 조건 H)

[4841] 제2 공정

[4842] 화합물 17-18

[4843] 4-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-모폴린-4-일 벤조산

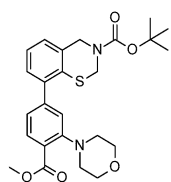
[4844] [화학식 507]



[4845]

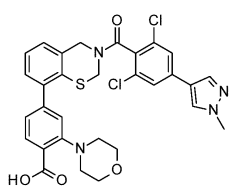
[4846] tert-부틸 5-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 17의 제6 공정 내지 제8 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

- [4847] LCMS: m/z 591[M+H]⁺
- [4848] HPLC 유지 시간: 0.98분 (분석 조건 C)
- [4849] 화합물 17-21
- [4850] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-8-일]-2-모폴린-4-일 벤조산
- [4851] 제1 공정
- [4852] 화합물 NCS1
- [4853] tert-부틸 8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-3-카복실레이트
- [4854] [화학식 508]



- [4855]
- [4856] tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-3-카복실레이트 및 메틸 2-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트를 이용하여, 화합물 17-18의 제1 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다. 단, 탄산 세슘 대신에 탄산 칼륨을 이용했다.

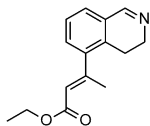
- [4857] LCMS: m/z 471[M+H]⁺
- [4858] HPLC 유지 시간: 1.38분 (분석 조건 G)
- [4859] 제2 공정
- [4860] 화합물 17-21
- [4861] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-8-일]-2-모폴린-4-일 벤조산
- [4862] [화학식 509]



- [4863]
- [4864] tert-부틸 8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤조싸이아진-3-카복실레이트를 이용하여, 화합물 17-1의 제6 공정 내지 제8 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

- [4865] LCMS: m/z 609[M+H]⁺
- [4866] HPLC 유지 시간: 0.99분, 1.01분 (분석 조건 A)
- [4867] 화합물 17-23
- [4868] (2S,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-메틸뷰탄산
- [4869] 제1 공정
- [4870] 화합물 ALNP51
- [4871] 에틸 (E)-3-(3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-5-일)뷰타-2-에노에이트

[4872] [화학식 510]



[4873]

[4874] 5-브로모-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린(500mg, 2.38mmol), 에틸 (E)-뷰타-2-에노에이트(678mg, 5.94mmol), 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)(175mg, 0.250mmol) 및 탄산 칼륨(1.15g, 8.32mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(5.00ml) 용액을 120℃에서 16시간 교반했다. 반응액을 물로 희석하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고, 농축함으로써 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(35%, 200mg)을 얻었다.

[4875] LCMS: m/z 244[M+H]⁺

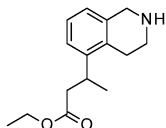
[4876] HPLC 유지 시간: 1.22분 (분석 조건 AI)

[4877] 제2 공정

[4878] 화합물 ALNP52

[4879] 에틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)뷰타노에이트

[4880] [화학식 511]



[4881]

[4882] 에틸 (E)-3-(3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-5-일)뷰타-2-에노에이트(100mg, 0.410mmol) 및 10% 팔라듐 탄소(20.0mg)의 에탄올(10.0ml) 용액을 수소 분위기하에서 10일간 교반했다. 여과하고, 여과액을 농축함으로써, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[4883] LCMS: m/z 248[M+H]⁺

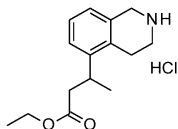
[4884] HPLC 유지 시간: 1.35분 (분석 조건 AH)

[4885] 제3 공정

[4886] 화합물 ALNP53

[4887] 에틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)뷰타노에이트 염산염

[4888] [화학식 512]



[4889]

[4890] 에틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)뷰타노에이트(500mg, 2.02mmol)의 아세트산 에틸(20.0ml) 용액에 염산 가스를 실온에서 30분간 버블링했다. 얻어진 고체를 여과하여 취하여, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[4891] LCMS: m/z 248[M+H]⁺

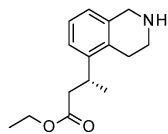
[4892] HPLC 유지 시간: 1.34분 (분석 조건 AH)

[4893] 제4 공정

[4894] 화합물 ALNP53-1

[4895] 에틸 (3R)-3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)뷰타노에이트

[4896] [화학식 513]



[4897]

[4898] 에틸 3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)뷰타노에이트 염산염(300mg)을 SFC(Chiralpak IBZ×25 cm, 0.005mm chiral-PCIB, 헥세인(0.2% 아이소프로판올)/에탄올(0.2% 아이소프로판올))로 양 입체 이성체를 분리하여, 표제 화합물(47.9mg) 및 이성체(121.2mg)를 얻었다.

[4899] LCMS: 248[M+H]⁺

[4900] HPLC 유지 시간: 1.36분 (분석 조건 AH)

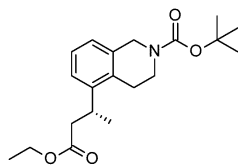
[4901] SFC 유지 시간: 3.19분 (이성체 유지 시간: 4.90분)(분석 조건: CHIRALPAK IB-3, 0.46×15cm, 3 μm, 헥세인(0.2% 2-프로판올):에탄올=70:30, 9.0min), 25℃, 220nm)

[4902] 제5 공정

[4903] 화합물 ALN54

[4904] tert-부틸 5-[(2R)-4-에톡시-4-옥소부탄-2-일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트

[4905] [화학식 514]



[4906]

[4907] 에틸 (3R)-3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)뷰타노에이트(29.0mg, 0.117mmol), 이탄산 다이-tert-부틸(30.7mg, 0.141mmol) 및 트라이에틸아민(0.0245ml, 0.176mmol)의 다이클로로메테인(0.391ml)을 실온에서 3 시간 교반했다. 반응액을 1규정 염산에 붓고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이즈 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하는 것에 의해, 표제 화합물(74%, 30.2mg)을 얻었다.

[4908] LCMS: m/z 248[M+H-tBu]⁺

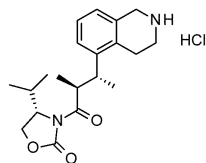
[4909] HPLC 유지 시간: 1.40분 (분석 조건 Q)

[4910] 제6 공정

[4911] 화합물 ALN58

[4912] (4S)-3-[(2S,3R)-2-메틸-3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)뷰타노일]-4-프로판-2-일-1,3-옥사졸리딘-2-온 염산염

[4913] [화학식 515]



[4914]

[4915] tert-부틸 5-[(2R)-4-에톡시-4-옥소부탄-2-일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트를 이용하여, 화합물 17-2의 제3 공정 내지 제4 공정과 마찬가지로의 조작을 행한 후, 화합물 17-1의 제5 공정 내지 제6 공정과 마찬가지로의 조작을 행하는 것에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[4916] LCMS: m/z 345[M+H]⁺

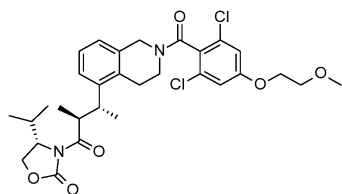
[4917] HPLC 유지 시간: 0.73분 (분석 조건 H)

[4918] 제7 공정

[4919] 화합물 ALN59

[4920] (4S)-3-[(2S,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-메틸뷰타노일]-4-프로판-2-일-1,3-옥사졸리딘-2-온

[4921] [화학식 516]



[4922]

[4923] 2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조산(119mg, 0.448mmol)의 다이클로로메테인(2.00ml) 용액에 옥살릴 클로라이드(0.0710ml, 0.814mmol) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(0.00315ml, 0.0410mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 톨루엔으로 공비하여, 2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일 클로라이드를 조생성물로서 얻었다. (4S)-3-[(2S,3R)-2-메틸-3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)뷰타노일]-4-프로판-2-일-1,3-옥사졸리딘-2-온 염산염(155mg, 0.407mmol)의 다이클로로메테인(2.00ml) 용액을 0℃로 냉각하고, 2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일 클로라이드 및 트라이에틸아민(0.170ml, 1.22mmol)을 가하고, 실온에서 30분 교반했다. 반응액을 1규정 염산에 붓고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이스 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축함으로써 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[4924] LCMS: m/z 591[M+H]⁺

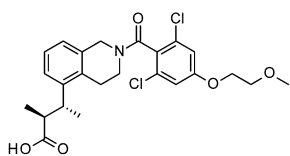
[4925] HPLC 유지 시간: 1.39분 (분석 조건 H)

[4926] 제8 공정

[4927] 화합물 17-23

[4928] (2S,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-메틸뷰탄산

[4929] [화학식 517]



[4930]

[4931] (4S)-3-[(2S,3R)-3-[2-[2,6-다이클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-메틸뷰타노일]-4-프로판-2-일-1,3-옥사졸리딘-2-온(241mg, 0.407mmol)의 테트라하이드로퓨란(2.17ml) 및 물(0.543ml) 용액을 0℃로 냉각하고, 34.5% 과산화 수소수(0.281ml, 2.85mmol) 및 수산화 리튬 일수화물(51.2mg, 1.22mmol)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액에 메탄올 및 폼산을 가하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(96%, 187mg)을 얻었다.

[4932] LCMS: m/z 480[M+H]⁺

[4933] HPLC 유지 시간: 1.07, 1.09분 (분석 조건 C)

[4934] 화합물 18-4

[4935] 4-[3-(2-클로로-5-에틸-4-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤

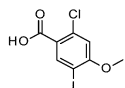
조산

[4936] 제1 공정

[4937] 화합물 RPM1

[4938] 2-클로로-5-아이오도-4-메톡시벤조산

[4939] [화학식 518]



[4940]

[4941] 2-클로로-4-플루오로-5-아이오도벤조산(3.06g, 10.2mmol) 및 나트륨 메톡사이드(2.20g, 40.7mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(67.9ml) 용액을 50℃에서 8시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 물 및 염화 나트륨 수용액으로 세정했다. 용매를 농축하고, 헥세인을 가함으로써 얻어진 고체를 여과하여 취함으로써 표제 화합물(60%, 1.90g)을 얻었다.

[4942] LCMS: m/z 313[M+H]⁺

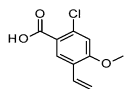
[4943] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 G)

[4944] 제2 공정

[4945] 화합물 RPM2

[4946] 2-클로로-5-에틸-4-메톡시벤조산

[4947] [화학식 519]



[4948]

[4949] 2-클로로-5-아이오도-4-메톡시벤조산(500mg, 1.50mmol), 칼륨 바이닐 트라이플루오로보레이트(302mg, 2.26mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(123mg, 0.150mmol) 및 트라이에틸아민(0.629ml, 4.51mmol)의 에탄올(5.01ml) 용액을 80℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(83%, 267mg)을 얻었다.

[4950] LCMS: m/z 213[M+H]⁺

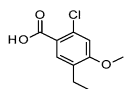
[4951] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 G)

[4952] 제3 공정

[4953] 화합물 RPM11

[4954] 2-클로로-5-에틸-4-메톡시벤조산

[4955] [화학식 520]



[4956]

[4957] 2-클로로-5-에틸-4-메톡시벤조산(100mg, 0.447mmol)의 아세트산 에틸(7.15ml) 및 메탄올(1.79ml) 용액에 10% 팔라듐 탄소(14.3mg, 0.0130mmol)를 가하고, 수소 분위기하 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 여과한 후에 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(100%, 101mg)을 얻었다.

[4958] LCMS: m/z 215[M+H]⁺

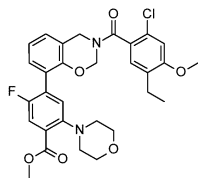
[4959] HPLC 유지 시간: 0.99분 (분석 조건 G)

[4960] 제4 공정

[4961] 화합물 RPM13

[4962] 메틸 4-[3-(2-클로로-5-에틸-4-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[4963] [화학식 521]



[4964]

[4965] 2-클로로-5-에틸-4-메톡시벤조산(79.6mg, 0.371mmol)의 다이클로로메테인(0.927ml) 용액에 N,N-다이메틸폼아마이드(0.00172ml) 및 염화 옥살릴(0.0390ml, 0.445mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 얻어진 잔사에 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트 염산염(151mg, 0.369mmol) 및 다이클로로메테인(3.69ml)을 가하고, 15분간 교반한 후, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.258ml, 1.48mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(88%, 185mg)을 얻었다.

[4966] LCMS: m/z 569[M+H]⁺

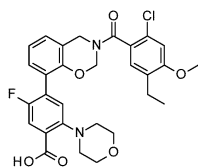
[4967] HPLC 유지 시간: 1.37분 (분석 조건 G)

[4968] 제5 공정

[4969] 화합물 18-4

[4970] 4-[3-(2-클로로-5-에틸-4-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[4971] [화학식 522]



[4972]

[4973] 메틸 4-[3-(2-클로로-5-에틸-4-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트(185mg, 0.325mmol)의 메탄올(1.63ml) 및 테트라하이드로퓨란(1.63ml) 용액에 2M 수산화 나트륨 수용액(0.813ml, 1.63mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(95%, 171mg)을 얻었다.

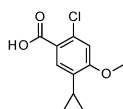
[4974] LCMS: m/z 555[M+H]⁺

[4975] HPLC 유지 시간: 1.52분 (분석 조건 B)

[4976] 화합물 RPM5

[4977] 2-클로로-5-사이클로프로필-4-메톡시벤조산

[4978] [화학식 523]



[4979]

[4980] 2-클로로-5-아이오도-4-메톡시벤조산(300mg, 0.902mmol), 사이클로프로필보론산(233mg, 2.71mmol), 탄산 세슘

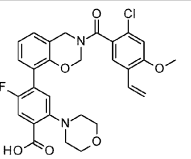
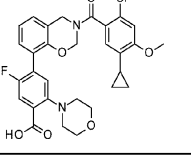
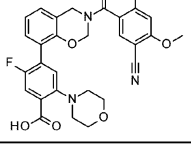
(1.18g, 3.61mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스 (73.7mg, 0.0900mmol)의 1,4-다이옥세인(4.51ml) 용액을 90℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(55%, 114mg)을 얻었다.

LCMS: m/z 227[M+H]⁺

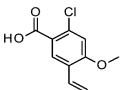
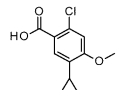
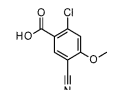
HPLC 유지 시간: 0.98분 (분석 조건 G)

표 18-2에 나타내는 카복실산 및 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-모폴린-4-일 벤조에이트 염산염을 이용하여, 화합물 18-4의 제4 공정 내지 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 18-1에 나타내는 화합물을 합성했다.

[표 18-1]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H] ⁺
18-1		4-[3-(2-클로로-5-에텐일-4-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.48	553
18-2		4-[3-(2-클로로-5-사이클로프로필-4-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.5	567
18-3		4-[3-(2-클로로-5-사이아노-4-메톡시벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산	B	1.35	552

[표 18-2]

최종물 화합물 번호	카복실산	최종물 화합물 번호	카복실산	최종물 화합물 번호	카복실산
18-1		18-2		18-3	

화합물 18-5

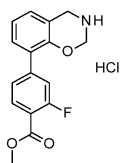
4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-싸이오모폴린-4-일벤조산

제1 공정

화합물 LAC2

메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-플루오로벤조에이트 염산염

[화학식 524]



tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트 및 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트를 이용하여, 화합물 1-7의 제5 공정 및 제6 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[4996] LCMS: m/z 288[M+H]⁺

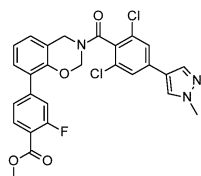
[4997] HPLC 유지 시간: 0.74분 (분석 조건 G)

[4998] 제2 공정

[4999] 화합물 LAC3

[5000] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-플루오로벤조에이트

[5001] [화학식 525]



[5002]

[5003] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-2-플루오로벤조에이트 염산염 및 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드를 이용하여 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5004] LCMS: m/z 540[M+H]⁺

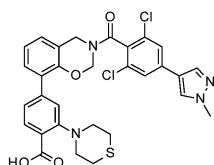
[5005] HPLC 유지 시간: 1.27분 (분석 조건 G)

[5006] 제3 공정

[5007] 화합물 18-5

[5008] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-싸이오모폴린-4-일벤조산

[5009] [화학식 526]



[5010]

[5011] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-플루오로벤조에이트(20.0mg, 0.037mmol) 및 싸이오모폴린(11.5mg, 0.111mmol)의 다이메틸설폭사이드(0.200ml) 용액을 150℃에서 3시간 교반했다. 반응액에 2M 수산화 나트륨 수용액(0.0370ml, 0.074mmol)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(82%, 18.6mg)을 얻었다.

[5012] LCMS: m/z 609[M+H]⁺

[5013] HPLC 유지 시간: 1.07, 1.08분 (분석 조건 A)

[5014] 화합물 18-6

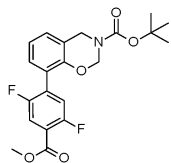
[5015] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-피롤리딘-1-일벤조산

[5016] 제1 공정

[5017] 화합물 LAC5

[5018] tert-부틸 8-(2,5-다이플루오로-4-메톡시카보닐 페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[5019] [화학식 527]



[5020]

[5021] tert-부틸 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(50.0mg, 0.138mmol), 메틸 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조에이트(34.7mg, 0.138mmol), 탄산 칼륨(57.4mg, 0.415mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(5.06mg, 0.00692mmol)의 1,4-다이옥세인(0.419ml) 및 물(0.0419ml) 용액을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(70%, 39.5mg)을 얻었다.

[5022] LCMS: m/z 306[M-tBu+H]⁺

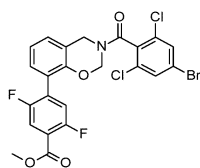
[5023] HPLC 유지 시간: 0.98분 (분석 조건 D)

[5024] 제2 공정

[5025] 화합물 LAC7

[5026] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2,5-다이플루오로벤조에이트

[5027] [화학식 528]



[5028]

[5029] tert-부틸 8-(2,5-다이플루오로-4-메톡시카보닐 페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트를 이용하여 화합물 B의 제4 공정 및 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[5030] LCMS: m/z 556[M+H]⁺

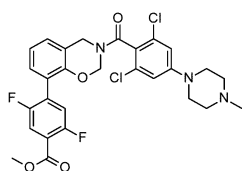
[5031] HPLC 유지 시간: 1.01분 (분석 조건 D)

[5032] 제3 공정

[5033] 화합물 LAC8

[5034] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2,5-다이플루오로벤조에이트

[5035] [화학식 529]



[5036]

[5037] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2,5-다이플루오로벤조에이트(300mg, 0.538mmol), 1-메틸피페라진(0.119ml, 1.08mmol), 탄산 세슘(526mg, 1.62mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(II)(49.3mg, 0.0540mmol) 및 2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(67.1mg, 0.108mmol)의 톨루엔(5.38ml) 용액을 100℃에서 2.5시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(84%, 262mg)을 얻었다.

[5038] LCMS: m/z 576[M+H]⁺

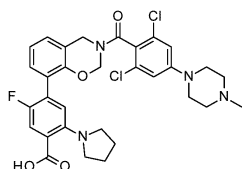
[5039] HPLC 유지 시간: 0.60분 (분석 조건 D)

[5040] 제4 공정

[5041] 화합물 18-6

[5042] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-피롤리딘-1-일벤조산

[5043] [화학식 530]



[5044]

[5045] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2,5-다이플루오로벤조에이트(30.0mg, 0.052mmol) 및 피롤리딘(0.0430ml, 0.520mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.347ml) 용액을 130℃에서 1시간 교반했다. 실온까지 냉각한 후, 2M 수산화 칼륨 수용액(0.260ml, 0.520mmol)을 가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(26%, 8.2mg)을 얻었다.

[5046] LCMS: m/z 613[M+H]⁺

[5047] HPLC 유지 시간: 0.90, 0.96분 (분석 조건 B)

[5048] 화합물 18-7

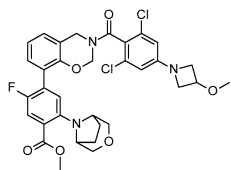
[5049] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-6-메톡시-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5050] 제1 공정

[5051] 화합물 M01

[5052] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5053] [화학식 531]



[5054]

[5055] 화합물 A(300mg, 0.461mmol), 3-메톡시아제티딘 염산염(114mg, 0.923mmol), rac-BINAP Pd G4(46.4mg, 0.0460mmol) 및 탄산 세슘(601mg, 1.84mmol)의 1,4-다이옥세인(4.62mL) 현탁액을 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 50% 폼산 수용액을 가한 후, HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(79%, 240mg)을 얻었다.

[5056] LCMS: m/z 657[M+H]⁺

[5057] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 D)

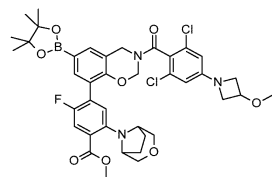
[5058] 제2 공정

[5059] 화합물 M02

[5060] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-

일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5061] [화학식 532]



[5062]

[5063] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(240mg, 0.366mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이-1,3,2-다이옥사보롤레인(371mg, 1.46mmol), 4,4'-다이-tert-부틸-2,2'-바이피리딘(39.2mg, 0.146mmol) 및 비스(1,5-사이클로옥타다이엔) 다이-μ-메톡시다이리튬(I)(48.5mg, 0.073mmol)의 테트라하이드로퓨란(3.60mL) 용액을 실온에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올을 가하고, 농축한 후, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 이성체와의 혼합물로서 표제 화합물을(98%, 281mg, 순도 89%)을 얻었다.

[5064] LCMS: m/z 782[M+H]⁺

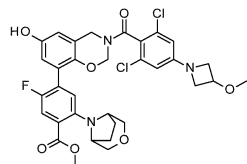
[5065] HPLC 유지 시간: 1.09분 (분석 조건 D)

[5066] 제3 공정

[5067] 화합물 M03

[5068] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-6-하이드록시-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5069] [화학식 533]



[5070]

[5071] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤린-2-일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(256mg, 0.327mmol)와 35% 과산화 수소수(0.0318mL, 0.327mmol)의 메탄올(1.63mL) 용액을 실온에서 3시간 교반했다. 추가로 35% 과산화 수소수(0.0318mL, 0.327mmol)의 메탄올(1.63mL) 용액을 실온에서 3시간 교반했다. 추가로 35% 과산화 수소수(0.0318mL, 0.327mmol)의 메탄올(1.63mL) 용액을 실온에서 1.5시간 교반했다. 추가로 35% 과산화 수소수(0.0318mL, 0.327mmol)의 메탄올(1.63mL) 용액을 실온에서 13.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 싸이오황산 나트륨 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 희석하고 물로 세정했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 여과한 후, 농축하여 얻어진 잔사를 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(85%, 186mg)을 얻었다.

[5072] LCMS: m/z 672[M+H]⁺

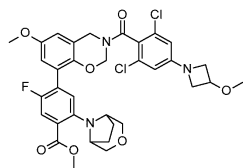
[5073] HPLC 유지 시간: 0.81분 (분석 조건 D)

[5074] 제4 공정

[5075] 화합물 M04

[5076] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-6-메톡시-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5077] [화학식 534]



[5078]

[5079] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-6-하이드록시-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(40.0mg, 0.059mmol), 아이오도메테인(0.0186mL, 0.297mmol) 및 탄산 칼륨(12.3mg, 0.0890mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.600mL) 현탁액을 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 50% 폼산 수용액을 가한 후, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(67%, 27.5mg)을 얻었다.

[5080] LCMS: m/z 686[M+H]⁺

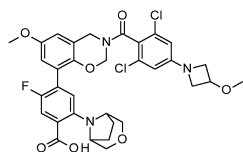
[5081] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 D)

[5082] 제5 공정

[5083] 화합물 18-7

[5084] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-6-메톡시-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5085] [화학식 535]



[5086]

[5087] 메틸

4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조일]-6-메톡시-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(33.2mg, 0.0480mmol)와 수산화 칼륨(27.1mg, 0.484mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.480mL) 용액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 50% 폼산 수용액을 가한 후, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(80%, 26.1mg)을 얻었다.

[5088] LCMS: m/z 672[M+H]⁺

[5089] HPLC 유지 시간: 1.51, 1.52분 (분석 조건 B)

[5090] 화합물 18-8

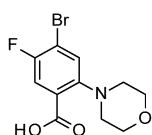
[5091] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[5092] 제1 공정

[5093] 화합물 COR1

[5094] 4-브로모-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[5095] [화학식 536]



[5096]

[5097] 4-브로모-5-다이플루오로벤조산(950mg, 4.01mmol)에 모폴린(6.98mL, 80.0mmol)을 가하고, 100℃에서 24시간

교반했다. 반응액에 아세트산 에틸 및 염산을 가하고, 추출한 후에 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 페이스 세퍼레이터에 통과시킨 후, 유기층을 농축하여 얻어진 잔사에 아세트산 에틸 및 헥세인을 가하고, 분쇄함으로써 표제 화합물(98%, 1.20g)을 얻었다.

[5098] LCMS: m/z 304[M+H]⁺

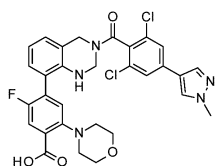
[5099] HPLC 유지 시간: 0.77분 (분석 조건 N)

[5100] 제2 공정

[5101] 화합물 18-8

[5102] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[5103] [화학식 537]



[5104]

[5105] 4-브로모-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산(36.5mg, 0.120mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(4.40mg, 0.00601mmol) 및 아세트산 칼륨(17.7mg, 0.180mmol)의 1,4-다이옥세인(0.300ml) 용액을 90℃에서 2시간 교반했다. 반응액에 (8-브로모-2,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온(28.0mg, 0.0600mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(4.40mg, 0.00601mmol) 및 2M 탄산 나트륨 수용액(0.0900ml, 0.180mmol)을 가하고, 90℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(57%, 21.0mg)을 얻었다.

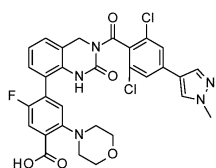
[5106] LCMS: m/z 610[M+H]⁺

[5107] HPLC 유지 시간: 0.98분 (분석 조건 A)

[5108] 화합물 18-9

[5109] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2-옥소-1,4-다이하이드로퀴나졸린-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[5110] [화학식 538]



[5111]

[5112] 4-브로모-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산 및 8-브로모-3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-1,4-다이하이드로퀴나졸린-2-온을 이용하여, 화합물 18-8의 제2 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물(52%, 13.4mg)을 얻었다.

[5113] LCMS: m/z 624[M+H]⁺

[5114] HPLC 유지 시간: 1.03분 (분석 조건 A)

[5115] 화합물 18-10

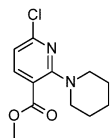
[5116] 6-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-모폴린-4-일피페리딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실산

[5117] 제1 공정

[5118] 화합물 CC1

[5119] 메틸 6-클로로-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실레이트

[5120] [화학식 539]



[5121]

[5122] 6-클로로-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실산(1.46g, 6.07mmol) 및 탄산 칼륨(2.52g, 18.2mmol)의 N,N-다이메틸 폼아마이드(10.0mL) 용액에 아이오도메테인(1.29g, 9.10mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 물로 세정했다. 유기층을 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(100%, 1.54g)을 얻었다.

[5123] LCMS: m/z 255[M+H]⁺

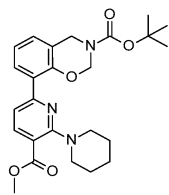
[5124] HPLC 유지 시간: 0.98분 (분석 조건 0)

[5125] 제2 공정

[5126] 화합물 CC2

[5127] tert-부틸 8-(5-메톡시카보닐-6-피페리딘-1-일피리딘-2-일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트

[5128] [화학식 540]



[5129]

[5130] tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트(649mg, 2.07mmol), 아세트산 칼륨(608mg, 6.20mmol) 및 비스(피나콜레이토)다이보론(682mg, 2.69mmol)의 1,4-다이옥세인(12.0mL) 용액에 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(151mg, 0.207mmol)를 가하고, 90℃에서 16시간 교반했다. 반응액에 탄산 칼륨(856mg, 6.20mmol), 물(4.00mL) 및 메틸 6-클로로-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실레이트(526mg, 2.07mmol)를 가하고, 90℃에서 1시간 교반했다. 1,4-다이옥세인을 제거하고, 아세트산 에틸로 추출하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(71%, 695mg)을 얻었다.

[5131] LCMS: m/z 454[M+H]⁺

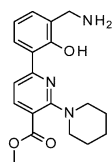
[5132] HPLC 유지 시간: 1.14분 (분석 조건 0)

[5133] 제3 공정

[5134] 화합물 CC3

[5135] 메틸 6-[3-(아미노메틸)-2-하이드록시페닐]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실레이트

[5136] [화학식 541]



[5137]

[5138] tert-부틸 8-(5-메톡시카보닐-6-피페리딘-1-일피리딘-2-일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카복실레이트 (710mg, 1.57mmol)의 아세트산 에틸(5.00mL) 용액을 0℃로 냉각하고, 4M 염산 1,4-다이옥세인 용액(10.0mL, 40.0mmol)을 가하고, 0℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸을 가하고, 여과하고 헥세인으로 세정했다. 별도로 상기와 마찬가지로 얻어진 화합물과 혼합하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(NH₂ 실리카 겔, 다이클로로메테인/아세트산 에틸)로 정제함으로써 표제 화합물을(362mg) 얻었다.

[5139] LCMS: m/z 342[M+H]⁺

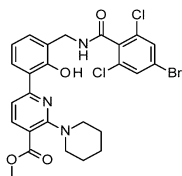
[5140] HPLC 유지 시간: 0.50분 (분석 조건 0)

[5141] 제4 공정

[5142] 화합물 CC4

[5143] 메틸 6-[3-[(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)아미노]메틸]-2-하이드록시페닐]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실레이트

[5144] [화학식 542]



[5145]

[5146] 메틸 6-[3-(아미노메틸)-2-하이드록시페닐]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실레이트(460mg, 1.35mmol) 및 4-브로모-2,6-다이클로로벤조일 클로라이드(389mg, 1.35mmol)의 다이클로로메테인(10.0mL) 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.742mL, 4.04mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 물로 세정한 후에 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)으로 정제함으로써 표제 화합물(92%, 620mg)을 얻었다.

[5147] LCMS: m/z 592[M+H]⁺

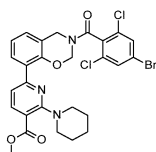
[5148] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 0)

[5149] 제5 공정

[5150] 화합물 CC5

[5151] 메틸 6-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실레이트

[5152] [화학식 543]



[5153]

[5154] 메틸 6-[3-[(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)아미노]메틸]-2-하이드록시페닐]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실레이트(620mg, 1.05mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(209mg, 1.10mmol)의 톨루엔(25.0mL) 용액에 파라폼알데하이드(314mg, 10.5mmol)를 가하고, 90℃에서 3시간 교반했다. 추가로 90℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세정하고, 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제함으로써, 표제 화합물(17%, 110mg)을 얻었다.

[5155] LCMS: m/z 604[M+H]⁺

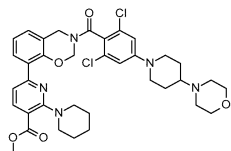
[5156] HPLC 유지 시간: 1.16분 (분석 조건 0)

[5157] 제6 공정

[5158] 화합물 CC6

[5159] 메틸 6-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-모폴린-4-일피페리딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실레이트

[5160] [화학식 544]



[5161]

[5162] 메틸 6-[3-(4-브로모-2,6-다이클로로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실레이트(27.0mg, 0.045mmol), 4-(피리딘-4-일)모리폴린(9.11mg, 0.054mmol), 트리스(다이벤질리텐아세톤)2팔라듐(0)(4.08mg, 0.00446mmol) 탄산 세슘(43.6mg, 0.134mmol) 및 2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(4.17mg, 0.00669mmol)의 톨루엔 용액을 90℃에서 2시간 교반했다. 반응액에 아세트산 에틸을 가하고, 셀라이트 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(77%, 24.0mg)을 얻었다.

[5163] LCMS: m/z 694[M+H]⁺

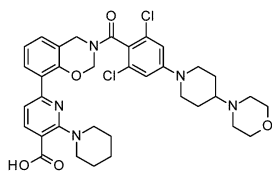
[5164] HPLC 유지 시간: 0.66, 0.68분 (분석 조건 0)

[5165] 제7 공정

[5166] 화합물 18-10

[5167] 6-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-모폴린-4-일피페리딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실산

[5168] [화학식 545]



[5169]

[5170] 메틸 6-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-모폴린-4-일피페리딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실레이트(23.0mg, 0.0330mmol)의 테트라하이드로퓨란(1.00mL) 용액에 수산화 나트륨(13.2mg, 0.331mmol) 및 물(0.500mL)을 가하고, 65℃에서 16시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하는 것에 의해, 표제 화합물(89%, 20.0mg)을 얻었다.

[5171] LCMS: m/z 680[M+H]⁺

[5172] HPLC 유지 시간: 0.81분 (분석 조건 A)

[5173] 화합물 18-11

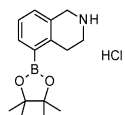
[5174] 6-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실산

[5175] 제1 공정

[5176] 화합물 COR4

[5177] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 염산염

[5178] [화학식 546]



[5179]

[5180] tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트(1.00g, 2.78mmol)에 4M 염산 1,4-다이옥세인 용액(17.4ml, 69.6mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 농축하여, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[5181] LCMS: m/z 260[M+H]⁺

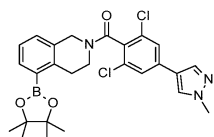
[5182] HPLC 유지 시간: 0.70분 (분석 조건 H)

[5183] 제2 공정

[5184] 화합물 COR2

[5185] 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]메탄온

[5186] [화학식 547]



[5187]

[5188] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 염산염 및 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드를 이용하여 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5189] LCMS: m/z 512[M+H]⁺

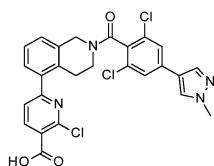
[5190] HPLC 유지 시간: 1.37분, 1.39분 (분석 조건 H)

[5191] 제3 공정

[5192] 화합물 COR3

[5193] 2-클로로-6-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]피리딘-3-카복실산

[5194] [화학식 548]



[5195]

[5196] 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]메탄온(50.0mg, 0.0890mmol), 2,6-다이클로로피리딘-3-카복실산(20.5mg, 0.107mmol), 탄산 나트륨(18.8mg, 0.178mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.200ml) 및 물(0.0500ml) 용액을 100℃에서 4시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트 나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(100%, 49.1mg)을 얻었다.

[5197] LCMS: m/z 541[M+H]⁺

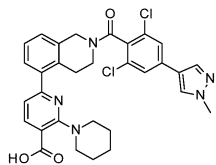
[5198] HPLC 유지 시간: 1.03분 (분석 조건 H)

[5199] 제4 공정

[5200] 화합물 18-11

[5201] 6-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]-2-피페리딘-1-일피리딘-3-카복실산

[5202] [화학식 549]



[5203]

[5204] 2-클로로-6-[2-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-5-일]피리딘-3-카복실산(24.0mg, 0.0440mmol) 및 피리딘(18.9mg, 0.221mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.200ml) 용액을 120℃에서 중야 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(26.4%, 6.90mg)을 얻었다.

[5205] LCMS: m/z 590[M+H]⁺

[5206] HPLC 유지 시간: 1.00분 (분석 조건 C)

[5207] 화합물 18-12

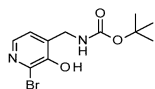
[5208] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로피리도[4,3-e][1,3]옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[5209] 제1 공정

[5210] 화합물 RPD1

[5211] tert-부틸 N-[(2-브로모-3-하이드록시피리딘-4-일)메틸]카바메이트

[5212] [화학식 550]



[5213]

[5214] 2-브로모-3-하이드록시피리딘-4-카발데하이드(208mg, 1.03mmol), 카바산 tert-부틸(362mg, 3.09mmol), 산화 레늄(VII)(15.0mg, 0.0310mmol) 및 트라이에틸실레인(0.493ml, 3.09mmol)의 다이클로로메테인(10.3ml) 용액을 실온에서 중야 교반했다. 추가로 트라이에틸실레인(0.493ml, 3.09mmol)을 가하고, 실온에서 3일간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(25%, 79.0mg)을 얻었다.

[5215] LCMS: m/z 303[M+H]⁺

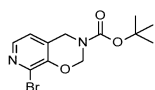
[5216] HPLC 유지 시간: 0.90분 (분석 조건 G)

[5217] 제2 공정

[5218] 화합물 PRD2

[5219] tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로피리도[4,3-e][1,3]옥사진-3-카복실레이트

[5220] [화학식 551]



[5221]

[5222] tert-부틸 N-[(2-브로모-3-하이드록시피리딘-4-일)메틸]카바메이트를 이용하여, 화합물 G의 제4 공정과 마찬가지로

지의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[5223] LCMS: m/z 315[M+H]⁺

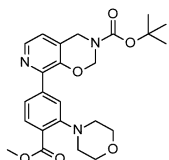
[5224] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 G)

[5225] 제3 공정

[5226] 화합물 PRD3

[5227] tert-부틸 8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로피리도[4,3-e][1,3]옥사진-3-카복실레이트

[5228] [화학식 552]



[5229]

[5230] tert-부틸 8-브로모-2,4-다이하이드로피리도[4,3-e][1,3]옥사진-3-카복실레이트(30.0mg, 0.0950mmol) 및 메틸 2-모폴린-4-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(31.5mg, 0.0910mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 2염화물 다이클로로메테인 콤플렉스(7.40mg, 0.00907mmol) 및 탄산 칼륨(37.6mg, 0.272mmol)의 1,4-다이옥세인(0.363ml) 및 물(0.091ml) 용액을 100℃에서 30분간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(75%, 30.8mg)을 얻었다.

[5231] LCMS: m/z 456[M+H]⁺

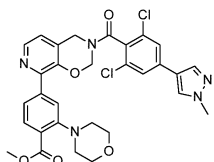
[5232] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 G)

[5233] 제4 공정

[5234] 화합물 PRD4

[5235] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로피리도[4,3-e][1,3]옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트

[5236] [화학식 553]



[5237]

[5238] tert-부틸 8-(4-메톡시카보닐-3-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로피리도[4,3-e][1,3]옥사진-3-카복실레이트(30.8mg, 0.068mmol)의 다이클로로메테인(0.338ml) 용액에 트라이플루오로메테인설폰산(0.0150ml, 0.169mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 트라이플루오로메테인설폰산(0.0150ml, 0.169mmol)을 추가로 가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일 클로라이드(21.5mg, 0.0740mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.118ml, 0.676mmol)을 가하고, 실온에서 4시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(16%, 6.6mg)을 얻었다.

[5239] LCMS: m/z 608[M+H]⁺

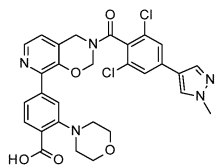
[5240] HPLC 유지 시간: 1.00분 (분석 조건 G)

[5241] 제5 공정

[5242] 화합물 18-12

[5243] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로피리도[4,3-e][1,3]옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조산

[5244] [화학식 554]



[5245]

[5246] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로피리도[4,3-e][1,3]옥사진-8-일]-2-모폴린-4-일벤조에이트의 테트라하이드로퓨란(0.0540ml) 및 메탄올(0.0540ml) 용액에 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0217ml, 0.108mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(79%, 5.1mg)을 얻었다.

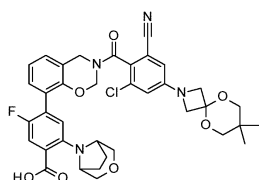
[5247] LCMS: m/z 594[M+H]⁺

[5248] HPLC 유지 시간: 0.85분 (분석 조건 A)

[5249] 화합물 19-5

[5250] 4-[3-[2-클로로-6-사이아노-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5251] [화학식 555]



[5252]

[5253] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산(200mg, 0.281mmol), 사이안화 아연(19.8mg, 0.168mmol) 및 XPhos Pd G4(24.2mg, 0.0280mmol)의 N,N-다이메틸아세트아마이드(2.80mL) 용액을 120℃에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물을 HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(20%, 40.0mg)을 얻었다.

[5254] LCMS: m/z 703[M+H]⁺

[5255] HPLC 유지 시간: 1.71분 (분석 조건 B)

[5256] 화합물 19-12

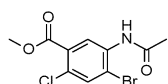
[5257] 4-[3-[5-클로로-7-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-3-메틸벤조트라이아졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5258] 제1 공정

[5259] 화합물 BUa2

[5260] 메틸 5-아세트아마이드-4-브로모-2-클로로벤조에이트

[5261] [화학식 556]



[5262]

[5263] 메틸5-아미노-4-브로모-2-클로로벤조에이트(1.10g, 4.16mmol) 및 무수 아세트산(0.785mL, 8.32mmol)의 톨루엔(11.0mL) 용액을 80℃에서 5시간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 얻어진 침전물을 헥세인으로 세정하여, 표제 화합물(93%, 1.19g)을 얻었다.

[5264] LCMS: m/z 306[M+H]⁺

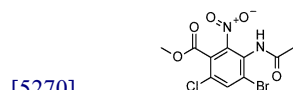
[5265] HPLC 유지 시간: 0.65분 (분석 조건 D)

[5266] 제2 공정

[5267] 화합물 BUa3

[5268] 메틸 3-아세트아마이드-4-브로모-6-클로로-2-나이트로벤조에이트

[5269] [화학식 557]



[5271] 발연 질산(1.45)(5.00mL, 90.0mmol) 및 황산(5.00mL, 94.0mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각하고, 메틸 5-아세트아마이드-4-브로모-2-클로로벤조에이트(1.10g, 3.60mmol)를 가하고, 0℃에서 65분간 교반했다. 발연 질산(1.45)(5.00mL, 90.0mmol) 및 황산(5.00mL, 94.0mmol)을 가하고, 0℃에서 20분간 교반했다. 반응액을 빙수에 가하고, 다이클로로메테인으로 추출하여, 표제 화합물(103%, 1.30g)을 얻었다.

[5272] LCMS: m/z 351[M+H]⁺

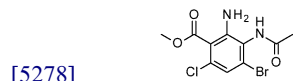
[5273] HPLC 유지 시간: 0.64분 (분석 조건 D)

[5274] 제3 공정

[5275] 화합물 BUa4

[5276] 메틸 3-아세트아마이드-2-아미노-4-브로모-6-클로로벤조에이트

[5277] [화학식 558]



[5279] 메틸 3-아세트아마이드-4-브로모-6-클로로-2-나이트로벤조에이트(1.22g, 3.47mmol)의 테트라하이드로퓨란(15.0mL) 용액에 아다이싸이온산 나트륨(6.04g, 34.7mmol)의 물(45.0mL) 용액을 가하고, 50℃에서 1시간 교반했다. 아다이싸이온산 나트륨(3.02g, 17.35mmol)을 가하고, 50℃에서 4시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 추출하고, 농축함으로써, 표제 화합물(78%, 874mg)을 얻었다.

[5280] LCMS: m/z 321[M+H]⁺

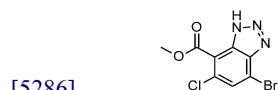
[5281] HPLC 유지 시간: 0.59분 (분석 조건 D)

[5282] 제4 공정

[5283] 화합물 BUa5

[5284] 메틸 7-브로모-5-클로로-3H-벤조트리아아졸-4-카복실레이트

[5285] [화학식 559]



[5287] 메틸 3-아세트아마이드-2-아미노-4-브로모-6-클로로벤조에이트(643mg, 2.00mmol)의 아세트산(10.0mL) 용액에 아질산 나트륨(690mg, 10.0mmol)을 가하고, 실온에서 45분간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 여과함으로써 표제 화합물(68%, 397mg)을 얻었다.

[5288] LCMS: m/z 290[M+H]⁺

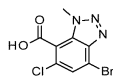
[5289] HPLC 유지 시간: 0.68분 (분석 조건 D)

[5290] 제5 공정

[5291] 화합물 BUa6

[5292] 7-브로모-5-클로로-3-메틸벤조트리아졸-4-카복실산

[5293] [화학식 560]

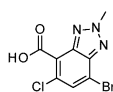


[5294]

[5295] 화합물 BUa7

[5296] 7-브로모-5-클로로-2-메틸벤조트리아졸-4-카복실산

[5297] [화학식 561]

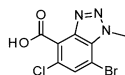


[5298]

[5299] 화합물 BUa8

[5300] 7-브로모-5-클로로-1-메틸벤조트리아졸-4-카복실산

[5301] [화학식 562]



[5302]

[5303] 메틸 7-브로모-5-클로로-3H-벤조트리아졸-4-카복실레이트(385mg, 1.33mmol), 55% 수소화 나트륨(69.4mg, 1.59mmol) 및 아이오도메테인(0.249mL, 3.98mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(5.00mL) 용액을 실온에서 1시간 교반했다. 5M 수산화 나트륨 수용액(2.50mL, 12.5mmol)을 가하고, 실온에서 90분간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트 나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 7-브로모-5-클로로-3-메틸벤조트리아졸-4-카복실산(33%, 129mg), 7-브로모-5-클로로-2-메틸벤조트리아졸-4-카복실산(34%, 132mg) 및 7-브로모-5-클로로-1-메틸벤조트리아졸-4-카복실산(18%, 67.7mg)을 얻었다.

[5304] 화합물 BUa6

[5305] LCMS: m/z 290[M+H]⁺

[5306] HPLC 유지 시간: 0.41분 (분석 조건 D)

[5307] 화합물 BUa7

[5308] LCMS: m/z 290[M+H]⁺

[5309] HPLC 유지 시간: 0.54분 (분석 조건 D)

[5310] 화합물 BUa8

[5311] LCMS: m/z 290[M+H]⁺

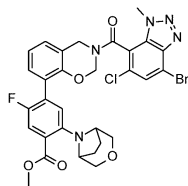
[5312] HPLC 유지 시간: 0.49분 (분석 조건 D)

[5313] 제6 공정

[5314] 화합물 BUa9

[5315] 메틸 4-[3-(7-브로모-5-클로로-3-메틸벤조트리아졸-4-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5316] [화학식 563]



[5317]

[5318] 7-브로모-5-클로로-3-메틸벤조트리아졸-4-카복실산(123mg, 0.424mmol) 및 N,N-다이메틸폼아마이드 (0.000657mL, 0.00848mmol)의 다이클로로메테인(4.00mL) 용액에 염화 옥살릴(0.0740mL, 0.848mmol)을 가하고, 실온에서 90분간 교반했다. 반응액을 농축하고, 다이클로로메테인(4.00mL), 화합물 A7(260mg, 0.551mmol) 및 N-메틸모폴린(0.326mL, 2.97mmol)을 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트 나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(82%, 232mg)을 얻었다.

[5319] LCMS: m/z 670[M+H]⁺

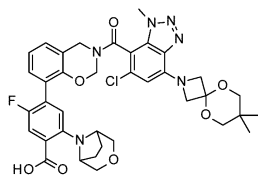
[5320] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 D)

[5321] 제7 공정

[5322] 화합물 19-12

[5323] 4-[3-[5-클로로-7-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-3-메틸벤조트리아졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5324] [화학식 564]



[5325]

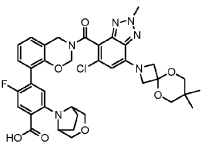
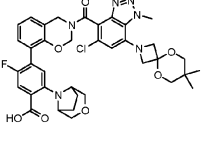
[5326] 메틸 4-[3-(7-브로모-5-클로로-3-메틸벤조트리아졸-4-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(53.7mg, 0.080mmol), 및 (7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인(13.8mg, 0.0880mmol)을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[5327] LCMS: m/z 733[M+H]⁺

[5328] HPLC 유지 시간: 1.73분, 1.76분 (분석 조건 B)

[5329] 화합물 19-12, 제5 공정에서 얻어진 7-브로모-5-클로로-2-메틸벤조트리아졸-4-카복실산 및 7-브로모-5-클로로-1-메틸벤조트리아졸-4-카복실산을 이용하여 화합물 9-12의 제6 공정 및 제7 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 19-1에 나타내는 화합물을 합성했다.

[5330] [표 19-1]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H] ⁺
19-13		4-[3-[5-클로로-7-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2-메틸벤조트라이아졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.71	733
19-14		4-[3-[5-클로로-7-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-1-메틸벤조트라이아졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.62	733

[5331]

[5332] 화합물 19-15

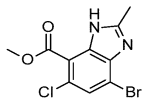
[5333] 4-[3-[5-클로로-7-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-2,3-다이메틸벤조이미다졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5334] 제1 공정

[5335] 화합물 Bub1

[5336] 메틸 7-브로모-5-클로로-2-메틸-3H-벤조이미다졸-4-카복실레이트

[5337] [화학식 565]



[5338]

[5339] 메틸 3-아세트아마이드-2-아미노-4-브로모-6-클로로벤조에이트(227mg, 0.705mmol)에 아세트산(4.53mL, 79mmol)을 가하고, 80℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(87%, 187mg)을 얻었다.

[5340] LCMS: m/z 303[M+H]⁺

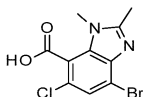
[5341] HPLC 유지 시간: 0.60분 (분석 조건 D)

[5342] 제2 공정

[5343] 화합물 Bub2

[5344] 7-브로모-5-클로로-2,3-다이메틸벤조이미다졸-4-카복실산

[5345] [화학식 566]

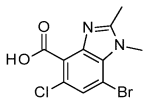


[5346]

[5347] 화합물 Bub4

[5348] 7-브로모-5-클로로-1,2-다이메틸벤조이미다졸-4-카복실산

[5349] [화학식 567]



[5350]

[5351] 메틸 7-브로모-5-클로로-2-메틸-3H-벤즈이미다졸-4-카복실레이트(187mg, 0.614mmol) 및 55% 수소화 나트륨(32.2mg, 0.737mmol)의 N-메틸피롤리딘-2-온(2.40mL) 용액에 아이오도메테인(0.0580mL, 0.922mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액에 5M 수산화 나트륨 수용액(0.614mL, 3.07mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 7-브로모-5-클로로-2,3-다이메틸벤즈이미다졸-4-카복실산(38%, 71.1mg) 및 7-브로모-5-클로로-1,2-다이메틸벤즈이미다졸-4-카복실산(39%, 72.3mg)을 얻었다.

[5352] 화합물 BUb2

[5353] LCMS: m/z 301[M-H]⁻

[5354] HPLC 유지 시간: 0.30분 (분석 조건 D)

[5355] 화합물 BUb4

[5356] LCMS: m/z 301[M-H]⁻

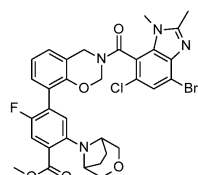
[5357] HPLC 유지 시간: 0.42분 (분석 조건 D)

[5358] 제3 공정

[5359] 화합물 BUb3

[5360] 메틸 4-[3-(7-브로모-5-클로로-2,3-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5361] [화학식 568]



[5362]

[5363] 화합물 A7(71.1mg, 0.234mmol), 및 7-브로모-5-클로로-2,3-다이메틸벤즈이미다졸-4-카복실산(144mg, 0.305mmol)을 이용하여, 화합물 19-12의 제6 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[5364] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

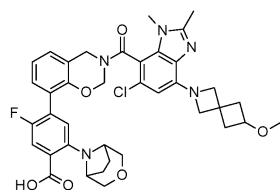
[5365] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 D)

[5366] 제4 공정

[5367] 화합물 19-15

[5368] 4-[3-[5-클로로-7-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-2,3-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5369] [화학식 569]



[5370]

[5371] 메틸 4-[3-(7-브로모-5-클로로-2,3-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(34.2mg, 0.050mmol), 및 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵테인 염산염(12.3mg, 0.0750mmol)을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[5372] LCMS: m/z 716[M+H]⁺

[5373] HPLC 유지 시간: 1.46, 1.48분 (분석 조건 B)

[5374] 화합물 19-16

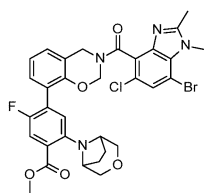
[5375] 4-[3-[5-클로로-7-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5376] 제1 공정

[5377] 화합물 BUb5

[5378] 메틸 4-[3-(7-브로모-5-클로로-1,2-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5379] [화학식 570]



[5380]

[5381] 화합물 A7(71.1mg, 0.234mmol), 및 7-브로모-5-클로로-1,2-다이메틸벤즈이미다졸-4-카복실산(144mg, 0.305mmol)을 이용하여, 화합물 19-12의 제6 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[5382] LCMS: m/z 683[M+H]⁺

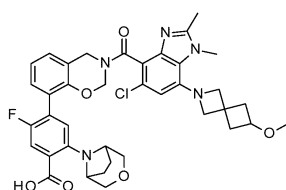
[5383] HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 D)

[5384] 제2 공정

[5385] 화합물 19-16

[5386] 4-[3-[5-클로로-7-(6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5387] [화학식 571]



[5388]

[5389] 메틸 4-[3-(7-브로모-5-클로로-1,2-다이메틸벤즈이미다졸-4-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(41.0mg, 0.060mmol), 및 6-메톡시-2-아자스파이로[3.3]헵테인 염산염(14.7mg, 0.0900mmol)을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[5390] LCMS: m/z 716[M+H]⁺

[5391] HPLC 유지 시간: 1.36분 (분석 조건 B)

[5392] 화합물 19-17

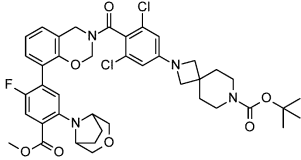
[5393] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5394] 제1 공정

[5395] 화합물 BUc1

[5396] tert-부틸 2-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인-7-카복실레이트

[5397] [화학식 572]



[5398]

[5399] 화합물 A(130mg, 0.200mmol), 및 tert-부틸 2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인-7-카복실레이트(67.9mg, 0.300mmol)를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다. 단, 용매로서 1,4-다이옥세인 대신에 다이클로로에테인 용액을 사용했다.

[5400] LCMS: m/z 795[M+H]⁺

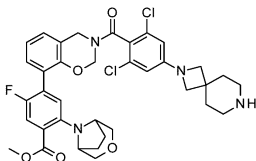
[5401] HPLC 유지 시간: 1.13분 (분석 조건 D)

[5402] 제2 공정

[5403] BUc2

[5404] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5405] [화학식 573]



[5406]

[5407] tert-부틸 2-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인-7-카복실레이트(148mg, 0.186mmol)의 다이클로로메테인 용액(1.86ml)에 트라이플루오로아세트산(0.287ml, 3.72mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, 다이클로로메테인으로 추출했다. 유기층을 농축함으로써 표제 화합물(100%, 130mg)을 얻었다.

[5408] LCMS: m/z 695[M+H]⁺

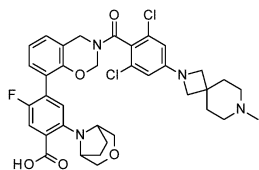
[5409] HPLC 유지 시간: 0.66분 (분석 조건 D)

[5410] 제3 공정

[5411] 화합물 19-17

[5412] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5413] [화학식 574]



[5414]

[5415] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(41.7mg, 0.060mmol) 및 폼알데하이드 수용액(0.00676ml, 0.090mmol)의 다이클로로메테인 용액(0.600ml)에 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(25.4mg, 0.120mmol)를 가하고, 실온에서 35분 교반했다. 8M 수산화 칼륨 수용액(0.15ml, 1.20mmol) 및 메탄올(15.0ml)을 가하고, 70℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(83%, 34.8mg)을 얻었다.

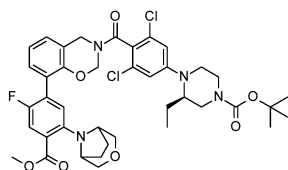
[5416] LCMS: m/z 695[M+H]⁺

[5417] HPLC 유지 시간: 1.15분, 1.19분 (분석 조건 B)

[5418] 화합물 BUd1

[5419] tert-부틸 (3R)-4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-[(1S,5R)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3-에틸피페라진-1-카복실레이트

[5420] [화학식 575]



[5421]

[5422] 화합물 A(39.0mg, 0.060mmol), 및 tert-부틸 (3R)-3-에틸피페라진-1-카복실레이트(25.7mg, 0.120mmol)를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다. 단, 용매로서 1,4-다이옥세인 대신에 다이클로로메테인을 사용했다.

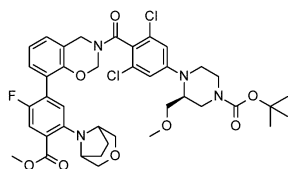
[5423] LCMS: m/z 783[M+H]⁺

[5424] HPLC 유지 시간: 1.12분 (분석 조건 D)

[5425] 화합물 BUe1

[5426] tert-부틸 (3S)-4-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-[(1S,5R)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-3-(메톡시 메틸)피페라진-1-카복실레이트

[5427] [화학식 576]



[5428]

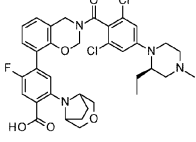
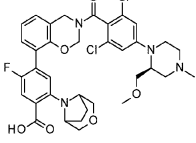
[5429] 화합물 A(39.0mg, 0.060mmol), 및 tert-부틸 (3S)-3-(메톡시 메틸)피페라진-1-카복실레이트(27.6mg, 0.120mmol)를 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[5430] LCMS: m/z 799[M+H]⁺

[5431] HPLC 유지 시간: 1.07분 (분석 조건 D)

[5432] 표 19-3에 나타내는 시약과 중간체를 이용하여, 화합물 19-17의 제2 공정 및 제3 공정과 마찬가지로 조작에 의해, 표 19-2에 나타내는 화합물을 합성했다.

[5433] [표 19-2]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	H P L C 유지 시간 (분)	m / z [M + H] ⁺
19-18		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2R)-2-(메틸피페라진-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.15, 1.20	683
19-19		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(2S)-2-(메톡시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.14, 1.19	699

[5434]

[5435] [표 19-3]

최종물 화합 물 번호	중간체	시약
19-18	B u d 1	파라폼알데하이드
19-19	B u e 1	파라폼알데하이드

[5436]

[5437] 화합물 19-2

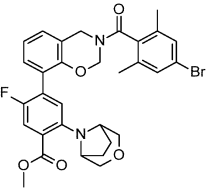
[5438] 4-[3-[4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2,6-다이메틸벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5439] 제1 공정

[5440] 화합물 BUP02

[5441] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이메틸벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5442] [화학식 577]



[5443]

[5444] 메틸 4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염 및 4-브로모-2,6-다이메틸벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5445] LCMS: m/z 609[M+H]⁺

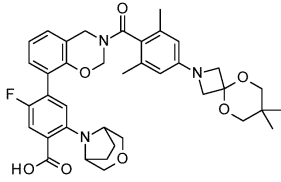
[5446] HPLC 유지 시간: 1.92분 (분석 조건 AC)

[5447] 제2 공정

[5448] 화합물 19-2

[5449] 4-[3-[4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2,6-다이메틸벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5450] [화학식 578]



[5451]

[5452] 메틸 4-[3-(4-브로모-2,6-다이메틸벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 및 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인을 이용하여 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5453] LCMS: m/z 672[M+H]⁺

[5454] HPLC 유지 시간: 1.69, 1.74분 (분석 조건 B)

[5455] 화합물 19-3

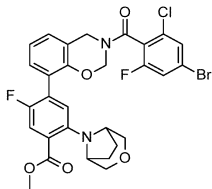
[5456] 4-[3-[2-클로로-6-플루오로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5457] 제1 공정

[5458] 화합물 BUP06

[5459] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-6-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5460] [화학식 579]



[5461]

[5462] 메틸

4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염 및 4-브로모-2-클로로-6-플루오로벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5463] LCMS: m/z 633[M+H]⁺

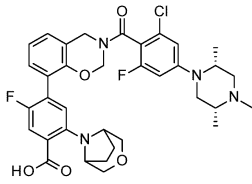
[5464] HPLC 유지 시간: 1.64분 (분석 조건 AD)

[5465] 제2 공정

[5466] 화합물 19-3

[5467] 4-[3-[2-클로로-6-플루오로-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5468] [화학식 580]



[5469]

[5470] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-6-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 및 (2R,5R)-1,2,5-트라이메틸피페라진 염산염을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5471] LCMS: m/z 667[M+H]⁺

[5472] HPLC 유지 시간: 1.16분 (분석 조건 B)

[5473] 화합물 19-4

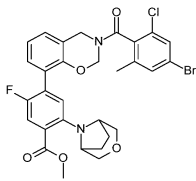
[5474] 4-[3-[2-클로로-6-메틸-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5475] 제1 공정

[5476] 화합물 BUP09

[5477] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-6-메틸벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5478] [화학식 581]



[5479]

[5480] 메틸

4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염 및 4-브로모-2-클로로-6-메틸벤조일 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5481] LCMS: m/z 629[M+H]⁺

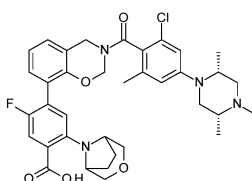
[5482] HPLC 유지 시간: 2.17분 (분석 조건 AB)

[5483] 제2 공정

[5484] 화합물 19-4

[5485] 4-[3-[2-클로로-6-메틸-4-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5486] [화학식 582]



[5487]

[5488] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-6-메틸벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-

아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 및 (2R,5R)-1,2,5-트라이메틸피페라진 염산염을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5489] LCMS: m/z 663[M+H]⁺

[5490] HPLC 유지 시간: 1.11, 1.16분 (분석 조건 B)

[5491] 화합물 19-6

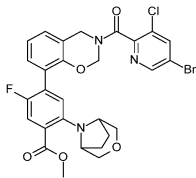
[5492] 4-[3-[3-클로로-5-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]피리딘-2-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5493] 제1 공정

[5494] 화합물 BUP12

[5495] 메틸 4-[3-(5-브로모-3-클로로피리딘-2-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5496] [화학식 583]



[5497]

[5498] 메틸

4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염 및 5-브로모-3-클로로피리딘-2-카보닐 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5499] LCMS: m/z 616[M+H]⁺

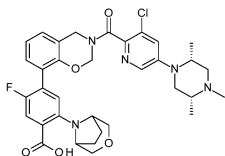
[5500] HPLC 유지 시간: 1.47분 (분석 조건 AE)

[5501] 제2 공정

[5502] 화합물 19-6

[5503] 4-[3-[3-클로로-5-[(2R,5R)-2,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]피리딘-2-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5504] [화학식 584]



[5505]

[5506] 메틸 4-[3-(5-브로모-3-클로로피리딘-2-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 및 (2R,5R)-1,2,5-트라이메틸피페라진 염산염을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5507] LCMS: m/z 650[M+H]⁺

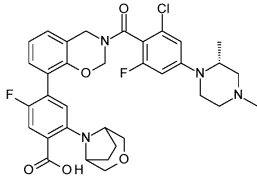
[5508] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 B)

[5509] 화합물 19-7

[5510] 4-[3-[2-클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]-6-플루오로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-

일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5511] [화학식 585]



[5512]

[5513] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-6-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 및 (3R)-1,3-다이메틸피페라진을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

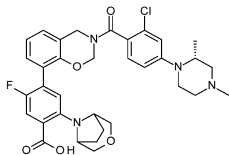
[5514] LCMS: m/z 653[M+H]⁺

[5515] HPLC 유지 시간: 1.14분 (분석 조건 B)

[5516] 화합물 19-8

[5517] 4-[3-[2-클로로-4-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5518] [화학식 586]



[5519]

[5520] 화합물 H 및 (3R)-1,3-다이메틸피페라진을 이용하여, 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5521] LCMS: m/z 635[M+H]⁺

[5522] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 B)

[5523] 화합물 19-9

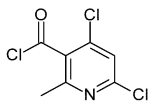
[5524] 4-[3-[4-클로로-6-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2-메틸피리딘-3-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5525] 제1 공정

[5526] 화합물 BUP16

[5527] 4,6-다이클로로-2-메틸피리딘-3-카보닐 클로라이드

[5528] [화학식 587]



[5529]

[5530] 4,6-다이클로로-2-메틸피리딘-3-카복실산을 이용하여, 화합물 J의 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

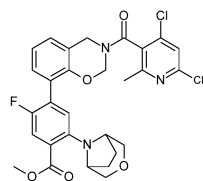
[5531] 제2 공정

[5532] 화합물 BUP17

[5533] 메틸 4-[3-(4,6-다이클로로-2-메틸피리딘-3-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-

(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5534] [화학식 588]



[5535]

[5536] 메틸

4-(3,4-다이하이드로-2H-1,3-벤즈옥사진-8-일)-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2염산염 및 4,6-다이클로로-2-메틸피리딘-3-카보닐 클로라이드를 이용하여, 화합물 B의 제5 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다. 단, N,N-다이아이소프로필에틸아민 대신에 4-메틸모폴린을 이용했다.

[5537] LCMS: m/z 586[M+H]⁺

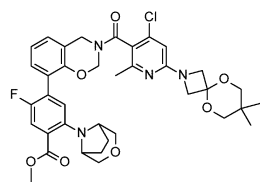
[5538] HPLC 유지 시간: 1.30분 (분석 조건 G)

[5539] 제3 공정

[5540] 화합물 BUP18

메틸 4-[3-[4-클로로-6-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2-메틸피리딘-3-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5542] [화학식 589]



[5543]

메틸 4-[3-(4,6-다이클로로-2-메틸피리딘-3-카보닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(5.00g, 7.93mmol), 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인(1.31g, 8.33mmol), XantPhos Pd G3(0.376g, 0.396mmol) 및 탄산 세슘(10.3g, 31.7mmol)의 1,4-다이옥세인(52.9mL) 현탁액을 60℃에서 종야 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, XantPhos Pd G3(0.376g, 0.396mmol)을 가하고, 60℃에서 8시간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 아세트산 에틸을 이용하여 추출하고, 유기층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조하고 여과했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(36%, 2.01g)을 얻었다.

[5545] LCMS: m/z 707[M+H]⁺

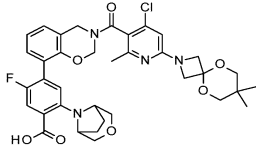
[5546] HPLC 유지 시간: 1.39분 (분석 조건 G)

[5547] 제4 공정

[5548] 화합물 19-9

4-[3-[4-클로로-6-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2-메틸피리딘-3-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5550] [화학식 590]



[5551]

[5552] 메틸 4-[3-[4-클로로-6-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-2-메틸피리딘-3-카보닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 (5.97g, 8.44mmol)의 테트라하이드로퓨란(16.9mL) 및 메탄올(16.9mL) 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(3.17mL, 25.3mmol)을 가하고, 50℃에서 1.5시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피 (아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(91%, 5.33 g)을 얻었다.

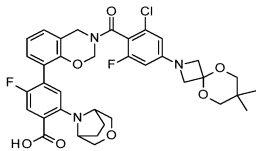
[5553] LCMS: m/z 693[M+H]⁺

[5554] HPLC 유지 시간: 1.62분, 1.65분 (분석 조건 B)

[5555] 화합물 19-10

[5556] 4-[3-[2-클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)-6-플루오로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5557] [화학식 591]



[5558]

[5559] 메틸 4-[3-(4-브로모-2-클로로-6-플루오로벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 및 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인을 이용하여 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

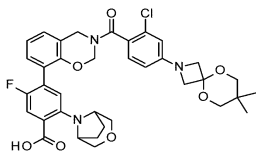
[5560] LCMS: m/z 696[M+H]⁺

[5561] HPLC 유지 시간: 1.74분 (분석 조건 B)

[5562] 화합물 19-11

[5563] 4-[3-[2-클로로-4-(7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노난-2-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5564] [화학식 592]



[5565]

[5566] 화합물 H 및 7,7-다이메틸-5,9-다이옥사-2-아자스파이로[3.5]노네인을 이용하여 화합물 1-7의 제9 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다.

[5567] LCMS: m/z 678[M+H]⁺

[5568] HPLC 유지 시간: 1.72분 (분석 조건 B)

[5569] 화합물 20-1

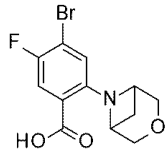
[5570] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)벤조산 N,N-다이에틸에테인아민염

[5571] 제1 공정

[5572] 화합물 tui5

[5573] 4-브로모-5-플루오로-2-(3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)벤조산

[5574] [화학식 593]



[5575]

[5576] 3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵테인(50.0mg, 0.504mmol)의 테트라하이드로퓨란(403mL) 용액을 -30℃로 냉각했다. 1.63M n-부틸리튬 헥세인 용액(0.309mL)을 가하고, 30분 교반했다. -30℃로 냉각한 4-브로모-2,5-다이플루오로벤조산(47.8mg, 0.202mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.403mL) 용액을 가하고, 0℃에서 30분간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 트라이에틸아민)로 정제하여, 표제 화합물(33%, 20.7mg)을 얻었다.

[5577] LCMS: m/z 316[M+H]⁺

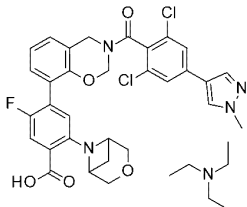
[5578] HPLC 유지 시간: 0.81분 (분석 조건 G)

[5579] 제2 공정

[5580] 화합물 20-1

[5581] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)벤조산 N,N-다이에틸에테인아민염

[5582] [화학식 594]



[5583]

[5584] (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]메탄온 및 4-브로모-5-플루오로-2-(3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)벤조산을 이용하여, 화합물 B, 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해 표제 화합물을 얻었다. 단 정제에는 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 트라이에틸아민)를 이용했다.

[5585] LCMS: m/z 623[M+H]⁺

[5586] HPLC 유지 시간: 0.95분, 0.97분 (분석 조건 A)

[5587] 화합물 20-2

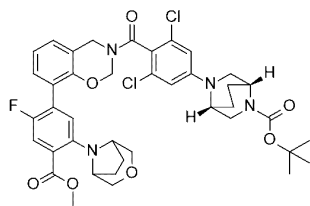
[5588] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5589] 제1 공정

[5590] 화합물 tui1

[5591] tert-부틸 (1R,4R)-5-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실레이트

[5592] [화학식 595]



[5593]

[5594] 화합물 A(50.0mg, 0.077mmol), (1R,4R)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실산 tert-부틸(21.2mg, 0.100mmol), 탄산 세슘(75.0mg, 0.231mmol) 및 rac-BINAP Pd G4(7.74mg, 0.0769mmol)의 1,4-다이옥세인(0.384mL) 용액을 110℃에서 2시간 교반했다. 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(80%, 48.1mg)을 얻었다.

[5595] LCMS: m/z 781[M+H]⁺

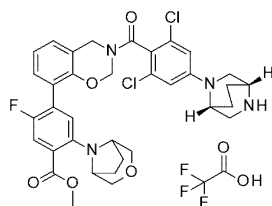
[5596] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 D)

[5597] 제2 공정

[5598] 화합물 tui2

[5599] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4R)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염

[5600] [화학식 596]



[5601]

[5602] tert-부틸 (1R,4R)-5-[3,5-다이클로로-4-[8-[2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)페닐]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실레이트(48.1mg, 0.0620mmol)의 다이클로로메테인(0.308mL) 용액에 트라이플루오로아세트산(0.236mL, 3.08mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축하여, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[5603] LCMS: m/z 681[M+H]⁺

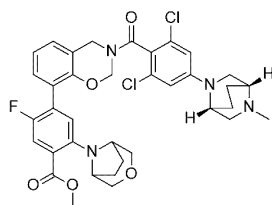
[5604] HPLC 유지 시간: 0.66분, 0.67분 (분석 조건 D)

[5605] 제3 공정

[5606] 화합물 tui3

[5607] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트

[5608] [화학식 597]



[5609]

[5610] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4R)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트 2,2,2-트라이플루오로아세트산염(24.5mg, 0.0310mmol), 37% 폼알데하이드 수용액(0.0125mL, 0.154mmol), 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(32.6mg, 0.154mmol)의 다이클로로메테인(0.154mL) 현탁액을 실온에서 2시간 교반했다. 반응용액을 메탄올로 희석 후에 농축하여, 표제 화합물을 조생성물로서 얻었다.

[5611] LCMS: m/z 695[M+H]⁺

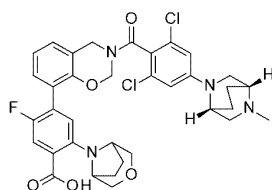
[5612] HPLC 유지 시간: 1.10분 (분석 조건 D)

[5613] 제4 공정

[5614] 화합물 20-2

[5615] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5616] [화학식 598]



[5617]

[5618] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(21.4mg, 0.0310mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.308mL)과 메탄올(0.308mL) 용액에 5M 수산화 나트륨 수용액(0.185mL, 0.924mmol)을 가하고, 반응액을 60℃에서 30분간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액을 가하고, HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(60%, 12.6mg)을 얻었다.

[5619] LCMS: m/z 681[M+H]⁺

[5620] HPLC 유지 시간: 1.11분, 1.15분 (분석 조건 B)

[5621] 표 22-2에 나타내는 아민 및 알데하이드 또는 케톤과 화합물 A를 이용하여, 화합물 20-2의 제1 공정 내지 제4 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표 22-1에 나타내는 화합물을 합성했다.

[5622] [표 22-1]

화합물 번호	구조	화합물명	분석 조건	HPLC 유지 시간 (분)	m/z [M+H]
20-3		4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-5-(2-메톡시에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.10, 1.14	681
20-4		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-메틸-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.08, 1.12	667
20-5		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(6-(옥세탄-3-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.08, 1.13	709
20-6		4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-(옥세탄-3-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산	B	1.17	709

[5623]

[5624] [표 22-2]

최종 화합물 번호	아민	알데하이드 또는 케톤
20-3		
20-4		
20-5		
20-6		

[5625]

[5626] 화합물 20-7

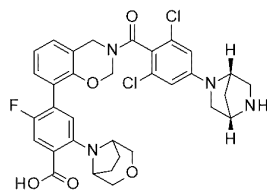
[5627] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-5-(2-메톡시에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5628] 제1 공정

[5629] 화합물 tui4

[5630] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5631] [화학식 599]



[5632]

[5633] 화합물 0(80.0mg, 0.136mmol), (1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 2브로민화 수소산염(176mg, 0.679mmol) 및 칼륨 tert-뷰톡사이드(149mg, 1.33mmol)의 1-메틸피롤리딘-2-온(0.339mL) 용액을 140℃에서 10시간 교반했다. 반응 용액에 8M 수산화 칼륨 수용액(0.170mL, 1.36mmol)을 가한 후, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액과 메탄올을 가하고 여과한 후, 여과액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(87%, 77.4mg)을 얻었다.

[5634] LCMS: m/z 653[M+H]⁺

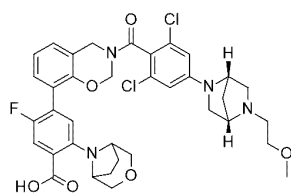
[5635] HPLC 유지 시간: 0.51분 (분석 조건 D)

[5636] 제2 공정

[5637] 화합물 20-7

[5638] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-5-(2-메톡시에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5639] [화학식 600]



[5640]

[5641] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[(1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산(25.0mg, 0.0380mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0334mL, 0.191mmol) 및 아이오딘화 칼륨(1.64mg, 0.00765mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.191mL) 용액에 2-브로모에틸 메틸 에터(0.0180mL, 0.191mmol)를 가하고, 실온에서 2시간 교반한 후, 50℃에서 6시간 교반했다. 반응 용액에 메탄올(0.100mL)과 5M 수산화 칼륨 수용액(0.0383mL, 0.191mmol)을 가한 후, 60℃에서 30분간 교반했다. 반응액에 폼산 수용액과 메탄올을 가한 후, 역상 칼럼 크로마토그래피(메탄올/물, 10mM 아세트산 암모늄)와 HPLC(메탄올/물, 10mM 아세트산 암모늄)로 정제하여, 표제 화합물(64%, 17.5mg)을 얻었다.

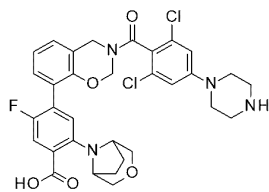
[5642] LCMS: m/z 711[M+H]⁺

[5643] HPLC 유지 시간: 1.01분, 1.04분 (분석 조건 B)

[5644] 화합물 20-8

[5645] 4-[3-(2,6-다이클로로-4-피페라진-1-일벤조일)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5646] [화학식 601]



[5647]

[5648] 중간체 O(30.0mg, 0.0510mmol) 및 피리딘(13.2mg, 0.153mmol)의 N-메틸-2-피롤리돈(0.127mL) 용액을 130℃에서 17시간 교반했다. 8M 수산화 칼륨(0.0318mL, 0.254mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(73%, 23.9mg)을 얻었다.

[5649] LCMS: m/z 641[M+H]⁺

[5650] HPLC 유지 시간: 0.97분, 1.02분 (분석 조건 B)

[5651] 화합물 20-9

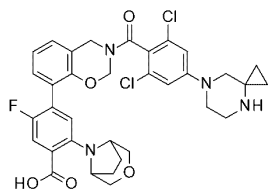
[5652] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5653] 제1 공정

[5654] 화합물 tui6

[5655] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5656] [화학식 602]



[5657]

[5658] 중간체 O(35.0mg, 0.0590mmol), 4,7-다이아자스파이로[2.5]옥테인 2염산염(33.0mg, 0.178mmol) 및 t-뷰톡시칼륨(36.6mg, 0.327mmol)의 N-메틸-2-피롤리돈(0.148mL) 용액을 130℃에서 7시간 교반했다. 8M 수산화 칼륨 수용액(0.0371mL, 0.297mmol)을 가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(37%, 14.5mg)을 얻었다.

[5659] LCMS: m/z 667[M+H]⁺

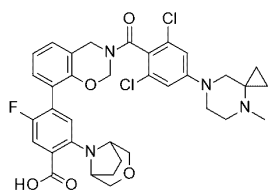
[5660] HPLC 유지 시간: 0.49분, 0.53분 (분석 조건 D)

[5661] 제2 공정

[5662] 화합물 20-9

[5663] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5664] [화학식 603]



[5665]

[5666] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산(12.3mg, 0.0180mmol), 폼알데하이드(5.53mg, 0.184mmol), 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(19.5mg, 0.0920mmol)의 다이클로로메테인(0.0920mL) 용액을 실온에서 13시간 교반했다. 반응 용액을 메탄올로 희석 후에 농축하고 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(34%, 4.30mg)을 얻었다.

[5667] LCMS: m/z 681[M+H]⁺

[5668] HPLC 유지 시간: 1.01분, 1.05분 (분석 조건 B)

[5669] 화합물 20-10

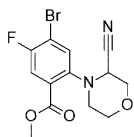
[5670] rac-2-(3-사이아노모폴린-4-일)-4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로벤조산

[5671] 제1 공정

[5672] 화합물 tui7

[5673] rac-메틸 4-브로모-2-(3-사이아노모폴린-4-일)-5-플루오로벤조에이트

[5674] [화학식 604]



[5675]

[5676] 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트(200mg, 0.629mmol), 염화 철(II)(7.97mg, 0.0630mmol) 및 트라이메틸실릴사이아나이드(0.157mL, 1.26mmol)의 메탄올(1.26mL) 용액에 5.5M tert-부틸하이드로퍼옥사이드(0.286mL, 1.57mmol)를 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(50%, 109mg)을 얻었다.

[5677] LCMS: m/z 343[M+H]⁺

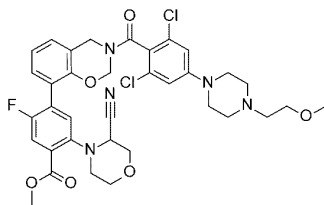
[5678] HPLC 유지 시간: 0.77분 (분석 조건 D)

[5679] 제2 공정

[5680] 화합물 tui8

[5681] rac-메틸 2-(3-사이아노모폴린-4-일)-4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로벤조에이트

[5682] [화학식 605]



[5683]

[5684] rac-메틸 4-브로모-2-(3-사이아노모폴린-4-일)-5-플루오로벤조에이트 및 (8-브로모-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-일)-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]페닐]메탄올을 이용하여, 화합물 B, 제3 공정과 마찬가지로의 조작에 의해, 표제 화합물을 얻었다.

[5685] LCMS: m/z 712[M+H]⁺

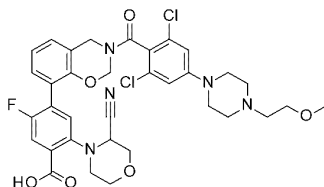
[5686] HPLC 유지 시간: 0.63분 (분석 조건 D)

[5687] 제3 공정

[5688] 화합물 20-10

[5689] rac-2-(3-시아노모폴린-4-일)-4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로벤조산

[5690] [화학식 606]



[5691]

[5692] rac-메틸 2-(3-시아노모폴린-4-일)-4-[3-[2,6-다이클로로-4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로벤조에이트(5.80mg, 0.00814mmol) 및 5M 수산화 리튬 수용액(0.0163mL, 0.0810mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.0407mL) 및 메탄올(0.0407mL) 용액을 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(33%, 1.90mg)을 얻었다.

[5693] LCMS: m/z 698[M+H]⁺

[5694] HPLC 유지 시간: 1.08분, 1.11분 (분석 조건 B)

[5695] 화합물 20-11

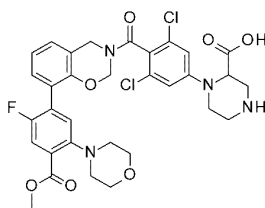
[5696] rac-4-[3-[2,6-다이클로로-4-[2-시아노-4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[5697] 제1 공정

[5698] 화합물 tui9

[5699] rac-1-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]피페라진-2-카복실산

[5700] [화학식 607]



[5701]

[5702] 화합물 B(50.0mg, 0.0800mmol), rac-피페라진-2-카복실산 2염산염(32.5mg, 0.160mmol) 및 탄산 세슘(130mg, 0.400mmol)의 다이메틸설폭사이드(0.400mL) 용액에 아이오딘화 구리(3.05mg, 0.0160mmol)를 가하고, 100℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(37%, 20.0mg)을 얻었다.

[5703] LCMS: m/z 673[M+H]⁺

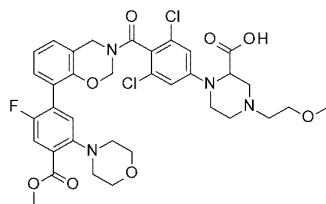
[5704] HPLC 유지 시간: 0.59분, 0.61분 (분석 조건 D)

[5705] 제2 공정

[5706] 화합물 tui10

[5707] rac-1-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-4-(2-메톡시에틸)피페라진-2-카복실산

[5708] [화학식 608]



[5709]

[5710] rac-1-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]피페라진-2-카복실산(6.70mg, 0.00995mmol), 2-브로모에틸 메틸 에터(0.00288mL, 0.0300mmol) 및 N,N-다이아이소프로필 에틸 에터(0.00520mL, 0.0300mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.0497mL) 용액에 테트라메틸암모늄 아이오다이드(0.200mg, 0.000995mmol)를 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트 나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(76%, 5.50mg)을 얻었다.

[5711] LCMS: m/z 731[M+H]⁺

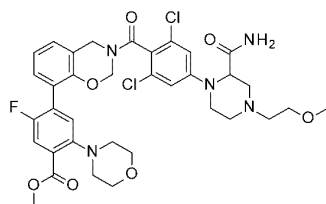
[5712] HPLC 유지 시간: 0.61분, 0.63분 (분석 조건 D)

[5713] 제3 공정

[5714] 화합물 tui11

[5715] rac-메틸 4-[3-[4-[2-카바모일-4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[5716] [화학식 609]



[5717]

[5718] rac-1-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-4-(2-메톡시에틸)피페라진-2-카복실산(2.70mg, 0.00369mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.00193mL, 0.0110mmol) 및 HATU(2.11mg, 0.00554mmol)의 N-메틸피롤리돈(0.0369mL) 용액에 7M 암모니아-메탄올 용액(0.00158mL, 0.0110mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(37%, 1.00mg)을 얻었다.

[5719] LCMS: m/z 730[M+H]⁺

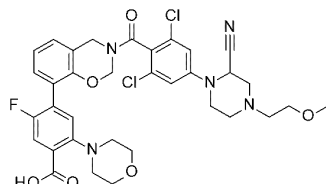
[5720] HPLC 유지 시간: 0.60분, 0.61분 (분석 조건 D)

[5721] 제4 공정

[5722] 화합물 20-11

[5723] rac-4-[3-[2,6-다이클로로-4-[2-사이아노-4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[5724] [화학식 610]



[5725]

[5726] rac-메틸 4-[3-[4-[2-카바모일-4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트(1.00mg, 0.00137mmol) 및 버지스 시약(1.63mg, 0.00684mmol)의 아세트나이트릴(0.0137mL) 용액을 실온에서 중야 교반했다. 반응액에 5M 수산화 리튬 수용액(0.00137mL, 0.00684mmol) 및 메탄올(0.0130mL)을 가하고, 실온에서 중야 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(63%, 0.600mg)을 얻었다.

[5727] LCMS: m/z 698[M+H]⁺

[5728] HPLC 유지 시간: 1.29분 (분석 조건 B)

[5729] 화합물 20-12

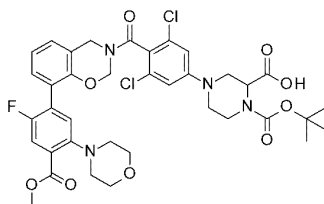
[5730] rac-4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-사이아노-4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[5731] 제1 공정

[5732] 화합물 tui12

[5733] rac-4-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]피페라진-2-카복실산

[5734] [화학식 611]



[5735]

[5736] 화합물 S(50.0mg, 0.0890mmol), rac-1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]피페라진-2-카복실산(61.3mg, 0.266mmol) 및 탄산 칼륨(36.8mg, 0.266mmol)의 N-메틸피롤리돈(0.296mL) 용액을 130℃에서 5시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(64%, 44.2mg)을 얻었다.

[5737] LCMS: m/z 773[M+H]⁺

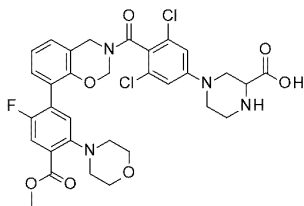
[5738] HPLC 유지 시간: 0.94분 (분석 조건 D)

[5739] 제2 공정

[5740] 화합물 tui13

[5741] rac-4-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]피페라진-2-카복실산

[5742] [화학식 612]



[5743]

[5744] rac-4-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]피페라진-2-카복실산(22.0mg, 0.0280mmol)의 다이클로로메테인(0.142mL) 용액에 4M 염산-다이옥세인 용액(0.0355mL, 0.142mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 역상 칼럼 크로마토그래피(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(75%,

14.3mg)을 얻었다.

[5745] LCMS: m/z 673[M+H]⁺

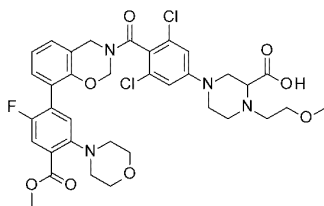
[5746] HPLC 유지 시간: 0.61분, 0.64분 (분석 조건 D)

[5747] 제3 공정

[5748] 화합물 tui14

[5749] rac-4-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-1-(2-메톡시에틸)피페라진-2-카복실산

[5750] [화학식 613]



[5751]

[5752] rac-4-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]피페라진-2-카복실산(11.0mg, 0.0160mmol), 2-브로모에틸 메틸 에터(0.00178mL, 0.0190mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0108mL, 0.0620mmol)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.0770mL) 용액에 테트라메틸암모늄 아이오다이드(0.311mg, 0.00155mmol)를 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(19%, 2.30mg)을 얻었다.

[5753] LCMS: m/z 731[M+H]⁺

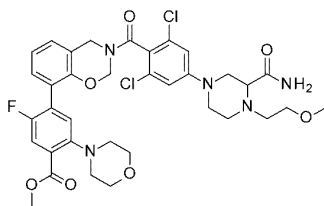
[5754] HPLC 유지 시간: 0.65분, 0.68분 (분석 조건 D)

[5755] 제4 공정

[5756] 화합물 tui15

[5757] rac-메틸 4-[3-[4-[3-카바모일-4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[5758] [화학식 614]



[5759]

[5760] rac-4-[3,5-다이클로로-4-[8-(2-플루오로-4-메톡시카보닐-5-모폴린-4-일페닐)-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-3-카보닐]페닐]-1-(2-메톡시에틸)피페라진-2-카복실산(2.30mg, 0.00314mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.00164mL, 0.00943mmol) 및 HATU(1.79mg, 0.00472mmol)의 N-메틸피롤리돈(0.0314mL) 용액에 0.5M 암모니아-1,4-다이옥세인 용액(0.0189mL, 0.00943mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(44%, 1.00mg)을 얻었다.

[5761] LCMS: m/z 730[M+H]⁺

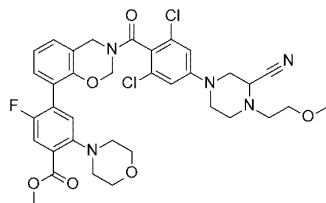
[5762] HPLC 유지 시간: 0.64분, 0.65분 (분석 조건 D)

[5763] 제5 공정

[5764] 화합물 tui16

[5765] rac-메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-사이아노-4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트

[5766] [화학식 615]



[5767]

[5768] rac-메틸 4-[3-[4-[3-카바모일-4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]-2,6-다이클로로벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트(1.00mg, 0.00137mmol) 및 버지스 시약(1.63mg, 0.00684mmol)의 아세트나이트릴(0.0274mL) 용액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(62%, 0.600mg)을 얻었다.

[5769] LCMS: m/z 712[M+H]⁺

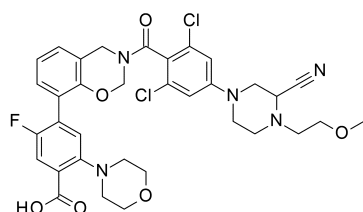
[5770] HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 D)

[5771] 제6 공정

[5772] 화합물 20-12

[5773] rac-4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-사이아노-4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조산

[5774] [화학식 616]



[5775]

[5776] rac-메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-사이아노-4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-모폴린-4-일벤조에이트(1.00mg, 0.00140mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.0140mL) 및 메탄올(0.0140mL) 용액에 5M 수산화 리튬 수용액(0.00281mL, 0.0140mmol)을 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(61%, 0.600mg)을 얻었다.

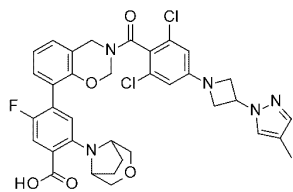
[5777] LCMS: m/z 698[M+H]⁺

[5778] HPLC 유지 시간: 1.42분, 1.44분 (분석 조건 B)

[5779] 화합물 20-13

[5780] 4-[3-[2,6-다이클로로-4-[3-(4-메틸피라졸-1-일)아제티딘-1-일]벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조산

[5781] [화합식 617]



[5782]

[5783] 메틸 4-[3-[2,6-다이클로로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)벤조일]-2,4-다이하이드로-1,3-벤즈옥사진-8-일]-5-플루오로-2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조에이트(25.0mg, 0.0390mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.00881mL, 0.0510mmol)의 다이클로로메테인(0.389mL) 용액을 -78℃로 냉각했다. 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(0.00997mL, 0.0470mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 4-메틸피라졸(0.0161mL, 0.195mmol)을 가하고, 실온에서 종야 교반했다. 메탄올을 가하고, 반응액을 농축하고, 메탄올(0.0970mL), 테트라하이드로퓨란(0.0970mL) 및 5M 수산화 나트륨 수용액(0.0389mL, 0.195mmol)을 가하고, 60℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 HPLC(아세트나이트릴/물, 0.1% 폼산)로 정제하여, 표제 화합물(35%, 9.50mg)을 얻었다.

[5784] LCMS: m/z 692[M+H]⁺

[5785] HPLC 유지 시간: 1.54분, 1.55분 (분석 조건 B)

[5786] 시험예 1: HepG2 세포에 있어서의 ARE 의존적 리포터 어세이에 의한 인비트로 Nrf2 전사 활성 측정

[5787] pGL4.37 벡터(pARE-Luc, 프로메가)를 인간 간암 유래 세포주 HepG2에 트랜스펙션하고, 5%CO₂ 함유 가습 분위기 하, 37℃에서 하룻밤 인큐베이션했다. 세포를 트립신 처리에 의해 박리하고, 시험 화합물을 첨가한 384웰 플레이트에 파종하고, 37℃에서 4시간 인큐베이션했다. 그 후, Bright-Glo Reagent(프로메가)를 첨가하고, Envision 플레이트 리더로 루시페라제 활성을 측정했다.

[5788] 실시예 1-54 또는 실시예 17-23의 화합물을 3.75μM의 농도로 작용시켰을 때의 루시페라제 활성을 100%로 하여, 각 웰의 루시페라제 활성을 반응률(%)로 변환했다. 각 실시예 화합물의 용량 반응 곡선을 작성하여, 50% 효과 농도(EC₅₀)를 산출했다. 결과를 표 20에 나타낸다. 이들 결과로부터, 본 발명의 화합물군은, 인비트로에 있어서 Nrf2 활성화 작용을 가짐이 나타났다.

[5789] [표 20-1]

화합물 번호	EC50 (nM)	화합물 번호	EC50 (nM)	화합물 번호	EC50 (nM)
1-1	2.8	1-32	1.5	1-61	2.6
1-2	8.6	1-33	1.9	1-62	3.2
1-3	5.8	1-34	39	1-63	2.1
1-4	1.6	1-35	5.8	1-64	3.0
1-5	3.1	1-36	1.8	1-65	3.7
1-6	9.6	1-37	2.1	1-66	2.7
1-7	2.0	1-38	1.8	1-67	4.4
1-8	2.2	1-39	18	1-68	8.1
1-9	4.6	1-40	3.0	1-69	5.4
1-10	3.1	1-41	2.0	1-70	4.7
1-11	2.1	1-42	2.6	1-71	6.1
1-12	16	1-43	1.8	1-72	5.8
1-13	2.4	1-44	6.5	1-73	5.1
1-14	4.4	1-45	3.7	1-74	2.7
1-15	2.7	1-46	1.9	1-75	8.0
1-16	11	1-47	12	1-76	5.3
1-17	19	1-48	2.3	1-77	5.6
1-18	4.3	1-49	1.9	1-78	15
1-19	6.3	1-50	4.6	1-79	3.6
1-20	3.2	1-51	10	1-80	1.9
1-21	2.9	1-52	14	1-81	5.1
1-22	2.1	1-53	5.0	1-82	3.5
1-23	1.9	1-54	1.5	1-83	2.4
1-24	1.4	1-55	1.5	1-84	2.4
1-25	1.5	1-56	1.3	1-85	0.90
1-26	1.4	1-57	1.4	1-86	1.1
1-27	2.9	1-58	4.2	1-87	1.0
1-30	2.6	1-59	1.2	1-88	2.1
1-31	1.9	1-60	4.2	2-1	6.2

[5790]

[5791] [표 20-2]

화합물 번호	EC50 (nM)	화합물 번호	EC50 (nM)	화합물 번호	EC50 (nM)
2-2	6.5	3-25	7.7	4-26	8.2
2-3	1.4	3-26	9.8	4-27	1.1
2-4	5.7	3-27	8.8	4-28	1.6
2-5	2.4	3-28	2.1	4-29	2.1
2-6	6.0	4-1	3.1	4-30	1.1
3-1	1.3	4-2	1.2	4-31	1.2
3-2	6.8	4-3	1.7	4-32	6.9
3-3	9.4	4-4	3.2	4-33	5.1
3-4	6.2	4-5	1.3	4-34	3.8
3-5	6.9	4-6	8.0	4-35	20
3-6	9.0	4-7	3.3	4-36	8.7
3-7	9.6	4-8	5.8	4-37	6.3
3-8	17	4-9	2.2	4-38	5.1
3-9	10	4-10	4.2	4-39	6.9
3-10	4.7	4-11	25	4-40	8.9
3-11	5.7	4-12	2.1	4-41	4.7
3-12	8.7	4-13	5.8	4-42	4.4
3-13	9.7	4-14	9.0	4-43	7.4
3-14	8.8	4-15	3.1	4-44	16
3-15	8.4	4-16	2.9	4-45	10
3-16	11	4-17	4.0	4-46	14
3-17	12	4-18	3.6	4-47	3.3
3-18	20	4-19	2.9	4-48	2.6
3-19	8.0	4-20	3.0	4-49	1.2
3-20	9.0	4-21	7.4	4-50	2.8
3-21	6.4	4-22	1.8	4-51	2.6
3-22	21	4-23	1.5	4-52	1.1
3-23	21	4-24	2.7	4-53	2.9
3-24	31	4-25	1.9	4-54	1.2

[5792]

[5793] [표 20-3]

화합물 번호	EC50 (nM)	화합물 번호	EC50 (nM)	화합물 번호	EC50 (nM)
4-55	2.0	6-8	2.4	8-6	2.7
4-56	1.9	6-9	2.2	8-7	2.1
4-57	4.8	6-10	3.7	8-8	4.8
4-58	5.2	6-11	1.5	8-9	9.5
4-59	12	6-12	3.9	9-1	3.5
4-60	7.5	6-13	3.8	9-2	7.4
5-1	1.6	7-1	4.8	9-3	19
5-2	1.3	7-2	4.6	9-4	7.5
5-3	9.5	7-3	18	9-5	4.6
5-4	2.4	7-4	4.3	9-6	5.7
5-5	1.0	7-5	3.7	9-7	14
5-6	2.3	7-6	5.4	9-8	3.5
5-7	1.7	7-7	3.4	9-9	1.5
5-8	2.0	7-8	3.2	9-10	8.8
5-9	1.7	7-9	8.4	9-11	19
5-10	3.2	7-10	27	9-12	3.1
5-11	3.4	7-11	3.2	9-13	6.7
5-12	2.1	7-12	2.3	9-14	11
5-13	2.7	7-13	5.7	9-15	14
5-14	2.9	7-14	24	9-16	4.8
5-15	3.1	7-15	2.5	9-17	7.5
5-16	3.5	7-16	7.4	9-18	6.4
6-1	2.1	7-17	9.0	9-19	5.9
6-2	2.8	7-18	1.7	9-20	4.6
6-3	5.7	8-1	1.6	9-21	6.0
6-4	2.0	8-2	4.0	9-22	0.90
6-5	10	8-3	2.6	9-23	3.1
6-6	12	8-4	3.6	9-24	2.5
6-7	5.7	8-5	2.4	9-25	8.8

[5794]

[5795] [표 20-4]

화합물 번호	EC50 (nM)	화합물 번호	EC50 (nM)	화합물 번호	EC50 (nM)
10-1	6.5	13-3	5.3	15-2	21
10-2	5.2	13-4	24	15-3	1.5
10-3	1.5	13-5	16	15-4	6.8
10-4	4.8	13-6	7.5	16-1	13
10-5	4.3	13-7	6.7	16-2	1.5
10-6	9.1	13-8	5.4	16-3	17
10-7	23	13-9	5.2	16-4	110
10-8	1.5	13-10	17	16-5	200
10-9	1.2	13-11	7.5	16-6	170
10-10	25	13-12	17	16-7	1.4
10-11	2.4	13-13	7.1	16-8	3.9
10-12	1.2	13-14	13	16-9	12
10-13	4.2	13-15	10	16-10	9.3
11-1	3.6	13-16	0.95	16-11	7.5
11-2	4.2	13-17	5.9	16-12	9.8
11-3	9.5	13-18	21	16-13	4.4
11-4	2.0	13-19	1.6	16-14	6.8
11-5	2.0	13-20	7.2	16-15	3.0
11-6	2.4	13-21	2.3	16-16	13
11-7	5.2	14-1	3.2	16-17	2.7
11-8	3.1	14-2	6.5	17-1	2.2
11-9	2.7	14-3	12	17-2	7.7
11-10	3.8	14-4	3.8	17-3	9.7
12-1	11	14-5	3.1	17-4	10
12-2	2.6	14-6	20	17-5	17
12-3	6.0	14-7	2.5	17-8	20
12-4	15	14-8	70	17-9	21
13-1	7.1	14-9	3.7	17-10	21
13-2	18	15-1	4.9	17-15	58

[5796]

[5797] [표 20-5]

실시예 번호	EC50 (nM)	실시예 번호	EC50 (nM)
17-16	74	19-15	2.3
17-18	97	19-16	17
17-21	22	19-17	6.1
17-23	110	19-18	1.3
18-1	4.1	19-19	2.6
18-2	5.8	20-1	850
18-3	14	20-2	24
18-4	3.7	20-3	40
18-5	12	20-4	150
18-6	10	20-5	75
18-7	17	20-6	48
18-8	2.8	20-7	14
18-9	23	20-8	18
18-10	36	20-9	14
18-11	310	20-10	25
18-12	24	20-13	5.5
19-2	1.6		
19-3	1.2		
19-4	1.9		
19-5	2.7		
19-6	6.3		
19-7	2.3		
19-8	3.9		
19-9	1.4		
19-10	2.5		
19-11	4.3		
19-12	2.5		
19-13	2.1		
19-14	4.1		

[5798]

[5799] 시험예 2: 인비보 Nrf2 전사 활성 측정

[5800] C57BL/6J 마우스(7-8주령)에게 피험 화합물(용매: 10vol% 다이메틸설폭사이드/50mM Glycine/32mM 수산화 나트륨/생리 식염수)을 투여하고, 7-8시간 후에 아이소플루레인 마취하 전채혈에 의해 안락사 처치하고, 각종 장기를 채취했다. 채취한 장기로부터 mRNA를 정제하고, qPCR법에 의해 내재성 컨트롤로서 Mapk1의 mRNA 발현량을, Nrf2 하류 분자의 대표로서 Nqo1(NAD(P)H 퀸 데하이드로제나제 1)의 mRNA 발현량을 각각 측정했다. 비교 CT법에 의해 Nqo1 mRNA 발현량을 정량하여, 비투여군에 대한 발현량비를 산출했다. 피험 화합물 투여에 의해 각종 장기에 있어서 Nqo1 mRNA 발현량이 상승하여, 인비보에 있어서도 피험 화합물이 Nrf2 활성화 작용을 가짐을 확인했다. 결과를 표 21에 나타낸다.

[5801] [표 21]

화합물 번호	투여 경로	투여량 (mg/kg)	비투여군에 대한 Nqo1 mRNA 발현량비		
			신장	폐	간장
1-4	복강내	10	4.4	13	6.5
1-4	경구	30	5.0	20	8.1
1-18	복강내	10	2.5	8.7	6.0
1-21	복강내	10	3.7	10	4.7
1-33	복강내	10	3.7	13	5.5
1-33	경구	30	5.1	18	5.2
1-54	복강내	10	4.6	18	6.7
1-54	경구	30	4.9	20	7.4
1-83	복강내	15	4.7	21	6.5
1-88	복강내	15	3.0	6.1	4.3
1-88	경구	15	3.4	8.9	5.4
2-2	복강내	10	5.3	17	5.8
4-8	복강내	10	3.4	6.2	6.7
4-37	복강내	10	4.0	5.4	8.0
5-1	복강내	10	4.4	19	6.8
5-1	경구	30	5.1	17	3.9
5-2	복강내	10	4.3	20	6.9
5-2	경구	30	4.0	20	6.9
5-7	복강내	10	4.0	18	5.4
5-9	복강내	15	3.7	15	6.7
5-9	경구	30	5.2	19	6.0
5-10	복강내	15	5.1	17	5.4
5-16	경구	15	3.6	14	4.8
7-2	복강내	15	4.3	11	6.2
13-16	복강내	15	4.8	20	6.6
13-16	경구	30	4.5	22	6.0
13-21	경구	30	2.9	3.6	4.9
14-1	경구	30	5.7	17	4.2

[5802]

산업상 이용가능성

[5803]

본 발명에 의해, Nrf2 활성화 작용을 갖는 저분자 화합물이 제공된다. 또한, 본 발명에 의해 각종 질환, 예를 들어 신경 변성 질환, 폐 질환, 신장 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 의약이 제공된다.