



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0071223
(43) 공개일자 2022년05월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/08 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/08 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7013317
(22) 출원일자(국제) 2022년09월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년04월20일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/036868
(87) 국제공개번호 WO 2021/065898
국제공개일자 2021년04월08일
(30) 우선권주장
JP-P-2019-179727 2019년09월30일 일본(JP)

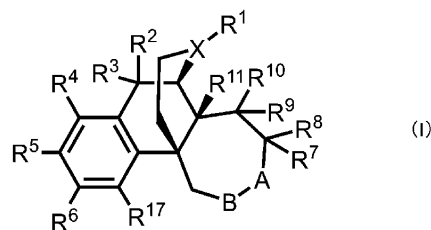
(71) 출원인
닛뽕 케미파 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 지요다구 이와모토초 2초메 2-3
(72) 발명자
와타나베 요시카즈
일본 사이타마켄 미사토시 히코카와도 1-22 닛뽕
케미파 가부시키키가이샤 소야쿠겐큐쇼 나이
사이트 다이스케
일본 사이타마켄 미사토시 히코카와도 1-22 닛뽕
케미파 가부시키키가이샤 소야쿠겐큐쇼 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리어나

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 아제판 유도체

(57) 요약

다음의 일반식 (I) 로 나타내는 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염



(식 중, R^1 은 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 등을 나타내고, R^2 및 R^3 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 등을 나타내고, R^4 및 R^5 는 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 등을 나타내고, R^6 은 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기 등을 나타내고, R^7 및 R^8 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 등을 나타내고, R^9 및 R^{10} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 등을 나타내고, R^{11} 은 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 등을 나타내고, A 및 B 는 상이하고 메틸렌기, 카르보닐기 등을 나타내고, X 는 질소 원자 또는 N-옥사이드를 나타낸다).

(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2018.01)

(72) 발명자

하야시다 고헤이

일본 사이타마켄 미사토시 히코카와도 1-22 닛뵙
케미파 가부시키가이샤 소야쿠겐큐쇼 나이

야마모토 고헤이

일본 사이타마켄 미사토시 히코카와도 1-22 닛뵙
케미파 가부시키가이샤 소야쿠겐큐쇼 나이

나미키 마유

일본 사이타마켄 미사토시 히코카와도 1-22 닛뵙
케미파 가부시키가이샤 소야쿠겐큐쇼 나이

모기 유조

일본 사이타마켄 미사토시 히코카와도 1-22 닛뵙
케미파 가부시키가이샤 소야쿠겐큐쇼 나이

야타 마사히로

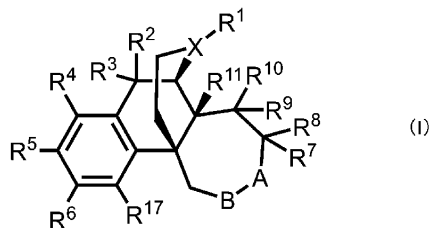
일본 사이타마켄 미사토시 히코카와도 1-22 닛뵙
케미파 가부시키가이샤 소야쿠겐큐쇼 나이

명세서

청구범위

청구항 1

다음의 일반식 (I),



(식 중, R^1 은 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{2-6} 알케닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{2-6} 알키닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아실기 또는 아미노 보호기를 나타내고,

R^2 및 R^3 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 또는 R^2 및 R^3 이 하나가 되어 카르보닐기를 나타내거나 R^2 및 R^3 이 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 케탈을 나타내고,

R^4 및 R^5 는 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기, 보호된 아미노기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기, 카르복실기, 카르복실산에스테르기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 카르바모일기를 나타내고,

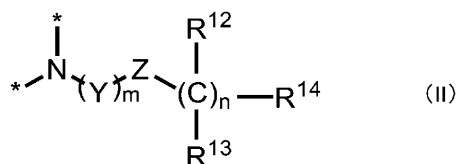
R^6 은 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기, 보호된 아미노기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 테트라졸릴옥시기, 시아노기, 카르복실기, 카르복실산에스테르기, 치환기를 가지고 있어도 되는 카르바모일기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기, C_{6-10} 아릴옥시기 또는 당류를 나타내고,

R^7 및 R^8 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 또는 R^7 및 R^8 이 하나가 되어 카르보닐기, 티오키르보닐기를 나타내거나 R^7 및 R^8 이 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 케탈을 나타내고,

R^9 및 R^{10} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 또는 R^9 및 R^{10} 이 하나가 되어 카르보닐기, 티오키르보닐기를 나타내거나 R^9 및 R^{10} 이 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 케탈을 나타내고,

R^{11} 은 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아르알킬옥시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기, 보호된 아미노기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 또는 시아노기를 나타내고,

A 및 B 는 상이하고 NR^{18} (R^{18} 은 수소 원자 또는 아미노 보호기를 나타낸다), 메틸렌기, 카르보닐기 또는 하기 일반식 (II) :



(R^{12} 및 R^{13} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기를 나타내거나, 동일 탄소 상의 R^{12} 와 R^{13} 이 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리, 치환기를 가지고 있어도 되는 포화 복소 고리를 나타내거나, n 이 2 ~ 3 인 경우에 있어서 인접하는 1 조의 R^{12} 끼리가 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 포화 복소 고리를 형성할 수 있고,

R^{14} 는 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{2-6} 알케닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{2-6} 알키닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기, 보호된 아미노기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 아미노기를 나타낸다.

* 는 결합손을 나타낸다.) 로 표시되는 기를 나타내고 (단, A, B 중 어느 일방은 식 (II) 를 나타낸다),

X 는 질소 원자 또는 N-옥사이드를 나타내고,

Y 는 치환기를 가지고 있어도 되는 메틸렌기, 카르보닐기 또는 티오카르보닐기를 나타내고,

Z 는 NR^{15} , 산소 원자, 결합손, 치환기를 가져도 되는 에테닐렌기 또는 에티닐렌기를 나타내고 (단, m 이 0 일 때에는 n 은 0 및 Z 는 NR^{15} 를 나타내지 않는다),

R^{15} 는 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기를 나타내거나, R^{15} 와 R^{14} 가 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 함질소 포화 복소 고리를 나타내고,

R^{17} 은 수소 원자, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 알콕시기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 테트라졸릴옥시기를 나타내고,

m 은 0 ~ 1 의 정수를 나타내고,

n 은 0 ~ 3 의 정수를 나타낸다.

(단, Z 가 결합손인 경우, m 과 n 은 동시에 0 을 나타내지 않는다)) 로 나타내는 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^6 이 하이드록시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 카르바모일기인 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^6 이 하이드록시기인 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬기인 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z 가 결합손인 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

n 이 1 ~ 3 인 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{14} 가 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기인 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

A 가 상기 일반식 (II) 로 표시되는 기를 나타내고, B 가 메틸렌기를 나타내는 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{11} 이 하이드록시기인 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 기재된 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

κ 오피오이드 수용체에 관련된 질환의 치료 또는 개선, 예방제인 의약 조성물.

청구항 12

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서,

진통약인 의약 조성물.

청구항 13

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서,
지양약인 의약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, κ 오피오이드 수용체 아고니스트 작용을 갖는 아제판 유도체에 관한 것이다.

[0002] 본원은, 2019년 9월 30 일에 일본에 출원된 일본 특허출원 2019-179727호에 근거하여 우선권 주장하고, 그 내용을 여기에 원용한다.

배경 기술

[0003] 오피오이드 수용체에는 μ , δ , κ 의 3 가지의 타입이 알려져 있다. μ 오피오이드 수용체에 대해 높은 친화성을 나타내는 모르피네는, 오래전부터 진통약으로서 사용되고 있다. 그러나, 모르피네를 시작으로 한 μ 오피오이드 수용체 아고니스트는, μ 오피오이드 수용체를 통하여 의존 형성, 호흡 억제 등의 유해 사상(事象)을 일으키는 것이 알려져 있다.

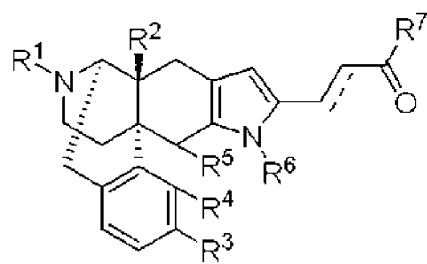
[0004] 한편 κ 오피오이드 수용체 아고니스트도 진통 작용을 나타내지만, 모르피네에서 보이는 유해 사상에는 관여하지 않는 것이 알려져 있다.

[0005] 그 한편으로, κ 오피오이드 수용체 아고니스트는 일반적으로 진정 작용이나 약물 혐오 작용을 나타내는 것이 알려져 있다. 유일하게, 약물 혐오성을 분리한 κ 오피오이드 수용체 아고니스트로서 날푸라핀(특허문헌 1)을 들 수 있지만, 날푸라핀은 진통 용량에 있어서 진정 작용을 나타내기 때문에, 지양약으로서의 승인은 얻었지만, 진통약으로서의 승인은 받지 않았다. 즉, 진통약으로서 승인을 받은 κ 오피오이드 수용체 선택적인 아고니스트는 아직도 존재하지 않는다.

[0006] 따라서, 진정 작용이나 약물 혐오 작용을 나타내지 않는 κ 오피오이드 수용체 선택적인 아고니스트는, 진통약을 비롯한 κ 오피오이드 수용체에 관련된 질환이나 증상의 우수한 치료 또는 개선, 예방약으로서 기대된다.

[0007] 특허문헌 2 에는, 다음 식 (A) :

[0008] [화학식 1]



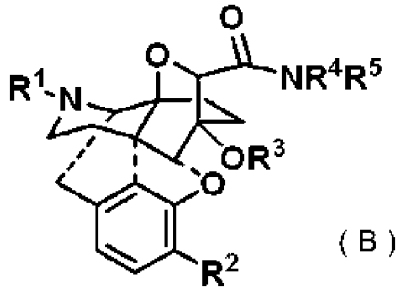
(A)

[0009]

[0010] 로 나타내는 화합물이 κ 오피오이드 수용체 아고니스트 활성을 갖는 것이 개시되어 있다. 그러나, 그 활성은 충분하지 않았다.

[0011] 또, 특허문헌 3 에는, 다음 식 (B) :

[0012] [화학식 2]

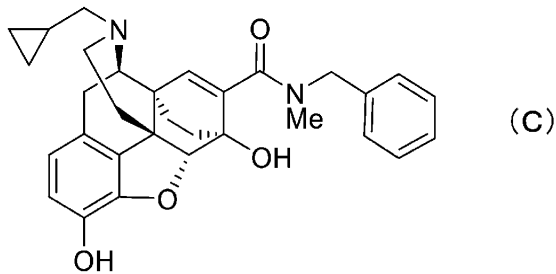


[0013]

[0014] 로 나타내는 화합물이 보고되고 있다. 이 화합물은 κ 오피오이드 수용체 선택적인 결합 및 진통 작용을 갖는다고 하는 기재가 있다. 그러나, 그 진통 활성은 만족스러운 것은 아니었다.

[0015] 또 특허문헌 4 및 비특허문헌 1 에는, 다음 식으로 나타내는 화합물 (C) :

[0016] [화학식 3]



[0017]

[0018] 가, 매우 높은 활성을 갖는 것이 개시되어 있지만, 이 화합물은 생체 내에서의 안정성이 충분하지 않았다. 생체 내에서 화합물이 불안정한 경우, 기대되는 약효가 발휘되지 않는 것, 분해물의 생체에 대한 영향 등의 이유에 의해 의약품으로서의 개발은 곤란해지는 점에서, 생체 내 안정성은 의약품의 개발에 있어서 중요한 요건이 된다.

[0019] 출시되어 있는 진통약 가운데, 높은 κ 오피오이드 수용체 아고니스트 활성을 갖는 약제는 아직도 존재하지 않는다.

[0020] 따라서, 진통약을 지향함에 있어서, κ 오피오이드 수용체에 대해 선택성 및 높은 활성을 나타내고, 또한 생체 내에서의 안정성이 우수하고 진정 작용이나 약물 혐오 작용이 괴리된 화합물이 요망되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0021] (특허문헌 0001) 국제 공개 제1993/5081호 팜플렛
(특허문헌 0002) 일본 공개특허공보 2008-179554호
(특허문헌 0003) 일본 특허 제2525552호
(특허문헌 0004) 미국 특허 제963460호

비특허문헌

- [0022] (비특허문헌 0001) JNRC2016 제 36 회 진통약·오피오이드 펩티드 심포지엄 프로그램·초록집, 제 37 페이지, 진통약·오피오이드 펩티드 연구회

발명의 내용

해결하려는 과제

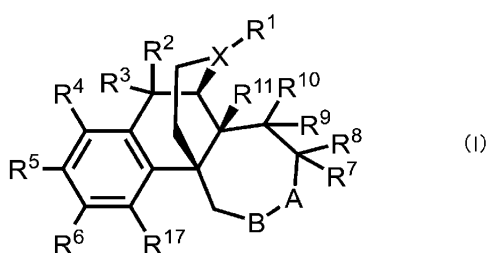
[0023] 본 발명의 목적은, 진정 작용이나 약물 혐오 작용이 억제된, κ 오피오이드 수용체에 관련된 여러 가지 질환, 증상의 치료 또는 개선, 예방에 유효한 의약을 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

[0024] 이러한 실정하에, 본 발명자들은 예의 검토를 실시한 결과, 특정한 아제판 유도체가 κ 오피오이드 수용체에 대해 강력한 아고니스트 활성과 생체 내에 있어서의 높은 안정성을 나타내는 것을 알아내었다. 또한, 본 아제판 유도체는 강력한 진통 작용을 나타냄과 함께, 날푸라핀 (특허문헌 1) 보다 높은 용량에 있어서도 진정 작용을 발현하지 않는 것이 분명해졌다. 이상과 같이, 진통약을 지향한 안전성이 높은 κ 오피오이드 수용체 아고니스트인 아제판 유도체를 알아내어, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0025] [1] 즉, 본 발명은, 다음의 일반식 (I),

[0026] [화학식 4]



[0027]

[0028] (식 중, R^1 은 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{2-6} 알케닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{2-6} 알키닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아실기 또는 아미노 보호기를 나타내고,

[0029] R^2 및 R^3 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 또는 R^2 및 R^3 이 하나가 되어 카르보닐기를 나타내거나 R^2 및 R^3 이 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 케탈을 나타내고,

[0030] R^4 및 R^5 는 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기, 보호된 아미노기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기, 카르복실기, 카르복실산에스테르기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 카르바모일기를 나타내고,

[0031] R^6 은 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기, 보호된 아미노기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 테트라졸릴옥시기, 시아노기, 카르복실기, 카르복실산에스테르기, 치환기를 가지고 있어도 되는 카르바모일기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기, C_{6-10} 아릴옥시기 또는 당류를 나타내고,

[0032] R^7 및 R^8 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 또는 R^7 및 R^8 이 하나가 되어 카르보닐기, 티오카르보닐기를 나타내거나 R^7 및 R^8 이 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수

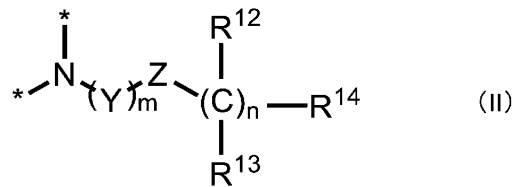
소 고리 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 케탈을 나타내고,

[0033] R^9 및 R^{10} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 또는 R^9 및 R^{10} 이 하나가 되어 카르보닐기, 티오카르보닐기를 나타내거나 R^9 및 R^{10} 이 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 케탈을 나타내고,

[0034] R^{11} 은 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아르알킬옥시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기, 보호된 아미노기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 또는 시아노기를 나타내고,

[0035] A 및 B 는 상이하고 NR^{18} (R^{18} 은 수소 원자 또는 아미노 보호기를 나타낸다), 메틸렌기, 카르보닐기 또는 하기 일반식 (II) :

[0036] [화학식 5]



[0037]

[0038] (R^{12} 및 R^{13} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 할로젠 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기를 나타내거나, 동일 탄소 상의 R^{12} 와 R^{13} 이 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리, 치환기를 가지고 있어도 되는 포화 복소 고리를 나타내거나, n 이 2 ~ 3 인 경우에 있어서 인접하는 1 조 (組) 의 R^{12} 끼리가 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 포화 복소 고리를 형성할 수 있고,

[0039] R^{14} 는 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{2-6} 알케닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{2-6} 알키닐기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기, 보호된 아미노기, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 아미노기를 나타낸다. * 는 결합손을 나타낸다.) 로 표시되는 기를 나타내고 (단, A, B 중 어느 일방은 식 (II) 를 나타낸다),

[0040] X 는 질소 원자 또는 N-옥사이드를 나타내고,

[0041] Y 는 치환기를 가지고 있어도 되는 메틸렌기, 카르보닐기 또는 티오카르보닐기를 나타내고,

[0042] Z 는 NR^{15} , 산소 원자, 결합손, 치환기를 가져도 되는 에테닐렌기 또는 에티닐렌기를 나타내고 (단, m 이 0 일 때에는 n 은 0 및 Z 는 NR^{15} 를 나타내지 않는다),

[0043] R^{15} 는 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기를 나타내거나, R^{15} 와 R^{14} 가 결합하여 치환기를 가지고 있어도 되는 함질소 포화 복소 고리를 나타내고,

[0044] R^{17} 은 수소 원자, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 알콕시기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 테트라졸릴옥시기를 나타내고,

[0045] m 은 0 ~ 1 의 정수를 나타내고,

- [0046] n 은 0 ~ 3 의 정수를 나타낸다.
- [0047] (단, Z 가 결합손인 경우, m 과 n 은 동시에 0 을 나타내지 않는다)) 로 나타내는 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0048] [2] 또한 본 발명은, R^6 이 하이드록시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 카르바모일기인 상기 [1] 에 기재된 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0049] [3] 또한 본 발명은, R^6 이 하이드록시기인 상기 [1] 또는 [2] 에 기재된 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0050] [4] 또한 본 발명은, R^1 이 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬기인 상기 [1] ~ [3] 에 기재된 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0051] [5] 또한 본 발명은, Z 가 결합손인 상기 [1] ~ [4] 에 기재된 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0052] [6] 또한 본 발명은, n 이 1 ~ 3 인 상기 [1] ~ [5] 에 기재된 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0053] [7] 또한 본 발명은, R^{14} 가 치환기를 가지고 있어도 되는 헥테로아릴기인 상기 [1] ~ [6] 에 기재된 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0054] [8] 또한 본 발명은, A 가 제 1 항에 기재된 일반식 (II) 로 표시되는 기를 나타내고, B 가 메틸렌기를 나타내는 상기 [1] ~ [7] 에 기재된 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0055] [9] 또한 본 발명은, R^{11} 이 하이드록시기인 상기 [1] ~ [8] 에 기재된 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0056] [10] 또한 본 발명은, 상기 [1] ~ [9] 중 어느 한 항에 기재된 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.
- [0057] [11] 또한 본 발명은, κ 오피오이드 수용체에 관련된 질환의 치료 또는 개선, 예방제인 상기 [10] 에 기재된 의약에 관한 것이다.
- [0058] [12] 또한 본 발명은, 진통약인 상기 [10] 또는 [11] 에 기재된 의약에 관한 것이다.
- [0059] [13] 또한 본 발명은, 지양약 (止痒藥) 인 상기 [10] 또는 [11] 에 기재된 의약에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0060] 도 1 은 실시예 22 화합물 ($500 \mu\text{g/kg}$) 경구 투여에 의한 진정 작용 확인 시험의 결과를 나타내는 도면이다.
- 도 2 는 실시예 50 화합물 ($7000 \mu\text{g/kg}$) 경구 투여에 의한 진정 작용 확인 시험의 결과를 나타내는 도면이다.
- 도 3 은 날푸라핀 (Nalfurafine) ($30, 100, 300 \mu\text{g/kg}$) 경구 투여에 의한 진정 작용 확인 시험의 결과를 나타내는 도면이다.
- 도 4 는 실시예 77 화합물 ($400 \mu\text{g/kg}$) 피하 투여에 의한 진정 작용 확인 시험의 결과를 나타내는 도면이다.
- 도 5 는 날푸라핀 ($3, 10, 30 \mu\text{g/kg}$) 피하 투여에 의한 진정 작용 확인 시험의 결과를 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0061] 다음으로 본 발명을 한층 더 상세히 설명한다.
- [0062] 상기 일반식 (I) 로 나타내는 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에는, 호변 이성체, 입체 이성체 및 그들의 용매화물을 포함한다.

- [0063] $R^1 \sim R^5$, $R^7 \sim R^{15}$ 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기에 있어서의 C_{1-6} 알킬기로는, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 헥실기 등의 직사슬 또는 분기의 알킬기를 들 수 있고, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 프로필기를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 메틸기를 들 수 있다.
- [0064] 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기에 있어서의 치환기로는, 불소 원자, 염소 원자 등의 할로겐 원자 ; 하이드록시기 ; C_{1-6} 알킬아미노기, 디 C_{1-6} 알킬아미노기, 아실아미노기 등의 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기 ; 보호된 아미노기 ; 포르밀기, 아세틸기, 시클로프로필카르보닐기, 벤조일기 등의 아실기 ; 아제티디닐기, 피롤리디닐기, 피페라지닐기, 모르폴리닐기 등의 고리형 아미노기 ; β -락탐, γ -락탐, δ -락탐 등의 고리형 락탐기, 카르복실기, 카르복실산에스테르기 ([0032] 기재와 동일) 등을 들 수 있다.
- [0065] R^1 , R^4 , R^5 및 R^{14} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬기에 있어서의 C_{3-6} 시클로알킬기로는, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 및 시클로헥실기를 들 수 있고, 바람직하게는 시클로프로필기를 들 수 있다.
- [0066] R^1 , R^4 , R^5 및 R^{14} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬기에 있어서의 치환기로는, 메틸기, 에틸기, 프로필기 등의 C_{1-6} 알킬기 ; 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기 등의 할로젠화메틸기 ; 불소 원자, 염소 원자 등의 할로겐 원자 ; 하이드록시기 ; C_{1-6} 알킬아미노기, 디 C_{1-6} 알킬아미노기, 아실아미노기 등의 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기 ; 보호된 아미노기 ; 포르밀기, 아세틸기, 시클로프로필카르보닐기, 벤조일기 등의 아실기 ; 아제티디닐기, 피롤리디닐기, 피페라지닐기, 모르폴리닐기 등의 고리형 아미노기 ; β -락탐, γ -락탐, δ -락탐 등의 고리형 락탐기 등을 들 수 있다.
- [0067] $R^2 \sim R^{11}$, R^{14} 및 R^{17} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기에 있어서의 C_{1-6} 알콕시기로는, 메톡시기, 에톡시기, 프로톡시기, 이소프로톡시기, 부톡시기, 이소부톡시기 등의 직사슬 또는 분기의 알콕시기를 들 수 있고, 바람직하게는 메톡시기를 들 수 있다.
- [0068] 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기에 있어서의 치환기로는, 메톡시기, 에톡시기 등의 C_{1-6} 알콕시기 ; 페녹시기 ; 불소 원자, 염소 원자 등의 할로겐 원자를 들 수 있고, 바람직하게는 불소 원자이며, 예를 들어, 플루오로메톡시기, 디플루오로메톡시기, 트리플루오로메톡시기, 2,2,2-트리플루오로에톡시기 등을 들 수 있다.
- [0069] R^1 , R^6 및 R^{14} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기, R^6 으로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴옥시기에 있어서의 C_{6-10} 아릴기로는, 페닐기, 나프틸기를 들 수 있다.
- [0070] R^1 , R^6 및 R^{14} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기에 있어서의 헤테로아릴기로는, 예를 들어 푸라닐기, 티에닐기, 피롤릴기, 이미다졸릴기, 피라졸릴기, 옥사졸릴기, 이소옥사졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 트리아졸릴기, 테트라졸릴기 등의 5 원 고리 헤테로아릴기 ; 피리딜기, 피리다지닐기, 피라지닐기, 피리미딜기 등의 6 원 고리 헤테로아릴기 ; 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 퀴나졸릴기, 퀴녹살릴기, 인돌릴기, 인다졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조푸라닐기, 벤조티에닐기, 벤조옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 이미다조피리디닐기, 피라졸로피리디닐기, 인다졸릴기 등의 2 고리성 헤테로아릴기 등의 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 고리 구성 원자로서 함유하는 단고리성 또는 2 고리성의 헤테로아릴기를 들 수 있다.
- [0071] 또, 이들의 헤테로아릴기 상의 치환기에 따라서는 호변 이성체가 존재할 수 있고, 예를 들어 피리딜기 상에 하이드록시기가 치환하는 경우, 6-하이드록시피리딘-2-일기와, 그 호변 이성체로서 6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-일기, 및 4-하이드록시피리딘-2-일기와, 그 호변 이성체로서 4-옥소-1,4-디하이드로피리딘-2-일기를 들 수 있다.
- [0072] 바람직한 R^1 로는, 피리딜기, 피리다지닐기, 피라지닐기, 피리미딜기 등의 6 원 고리 헤테로아릴기를 들 수 있다.
- [0073] 바람직한 R^{14} 로는, 푸라닐기, 티에닐기, 피롤릴기, 이미다졸릴기, 피라졸릴기, 티아졸릴기, 트리아졸기, 피리디

기, 피리다지닐기, 피라지닐기, 피리미딜기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 인돌릴기, 인다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 이미다조피리디닐기, 피라졸로피리디닐기, 인다졸기를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 푸란-2-일기, 티아졸-2-일기, 티아졸-4-일기, 1H-이미다졸-4-일기, 1H-피라졸-3-일기, 1H-피라졸-1-일기, 2H-1,2,3-트리아졸-2-일기, 피리딘-2-일기, 피리미딘-2-일기, 피라진-2-일기, 1H-인다졸-3-일기, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일기, 피라졸로[1,5-a]1H-인다졸-1-일기, 퀴놀린-2-일기, 이소퀴놀린-3-일기, 인돌린-1-일기, 벤조[d]티아졸-2-일기를 들 수 있다.

[0074] R^1 , R^6 및 R^{14} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기 및 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기는, 고리 상에 1 ~ 3 의 치환기를 가지고 있어도 되고, 이러한 치환기로는, 메틸기, 에틸기, 프로필기 등의 직사슬 또는 분기의 C_{1-6} 알킬기 ; 플루오로메틸기, 클로로메틸기, 디플루오로메틸기, 디클로로메틸기, 트리플루오로메틸기 등의 직사슬 또는 분기의 할로젠화알킬기 ; 하이드록시메틸기 ; 하이드록시에틸기, 1-하이드록시프로필기 등의 하이드록시알킬기 ; 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기 등의 C_{3-6} 시클로알킬기 ; 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기 등의 직사슬 또는 분기의 C_{1-6} 알콕시기 ; 트리플루오로메톡시기, 2,2,2-트리플루오로에톡시기 등의 직사슬 또는 분기의 할로젠화 C_{1-6} 알콕시기 ; 불소 원자, 염소 원자 등의 할로젠 원자 ; 하이드록시기 ; 니트로기 ; 시아노기 ; C_{1-6} 알킬아미노기, 디 C_{1-6} 알킬아미노기, 아실아미노기 등의 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기 ; 보호된 아미노기 ; 포르밀기, 아세틸기, 시클로프로필카르보닐기, 벤조일기 등의 아실기 ; 아제티디닐기, 피롤리디닐기, 피페라지닐기, 모르폴리닐기 등의 고리형 아미노기 ; β -락탐, γ -락탐, δ -락탐 등의 고리형 락탐기 등을 들 수 있다.

[0075] R^1 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬기에 있어서의 C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬기로는, 시클로프로필메틸기, 시클로프로필에틸기, 시클로프로필프로필기, 시클로부틸메틸기, 시클로부틸에틸기, 시클로펜틸메틸기, 시클로펜틸에틸기, 시클로펜틸프로필기, 시클로헥실메틸기, 시클로헥실에틸기, 시클로헥실프로필기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 시클로프로필메틸기, 시클로프로필에틸기, 시클로부틸메틸기, 시클로부틸에틸기, 시클로펜틸메틸기, 시클로펜틸에틸기를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 시클로프로필메틸기, 시클로부틸메틸기, 시클로펜틸메틸기, 가장 바람직하게는 시클로프로필메틸기를 들 수 있다.

[0076] 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬기에 있어서의 치환기로는, 불소 원자, 염소 원자 등의 할로젠 원자, 하이드록시기 등을 들 수 있다.

[0077] R^1 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 아르알킬기 및 R^{11} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 아르알킬옥시기에 있어서의 아르알킬로는, 아릴 부분의 탄소수가 C_{6-10} 이고, 알킬렌 부분의 탄소수는 C_{1-5} 인 것을 들 수 있고, 예를 들어 벤질기, 페닐에틸기, 1-나프틸메틸기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 벤질기를 들 수 있다.

[0078] R^1 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴알킬기에 있어서의 헤테로아릴 부분으로는, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 고리 구성 원자로서 함유하는 헤테로아릴을 들 수 있고, 또 알킬 부분으로는 메틸기, 에틸기, 프로필기 등의 C_{1-6} 알킬기를 들 수 있고, 예를 들어, (피리딘-2-일)메틸기, (피리딘-3-일)메틸기, (피리딘-4-일)메틸기, 2-(피리딘-2-일)에틸기, (푸란-2-일)메틸기, (푸란-3-일)메틸기, (이미다졸-2-일)메틸기, (이미다졸-4-일)메틸기, (이미다졸-5-일)메틸기, (티아졸-2-일)메틸기, (티아졸-4-일)메틸기, (티아졸-5-일)메틸기, (티오펜-2-일)메틸기 또는 2-(티오펜-2-일)에틸기 등의 단고리성 헤테로아릴알킬기, (퀴놀린-3-일)메틸기, (인돌-3-일)메틸기의 2 고리성 헤테로아릴알킬기 등을 들 수 있다.

[0079] R^{11} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 아르알킬옥시기에 있어서의 아릴, R^1 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 아르알킬기 및 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴알킬기에 있어서의 아릴 및 헤테로아릴 상에 치환기를 가져도 되고, 이러한 치환기로는 단락 [0020] 에 기재된 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기 등에 있어서의 치환기와 동일한 것을 들 수 있다.

[0080] R^1 및 R^{14} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{2-6} 알케닐기에 있어서의 C_{2-6} 알케닐기로는, C_{2-6} 의 직사슬 또는 분기 사슬의 알케닐기를 들 수 있고, 알릴기, 비닐기, 1-프로페닐기, 2-부테닐기, 3-부테닐기, 2-펜테닐기, 3-펜테닐기, 4-펜테닐기, 2-헥세닐기, 3-헥세닐기, 4-헥세닐기, 5-헥세닐기 등의 알케닐기를 들 수

있다.

- [0081] R^1 및 R^{14} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{2-6} 알킬닐기에 있어서의 C_{2-6} 알킬닐기로는, C_{2-6} 의 직사슬 또는 분지 사슬형의 알킬닐기를 나타내고, 예를 들어, 에틸닐기, 프로필닐기, 부틸닐기 등을 들 수 있다.
- [0082] 이러한 알케닐기 및 알킬닐기로 치환할 수 있는 기로는, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로폭시카르보닐기 등의 C_{1-6} 알콕시카르보닐기, 벤질기, 2-페닐에틸기, 3-페닐프로필기, 4-페닐부틸기 등의 아르알킬기 ; 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 부톡시기 등의 C_{1-6} 알콕시기 ; 벤질옥시기, 2-페닐에틸옥시기 등의 아르알킬옥시기 ; C_{1-6} 의 직사슬 또는 분기 사슬형 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기 ; 불소 원자, 염소 원자 등의 할로젠 원자 ; 카르복실기 및 하이드록시기 등을 들 수 있다.
- [0083] R^1 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 아실기로는, 포르밀기, 아세틸기, 프로피오닐기, 부타노일기, 펜타노일기, 헥사노일기 등의 C_{1-6} 알카노일기 ; 시클로프로필카르보닐기, 시클로부틸카르보닐기, 시클로헥틸카르보닐기 등의 C_{4-7} 시클로알카노일기 ; 벤조일기, 나프토일기 등의 아로일기 ; 푸로일기, 티오펜카르보닐기, 니코티닐기, 이소니코티노일기 등의 5 ~ 6 원 고리의 헤테로아로일기 등을 들 수 있다.
- [0084] 또, C_{1-6} 알카노일기, C_{4-7} 시클로알카노일기에 있어서의 치환기로는, 단락 [0015] 에 기재된 치환기와 동일한 것을 들 수 있고, 아로일기, 헤테로아로일기에 있어서의 치환기로는, 단락 [0020] 에 기재된 치환기와 동일한 것을 들 수 있다.
- [0085] $R^4 \sim R^6$ 으로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 카르바모일기에 있어서의 치환기, $R^4 \sim R^6$, R^{11} 및 R^{14} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기에 있어서의 치환기, R^6 및 R^{17} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 테트라졸릴옥시기에 있어서의 치환기로는, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기 등의 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 페닐기 등의 아릴기를 들 수 있고, 이러한 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기에 있어서의 치환기로는, 단락 [0015] 에 기재된 것을 들 수 있고, 이들 치환기를 1 또는 2 개 가져도 된다.
- [0086] R^1 및 R^{18} 로 나타내는 아미노 보호기 및 $R^4 \sim R^6$, R^{11} , R^{14} 로 나타내는 보호된 아미노기에 있어서의 보호기로는, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기, tert-아밀옥시카르보닐기, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, p-클로로벤질옥시카르보닐기, p-메톡시벤질카르보닐기, p-니트로벤질옥시카르보닐기, p-메톡시페닐아조벤질옥시카르보닐기, 3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐기, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐기, p-비페닐이소프로필옥시카르보닐기, 디이소프로필메틸옥시카르보닐기, 2-(트리메틸실릴)에톡시카르보닐기, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기 등의 카르바메이트계 보호기 ; p-톨루엔술포닐기, 2-니트로벤젠술포닐기 등 술포아미드계 보호기 ; 프탈로일기 등의 이미드계 보호기 ; 벤질기, 페닐에틸기, 페닐프로필기, 트리틸기, 나프틸메틸기 등의 C_{7-19} 의 아르알킬기를 들 수 있다.
- [0087] $R^2 \sim R^{14}$ 및 R^{17} 로 나타내는 할로젠 원자로는, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 및 요오드 원자를 들 수 있고, 바람직하게는 불소 원자, 염소 원자를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 불소 원자를 들 수 있다.
- [0088] $R^4 \sim R^6$ 으로 나타내는 카르복실산에스테르기에 있어서의 에스테르를 형성하는 기로는, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 2-프로필기, 부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 헥실기 등의 직사슬 또는 분기의 C_{1-6} 알킬기 ; 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 부테닐기, 펜테닐기, 헥세닐기 등의 C_{2-6} 알케닐기 ; 벤질기 등의 아르알킬기 ; 페닐기, 나프틸기 등의 아릴기, 아세톡시메틸기, 피발로일옥시메틸기 등의 C_{1-6} 알카노일옥시 C_{1-4} 저급 알킬기 등을 들 수 있다.
- [0089] R^{14} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 아미노기에 있어서의 고리형 아미노기로는, 아제티딘닐기, 피롤리딘닐기, 아제파닐기, 피페리딘닐기, 피페라지닐기, 모르포닐기, 티오모르포리닐기, 옥사아자비시클로옥틸기, 아자실리닐기, 인돌리닐기, 이소인돌릴기 등을 들 수 있고, 바람직하게는, 1-피롤리딘닐기, 1-피페리딘닐기, 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.2]옥탄-5-일기, 3-옥사-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일기, 아자실리난-1-일기, 1-인돌리닐기를 들 수 있고, 더욱 바람직하게는 1-피롤리딘닐기, 1-피페리딘닐기, 아자실리난-

1-일기, 1-인돌리닐기를 들 수 있다.

[0090] 치환기로는, 메틸기, 에틸기 등의 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 ; 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기 등의 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기 ; 불소 원자, 염소 원자 등의 할로젠 원자 ; 하이드록시기 등을 들 수 있다.

[0091] 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기에 있어서의 치환기로는, 단락 [0015] 에 기재된 것을 들 수 있고, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기에 있어서의 치환기로는 단락 [0017] 에 기재된 치환기를 들 수 있다.

[0092] R^2 및 R^3 또는 R^7 및 R^8 이 결합하여 형성되는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리, R^9 및 R^{10} 이 결합하여 형성되는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리, 동일 탄소 상의 R^{12} 와 R^{13} 이 결합 또는 n 이 2 ~ 3 인 경우에 있어서 인접하는 1 조의 R^{12} 끼리가 결합하여 형성되는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리에 있어서의 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리로는, 시클로프로판 고리, 시클로부탄 고리, 시클로펜탄 고리, 시클로헥산 고리를 들 수 있다.

[0093] 동일 탄소 상의 R^{12} 와 R^{13} 이 결합하여 또는 n 이 2 ~ 3 인 경우에 있어서 인접하는 1 조의 R^{12} 끼리가 결합하여 형성되는 치환기를 가지고 있어도 되는 포화 복소 고리 및 R^{14} 로 나타내는 치환기를 가지고 있어도 되는 포화 복소 고리로는, 3 ~ 6 원 고리의 포화 복소 고리를 들 수 있고, 예를 들어 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 등의 고리형 아민, 에폭시드, 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 디옥산 등의 고리형 에테르, 티에탄, 티올란, 티안 등의 고리형 티오에테르 등을 들 수 있다.

[0094] 이들 포화 복소 고리 중, 고리의 구성 원자로서 질소 원자를 갖는 경우에는, 추가로 직사슬 또는 분기의 C_{1-6} 알킬기, 아실기 등의 치환기 또는 아미노 보호기를 질소 상에 가지고 있어도 된다. 이들의 치환기 등은 단락 [0015], [0028] 및 [0030] 에 기재된 것을 나타낸다.

[0095] R^{14} 와 R^{15} 가 결합하여 형성되는 치환기를 가지고 있어도 되는 함질소 포화 복소 고리로는, 3 ~ 6 원 고리의 함질소 포화 복소 고리를 들 수 있고, 예를 들어 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 등의 고리형 아미노기를 들 수 있다.

[0096] 이들 함질소 포화 복소 고리는, 또한 포화 탄화수소 고리, 포화 복소 고리, 불포화 탄화수소 고리 또는 불포화 복소 고리와 축환되어 있어도 되고, 예를 들어 데카하이드로퀴놀린, 데카하이드로이소퀴놀린, 인돌린, 이소인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 벤조모르호린, 벤조티오모르폴린 등을 들 수 있다.

[0097] 이들 함질소 복소 고리에 있어서 R^{15} 가 결합하고 있는 질소 원자 이외에 고리의 구성 원자로서 질소 원자를 갖는 경우에는, 추가로 직사슬 또는 분기의 C_{1-6} 알킬기 및 아실기 등의 치환기 또는 아미노 보호기를 질소 원자 상에 가지고 있어도 된다. 이들 치환기 등은 단락 [0015], [0028] 및 [0030] 에 기재된 것을 나타낸다.

[0098] 동일 탄소 상의 R^{12} 와 R^{13} 이 결합하여 형성되는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리, 동일 탄소 상의 R^{12} 와 R^{13} 이 결합하여 형성되는 치환기를 가지고 있어도 되는 포화 복소 고리, n 이 2 ~ 3 인 경우에 있어서 인접하는 1 조의 R^{12} 끼리가 결합하여 형성되는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 포화 탄화수소 고리 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 포화 복소 고리 및 R^{14} 와 R^{15} 가 결합하여 형성되는 치환기를 가지고 있어도 되는 함질소 포화 복소 고리에 있어서의 치환기로는 단락 [0033] 에 기재된 고리형 아미노기에 있어서의 치환기와 동일한 것을 들 수 있다.

[0099] R^2 와 R^3 , R^7 과 R^8 및 R^9 와 R^{10} 이 결합하여 형성되는 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 케탈로는 디옥솔란, 디옥산을 들 수 있다. 이러한 치환기로는, 메틸기, 에틸기, 프로필기 등의 C_{1-6} 알킬기를 들 수 있다.

[0100] $R^2 \sim R^{11}$, R^{14} 및 R^{17} 로 나타내는 보호되어 있어도 되는 하이드록시기에 있어서의 하이드록시 보호기로는, 벤질

기, 4-메톡시벤질기, 트리틸기 등의 치환기를 가지고 있어도 되는 아르알킬기, 아세틸기 등의 알카노일기, 메톡시메틸기, 2-테트라하이드로피라닐기, 에톡시에틸기 등의 트리메틸실릴기, tert-부틸디메틸실릴 등의 치환기를 갖는 실릴기 등의 아세탈계 보호기, 메탄술포닐기, p-톨루엔술포닐기, 트리플루오로메탄술포닐기 등의 술포닐계 보호기 등을 들 수 있다.

- [0101] R^6 으로 나타내는 당류로는, 글루쿠론산 등을 들 수 있다.
- [0102] X 는 질소 원자 또는 N-옥사이드를 나타내지만, 질소 원자가 바람직하다.
- [0103] Y 는 치환기를 가지고 있어도 되는 메틸렌기, 카르보닐기 또는 티오카르보닐기를 나타내지만, 바람직하게는 치환기를 가지고 있어도 되는 메틸렌기, 카르보닐기이고, 특히 바람직하게는 카르보닐기이다.
- [0104] 치환기를 가지고 있어도 되는 메틸렌기에 있어서의 치환기로는, C_{1-6} 알킬기, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 (보호기로는 [0039] 의 것을 들 수 있다), 할로젠 원자, (예를 들어, 불소 원자 등), 할로젠 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 클로로메틸기, 디클로로메틸기 등) 등을 들 수 있다.
- [0105] Z 는 NR^{15} , 산소 원자, 결합손, 에테닐렌기 또는 에티닐렌기를 나타내지만, 바람직하게는 NR^{15} , 산소 원자, 결합손 또는 치환기를 가져도 되는 에테닐렌기이다.
- [0106] 치환기를 가져도 되는 에테닐렌기에 있어서의 치환기로는, 단락 [0027] 에 기재된 것을 들 수 있다.
- [0107] m 은 0 ~ 1 의 정수를 나타내고, 바람직하게는 1 이다. 단, n 이 2 일 때에는 m 은 0 이 바람직하다.
- [0108] n 은 0 ~ 3 의 정수를 나타내고, 바람직하게는 1 또는 2 이다.
- [0109] 본 발명에 사용되는 화합물 (I) 중 바람직한 양태로는, R^1 은 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬기이고, R^2 및 R^3 은 동일 또는 상이하고 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 할로젠 원자, 하이드록시기이고, R^4 및 R^5 는 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 아미노기, 할로젠 원자 또는 하이드록시기이고, R^6 은 하이드록시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 카르바모일기이고, R^7 및 R^8 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 할로젠 원자 또는 하이드록시기이고, R^9 및 R^{10} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기, 할로젠 원자, 하이드록시기이고, R^{11} 은 수소 원자 또는 하이드록시기이고, R^{12} 및 R^{13} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^{14} 는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 아미노기이고, X 는 질소 원자 또는 N-옥사이드이고, Y 는 치환기를 가져도 되는 메틸렌기 또는 카르보닐기이고, Z 는 NR^{15} , 산소 원자, 결합손, 치환기를 가져도 되는 에테닐렌기 또는 에티닐렌기이고, R^{15} 는 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^{17} 은 수소 원자, 할로젠 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 알콕시기이고, m 은 0 또는 1 의 정수이고, n 은 0 ~ 3 의 정수인 경우를 들 수 있다.
- [0110] 본 발명에 사용되는 화합물 (I) 의 보다 바람직한 양태로는, R^1 은 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬기이고, R^2 및 R^3 은 동일 또는 상이하고 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^4 및 R^5 는 동일 또는 상이하고 수소 원자 또는 치환기를 가

지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^6 은 하이드록시기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 카르바모일기이고, R^7 및 R^8 은 동일 또는 상이하고 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알콕시기이고, R^9 및 R^{10} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^{11} 은 수소 원자 또는 하이드록시기이고, R^{12} 및 R^{13} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^{14} 는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{6-10} 아릴기, 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 고리형 아미노기이고, X 는 질소 원자 또는 N-옥사이드이고, Y 는 치환기를 가져도 되는 메틸렌기 또는 카르보닐기이고, Z 는 NR^{15} , 산소 원자, 결합손 또는 치환기를 가져도 되는 에테닐렌기이고, R^{15} 는 수소 원자, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^{17} 은 수소 원자, 보호되어 있어도 되는 하이드록시기 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 알콕시기이고, m 은 0 또는 1 의 정수이고, n 은 0 ~ 3 의 정수인 경우를 들 수 있다.

[0111] 본 발명에 사용되는 화합물 (I) 의 더욱 바람직한 양태로는, R^1 은 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기, 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬기이고, R^2 및 R^3 은 동일 또는 상이하고 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^4 및 R^5 는 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^6 은 하이드록시기이고, R^7 및 R^8 은 동일 또는 상이하고 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^9 및 R^{10} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^{11} 은 수소 원자 또는 하이드록시기이고, R^{12} 및 R^{13} 은 동일 또는 상이하고 수소 원자 또는 치환기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬기이고, R^{14} 는 치환기를 가지고 있어도 되는 헤테로아릴기이고, X 는 질소 원자이고, Y 는 치환기를 가져도 되는 메틸렌기 또는 카르보닐기이고, Z 는 결합손이고, R^{17} 은 수소 원자이고, m 은 0 이고, n 은 1 ~ 2 인 경우를 들 수 있다.

[0112] 상기 일반식 (I) 로 나타내는 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 있어서, 약학적으로 허용되는 염으로는, 바람직하게는 산 부가염을 들 수 있고, 산 부가염으로는, 예를 들어 (가) 염산, 황산, 인산 등의 광산과의 염, (나) 포름산, 아세트산, 시트르산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 말레산, 타르타르산 등의 유기 카르복실산과의 염, (다) 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 메시틸렌술폰산, 나프탈렌술폰산 등의 술폰산과의 염을 들 수 있다.

[0113] 상기 일반식 (I) 로 나타내는 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에는 호변 이성체 및 시스, 트랜스 이성체, 라세미체나 광학 활성체 등의 입체 이성체가 포함된다.

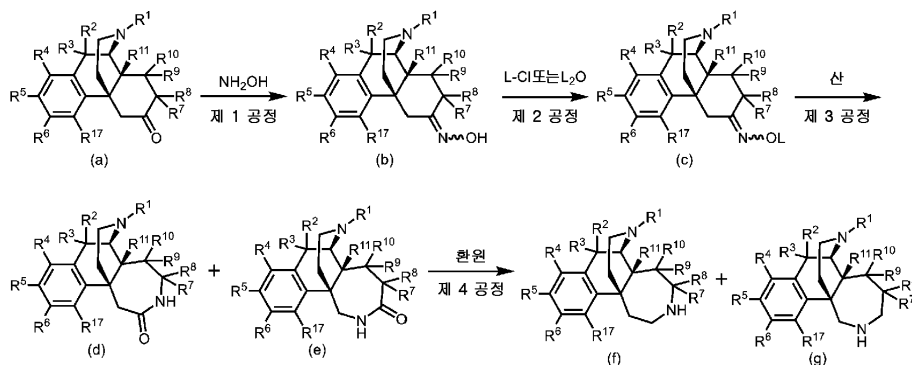
[0114] 상기 일반식 (I) 로 나타내는 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염에 있어서, 수화물 또는 용매화물로도 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은, 그 모든 결정형 및 수화물 혹은 용매화물을 포함하는 것이다.

[0115] 다음으로, 상기 일반식 (I) 로 나타내는 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 이하에 나타낸다.

[0116] (i) 상기 일반식 (I) 에 있어서, X 가 질소 원자를, A 또는 B 중 어느 것이 NH 를, 타방이 CH_2 를 나타내는 경우의 제조 방법

[0117] (A 법) 화합물 (a) 를 출발 원료로 하고, 이하에 기재한 방법에 의해 발명 화합물 (f) 및 (g) 를 얻을 수 있다.

[0118] [화학식 6]



[0119]

[0120] (식 중, L 은 메탄술폰닐기, p-톨루엔술폰닐기, 트리플루오로메탄술폰닐기, 2-니트로벤젠술폰닐기 등을 나타내고, $\text{R}^1 \sim \text{R}^{11}$ 및 R^{17} 은 상기와 동일한 것을 나타낸다.)

[0121] (제 1 공정)

[0122] 원료 (a) 를, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 물, 아세트산 등의 프로톤성 용매 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드 등의 비프로톤성 극성 용매 중 또는 이들의 혼합 용매 중, 칼륨비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDs), 리튬디이소프로필아미드 (LDA), 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 염기 ; 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디메틸아미노피리딘, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 프로카인, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 나트륨tert-부톡시드, 칼륨tert-부톡시드 등의 유기 염기 ; 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 아세트산나트륨 등의 무기 염기의 존재하 또는 비 존재하, 하이드록실아민염산염 또는 하이드록실아민황산염 등과, 실온 ~ 가열 환류하에서 1 ~ 24 시간 반응시킴으로써 화합물 (b) 를 합성할 수 있다.

[0123] (제 2 공정)

[0124] 화합물 (b) 를, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드 등의 비프로톤성 극성 용매 중, 칼륨비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDs), 리튬디이소프로필아미드 (LDA), 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 염기 ; 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디메틸아미노피리딘, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 프로카인, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 나트륨tert-부톡시드, 칼륨tert-부톡시드 등의 유기 염기 ; 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 무기 염기의 존재하, 상기 L-Cl 또는 L_2O 로 나타내는 시약과, -78°C ~ 가열 환류하에서 1 ~ 24 시간 반응시킴으로써 화합물 (c) 를 합성할 수 있다.

[0125] (제 3 공정)

[0126] 화합물 (c) 를, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 물, 아세트산 등의 용매 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드 등의 비프로톤성 극성 용매 중 또는 이들의 혼합 용매 중 또는 무용매 중, 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 브뢴스테드산 ; 삼불화붕소-디에틸에테르 착물, 염화알루미늄, 염화철 (III), 염화아연, 염화티탄 (IV) 등의 루이스산과, 실온 ~ 가열 환류하에서 1 ~ 72 시간 반응시킴으로써 화합물 (d) 및 (e) 를 각각 합성할 수 있다.

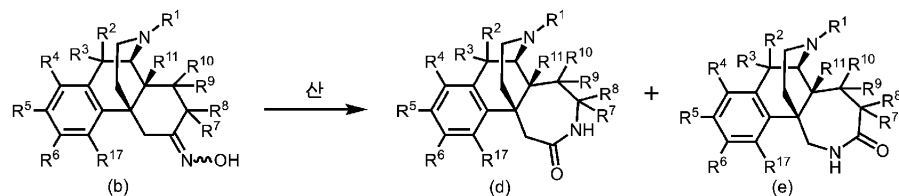
[0127] (제 4 공정)

[0128] 화합물 (d) 및 (e) 각각에 대해, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테

르류 중, 수소화알루미늄리튬, 보란-테트라하이드로푸란 착물, 보란-디메틸술피드 착물 등의 환원제를, 0 °C ~ 가열 환류하에서 1 ~ 24 시간 반응시킴으로써, 발명 화합물 (f) 및 (g) 를 각각 합성할 수 있다.

[0129] (B 법) A 법에 기재된 합성 중간체 (d) 및 (e) 는, 이하에 기재하는 바와 같이, 화합물 (b) 로부터 일단계로 합성할 수도 있다.

[0130] [화학식 7]

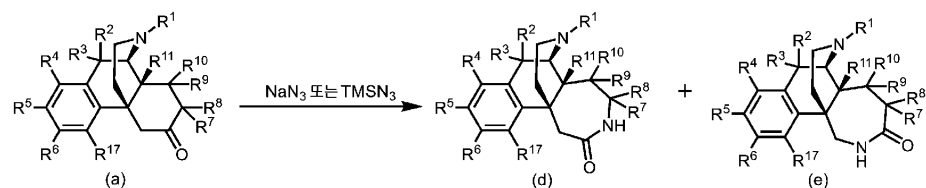


[0131] (식 중, $R^1 \sim R^{11}$ 및 R^{17} 은 상기와 동일한 것을 나타낸다.)

[0133] 화합물 (b) 를, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 물, 아세트산 등의 용매 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술피드 등의 비프로톤성 극성 용매 중 또는 이들의 혼합 용매 중 또는 무용매 중, 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 등의 브뢴스테드산 ; 삼불화붕소-디에틸에테르 착물, 염화알루미늄, 염화철, 염화아연 등의 루이스산 등의 산의 존재하 혹은 비존재하, 실온 ~ 가열 환류하에서 1 ~ 72 시간 반응시킴으로써 화합물 (d) 및 (e) 를 각각 합성할 수 있다.

[0134] (C 법) A 법에 기재된 합성 중간체 (d) 및 (e) 는, 이하에 기재하는 바와 같이, 아지화나트륨 또는 트리메틸실릴아지드를 사용함으로써, 화합물 (a) 로부터 일단계로 합성할 수도 있다.

[0135] [화학식 8]



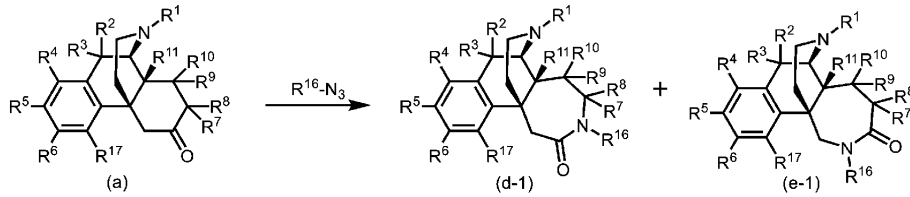
[0136] (식 중, $R^1 \sim R^{11}$ 및 R^{17} 은 상기와 동일한 것을 나타낸다.)

[0138] 원료 (a) 를, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 물 등의 용매 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술피드 등의 비프로톤성 극성 용매 중 또는 이들의 혼합 용매 중 또는 무용매 중, 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 폴리인산, Eaton 시약, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 브뢴스테드산 ; 삼불화붕소-디에틸에테르 착물, 염화알루미늄, 염화철, 염화아연, 염화티탄 (IV) 등의 루이스산의 존재하 또는 비존재하, 아지화나트륨 (NaN_3) 또는 트리메틸실릴아지드 (TMSN_3) 와, 0 °C ~ 가열 환류하에서 1 ~ 24 시간 반응시킴으로써 화합물 (d) 및 (e) 를 각각 합성할 수 있다.

[0139] (ii) 상기 일반식 (I) 에 있어서, X 가 질소 원자를, A 또는 B 중 어느 것이 N-R^{16} (R^{16} 은 치환기를 가져도 되는 C_{1-10} 알킬기, 아르알킬기 (아릴 부분의 탄소수가 C_{6-10} 이고, 알킬렌 부분의 탄소수는 C_{1-5}) 또는 헤테로아릴알킬기를, 타방이 카르보닐기를 나타내는 경우의 제조 방법

[0140] (D 법) 화합물 (a) 를 출발 원료로 하고, 이하에 기재한 방법에 의해, 발명 화합물 (d-1) 및 (e-1) 을 각각 합성할 수 있다.

[0141] [화학식 9]



[0142]

[0143] (식 중, R^{16} 은 치환기를 가져도 되는 C_{1-10} 알킬기, 아르알킬기 (아릴 부분의 탄소수가 C_{6-10} 이고, 알킬렌 부분의 탄소수는 C_{1-5}) 또는 헤테로아릴알킬기를 나타내고, $R^1 \sim R^{11}$ 및 R^{17} 은 상기와 동일한 것을 나타낸다.)

[0144]

원료 (a) 를, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로겐화 탄화수소류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 물 등의 용매 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드 등의 비프로톤성 극성 용매 중 또는 이들의 혼합 용매 중 또는 무용매 중, 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 폴리인산, Eaton 시약, 메탄술포산, p-톨루엔술포산 등의 브뢴스테드산 ; 삼불화붕소-디에틸에테르 착물, 염화알루미늄, 염화철, 염화아연, 염화티탄 (IV) 등의 루이스산의 존재하 또는 비존재하, $R^{16}-N_3$ 으로 나타내는 아지화물과, $0^\circ\text{C} \sim$ 가열 환류하에서 1 ~ 24 시간 반응시킴으로써 발명 화합물 (d-1) 및 (e-1) 을 각각 합성할 수 있다.

[0145]

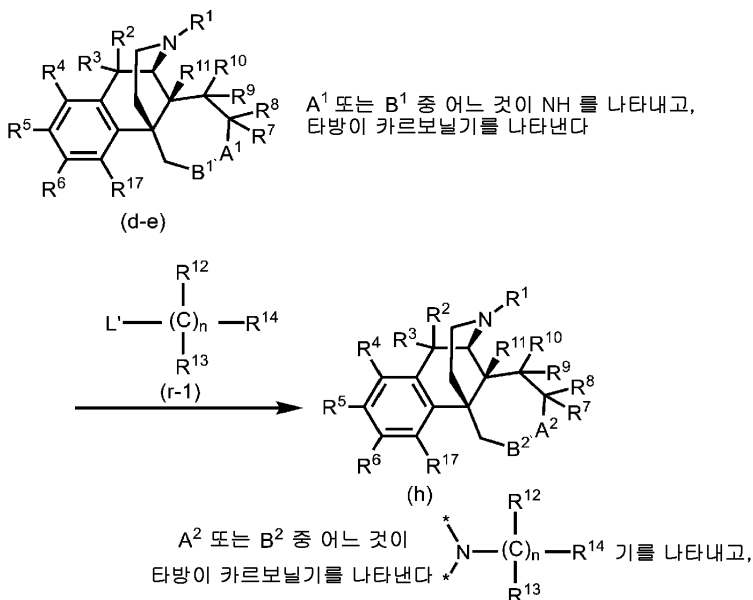
(iii) 상기 일반식 (I) 에 있어서, X 가 질소 원자를, A 또는 B 중 어느 것이 카르보닐기를, m 이 0 을, Z 가 결합손을 나타내는 경우의 제조 방법

[0146]

(E 법) 상기 (i) 에서 얻어진 화합물 (d) 또는 (e) (양자를 합하여 (d-e) 로 나타낸다) 의 알킬화 반응에 의해, 발명 화합물 (h) 를 합성할 수 있다.

[0147]

[화학식 10]



[0148]

[0149] (식 중, L' 는 메탄술포닐옥시기, p-톨루엔술포닐옥시기, 할로젠 등의 탈리기를 나타내고, $R^1 \sim R^{14}$, R^{17} 및 n 은 상기와 동일한 것을 나타낸다. * 는 결합손을 나타낸다.)

[0150]

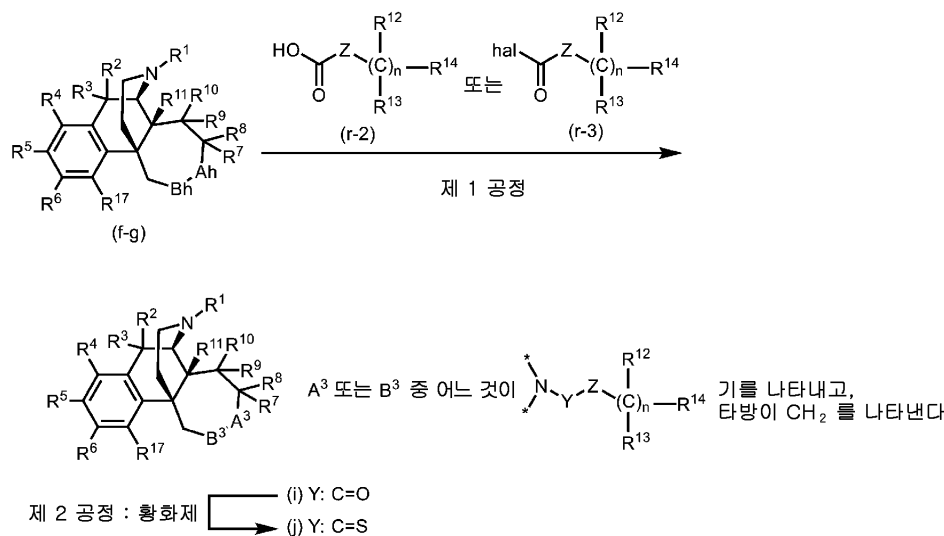
상기 (i) 에서 얻어진 화합물 (d) 또는 (e) (양자를 합하여 (d-e) 로 나타낸다), 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로겐화 탄화수소류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드 등의 비프로톤성 극

성 용매 중, 칼륨비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDs), 리튬디이소프로필아미드 (LDA), 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 염기 ; 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디메틸아미노피리딘, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 프로카인, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 나트륨tert-부톡시드, 칼륨tert-부톡시드 등의 유기 염기 ; 탄산수소나트륨, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 무기 염기의 존재하, 요오드화칼륨 또는 요오드화나트륨 존재하 또는 비존재하, (r-1) 로 나타내는 알킬화제와, 실온 ~ 가열 환류하에서 1 ~ 24 시간 반응시킴으로써 발명 화합물 (h) 를 합성할 수 있다.

[0151] (iv) 상기 일반식 (I) 에 있어서, X 가 질소 원자, Y 가 카르보닐기 또는 티오카르보닐기, Z 가 결합손 또는 치환기를 가져도 되는 에테닐렌기 또는 에티닐렌기 및 m 이 1 을 나타내는 경우의 제조 방법

[0152] (F 법) 상기 (i) 에서 얻어진 발명 화합물 (f) 또는 (g) (양자를 합하여 (f-g) 로 나타낸다) 와 (r-2) 또는 (r-3) 의 반응에 의해, 발명 화합물 (i) 및 (j) 를 얻을 수 있다.

[0153] [화학식 11]



[0154]

[0155] (식 중, Ah 또는 Bh 중 어느 것은 NH, 타방은 CH₂, hal 은 할로젠 원자, Z 는 결합손 및 치환기를 가져도 되는 에테닐렌기 또는 에티닐렌기를 나타내고, n, R¹ ~ R¹⁴ 및 R¹⁷ 은 상기와 동일한 것을 나타낸다. * 는 결합손을 나타낸다.)

[0156] (제 1 공정)

[0157] 상기 (i) 에서 얻어진 발명 화합물 (f) 또는 (g) (양자를 합하여 (f-g) 로 나타낸다) 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸폼아미드, 디메틸술폰 등의 비프로톤성 극성 용매 중, N,N-디메틸아미노피리딘, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 프로카인 등의 유기 염기 ; 탄산칼륨, 탄산리튬 등의 무기 염기의 존재하, (r-2) 로 나타내는 카르복실산 또는 (r-3) 으로 나타내는 산 할로젠화물을, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HATU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HBTU), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염 (WSC), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄클로라이드 n 수화물 (DMT-MM) 등의 축합제 존재하 또는 비존재하, (r-2) 로 나타내는 카르복실산 또는 (r-3) 으로 나타내는 산 할로젠화물을, 0 ℃ ~ 가열 환류하에서 1 ~ 12 시간 반응시킴으로써, 발명 화합물 (i) 를 합성할 수 있다.

[0158] (제 2 공정)

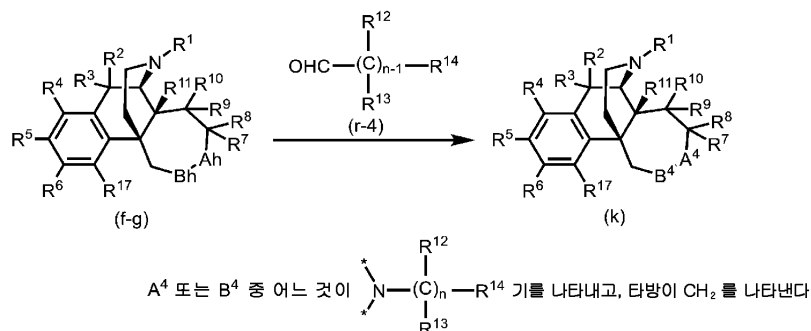
[0159] 발명 화합물 (i) 는 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소

류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 중, 오황화이인, 로손 시약, 데이비 시약, 재패니즈 시약, 벨로 시약 등의 황화제를 사용하여, 0 °C ~ 가열 환류하에서 1 ~ 12 시간 반응시킴으로써, 발명 화합물 (j) 로 변환할 수 있다.

[0160] (v) 상기 일반식 (I) 에 있어서, X 가 질소 원자, m 이 0 및 Z 가 결합손을 나타내는 경우의 제조 방법

[0161] (G 법) 상기 (i) 에서 얻어진 발명 화합물 (f) 또는 (g) (양자를 합하여 (f-g) 로 나타낸다) 와 알데히드 (r-4) 의 환원적 아미노화 반응에 의해, 발명 화합물 (k) 를 얻을 수 있다.

[0162] [화학식 12]



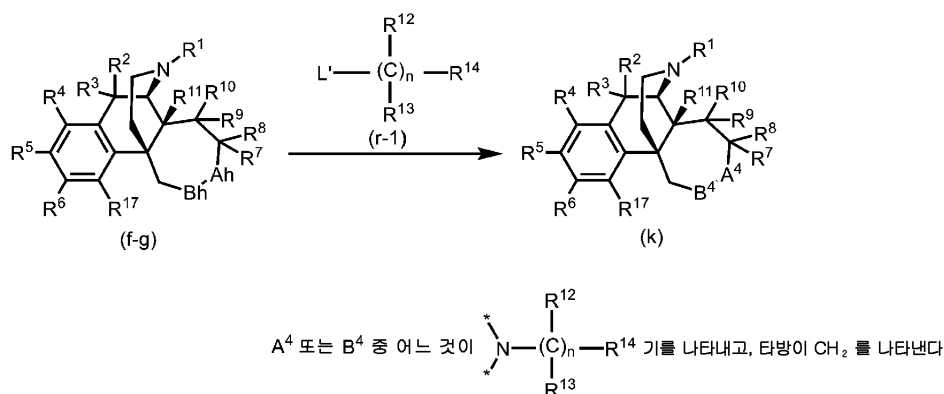
[0163]

[0164] (식 중, Ah 또는 Bh 중 어느 것은 NH, 타방은 CH₂ 를 나타내고, R¹ ~ R¹⁴, R¹⁷ 및 n 은 상기와 동일한 것을 나타낸다. * 는 결합손을 나타낸다.)

[0165] 상기 (i) 에서 얻어진 발명 화합물 (f) 또는 (g) (양자를 합하여 (f-g) 로 나타낸다), 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰 등 비프로톤성 극성 용매 ; 아세트산 등의 용매 중 또는 이들의 혼합 용매 중, 수소화붕소나트륨, 시아노수소화붕소나트륨, 수소화트리아세톡시붕소나트륨, 수소화트리(sec-부틸)붕소리튬, 수소화트리(sec-부틸)붕소 칼륨 등의 하이드리드 환원제의 존재하, (r-4) 로 나타내는 알데히드를 0 °C ~ 가열 환류하에서 1 ~ 12 시간 반응시킴으로써, 발명 화합물 (k) 를 합성할 수 있다.

[0166] (H 법) 상기 (i) 에서 얻어진 발명 화합물 (f) 또는 (g) (양자를 합하여 (f-g) 로 나타낸다) 와 알킬화제 (r-1) 의 S_N2 반응에 의해, 발명 화합물 (k) 를 얻을 수 있다.

[0167] [화학식 13]



[0168]

[0169] (식 중, Ah 또는 Bh 중 어느 것은 NH, 타방은 CH 를 나타내고, R¹ ~ R¹⁴, R¹⁷, L' 및 n 은 상기와 동일한 것을 나타낸다. * 는 결합손을 나타낸다.)

[0170] 상기 (i) 에서 얻어진 발명 화합물 (f) 또는 (g) (양자를 합하여 (f-g) 로 나타낸다), 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 메

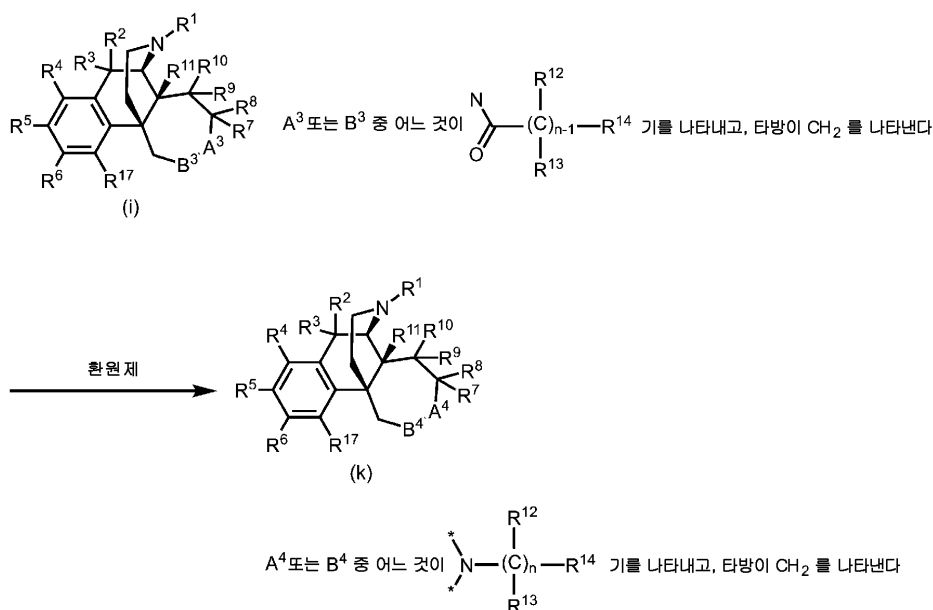
탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰시드 등의 비프로톤성 극성 용매 중, 칼륨비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDs), 리튬다이소프로필아미드 (LDA) 등의 염기 ; 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, N,N-다이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디메틸아미노피리딘, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 프로카인, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨tert-부톡시드 등의 유기 염기 ; 탄산수소나트륨, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 무기 염기의 존재하, 요오드화칼륨 또는 요오드화나트륨 존재하 또는 비존재하, (r-1)로 나타내는 알킬화제와, 실온 ~ 가열 환류하에서 1 ~ 24 시간 반응시킴으로써 발명 화합물 (k)를 합성할 수 있다.

[0171]

(I 법) 상기 (iv)에서 얻어진 발명 화합물 (i)의 아미드 부분을 환원함으로써, 발명 화합물 (k)를 얻을 수 있다.

[0172]

[화학식 14]



[0173]

(식 중, R¹ ~ R¹⁴, R¹⁷ 또는 n은 상기와 동일한 것을 나타낸다. *는 결합손을 나타낸다.)

[0174]

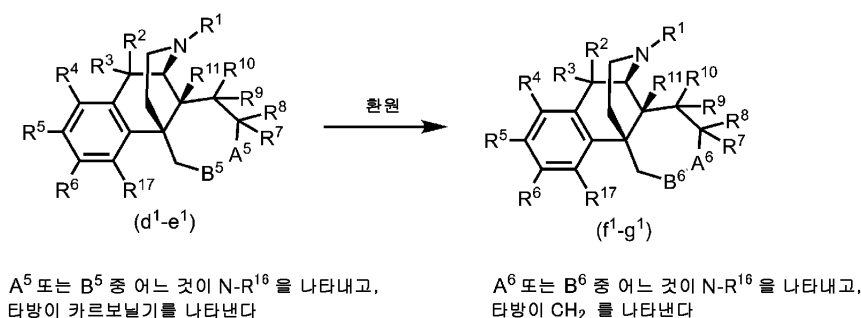
상기 (iv)에서 얻어진 발명 화합물 (i)에 대해, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 중, 수소화알루미늄리튬, 보란-테트라하이드로푸란 착물, 보란-디메틸술폰시드 착물 등의 환원제를, 0 °C ~ 가열 환류하에서 1 ~ 24 시간 반응시킴으로써, 발명 화합물 (k)를 합성할 수 있다.

[0175]

(J 법) A 또는 B가 N-R¹⁶ (R¹⁶은 치환기를 가져도 되는 C₁₋₁₀ 알킬기, 아르알킬기 (아릴 부분의 탄소수가 C₆₋₁₀이고, 알킬렌 부분의 탄소수는 C₁₋₅)를 나타내거나 또는 헤테로아릴기)을, 타방이 CH₂를 나타내는 경우, 상기 (ii)에서 얻어진 발명 화합물 (d-1) 또는 (e-1) (양자를 합하여 (d¹-e¹)로 나타낸다)의 환원 반응에 의해, 발명 화합물 (f¹-g¹)을 합성할 수도 있다.

[0177]

[화학식 15]



[0178]

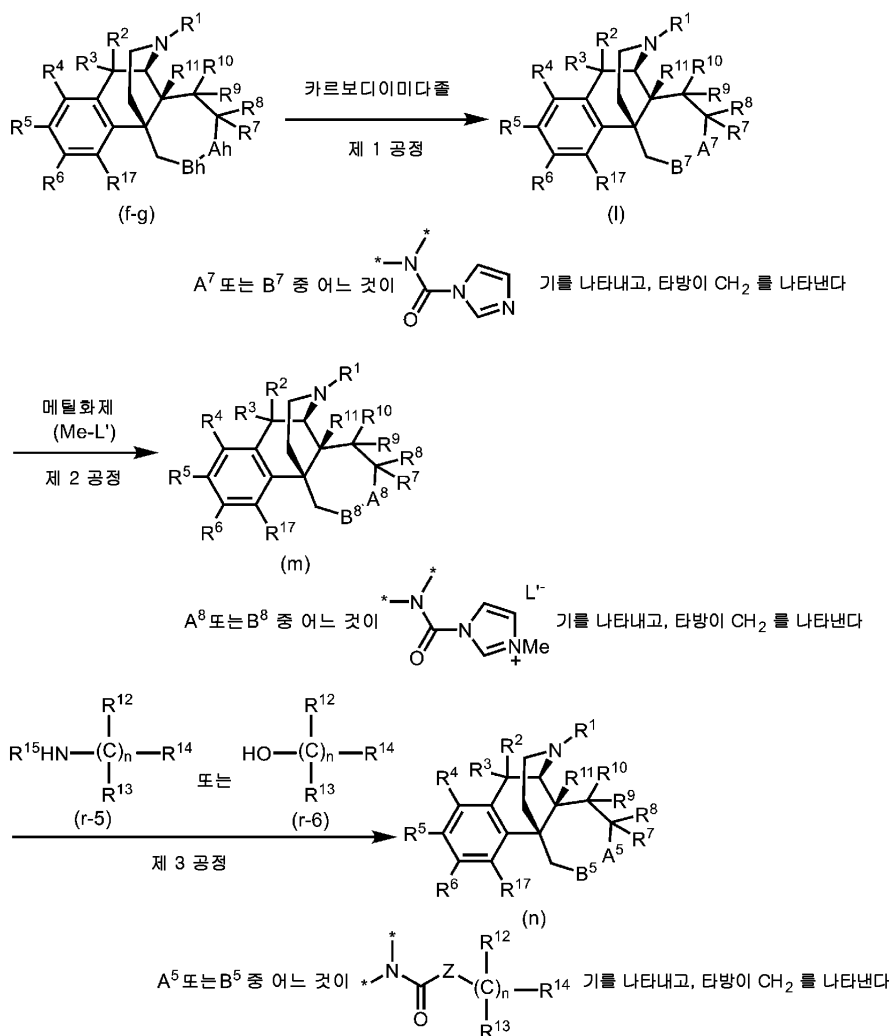
[0179] (식 중, $R^1 \sim R^{11}$, R^{16} 및 R^{17} 은 상기와 동일한 것을 나타낸다.)

[0180] 상기 (ii) 에서 얻어진 발명 화합물 (d-1) 또는 (e-1) (양자를 합하여 (d¹-e¹) 로 나타낸다) 에 대해, (A 법) 의 제 4 공정과 동일한 반응을 실시함으로써, 발명 화합물 (f¹-g¹) 을 합성할 수 있다.

[0181] (vi) 상기 일반식 (I) 에 있어서, X 가 질소 원자, Y 가 카르보닐기, Z 가 NR^{15} 또는 산소 원자 및 m 이 1 을 나타내는 경우의 제조 방법

[0182] (K 법) 상기 (i) 에서 얻어진 발명 화합물 (f) 또는 (g) (양자를 합하여 (f-g) 로 나타낸다) 를 사용하여, 이하에 기재한 방법에 의해, 발명 화합물 (n) 을 얻을 수 있다.

[0183] [화학식 16]



[0184]

[0185] (식 중, Ah 또는 Bh 중 어느 것은 NH, 타방은 CH₂, Z 는 NR^{15} 또는 산소 원자를 나타내고, $R^1 \sim R^{15}$, R^{17} , L' 및 n 은 상기와 동일한 것을 나타내고, L⁻ 는 그 카운터 아니온을 나타낸다. * 는 결합손을 나타낸다.)

[0186] (제 1 공정)

[0187] 상기 (i) 에서 얻어진 발명 화합물 (f) 또는 (g) (양자를 합하여 (f-g) 로 나타낸다), 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로겐화 탄화수소류 ; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰 등의 비프로톤성 극성 용매 중, N,N-디메틸아미노피리딘, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 프로카인 등

의 유기 염기 ; 탄산칼륨, 탄산리튬 등의 무기 염기의 존재하, 카르보다이미다졸을 0 ℃ ~ 가열 환류하에서 1 ~ 12 시간 반응시킴으로써, 발명 화합물 (1) 을 합성할 수 있다.

[0188] (제 2 공정)

[0189] 발명 화합물 (1) 에, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 메탄올, 에탄올 등의 알코올류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰 등의 비프로톤성 극성 용매 중, N,N-디메틸아미노피리딘, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 프로카인 등의 유기 염기 ; 탄산칼륨, 탄산리튬 등의 무기 염기의 존재하 또는 비존재하, 요오드화메틸, 황산디메틸, 트리플루오로메탄술폰닐메탄, meerwein 시약 등의 메틸화제를, 0 ℃ ~ 가열 환류하에서 12 ~ 48 시간 반응시킴으로써, 발명 화합물 (m) 을 합성할 수 있다.

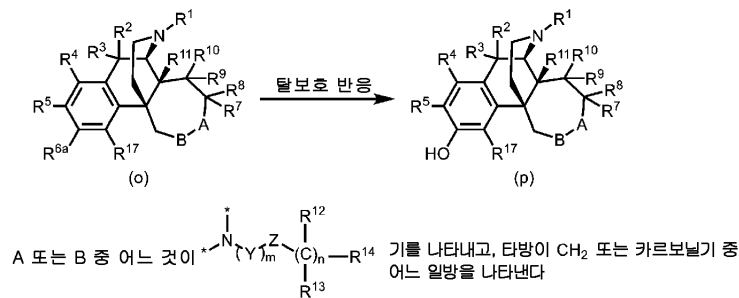
[0190] (제 3 공정)

[0191] 발명 화합물 (m) 에 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등의 에테르류 ; 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 펜탄, 헥산, 헵탄, 리그로인 등의 지방족 탄화수소류 ; 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰 등의 비프로톤성 극성 용매 중, N,N-디메틸아미노피리딘, 트리메틸아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 프로카인 등의 유기 염기 ; 탄산칼륨, 탄산리튬 등의 무기 염기의 존재하, (r-5) 로 나타내는 아민 또는 (r-6) 으로 나타내는 알코올을, 0 ℃ ~ 가열 환류하에서 1 ~ 12 시간 반응시킴으로써, 발명 화합물 (n) 을 합성할 수 있다.

[0192] (vii) 일반식 (I) 에 있어서, R⁶ 이 하이드록시기를 나타내는 경우의 제조 방법

[0193] (L 법) 상기 (i) ~ (vi) 에서 얻어진 발명 화합물 (o) 의 탈알킬화 반응에 의해, 발명 화합물 (p) 를 합성할 수 있다.

[0194] [화학식 17]



[0195]

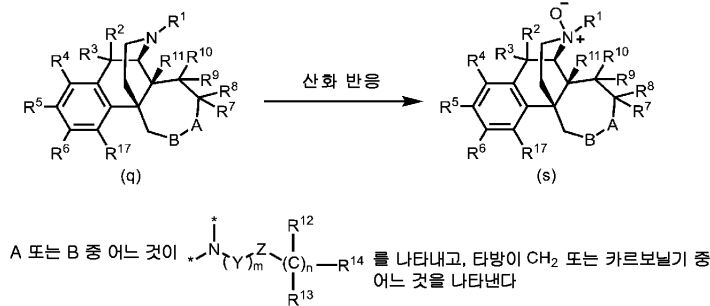
[0196] (식 중, R^{6a} 는 C₁₋₁₀ 알콕시기를 나타내고, R¹ ~ R¹⁴, R¹⁷, n, m, Y 및 Z 는 상기와 동일한 것을 나타낸다. * 는 결합손을 나타낸다.)

[0197] 상기 (i) ~ (vi) 에서 얻어진 발명 화합물 (o) 를, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소류 ; 아세트산 등의 프로톤성 유기 용매 ; 아세트니트릴, 아세트산에틸 등의 비프로톤성 극성 용매 중 또는 무용매 중, 삼브롬화붕소, 트리메틸실릴요오다이드, 브롬화수소, 염산피리디늄 등과, -30 ~ 180 ℃ 에서 30 분 ~ 24 시간 반응시키거나, 혹은 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰 등의 비프로톤성 극성 용매 중, 칼륨tert-부톡시드, 나트륨tert-부톡시드 등의 유기 염기 존재하, 1-프로판티올, 1-도데칸티올 등을 100 ℃ ~ 180 ℃ 에서 30 분 ~ 24 시간 반응시킴으로써, 발명 화합물 (p) 를 합성할 수 있다.

[0198] (viii) 일반식 (I) 에 있어서, X 가 N-옥사이드를 나타내는 경우의 제조 방법

[0199] (M 법) 상기 (i) ~ (vii) 에서 얻어진 발명 화합물 (q) 의 산화 반응에 의해, 발명 화합물 (s) 를 합성할 수 있다.

[0200] [화학식 18]



[0201]

[0202] (식 중, $R^1 \sim R^{14}$, R^{17} , n, m, Y 및 Z 는 상기와 동일한 것을 나타낸다. * 는 결합손을 나타낸다.)

[0203] 상기 (i) ~ (vii) 에서 얻어진 발명 화합물 (q) 를, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 탄화수소 용매 중, 과산화수소 (H_2O_2) 수용액 또는 m-클로로로벤조산 (mCPBA) 등의 산화제 1 ~ 2 당량을, 0 °C ~ 실온에서 30 분 ~ 24 시간 반응시킴으로써, 발명 화합물 (s) 를 합성할 수 있다.

[0204] 상기 각 공정에 의해 얻어지는 화합물에 대해서는, 필요에 따라, 예를 들어 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있다.

[0205] 추가로 필요에 따라 통상적인 방법에 의해 산 부가염을 형성할 수 있으며, 예를 들어 발명 화합물 (I) 를, 아세트산에틸 등의 유기 용매 ; 메탄올, 에탄올 등 와 같은 알코올류 ; 혹은 물 등의 극성 용매 중, 염산, 황산, 인산 등의 광산, 포름산, 아세트산, 시트르산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸말산, 말레산 등의 유기 카르복실산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 메시틸렌술폰산, 나프탈렌술폰산 등의 유기 술폰산 등의 존재하, 실온 또는 적절히 가열함으로써 실시된다.

[0206] 상기 일반식 (I) 로 나타내는 아제판 유도체 및 그 약학적으로 허용되는 염은, 인간에 대해 비경구 투여, 고형 혹은 액체 형태로의 경구 투여 등을 위한 제약상 허용할 수 있는 담체와 함께 조성물을 처방할 수 있다. 또, 다른 진통약과 병용할 수도 있다.

[0207] 경구 투여를 위한 고형 제제로는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제 등을 들 수 있다. 이 고형 제제의 조제에 있어서는 부형제, 붕괴제, 결합제, 활택제, 색소 등을 사용할 수 있다. 여기서, 부형제로는, 젓당, D-만니톨, 결정 셀룰로오스, 포도당 등을, 붕괴제로는, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘(CMC-Ca) 등을, 활택제로는, 스테아르산마그네슘, 탈크 등을, 결합제로는, 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 등을 들 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에는, 또한 완충제를 사용해도 된다. 정제 및 환제에는 장용성 피막을 실시해도 된다.

[0208] 주사제를 위한 본 발명 조성물의 형태로는, 제약상 허용할 수 있는 무균수 혹은 비수용액, 현탁액 혹은 유탁액을 들 수 있다. 적당한 비수 담체, 희석제, 용매 또는 비이클의 예로는, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 식물유, 예를 들어 올리브유 및 주사 가능한 유기 에스테르, 예를 들어 올레산에틸을 들 수 있다. 이와 같은 조성물은 보조제, 예를 들어 방부제, 습윤제, 유화제, 무통화제, 완충제, 보존제 및 분산제도 함유할 수 있다.

[0209] 이들 조성물은 예를 들어 세균 유지 필터에 의한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 감균제 혹은 약간의 다른 감균 주사 가능한 매질에 용해될 수 있는 무균 고형 조성물의 형태로 감균제를 혼입함으로써 감균할 수 있다.

[0210] 점안 투여를 위한 제제는, 바람직하게는 본 발명 화합물에 더하여, 용해 보조제, 보존제, 등장화제 및 증점제 등을 첨가할 수 있다.

[0211] 경구 투여를 위한 액체 제제에는, 당업자 사이에 보통으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물을 포함하는 제약상 허용할 수 있는 유제, 용액, 현탁제, 시럽제 및 엘릭실제를 들 수 있다. 이러한 불활성 희석제에 더하여, 조성물에는 보조제 예를 들어 습윤제, 유화, 현탁제, 그리고 감미, 조미 및 향미제도 배합할 수 있다.

[0212] 경직장 투여를 위한 제제는, 바람직하게는 본 발명 화합물에 더하여 부형제 예를 들어 카카오지 혹은 좌제 왁스를 함유하고 있어도 된다.

[0213] 투여량은, 통상 성인에 있어서는, 유효 성분인 상기 일반식 (I) 로 나타내는 아제판 유도체, 당해 화합물의 호

변 이성체, 입체 이성체, 혹은 그 약학적으로 허용되는 염 또는 그들의 용매화물을, 주사제에 있어서는 0.01 μg ~ 1 g/일, 바람직하게는 0.0001 ~ 200 mg/일, 경구 투여에 있어서는 0.1 μg ~ 10 g/일, 바람직하게는 0.001 ~ 2000 mg/일 투여되지만, 연령, 증상 등에 따라 증감할 수 있다. 또, 원하는 바에 따라서 일일량을 2 ~ 4 회로 분할하여 투여할 수도 있다.

[0214] κ 오피오이드 수용체에 관련된 질환이나 증상으로는, 예를 들어 심혈관계 장애, 소화기계 질환, 혈액계 질환, 호흡기계 질환, 간질환, 신경계 장애, 비뇨기계 장애, 동통, 해수 (咳嗽), 소양 (搔痒), 허혈성 뇌질환 등을 들 수 있다. 본 발명 화합물은, κ 오피오이드 수용체 선택성 및 κ 오피오이드 수용체에 대한 강력한 아고니스트 활성을 갖기 때문에, 이들 질환이나 증상의 치료나 개선, 예방에 유효하다.

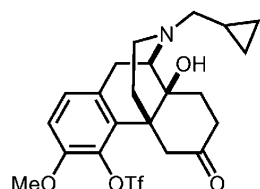
[0215] 실시예

[0216] 다음으로, 참고예, 실시예 및 시험예를 들어 본 발명을 더욱 상세히 설명하지만, 본 발명은 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0217] (참고예 1)

[0218] 트리플루오로메탄술포산 (4bR, 8aS, 9R)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-3-메톡시-6-옥소-6,7,8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-4-일의 합성

[0219] [화합식 19]



[0220]

[0221] (4bR, 8aS, 9R)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-3-메톡시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온 (Tetrahedron Lett., 2010, 51, 2359 에 기재된 방법으로 합성) (17.87 g, 50 mmol), N-페닐비스(트리플루오로메탄술포나이드) (35.73 g, 100 mmol), 탄산칼륨 (20.73 g, 150 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (250 mL) 에 용해하고, 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응액에 클로로포름 (750 mL) 을 첨가하고, 1 M 수산화나트륨 수용액 및 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조(粗)생성물을 아세트산에틸로 재결정하여, 표제 화합물 (21.31 g) 을 백색 결정으로서 얻었다. 재결정 모액 (2.63 g) 을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0-10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하고, 아세트산에틸과 헵탄의 혼합 용매로 재결정하여, 표제 화합물 4 (1.245 g, 합계 92 %) 를 백색 결정으로서 얻었다.

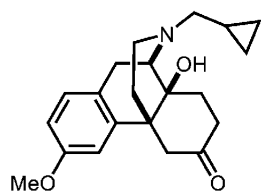
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09-0.18 (m, 2H), 0.52-0.59 (m, 2H), 0.81-0.93 (m, 1H), 1.65-1.87 (m, 3H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.20 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.39 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.77 (ddd, $J=8, 13, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.88 (dd, $J=7, 19\text{ Hz}$, 1H), 3.01-3.18 (m, 3H), 3.52 (dd, $J=2, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 6.85 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[0222]

[0223] (참고예 2)

[0224] (4bR, 8aS, 9R)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-3-메톡시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온의 합성

[0225] [화학식 20]



[0226]

[0227] 참고예 1 에서 얻어진 화합물 (22.55 g, 46 mmol), 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판 (1.90 g, 4.6 mmol), 아세트산팔라듐 (1.03 g, 4.6 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (230 mL) 에 용해하고, 포름산 (5.22 mL, 138 mmol), 트리에틸아민 (32.1 mL, 230 mmol) 을 첨가하여 80 °C 에서 30 분 교반하였다. 반응액에 1 M 수산화나트륨 수용액을 첨가한 후에, 클로로포름으로 3 회 추출하고, 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0-10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (13.95 g, 합계 89 %) 를 무색 고체로서 얻었다.

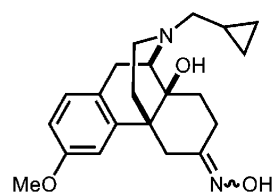
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09-0.18 (m, 2H), 0.50-0.59 (m, 2H), 0.80-0.93 (m, 1H), 1.13-1.27 (m, 1H), 1.72-1.93 (m, 2H), 2.02-2.22 (m, 3H), 2.40 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.70-2.86 (m, 3H), 3.01-3.17 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.87 (br s, 1H), 6.69 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.99 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H).

[0228]

[0229] (참고예 3)

[0230] (4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-3-메톡시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온 옥심의 합성

[0231] [화학식 21]



[0232]

[0233] 참고예 2 에서 얻어진 화합물 (4.51 g, 13.2 mmol) 의 에탄올 (111 mL) 및 물 (28 mL) 의 혼합 용액에, 하이드록시아민염산염 (1.84 g, 26.4 mmol) 을 첨가하고 4 시간 가열 환류하였다. 방랭 후, 반응액을 감압하 농축하고 아세트산에틸로 희석 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 1 회, 포화 식염수로 2 회 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (2-25 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.1 g, 87 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

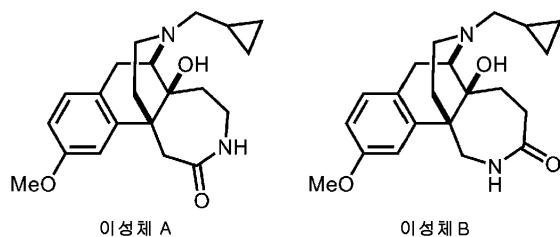
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.17 (m, 2H), 0.48–0.58 (m, 2H), 0.79–0.90 (m, 1H), 1.10–1.21 (m, 1H), 1.50–1.67 (m, 2.3H), 2.07–2.26 (m, 2.7H), 2.33–2.42 (m, 2.7H), 2.53–2.81 (m, 3.3H), 2.98–3.14 (m, 2.3H), 3.73 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.7H), 3.76 (s, 0.9H), 3.77 (s, 2.1H), 4.80 (br s, 1H), 6.67–6.71 (m, 1H), 6.84 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.3H), 6.92–7.02 (m, 2H), 7.10 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.7H).

[0234]

[0235] (실시예 1)

[0236] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온 (이성체 A) 및 (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀-3(4H)-온 (이성체 B) 의 혼합물의 합성

[0237] [화학식 22]



[0238]

[0239] 참고예 3 에서 얻어진 화합물 (4.06 g, 11.4 mmol) 의 클로로포름 (120 mL) 용액에, 빙랭하, 트리에틸아민 (3.33 mL, 23.9 mmol) 및 염화p-톨루엔술포닐 (4.34 g, 22.8 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반하였다. 염화p-톨루엔술포닐 (2.0 g, 10.5 mmol) 을 첨가하고, 다시 실온에서 3 시간 반 교반하였다. 반응액을 감압하 농축하고 아세트산에틸로 희석 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 2 회, 포화 식염수로 1 회 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 농축 잔류물의 테트라하이드로푸란 (80 mL) 용액에 2 M 염산 (40 mL) 을 첨가하여, 실온에서 2 시간 교반하였다. 감압하에서 테트라하이드로푸란을 증류 제거 후, 탄산칼륨에 의해 염기성으로 하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0-5 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 이성체 A 및 B 의 혼합물 (2.95 g, 73 %) 를 미갈색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.19 (m, 2H), 0.46–0.57 (m, 2H), 0.77–0.90 (m, 1H), 0.93–1.01 (m, 0.3H), 1.11–1.18 (m, 0.7H), 1.50–1.61 (m, 1H), 1.68–1.84 (m, 1H), 1.98–2.19 (m, 2.3H), 2.30–2.45 (m, 2H), 2.54–2.67 (m, 1.7H), 2.73–3.23 (m, 4H), 3.45–3.53 (m, 1H), 3.76 (s, 0.9H), 3.79 (s, 2.1H), 3.82–3.89 (m, 0.7H), 4.06–4.15 (m, 0.3H), 5.99 (br s, 0.7H), 6.20 (br s, 0.3H), 6.52 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.3H), 6.68–6.72 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.14–7.16 (m, 0.7H).

[0240]

[0241]

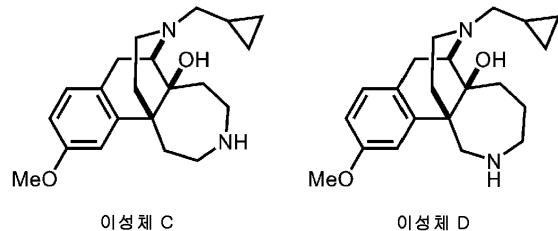
(실시예 2)

[0242]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올 (이성체 C) 및 (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀-5a(1H)-올 (이성체 D) 의 합성

[0243]

[화학식 23]



[0244]

[0245]

실시예 1 에서 얻어진 이성체 A 및 B 의 혼합물 (662 mg, 1.86 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (8 mL) 용액에, 0.91 M 보란-테트라하이드로푸란 착물 테트라하이드로푸란 용액 (20.4 mL, 18.6 mmol) 을 첨가하고, 14 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 방랭 후, 감압하에 농축하였다. 농축 잔류물에 6 M 염산 (12 mL) 을 첨가하고, 16 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 방랭 후, 탄산칼륨을 첨가하여 염기성으로 하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제의 이성체 C (283 mg, 29 %) 및 이성체 D (236 mg, 24 %) 를 각각 무색 고체로서 얻었다.

[0246] (이성체 C)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2H), 0.46–0.55 (m, 2H), 0.80–0.87 (m, 1H), 1.04–1.11 (m, 1H), 1.57 (ddd, $J=4, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.68–1.79 (m, 1H), 1.96–2.08 (m, 3H), 2.27–2.39 (m, 3H), 2.49–2.56 (m, 1H), 2.76–2.87 (m, 2H), 2.89–3.03 (m, 4H), 3.05–3.14 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.51 (br s, 1H), 6.69–6.74 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[0247]

[0248] (이성체 D)

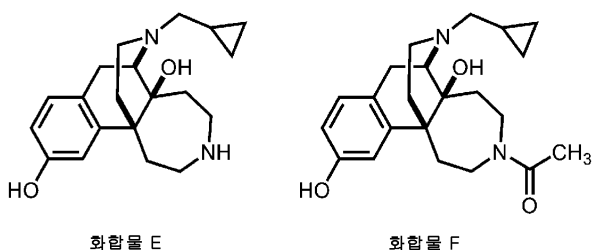
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2H), 0.45–0.56 (m, 2H), 0.77–0.91 (m, 1H), 0.94–1.01 (m, 1H), 1.46–1.72 (m, 3H), 1.91 (ddd, $J=5, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 1.98 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.19–2.32 (m, 1H), 2.34 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.38 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.53–2.61 (m, 1H), 2.70 (ddd, $J=7, 9, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.91 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.94–3.02 (m, 1H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.65 (br s, 1H), 6.73 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[0249]

[0250] (실시예 3)

[0251] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (화합물 E) 및 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)에탄-1-온 (화합물 F) 의 합성

[0252] [화학식 24]



[0253]

[0254] 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C (2.38 g, 6.9 mmol) 의 N,N-디메틸아세트아미드 (70 mL) 용액에, 1-도데칸타올 (16.6 mL, 69 mmol) 및 칼륨tert-부톡사이드 (7.80 g, 69 mmol) 을 첨가하고, 160 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 시간 교반하였다.

방랭 후, 반응액을 방랭하 1 M 염산에 첨가한 후 헵탄으로 세정하였다. 그 후 탄산칼륨을 첨가하여 염기성으로 한 후에 클로로포름/이소프로판올 (3/1) 의 혼합 용매로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-50 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 E (1.74 g, 76 %) 및 화합물 F (606 mg, 24 %) 를 각각 무색 아모르피스로서 얻었다.

[0255] (화합물 E)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.14 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.75-0.88 (m, 1H), 1.04-1.14 (m, 1H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.92-2.14 (m, 3H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.34 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.67-2.86 (m, 3H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.07 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 4.54 (br s, 1H), 6.56 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[0256]

[0257] (화합물 F)

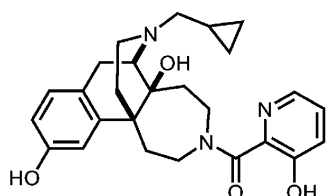
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.18 (m, 2H), 0.45-0.58 (m, 2H), 0.75-2.41 (m, 13H), 2.49-3.07 (m, 5H), 3.22-3.98 (m, 2.3H), 4.35 (dd, $J=5, 15\text{ Hz}$, 0.7H), 6.45 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.60 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.3H), 6.69 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.86 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.00 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.7H).

[0258]

[0259] (실시예 4)

[0260] ((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)(3-하이드록시피리딘-2-일)메타논의 합성

[0261] [화학적식 25]



[0262]

[0263] 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C (12.2 mg, 0.036 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 용액에, 3-하이드록시피롤린산 (14.9 mg, 0.11 mmol), N,N-디메틸-4-아미노피리딘 (2.2 mg, 0.018 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (18.6 μL , 0.11 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 1 수화물 (16.4 mg, 0.11 mmol) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미

노프로필)카르보디이미드 (20.5 mg, 0.11 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 1 회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수 및 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물 (6 mg, 0.013 mmol) 의 클로로포름 (1 mL) 용액에, 병행하 1 M 삼브롬화붕소-디클로로메탄 용액 (65 μ L, 0.065 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 25 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올 = 5 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.5 mg, 28 %) 를 무색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.13-0.22 (m, 2H), 0.50-0.61 (m, 2H), 0.84-0.96 (m, 1H), 0.98-1.05 (m, 0.5H), 1.09-1.13 (m, 0.5H), 1.49-1.56 (m, 0.5H), 1.66-1.73 (m, 0.5H), 1.93-2.23 (m, 4H), 2.25-2.36 (m, 0.5H), 2.38-2.59 (m, 2.5H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.78-2.89 (m, 1H), 2.98-3.09 (m, 2H), 3.31-3.45 (m, 1.5H), 3.53-3.67 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 0.5H), 3.92-4.02 (m, 0.5H), 4.07-4.15 (m, 0.5H), 6.42 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.58 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.62 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.68 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.98 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.69 (d, $J=4\text{ Hz}$, 0.5H), 7.74 (d, $J=4\text{ Hz}$, 0.5H).

[0264]

(실시예 5)

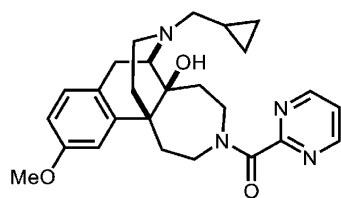
[0265]

((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)(피리미딘-2-일)메타논의 합성

[0266]

[화합식 26]

[0267]



[0268]

실시예 2 에서 얻어진 이성체 C (15 mg, 0.044 mmol) 및 피리미딘-2-카르복실산 (8.2 mg, 0.066 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민 (22 μ L, 0.13 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (20 mg, 0.053 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 1-10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (16 mg, 80 %) 를 황색 유상물 (油狀物) 로서 얻었다.

[0269]

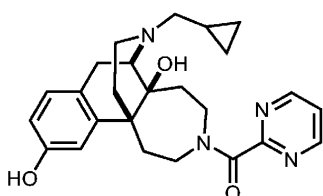
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.18 (m, 2H), 0.41-0.58 (m, 2H), 0.73-0.91 (m, 1H), 0.98-1.16 (m, 1H), 1.21-1.80 (m, 1H), 1.84-2.12 (m, 4H), 2.16-2.63 (m, 4H), 2.71-3.07 (m, 3H), 3.22-3.52 (m, 2H), 3.60-3.83 (m, 3.5H), 3.86-3.93 (m, 1H), 4.24-4.34 (m, 0.5H), 6.36 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.5H), 6.65-6.78 (m, 1.5H), 6.99-7.08 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 8.73-8.82 (m, 2H)

[0270]

[0271] (실시예 6)

[0272] ((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)(피리미딘피리딘-2-일)메타논의 합성

[0273] [화합식 27]



[0274]

[0275] 실시예 5 에서 얻어진 화합물 (16 mg, 0.035 mol) 의 클로로포름 (1 mL) 용액에, 빙랭하 1 M 삼브롬화붕소-디클로로메탄 용액 (211 μL , 0.21 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 빙랭하 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (11 mg, 71 %) 를 담황색 유상물로서 얻었다.

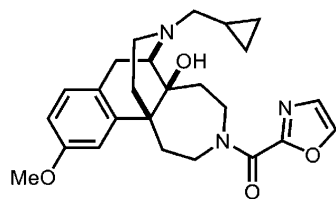
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.18 (m, 2H), 0.38-0.58 (m, 2H), 0.71-0.94 (m, 1H), 0.96-1.18 (m, 1H), 1.19 -1.80 (m, 1H), 1.83-2.12 (m, 3.5H), 2.14-2.66 (m, 4.5H), 2.67-3.04 (m, 3H), 3.24-3.52 (m, 2H), 3.69-3.82 (m, 0.5H), 3.83-3.93 (m, 1H), 4.23-4.38 (m, 0.5H), 6.33 (d, $J=3\text{Hz}$, 0.5H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 0.5H), 6.91-7.00 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 8.75-8.83 (m, 2H) .

[0276]

[0277] (실시예 7)

[0278] ((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)(옥사졸-2-일)메타논의 합성

[0279] [화학식 28]



[0280]

[0281]

실시예 2 에서 얻어진 이성체 C (13 mg, 0.038 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 에 용해하고, 옥사졸-2-카르복실산 (7.0 mg, 0.062 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (33 μ L, 0.19 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 1 수화물 (10 mg, 0.076 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드염산염 (14 mg, 0.075 mmol) 및 N,N-디메틸-4-아미노피리딘 (1.0 mg, 0.0080 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 22 시간 교반하였다. 반응 혼합물에, 빙랭하 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 반응을 정지하고, 아세트산에틸로 추출하였다.

추출액을 합하여 물 및 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0-10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (12 mg, 74 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.17 (m, 2H), 0.45-0.56 (m, 2H), 0.76-0.93 (m, 1H), 1.03-1.15 (m, 1H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.93-2.14 (m, 3.6H), 2.21 (dd, $J=5$, 16Hz, 0.4H), 2.28-2.68 (m, 4H), 2.83 (ddd, $J=6$, 12, 18Hz, 1H), 2.91-3.05 (m, 2H), 3.43 (dd, $J=12$, 12Hz, 0.4H), 3.64 (s, 1.8H), 3.67-3.84 (m, 1H), 3.79 (s, 1.2H), 3.96-4.04 (m, 0.6H), 4.06-4.23 (m, 2H), 6.46-6.55 (m, 0.6H), 6.60-6.67 (m, 0.6H), 6.69-6.74 (m, 0.8H), 7.00 (d, $J=7$ Hz, 0.6H), 7.02 (d, $J=8$ Hz, 0.4H), 7.20 (s, 0.4H), 7.22 (s, 0.6H), 7.68 (s, 0.6H), 7.71 (s, 0.4H).

[0282]

[0283]

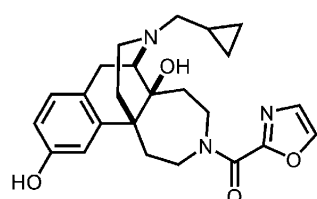
(실시예 8)

[0284]

((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)(옥사졸-2-일)메타논의 합성

[0285]

[화학식 29]



[0286]

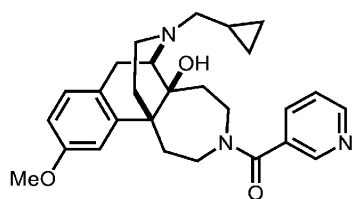
[0287] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 7 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.03–0.17 (m, 2H), 0.43–0.57 (m, 2H), 0.73–0.93 (m, 1H), 1.04–1.09 (m, 0.4H), 1.13–1.19 (m, 0.6H), 1.64–1.76 (m, 1H), 1.93–2.14 (m, 4H), 2.27–2.48 (m, 3H), 2.49–2.62 (m, 1H), 2.83 (dd, J=6, 9 Hz, 0.6H), 2.78 (dd, J=6, 9 Hz, 0.4H), 2.89–3.05 (m, 2H), 3.40 (dd, J=12, 15 Hz, 0.6H), 3.72–3.81 (m, 0.8H), 3.98 (ddd, J=4, 4, 14 Hz, 0.6H), 4.03–4.21 (m, 0.8H), 4.22–4.29 (m, 0.6H), 4.31–4.40 (m, 0.6H), 6.51 (d, J=2 Hz, 0.4H), 6.57 (dd, J=2, 8 Hz, 0.4H), 6.70 (dd, J=2, 8 Hz, 0.6H), 6.93 (d, J=8 Hz, 0.4H), 6.97 (d, J=8 Hz, 0.6H), 7.00 (d, J=2 Hz, 0.6H), 7.22 (s, 0.4H), 7.24 (s, 0.6H), 7.71 (s, 0.4H), 7.77 (s, 0.6H).

[0289] (실시예 9)

[0290] ((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에탄노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)(피리딘-3-일)메타논의 합성

[0291] [화학식 30]



[0292]

[0293] 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C (9.5 mg, 0.029 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (1 mL) 용액에, 트리에틸아민 (12.1 μ L, 0.087 mmol) 및 니코틴산클로라이드염산염 (15.4 mg, 0.087 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (12.8 mg, 99 %) 를 무색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2H), 0.48–0.55 (m, 2H), 0.76–0.90 (m, 1H), 0.97–1.02 (m, 0.7H), 1.12–1.16 (m, 0.3H), 1.49 (ddd, $J=4, 4, 15\text{ Hz}$, 0.3H), 1.68–1.96 (m, 2.7H), 2.02–2.12 (m, 2H), 2.20–2.48 (m, 2.7H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.67–2.81 (m, 1H), 2.82–2.87 (m, 0.3H), 2.88–2.95 (m, 1H), 2.96–3.04 (m, 1H), 3.23–3.32 (m, 0.7H), 3.47 (s, 2.1H), 3.49–3.54 (m, 1.3H), 3.60–3.69 (m, 0.7H), 3.71–3.79 (m, 0.3H), 3.80 (s, 0.9H), 3.95–4.03 (m, 0.7H), 4.14–4.21 (m, 0.3H), 4.53 (br s, 1H), 6.20 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.7H), 6.70 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.72–6.77 (m, 0.6H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.05 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.15–7.25 (m, 1.4H), 7.28–7.32 (m, 0.3H), 7.71 (ddd, $J=2, 2, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 8.27–8.29 (m, 0.7H), 8.58–8.61 (m, 1.3H).

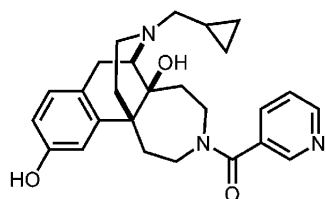
[0294]

[0295] (실시예 10)

[0296] ((5a*S*,6*R*,11*bR*)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-*d*]아제핀-3(4*H*)-일)(피리딘-3-일)메타논의 합성

[0297] [화학식 31]

[0298]



[0299] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 9 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

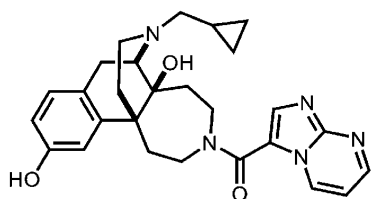
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.16 (m, 2H), 0.47–0.55 (m, 2H), 0.76–0.86 (m, 1H), 0.97–1.04 (m, 0.7H), 1.13–1.18 (m, 0.3H), 1.49 (ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 0.3H), 1.69–1.77 (m, 1.4H), 1.88–2.16 (m, 3.3H), 2.20–2.41 (m, 2.7H), 2.49–2.59 (m, 1H), 2.70–2.87 (m, 1.3H), 2.87–2.94 (m, 1H), 2.95–3.04 (m, 1H), 3.25–3.33 (m, 0.7H), 3.38–3.47 (m, 1.3H), 3.61–3.80 (m, 1H), 4.05–4.11 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 6.19 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.7H), 6.67 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.68–6.70 (m, 0.3H), 6.85 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.3H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.29–7.34 (m, 1H), 7.41 (ddd, $J=2, 2, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.73 (ddd, $J=2, 2, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 8.01 (d, $J=1\text{ Hz}$, 0.7H), 8.50 (dd, $J=1, 5\text{ Hz}$, 0.7H), 8.59–8.62 (m, 0.6H).

[0300]

[0301] (실시예 11)

[0302] ((5a*S*,6*R*,11*bR*)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11*b*-(에피미노에타노)나프토[1,2-*d*]아제핀-3(4*H*)-일)(이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)메탄올의 합성

[0303] [화학식 32]



[0304]

[0305] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르복실산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

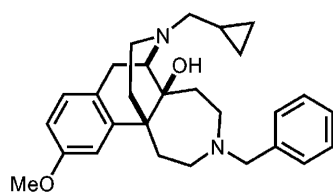
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.19 (m, 2H), 0.44–0.61 (m, 2H), 0.76–0.93 (m, 1H), 1.02–1.19 (m, 1H), 1.58–1.78 (m, 2H), 1.90–2.14 (m, 3H), 2.24–2.44 (m, 3H), 2.47–2.59 (m, 1H), 2.81–3.08 (m, 4H), 3.39–3.56 (m, 1H), 3.73–3.87 (m, 1H), 3.91–4.05 (m, 1H), 4.70–4.93 (m, 1H), 6.38–6.50 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.86–7.02 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.26–8.39 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).

[0306]

[0307] (실시예 12)

[0308] (5aS,6R,11bS)-3-벤질-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0309] [화학적식 33]



[0310]

[0311] 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C (5 mg, 0.015 mmol) 및 벤즈알데히드 (5 μL , 0.045 mmol) 의 디클로로메탄 (0.5 mL) 용액에, 병행하, 수소화트리아세톡시붕소나트륨 (13 mg, 0.06 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 90 : 10) 로 정제하여, 표제 화합물 (5 mg, 77 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 1.45–1.55 (m, 1H), 1.80–1.90 (m, 2H), 1.99 (ddd, $J=3, 11, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.10 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.30–2.70 (m, 6H), 2.75–2.90 (m, 2H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.00–3.10 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.80 (br s, 1H), 6.61 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.10 (m, 3H), 7.15–7.25 (m, 3H).

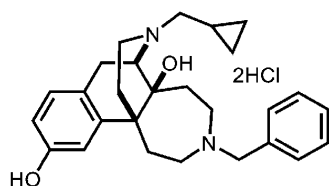
[0312]

[0313] (실시예 13)

[0314] (5aS,6R,11bS)-3-벤질-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-

d]아제핀-5a, 10(1H)-디올이염산염의 합성

[화학식 34]



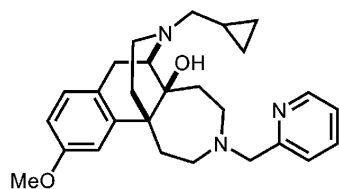
실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 12 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물의 프리체 (3.4 mg) 을 무색 아모르퍼스로서 얻었다. 얻어진 프리체를 메탄올 (0.5 mL) 에 용해하고, 1 M 염산-디에틸에테르 용액 (50 μ L) 을 첨가한 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 농축 잔류물에 물 (0.2 mL) 를 첨가하고, 동결 후, 동결 건조를 실시하여, 표제 화합물 (4.0 mg, 54 %) 를 백색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.40-0.60 (m, 2H), 0.70-1.00 (m, 4H), 1.00-1.15 (m, 1H), 1.20-1.45 (m, 2H), 1.80-2.70 (m, 4H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.00-3.60 (m, 6H), 3.60-3.90 (m, 2H), 4.10-4.50 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.60 (m, 5H).

(실시예 14)

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(피리딘-2-일메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[화학식 35]



실시예 12 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 피롤린알데히드로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.17 (m, 2H), 0.44–0.56 (m, 2H), 0.78–0.91 (m, 1H), 1.01–1.09 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.81–1.97 (m, 2H), 1.98–2.03 (m, 1H), 2.10 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.34 (dd, $J=6.13\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.44–2.59 (m, 3H), 2.68 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.79–2.95 (m, 2H), 2.95 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.19 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.70 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.02–7.06 (m, 1H), 7.07 (ddd, $J=1, 5, 7\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (ddd, $J=2, 7, 7\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 1H) .

[0324]

[0325]

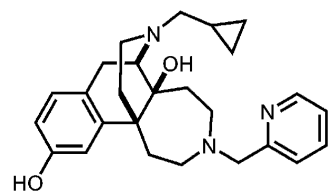
(실시예 15)

[0326]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(피리딘-2-일메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0327]

[화학식 36]



[0328]

[0329] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 14 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

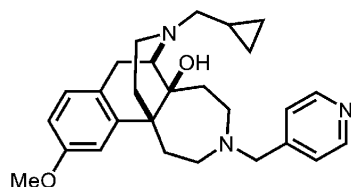
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2H), 0.42–0.57 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 0.91–1.00 (m, 1H), 1.46 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.53 (ddd, $J=2, 5, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.85 (ddd, $J=3, 12, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.93–2.07 (m, 2H), 2.28–2.40 (m, 3H), 2.47–2.81 (m, 5H), 2.88 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.93 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.22 (ddd, $J=1, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 6.25 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (ddd, $J=1, 5, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.16–7.21 (m, 1H), 7.57 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 1H).

[0330]

[0331] (실시예 16)

[0332] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(피리딘-4-일메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0333] [화학식 37]



[0334]

[0335] 실시예 12 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 이소니코틴알데히드로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2H), 0.45–0.56 (m, 2H), 0.78–0.91 (m, 1H), 1.02–1.10 (m, 1H), 1.49 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.77–1.84 (m, 1H), 1.88 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.99 (ddd, $J=2, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.03 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.35 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.35 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.43 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.47–2.60 (m, 3H), 2.85–2.95 (m, 1H), 2.86 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.94 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.11 (ddd, $J=1, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.56 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.61 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.86–6.91 (m, 2H), 7.06 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.35–8.41 (m, 2H).

[0336]

[0337]

(실시예 17)

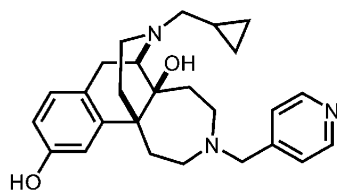
[0338]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(피리딘-4-일메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0339]

[화학식 38]

[0340]



[0341] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 16 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

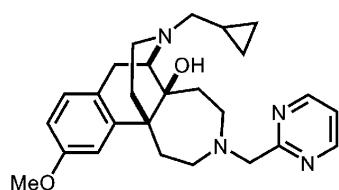
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2H), 0.44–0.57 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 1.00–1.07 (m, 1H), 1.54 (dd, $J=4$, 14Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J=2$, 5, 16Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J=3$, 12, 14Hz, 1H), 1.99–2.10 (m, 2H), 2.32–2.40 (m, 1H), 2.33 (dd, $J=6$, 13Hz, 1H), 2.36 (dd, $J=6$, 13Hz, 1H), 2.45–2.61 (m, 3H), 2.81–2.91 (m, 2H), 2.94 (d, $J=6$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=12$, 12Hz, 1H), 3.52 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=15$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=2$, 8Hz, 1H), 6.84–6.91 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.30–8.42 (m, 2H).

[0342]

[0343] (실시예 18)

[0344] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(피리미딘-2-일메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0345] [화학식 39]



[0346]

[0347] 실시예 12 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 피리미딘-2-카르발데히드로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.16 (m, 2H), 0.42–0.56 (m, 2H), 0.79–0.92 (m, 1H), 0.98–1.10 (m, 1H), 1.48 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.84–2.03 (m, 3H), 2.12 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.33–2.44 (m, 3H), 2.56 (ddd, $J=2, 5, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.73–2.84 (m, 2H), 2.85–3.02 (m, 4H), 3.32 (ddd, $J=3, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.92 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2H).

[0348]

[0349]

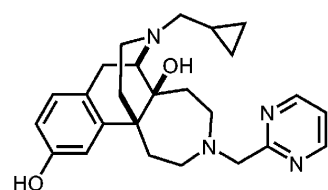
(실시예 19)

[0350]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(피리미딘-2-일메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0351]

[화합식 40]



[0352]

[0353]

실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 18 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.14 (m, 2H), 0.46–0.53 (m, 2H), 0.78–0.92 (m, 1H), 0.96–1.03 (m, 1H), 1.47 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.75 (dd, $J=5, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.87 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.98 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.08 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.29–2.40 (m, 3H), 2.55 (dd, $J=3, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.74 (dd, $J=5, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.80–2.98 (m, 5H), 3.32 (ddd, $J=2, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 4.00 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 8.69 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2H).

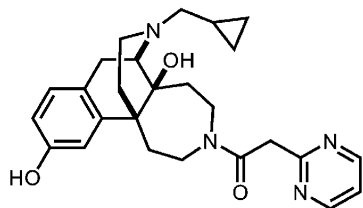
[0354]

[0355]

(실시예 20)

[0356] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리미딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[0357] [화학식 41]



[0358]

[0359] 실시예 4 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(피리미딘-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

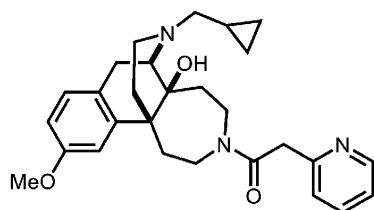
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.15 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.76-0.92 (m, 1H), 1.00-1.13 (m, 1H), 1.53-1.66 (m, 1H), 1.81 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.4H), 1.86-2.10 (m, 3.6H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.68-3.09 (m, 2.6H), 2.74 (ddd, $J=6, 16, 16\text{ Hz}$, 1H), 3.33-3.45 (m, 1.4H), 3.63-3.76 (m, 0.4H), 3.84 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4H), 3.90-4.01 (m, 1H), 3.96 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4H), 4.11 (s, 1.2H), 4.26-4.35 (m, 0.6H), 4.48 (br s, 1H), 6.57-6.64 (m, 1.4H), 6.83 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J=5\text{ Hz}$, 0.4H), 7.18 (t, $J=5\text{ Hz}$, 0.6H), 8.67 (d, $J=5\text{ Hz}$, 0.8H), 8.70 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1.2H).

[0360]

[0361] (실시예 21)

[0362] 1-((5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[0363] [화학식 42]



[0364]

[0365] 실시예 7 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.16 (m, 2H), 0.43-0.56 (m, 2H), 0.76-0.87 (m, 1H), 1.00-1.12 (m, 1H), 1.55 (ddd, $J=3, 4, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.63 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.75 (ddd, $J=4, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 1.82 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 1.92-2.11 (m, 2.5H), 2.12 (ddd, $J=2, 5, 16\text{ Hz}$, 0.5H), 2.24-2.40 (m, 2.5H), 2.46 (ddd, $J=6, 10, 16\text{ Hz}$, 0.5H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.70 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.80 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.86 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.92 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.96 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 3.23 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.48 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 3.53 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.68 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5H), 3.76 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.80-3.94 (m, 2.5H), 4.10 (ddd, $J=3, 6, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 4.47 (br s, 1H), 6.63 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.66-6.73 (m, 1.5H), 6.99 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.5H), 7.01 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.5H), 7.09-7.15 (m, 1.5H), 7.18-7.22 (m, 0.5H), 7.55 (ddd, $J=2, 6, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.57 (ddd, $J=2, 6, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 8.49 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 0.5H), 8.49 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 0.5H).

[0366]

[0367]

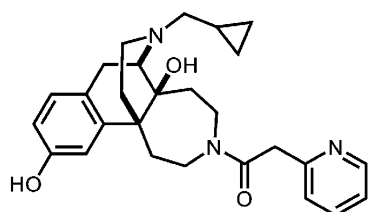
(실시예 22) :

[0368]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[0369]

[화학식 43]



[0370]

[0371] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 21 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

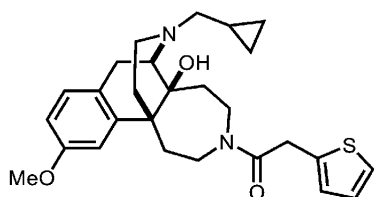
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2H), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.75–0.88 (m, 1H), 1.00–1.12 (m, 1H), 1.53 (ddd, $J=4, 15\text{Hz}$, 0.5H), 1.59 (ddd, $J=1, 5, 15\text{Hz}$, 0.5H), 1.72–2.07 (m, 3.5H), 2.13 (ddd, $J=2, 6, 16\text{Hz}$, 0.5H), 2.20–2.39 (m, 2.5H), 2.47 (dd, $J=6, 12\text{Hz}$, 0.5H), 2.49–2.58 (m, 1H), 2.65 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.5H), 2.76 (dd, $J=6, 19\text{Hz}$, 0.5H), 2.83 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.5H), 2.90 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.5H), 2.92 (d, $J=19\text{Hz}$, 0.5H), 2.95 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.5H), 3.28 (ddd, $J=2, 12, 14\text{Hz}$, 0.5H), 3.32–3.43 (m, 1H), 3.48 (ddd, $J=3, 3, 14\text{Hz}$, 0.5H), 3.69 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.5H), 3.72–3.81 (m, 0.5H), 3.78 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.5H), 3.82–3.94 (m, 1H), 3.88 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.5H), 3.93 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.5H), 4.08 (ddd, $J=2, 5, 15\text{Hz}$, 0.5H), 4.44 (br s, 0.5H), 4.51 (br s, 0.5H), 6.63 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 0.5H), 6.64 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 0.5H), 6.71 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.5H), 6.81 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.5H), 6.89 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.5H), 6.90 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.5H), 7.13 (ddd, $J=1, 5, 8\text{Hz}$, 0.5H), 7.15–7.21 (m, 1H), 7.22–7.26 (m, 0.5H), 7.57 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 0.5H), 7.62 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 0.5H), 8.46–8.50 (m, 1H).

[0372]

[0373] (실시예 23)

[0374] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(티오펜-2-일)에탄-1-온의 합성

[0375] [화학식 44]



[0376]

[0377] 실시예 7 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(티오펜-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3Cl) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 1.01–1.13 (m, 1H), 1.57–1.67 (m, 1H), 1.76–1.85 (m, 1H), 1.92–2.40 (m, 6H), 2.52–2.61 (m, 1.5H), 2.68–3.03 (m, 2.5H), 3.11–3.18 (m, 0.5H), 3.36–3.53 (m, 1.5H), 3.60 (dd, $J=1$, 16Hz, 0.5H), 3.68–3.82 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.86–3.95 (m, 2H), 4.11–4.20 (m, 0.5H), 4.50 (br s, 1H), 6.64 (d, $J=3$ Hz, 0.5H), 6.68–6.74 (m, 2H), 6.78–6.80 (m, 0.5H), 6.87–6.91 (m, 1H), 6.99–7.02 (m, 1H), 7.13–7.17 (m, 1H)

[0378]

[0379]

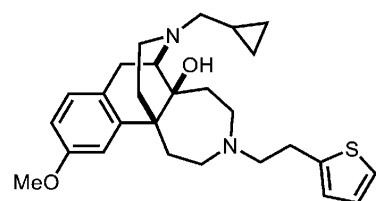
(실시예 24)

[0380]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(2-(티오펜-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0381]

[화합식 45]



[0382]

[0383]

실시예 23 에서 얻어진 화합물 (24.3 mg, 0.052 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (3 mL) 용액에, 0.9 M 보란-테트라하이드로푸란 착물 테트라하이드로푸란 용액 (578.6 μL , 0.52 mmol) 을 첨가하고, 2 시간 가열 환류하였다.

반응 혼합물을 방랭 후, 감압하에 농축하였다. 농축 잔류물에 2 M 염산 (3 mL) 을 첨가하고, 2 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 방랭 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액에 쏟아부어 염기성으로 하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-2 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (21.1 mg, 89 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

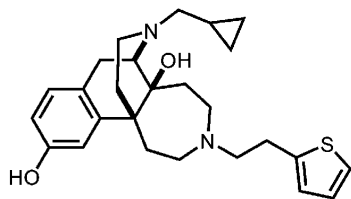
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3Cl) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.44–0.58 (m, 2H), 0.78–0.92 (m, 1H), 1.05–1.08 (m, 1H), 1.45–1.54 (m, 1H), 1.76–2.14 (m, 5H), 2.31–2.42 (m, 3H), 2.48–2.60 (m, 2H), 2.67–2.79 (m, 3H), 2.80–3.02 (m, 5H), 3.12–3.21 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.67 (br s, 1H), 6.66–6.74 (m, 3H), 6.82–6.87 (m, 1H), 6.97–7.06 (m, 2H).

[0384]

[0385] (실시예 25)

[0386] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(티오펜-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0387] [화학식 46]



[0388]

[0389] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 24 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

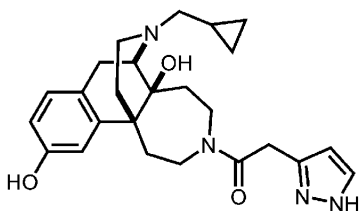
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3Cl) δ (ppm) : 0.04-0.15 (m, 2H), 0.45-0.53 (m, 2H), 0.78-0.90 (m, 1H), 0.99-1.07 (m, 1H), 1.47-1.54 (d, $J=4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 3H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.68-3.08 (m, 10H), 3.21 (dd, $J=11, 11\text{ Hz}$, 1H), 4.82 (br s, 1H), 6.42 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=1, 5\text{ Hz}$, 1H).

[0390]

[0391] (실시예 26)

[0392] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-피라졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[0393] [화학식 47]



[0394]

[0395] 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (20 mg, 0.061 mmol), 2-(1H-피라졸-3-일)아세트산 (12 mg, 0.17 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (31 μL , 0.18 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 용액에, 빙랭하, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (24 mg, 0.064 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산칼륨 (83 mg, 0.61 mmol) 및 메탄올 (1 mL) 을 첨가하고, 다시 1 시간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (27 mg, 100 %) 를 백색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.01 (d, $J=10\text{Hz}$, 0.5H), 1.10 (d, $J=13\text{Hz}$, 0.5H), 1.50-2.40 (m, 7.5H), 2.40-2.60 (m, 1.5H), 2.72 (ddd, $J=4, 12, 12\text{Hz}$, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.28 (t, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.37 (t, $J=12\text{Hz}$, 0.5H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.60-4.00 (m, 3.5H), 6.11 (s, 1H), 6.55-6.70 (m, 1.5H), 6.76 (s, 0.5H), 6.87 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.5H), 6.91 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.5H), 7.44 (s, 0.5H), 7.49 (s, 0.5H).

[0396]

[0397]

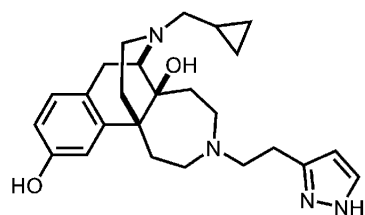
(실시예 27)

[0398]

(5aS,6R,11bS)-3-(2-(1H-피라졸-3-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0399]

[화학식 48]



[0400]

[0401]

실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 26 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.00-1.15 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.57 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 3H), 2.20-2.40 (m, 3H), 2.40-3.10 (m, 9H), 3.16 (ddd, $J=7, 19, 19\text{Hz}$, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.67 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H).

[0402]

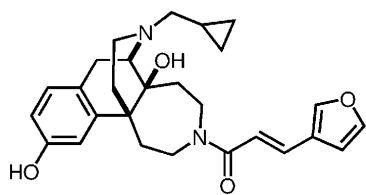
[0403]

(실시예 28)

[0404]

(E)-1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-(푸란-3-일)프로프-2-엔-1-온의 합성

[0405] [화학식 49]



[0406]

[0407] 실시예 4 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 (E)-3-(푸란-3-일)아크릴산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

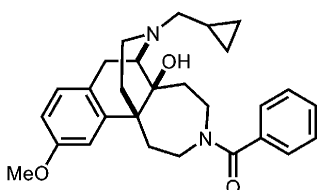
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.18 (m, 2H), 0.43–0.58 (m, 2H), 0.76–0.90 (m, 1H), 1.04–1.09 (m, 0.2H), 1.16–1.23 (m, 0.8H), 1.61–1.71 (m, 1H), 1.83–2.48 (m, 7H), 2.55 (dd, $J=4, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.79 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.88–2.96 (m, 1.2H), 2.99–3.10 (m, 1.6H), 3.48 (ddd, $J=3, 3, 12\text{ Hz}$, 0.8H), 3.52–3.68 (m, 0.4H), 3.76–3.85 (m, 0.2H), 3.91 (ddd, $J=3, 3, 14\text{ Hz}$, 0.2H), 4.11 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 0.8H), 4.51 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 0.8H), 6.51 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.2H), 6.55 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.2H), 6.57 (s, 0.8H), 6.64 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.8H), 6.65–6.68 (m, 0.2H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.8H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.2H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.8H), 7.10–7.15 (m, 0.8H), 7.24–7.32 (m, 0.4H), 7.38 (s, 0.2H), 7.40 (s, 0.8H), 7.54 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.8H), 7.55 (s, 0.2H), 7.65 (s, 0.8H).

[0408]

[0409] (실시예 29)

[0410] ((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)(페닐)메타논의 합성

[0411] [화학식 50]



[0412]

[0413] 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C (14 mg, 0.040 mmol) 의 디클로로메탄 (1.0 mL) 용해를 0 °C 로 냉각하고, 트리에틸아민 (17 μL , 0.12 mmol) 및 무수 벤조산 (18 mg, 0.079 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 정지하고, 클로로포름으로 2 회 추출하였다. 합한 추출액을

포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 A로마토그래피 (0-10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (17 mg, 96 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.17 (m, 2H), 0.45-0.58 (m, 2H), 0.75-0.91 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 0.7H), 1.10-1.16 (m, 0.3H), 1.46 (ddd, $J=3, 3, 14\text{ Hz}$, 0.3H), 1.71 (dd, $J=4, 14\text{ Hz}$, 0.7H), 1.74-2.14 (m, 3.7H), 2.21 (dd, $J=5, 15\text{ Hz}$, 0.3H), 2.27-2.61 (m, 3.3H), 2.69 (ddd, $J=6, 12, 17\text{ Hz}$, 0.7H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.3H), 2.83-3.04 (m, 2.7H), 3.26-3.36 (m, 0.6H), 3.40-3.67 (m, 2.1H), 3.42 (s, 2.1H), 3.71-3.82 (m, 0.3H), 3.80 (s, 0.9H), 4.01 (ddd, $J=2, 4, 14\text{ Hz}$, 0.7H), 4.17 (ddd, $J=1, 5, 14\text{ Hz}$, 0.3H), 6.20 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.7H), 6.66-6.78 (m, 1.3H), 6.92-6.98 (m, 1.3H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.04 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.24-7.40 (m, 3.7H).

[0414]

[0415]

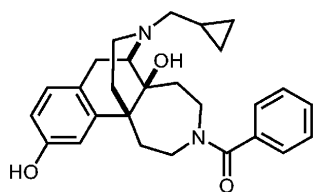
(실시예 30)

[0416]

((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)(페닐)메타논의 합성

[0417]

[화학식 51]



[0418]

[0419] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 29 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

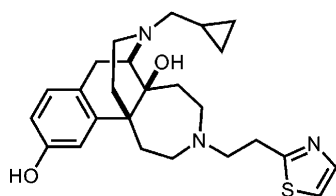
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.15 (m, 2H), 0.42-0.55 (m, 2H), 0.74-0.92 (m, 1H), 0.93-1.00 (m, 0.4H), 1.15-1.23 (m, 0.6H), 1.48 (ddd, $J=4, 4, 15\text{ Hz}$, 0.6H), 1.66-1.79 (m, 0.8H), 1.88-2.13 (m, 3.4H), 2.26-2.66 (m, 4.4H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.6H), 2.79-3.04 (m, 2.4H), 3.24-3.36 (m, 1.2H), 3.38-3.60 (m, 1H), 3.81 (dd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 0.6H), 3.93-4.01 (m, 0.4H), 4.29-4.38 (m, 0.6H), 6.20 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.4H), 6.61 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.65 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.6H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.97-7.02 (m, 0.6H), 7.06 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6H), 7.29-7.45 (m, 4.4H).

[0420]

[0421] (실시예 31)

[0422] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(티아졸-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)디올의 합성

[0423] [화학식 52]



[0424]

[0425] 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (30 mg, 0.091 mmol) 및 메탄술폰산2-(티아졸-2-일)에틸 (W02010105179 에 기재된 방법으로 합성) (23 mg, 0.11 mmol) 을 아세트니트릴 (1 mL) 에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (47 μL , 0.27 mmol) 을 첨가하여, 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 시간 교반하고, 그 후 실온에서 4 일간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 2 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 85 : 15) 로 정제하여, 표제 화합물 (26 mg, 65 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

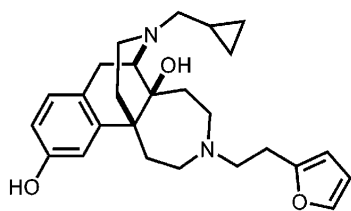
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.17 (m, 2H), 0.45-0.56 (m, 2H), 0.77-0.92 (m, 1H), 0.97-1.08 (m, 1H), 1.17-1.73 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 2H), 1.94-2.11 (m, 2H), 2.28-3.00 (m, 12H), 3.01-3.23 (m, 3H), 4.64 (br s, 1H), 6.53-6.59 (m, 1H), 6.61 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1H).

[0426]

[0427] (실시예 32)

[0428] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(푸란-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)디올의 합성

[0429] [화학식 53]



[0430]

[0431] 2-(푸란-2-일)에탄-1-올 (7 mg, 0.06 mmol) 의 디클로로메탄 (1 mL) 용액에, 트리에틸아민 (18 μ L, 0.12 mmol) 을 첨가한 후, 빙랭하, 무수 메실산 (11 mg, 0.066 mmol) 을 첨가하고, 빙랭하에서 1 시간 교반하였다.

빙랭하, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 쏟아붓고, 클로로포름으로 3 회 추출하고, 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후 감압하에 농축하여, 메탄술폰산2-(푸란-2-일)틸의 조체 (粗體) 를 얻었다. 얻어진 조체의 N,N-디메틸포름아미드 (0.25 mL) 용액을, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (10 mg, 0.03 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (21 μ L, 0.12 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 용액에 빙랭하 적하하고, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 90 : 10) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.1 mg, 17 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

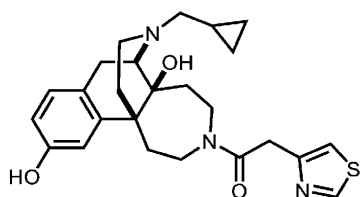
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.04 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 3H), 2.20-2.40 (m, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.70-3.00 (m, 1OH), 3.20-3.45 (m, 1H), 5.96 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.20-6.25 (m, 1H), 6.50-6.55 (m, 1H), 6.58 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H)

[0432]

[0433] (실시예 33)

[0434] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(티아졸-4-일)에탄-1-온의 합성

[0435] [화학식 54]



[0436]

[0437] 실시예 7 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(티아졸-4-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.14 (m, 2H), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.76–0.87 (m, 1H), 1.01–1.15 (m, 1H), 1.53–1.65 (m, 1H), 1.77–2.10 (m, 3H), 2.16–2.40 (m, 3H), 2.48–2.60 (m, 1.4H), 2.69 (dd, $J=6$, 18Hz, 0.6H), 2.77 (dd, $J=6$, 18Hz, 0.4H), 2.86 (d, $J=6$ Hz, 0.6H), 2.91 (d, $J=6$ Hz, 0.4H), 2.92 (d, $J=18$ Hz, 0.4H), 2.97 (d, $J=18$ Hz, 0.6H), 3.12–3.30 (m, 1.4H), 3.37–3.46 (m, 0.6H), 3.49 (ddd, $J=4$, 4, 13Hz, 0.6H), 3.67 (d, $J=16$ Hz, 0.4H), 3.72–3.83 (m, 0.4H), 3.84 (d, $J=16$ Hz, 0.4H), 3.85–3.99 (m, 1H), 3.90 (d, $J=16$ Hz, 0.6H), 4.00 (d, $J=16$ Hz, 0.6H), 4.11–4.19 (m, 0.6H), 6.61 (dd, $J=3$, 8Hz, 0.4H), 6.63–6.68 (m, 1H), 6.85 (d, $J=3$ Hz, 0.6H), 6.90 (d, $J=8$ Hz, 0.4H), 6.92 (d, $J=8$ Hz, 0.6H), 7.07–7.11 (m, 1H), 8.73 (d, $J=2$ Hz, 0.6H), 8.74 (d, $J=2$ Hz, 0.4H).

[0438]

[0439]

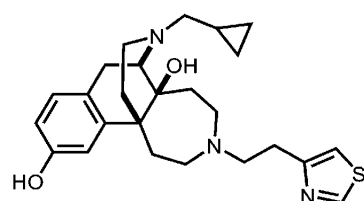
(실시예 34)

[0440]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(티아졸-4-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0441]

[화학식 55]



[0442]

[0443] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

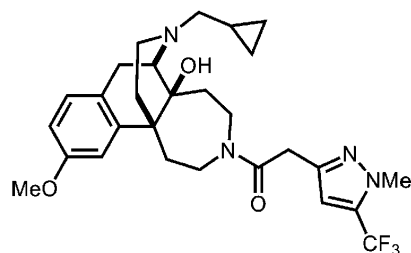
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.16 (m, 2H), 0.42-0.56 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.98-1.08 (m, 1H), 1.49 (dd, $J=5$, 14Hz, 1H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.28-2.41 (m, 3H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.68-2.80 (m, 2H), 2.73 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.85-3.05 (m, 7H), 3.16 (dd, $J=12$, 12Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.59 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

[0444]

[0445] (실시예 35)

[0446] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[0447] [화학식 56]



[0448]

[0449] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

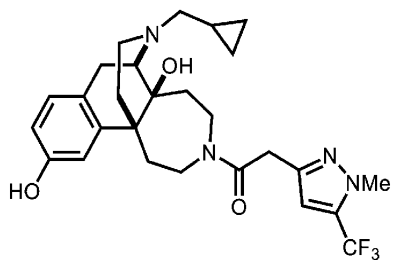
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.20 (m, 2H), 0.45-0.61 (m, 2H), 0.76-0.92 (m, 1H), 1.01-1.10 (m, 1H), 1.21-1.91 (m, 2.5H), 1.93-2.44 (m, 5.5H), 2.47-2.62 (m, 1.5H), 2.69-3.07 (m, 3H), 3.08-3.20 (m, 0.5H), 3.36-3.97 (m, 10.5H), 4.06-4.17 (m, 0.5H), 6.41 (s, 0.5H), 6.54 (s, 0.5H), 6.62-6.75 (m, 2H), 6.97-7.06 (m, 1H)

[0450]

[0451] (실시예 36)

[0452] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[0453] [화학식 57]



[0454]

[0455] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 35 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

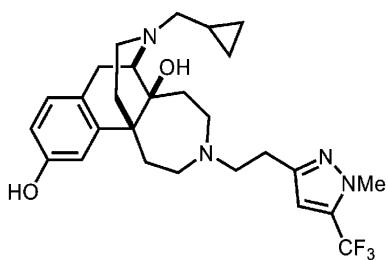
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.18 (m, 2H), 0.47–0.59 (m, 2H), 0.75–0.94 (m, 1H), 0.99–1.17 (m, 1H), 1.22–2.40 (m, 8H), 2.47–2.64 (m, 1.4H), 2.66–2.83 (m, 1H), 2.84–3.07 (m, 2H), 3.09–3.27 (m, 0.6H), 3.35–3.59 (m, 2H), 3.62–3.81 (m, 1.6H), 3.83–4.01 (m, 4H), 4.07–4.22 (m, 0.4H), 4.38–4.57 (m, 1H), 6.45 (s, 0.4H), 6.53 (s, 0.6H), 6.56–6.67 (m, 1.4H), 6.79 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.6H), 6.88–6.97 (m, 1H).

[0456]

[0457] (실시예 37)

[0458] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0459] [화학식 58]



[0460]

[0473] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 38 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

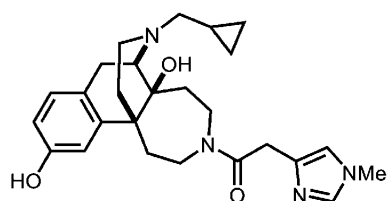
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.43–0.55 (m, 2H), 0.72–0.89 (m, 1H), 0.98–1.13 (m, 1H), 1.51–1.64 (m, 1H), 1.69–3.00 (m, 11H), 3.23–3.91 (m, 6H), 6.56–6.69 (m, 3H), 6.85 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.6H), 6.97 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.4H), 7.37 (s, 0.6H), 7.40 (s, 0.4H).

[0474]

[0475] (실시예 40)

[0476] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에탄-1-온의 합성

[0477] [화합식 61]



[0478]

[0479] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

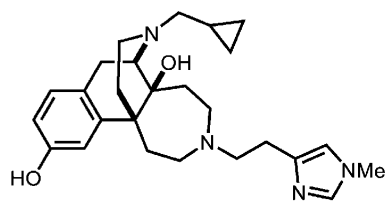
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.15 (m, 2H), 0.45–0.54 (m, 2H), 0.73–0.92 (m, 1H), 0.99–1.14 (m, 1H), 1.51–1.65 (m, 1H), 1.71–2.60 (m, 8H), 2.73 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 1H), 2.82–3.03 (m, 2H), 3.14–3.25 (m, 0.4H), 3.28–3.99 (m, 8.2H), 4.04–4.17 (m, 0.4H), 6.63 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 0.6H), 6.67 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 0.4H), 6.70–6.77 (m, 1.6H), 6.82 (d, $J=3\text{Hz}$, 0.4H), 6.87 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.6H), 6.91 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.4H), 7.31 (s, 0.4H), 7.36 (s, 0.6H).

[0480]

[0481] (실시예 41)

[0482] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0483] [화학식 62]



[0484]

[0485] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 40 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

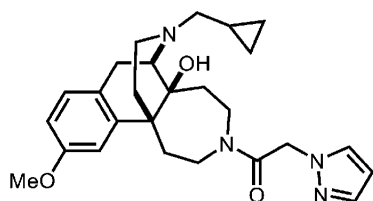
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.15 (m, 2H), 0.41–0.58 (m, 2H), 0.72–1.56 (m, 3H), 1.74–2.12 (m, 4H), 2.24–2.39 (m, 3H), 2.47–2.58 (m, 1H), 2.66–3.02 (m, 10H), 3.17–3.30 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.60 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H).

[0486]

[0487] (실시예 42)

[0488] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[0489] [화학식 63]



[0490]

[0491] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

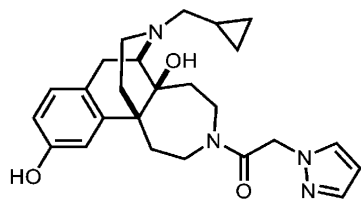
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.15 (m, 1H), 1.50–1.70 (m, 2H), 1.75–1.90 (m, 1H), 1.90–2.40 (m, 3H), 2.50–2.65 (m, 1.4H), 2.70–3.10 (m, 4.6H), 3.30–3.60 (m, 1.4H), 3.60–3.70 (m, 0.6H), 3.75–3.95 (m, 4.6H), 4.10–4.20 (m, 0.4H), 4.49 (br s, 1H), 4.59 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.80–5.05 (m, 1.4H), 6.20–6.30 (m, 1H), 6.65–6.80 (m, 2H), 7.00–7.10 (m, 1H), 7.40–7.55 (m, 2H).

[0492]

[0493] (실시예 43)

[0494] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[0495] [화학식 64]



[0496]

[0497] 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (7.6 mg, 0.023 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 용액에, 2-(1H-피라졸-1-일)아세트산 (8.8 mg, 0.069 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (12.1 μ L, 0.069 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 1 수화물 (10.6 mg, 0.069 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염 (13.3 mg, 0.069 mmol) 및 N,N-디메틸-4-아미노피리딘 (1.4 mg, 0.012 mmol) 을 첨가하고, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 2 M 수산화나트륨 수용액 (1 mL) 을 첨가하고, 실온에서 17 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (9.9 mg, 98 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

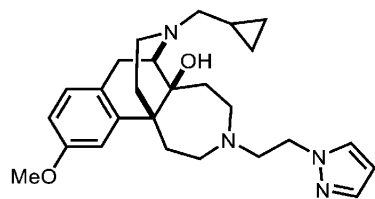
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.13 (m, 2H), 0.47-0.54 (m, 2H), 0.76-0.86 (m, 1H), 1.03-1.10 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.76-2.25 (m, 4.5H), 2.26-2.39 (m, 2H), 2.50-2.65 (m, 1.5H), 2.68-2.79 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1.5H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 3.09-3.19 (m, 0.5H), 3.25-3.39 (m, 1.5H), 3.62-3.73 (m, 0.5H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 0.5H), 4.52 (br s, 1H), 4.66 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.81 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.95 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.99 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 6.26-6.29 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=2, 2\text{ Hz}$, 0.5H), 7.41 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 7.55 (dd, $J=2, 4\text{ Hz}$, 1H).

[0498]

[0499] (실시예 44)

[0500] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0501] [화학식 65]



[0502]

[0503] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 42 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

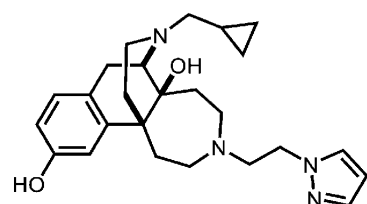
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.75 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.86 (ddd, $J=4, 4, 12\text{ Hz}$, 1H), 1.90–2.10 (m, 2H), 2.34 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.40–2.50 (m, 2H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.64 (dt, $J=13, 4\text{ Hz}$, 1H), 2.70–2.90 (m, 3H), 2.90–3.00 (m, 3H), 3.14 (ddd, $J=1, 11, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.00–4.10 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 6.04 (t, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[0504]

[0505] (실시예 45)

[0506] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0507] [화학식 66]



[0508]

[0509] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 44 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

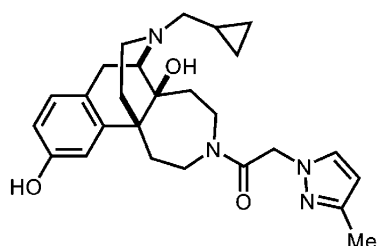
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.85 (m, 1H), 1.00 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 1.44 (dd, $J=3, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.70–1.85 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 3H), 2.30–2.45 (m, 3H), 2.45–2.55 (m, 2H), 2.61 (dt, $J=13, 4\text{ Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.80–3.00 (m, 4H), 3.10–3.20 (m, 1H), 4.05–4.15 (m, 2H), 6.09 (t, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[0510]

[0511] (실시예 46)

[0512] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[0513] [화학식 67]



[0514]

[0515] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

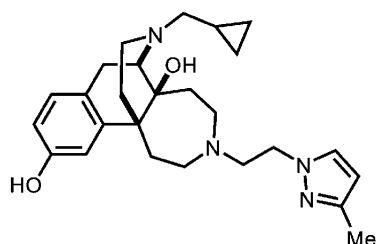
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.07 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 1.50–1.65 (m, 1H), 1.70–2.40 (m, 9.4H), 2.50–2.80 (m, 2.6H), 2.80–3.15 (m, 2.6H), 3.20–3.40 (m, 1.4H), 3.60–3.75 (m, 0.6H), 3.75–3.90 (m, 1H), 4.00–4.15 (m, 0.4H), 4.53 (br s, 1H), 4.60 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 4.70 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 4.85 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 4.90 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 6.05 (s, 1H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.85–7.00 (m, 1H), 7.20–7.35 (m, 1H).

[0516]

[0517] (실시예 47)

[0518] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0519] [화학식 68]



[0520]

[0521] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 46 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

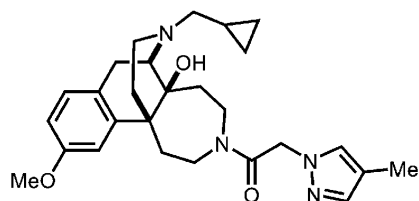
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 1.48 (dd, $J=8.14\text{ Hz}$, 1H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.30-2.45 (m, 3H), 2.50-2.70 (m, 3H), 2.70-3.00 (m, 6H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 5.88 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (s, 1H).

[0522]

[0523] (실시예 48)

[0524] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[0525] [화학식 69]



[0526]

[0527] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2H), 0.47–0.55 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.04–1.12 (m, 1H), 1.56–1.63 (m, 1H), 1.77–1.87 (m, 1H), 1.92–2.02 (m, 1.5H), 2.04 (s, 1.5H), 2.07 (s, 1.5H), 2.09–2.22 (m, 1.5H), 2.27–2.40 (m, 2H), 2.52–2.62 (m, 1H), 2.713.00 (m, 3.5H), 3.02–3.10 (m, 0.5H), 3.35 (ddd, $J=4, 4, 13\text{Hz}$, 0.5H), 3.39–3.47 (m, 0.5H), 3.48–3.54 (m, 0.5H), 3.59–3.72 (m, 0.5H), 3.77 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.80–3.91 (m, 1.5H), 4.10–4.17 (m, 0.5H), 4.51 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.83 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.87 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.93 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 6.67 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.5H), 6.68 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.5H), 6.70–6.75 (m, 1H), 7.01–7.05 (m, 1.5H), 7.20 (s, 0.5H), 7.27 (s, 0.5H), 7.30 (s, 0.5H).

[0528]

[0529]

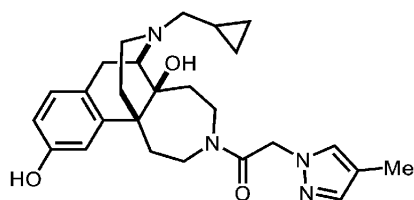
(실시예 49)

[0530]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[0531]

[화학식 70]



[0532]

[0533] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 48 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

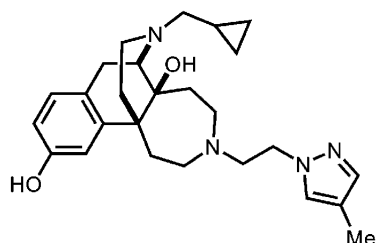
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.14 (m, 2H), 0.48–0.54 (m, 2H), 0.77–0.86 (m, 1H), 1.02–1.11 (m, 1H), 1.55–1.62 (m, 1H), 1.75–1.88 (m, 1.5H), 1.91–2.08 (m, 2.5H), 2.04 (s, 1.5H), 2.06 (s, 1.5H), 2.10–2.40 (m, 3.5H), 2.50–2.65 (m, 1.5H), 2.85–3.00 (m, 2H), 3.09–3.16 (m, 0.5H), 3.22–3.30 (m, 1H), 3.31–3.39 (m, 0.5H), 3.64–3.74 (m, 0.5H), 3.78–3.87 (m, 1H), 4.00–4.07 (m, 0.5H), 4.56 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.74 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.86 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.91 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 6.62–6.68 (m, 2H), 6.90–6.95 (m, 1H), 7.11 (s, 0.5H), 7.16 (s, 0.5H), 7.29 (m, 0.5H), 7.30 (s, 0.5H).

[0534]

[0535] (실시예 50)

[0536] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0537] [화합식 71]



[0538]

[0539] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 49 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

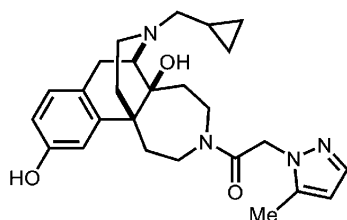
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.02 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 1.45 (dd, $J=3, 14\text{Hz}$, 1H), 1.70–1.85 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.30–2.40 (m, 3H), 2.50–2.70 (m, 3H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 1H), 2.80–3.00 (m, 5H), 3.13–3.25 (m, 1H), 4.00–4.15 (m, 2H), 6.54 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 1H), 6.85–6.95 (m, 2H), 7.24 (s, 1H).

[0540]

[0541] (실시예 51)

[0542] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[0543] [화학식 72]



[0544]

[0545] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

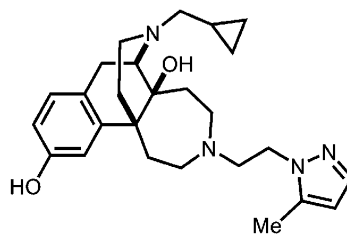
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.06 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.90 (m, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.01 (s, 1.2H), 2.08 (s, 1.8H), 2.20-2.40 (m, 4H), 2.50-2.80 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 1.6H), 3.15-3.50 (m, 1.4H), 3.60-4.00 (m, 2H), 4.53 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.72 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.85 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 4.90 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 5.99 (s, 0.4H), 6.02 (s, 0.6H), 6.60-6.75 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.38 (s, 0.4H), 7.41 (s, 0.6H).

[0546]

[0547] (실시예 52)

[0548] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0549] [화학식 73]



[0550]

[0551] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 51 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

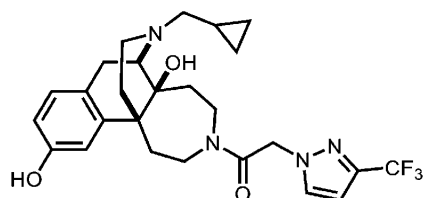
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.02 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.75–1.90 (m, 2H), 1.95–2.10 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.50–2.80 (m, 4H), 2.80–3.00 (m, 4H), 3.15–3.35 (m, 1H), 4.07 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.60–6.65 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H).

[0552]

[0553] (실시예 53)

[0554] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[0555] [화합식 74]



[0556]

[0557] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

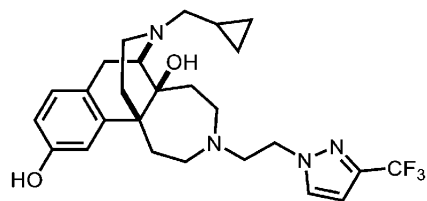
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.05–1.15 (m, 1H), 1.50–2.40 (m, 7H), 2.50–2.70 (m, 1.5H), 2.70–2.85 (m, 1.5H), 2.85–3.05 (m, 2H), 3.05–3.15 (m, 0.5H), 3.30–3.50 (m, 1.5H), 3.60–3.75 (m, 0.5H), 3.80–3.90 (m, 1H), 4.00–4.15 (m, 0.5H), 4.72 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.89 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 5.01 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 5.02 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 6.51 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.5H), 6.54 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.5H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.95 (s, 0.5H), 6.97 (s, 0.5H), 7.37 (d, $J=1\text{Hz}$, 0.5H), 7.50 (d, $J=1\text{Hz}$, 0.5H).

[0558]

[0559] (실시예 54)

[0560] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0561] [화학식 75]



[0562]

[0563] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 53 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

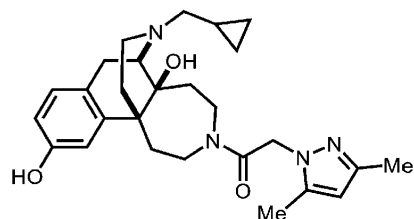
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.70-1.00 (m, 1H), 1.02 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.30-2.65 (m, 6H), 2.75-3.05 (m, 6H), 3.05-3.20 (m, 1H), 4.00-4.15 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[0564]

[0565] (실시예 55)

[0566] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[0567] [화학식 76]



[0568]

[0569] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

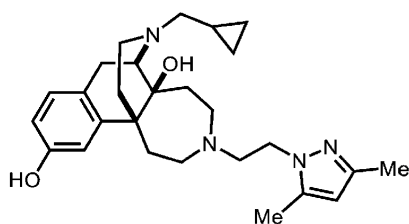
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.80–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.45–1.70 (m, 1.6H), 1.75–1.90 (m, 1.4H), 1.90–2.40 (m, 4.6H), 1.94 (s, 1.2H), 2.01 (s, 1.8H), 2.17 (s, 1.2H), 2.22 (s, 1.8H), 2.45–3.00 (m, 4.4H), 3.15–3.45 (m, 2H), 3.60–4.00 (m, 2H), 4.47 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.62 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.75 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 4.82 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 5.77 (s, 0.4H), 5.80 (s, 0.6H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.85–6.95 (m, 1H).

[0570]

[0571] (실시예 56)

[0572] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0573] [화합식 77]



[0574]

[0575] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 55 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

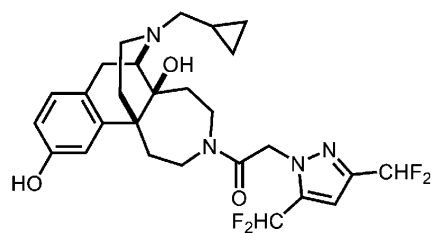
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.70–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.70–1.90 (m, 2H), 1.95–2.10 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.60–3.00 (m, 8H), 3.20–3.30 (m, 1H), 4.00 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.61 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[0576]

[0577] (실시예 57)

[0578] 2-(3,5-비스(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)에탄-1-온의 합성

[0579] [화학식 78]



[0580]

[0581] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(3,5-비스(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

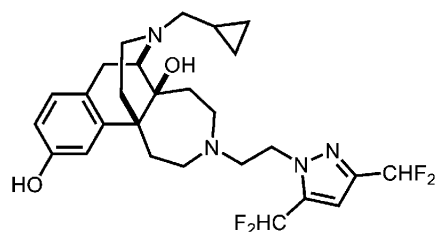
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.10 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 1.75-1.90 (m, 1H), 1.90-2.40 (m, 6H), 2.50-3.10 (m, 5H), 3.15-3.25 (m, 0.5H), 3.30-3.55 (m, 1.5H), 3.65-3.75 (m, 0.5H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 0.5H), 4.72 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.98 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 5.00 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 5.15 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 6.40-6.80 (m, 5H), 6.90-7.00 (m, 1H).

[0582]

[0583] (실시예 58)

[0584] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(3,5-비스(디플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0585] [화학식 79]



[0586]

[0587] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 57 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

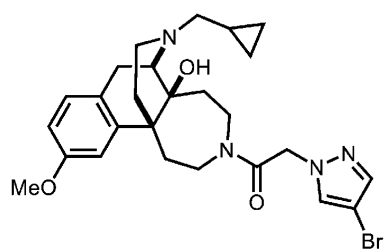
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.65–2.10 (m, 4H), 2.20–2.40 (m, 2H), 2.45–2.60 (m, 2H), 2.62 (ddd, $J=4, 5, 13\text{Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=6, 8\text{Hz}$, 1H), 2.80–3.00 (m, 5H), 3.18 (ddd, $J=2, 12, 12\text{Hz}$, 1H), 3.55–3.80 (m, 1H), 4.16 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 6.50–6.90 (m, 5H), 6.93 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)

[0588] .

[0589] (실시예 59)

[0590] 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)에탄-1-온의 합성

[0591] [화학식 80]



[0592]

[0593] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

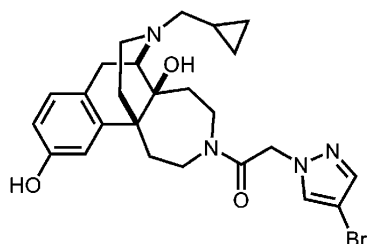
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.15 (m, 1H), 1.55–1.65 (m, 1H), 1.75–2.40 (m, 7H), 2.50–3.10 (m, 4.5H), 3.30–3.55 (m, 1.5H), 3.60–3.75 (m, 0.5H), 3.75–3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 4.10–4.20 (m, 0.5H), 4.40–4.60 (br s, 1H), 4.54 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.84 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.94 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.94 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 6.65–6.70 (m, 1H), 6.70–6.75 (m, 1H), 7.00–7.05 (m, 1H), 7.25 (s, 0.5H), 7.42 (s, 0.5H), 7.45 (s, 0.5H), 7.47 (s, 0.5H).

[0594]

[0595] (실시예 60)

[0596] 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)에탄-1-온의 합성

[0597] [화학식 81]



[0598]

[0599] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

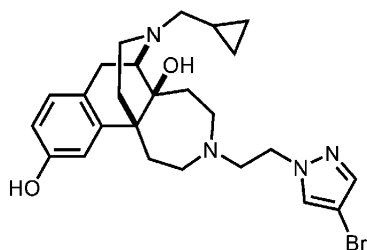
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.00-1.15 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.70-2.45 (m, 7H), 2.50-2.85 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 0.5H), 3.30-3.45 (m, 1.5H), 3.65-3.75 (m, 0.5H), 3.75-3.90 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 0.5H), 4.61 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.79 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.92 (s, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.33 (s, 0.5H), 7.43 (s, 1H), 7.46 (s, 0.5H).

[0600]

[0601] (실시예 61)

[0602] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0603] [화학식 82]



[0604]

[0605] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 60 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

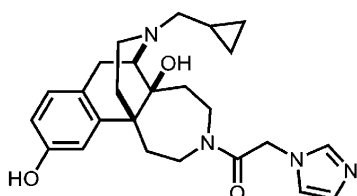
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.65 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.02 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 3H), 2.40-2.60 (m, 3H), 2.70-3.20 (m, 7H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H).

[0606]

[0607] (실시예 62)

[0608] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-이미다졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[0609] [화학식 83]



[0610]

[0611] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(1H-이미다졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

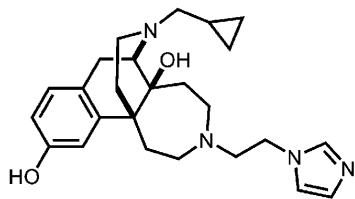
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2.8H), 2.00-2.15 (m, 2.2H), 2.25-2.45 (m, 2H), 2.50-2.65 (m, 0.8H), 2.70-2.95 (m, 3.2H), 3.00-3.10 (m, 0.2H), 3.13-3.22 (m, 0.8H), 3.25-3.35 (m, 0.2H), 3.40 (dd, $J=8, 14\text{Hz}$, 0.8H), 3.70-3.80 (m, 0.2H), 3.85-4.05 (m, 1.8H), 4.43 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.8H), 4.67 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.2H), 4.75-4.90 (m, 1H), 6.57 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.2H), 6.65-6.75 (m, 1H), 6.81 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 0.8H), 6.85-6.95 (m, 1.8H), 6.95-7.05 (m, 1.2H), 7.35 (s, 0.8H), 7.48 (s, 0.2H).

[0612]

[0613] (실시예 63)

[0614] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(1H-이미다졸-1-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0615] [화학식 84]



[0616]

[0617] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 62 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

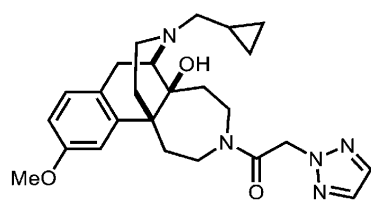
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.70-0.90 (m, 1H), 1.04 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 1.51 (dd, $J=5, 14\text{Hz}$, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.82 (dd, $J=3, 11, 14\text{Hz}$, 1H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 3H), 2.45-2.55 (m, 3H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.78 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.64 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H).

[0618]

[0619] (실시예 64)

[0620] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)에탄-1-온의 합성

[0621] [화학식 85]



[0622]

[0623] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

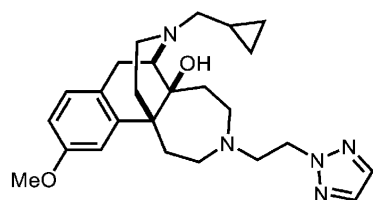
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.50–1.70 (m, 1H), 1.75–1.85 (m, 0.4H), 1.90–2.20 (m, 3.6H), 2.25–2.45 (m, 2H), 2.50–2.70 (m, 1.4H), 2.70–3.10 (m, 4.6H), 3.20–3.35 (m, 0.4H), 3.35–3.50 (m, 0.6H), 3.60–3.70 (m, 0.4H), 3.76 (s, 1.8H), 3.81 (s, 1.2H), 3.85–3.95 (m, 1H), 4.20–4.30 (m, 0.6H), 4.50 (br s, 1H), 4.94 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 5.19 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 5.28 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 5.38 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 6.60–6.80 (m, 2H), 7.00–7.10 (m, 1H), 7.61 (s, 0.8H), 7.66 (s, 1.2H).

[0624]

[0625] (실시예 65)

[0626] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0627] [화합식 86]



[0628]

[0629] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 64 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

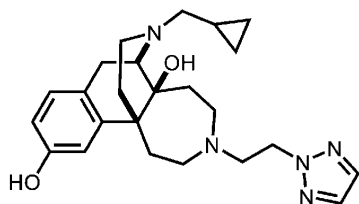
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.02 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.70–2.10 (m, 4H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.50–2.60 (m, 2H), 2.65–3.10 (m, 7H), 3.11–3.23 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.35–4.50 (m, 2H), 6.63 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 2H).

[0630]

[0631] (실시예 66)

[0632] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0633] [화학식 87]



[0634]

[0635] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 65 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

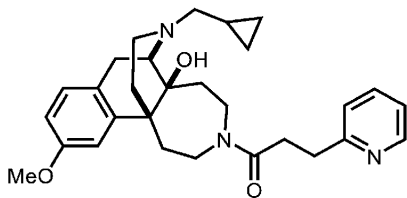
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.20-2.40 (m, 4H), 2.50-3.25 (m, 7H), 4.40-4.60 (m, 2H), 6.51 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (s, 2H).

[0636]

[0637] (실시예 67)

[0638] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-(피리딘-2-일)프로판-1-온의 합성

[0639] [화학식 88]



[0640]

[0641] 실시예 7 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 3-(피리딘-2-일)프로판산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.45–0.57 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.01–1.12 (m, 1H), 1.54–1.65 (m, 1H), 1.78 (ddd, $J=2, 12, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.87 (ddd, $J=4, 12, 16\text{ Hz}$, 0.5H), 1.91–2.23 (m, 3.5H), 2.29 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 0.5H), 2.30–2.40 (m, 1.5H), 2.41–2.60 (m, 2H), 2.66–3.18 (m, 7H), 3.34 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.39–3.49 (m, 0.5H), 3.50 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.61–3.73 (m, 0.5H), 3.70 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 3.80–3.92 (m, 1H), 4.17 (ddd, $J=3, 5, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 4.48 (br s, 1H), 6.63 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.64–6.73 (m, 1.5H), 7.00 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.04–7.10 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.20 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.51–7.59 (m, 1H), 8.46–8.51 (m, 1H).

[0642]

(실시예 68)

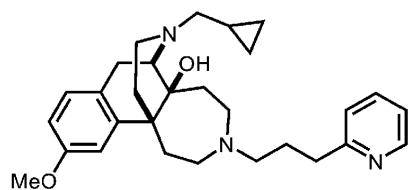
[0643]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(3-(피리딘-2-일)프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0644]

[화합식 89]

[0645]



[0646]

실시예 67 에서 얻어진 화합물 (14 mg, 0.030 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (1.0 mL) 용액을 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고, 수소화알루미늄리튬 (3.1 mg, 0.082 mmol) 을 첨가하여, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 교반 후, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 승온하여 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 수소화알루미늄리튬 (3.1 mg, 0.082 mmol) 을 추가하고, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 25 시간 교반 후, 다시 수소화알루미늄리튬 (3.1 mg, 0.082 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각 후, 포화 로셀염 수용액을 첨가하여 반응을 정지하고, 실온까지 승온 후, 하룻밤 교반하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (18-60 % 2 M 암모니아-메탄올 용액 / 아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (3.0 mg, 22 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

[0647]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.79–0.91 (m, 1H), 1.00–1.09 (m, 1H), 1.50 (ddd, $J=3, 5, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.74–2.03 (m, 5H), 2.09 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.29–2.52 (m, 6H), 2.55 (ddd, $J=2, 6, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.59–2.69 (m, 3H), 2.75–2.86 (m, 2H), 2.95 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.09 (ddd, $J=2, 10, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.64–6.71 (m, 2H), 6.97–7.01 (m, 1H), 7.00 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (ddd, $J=1, 5, 7\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (ddd, $J=2, 7, 7\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 1H).

[0648]

[0649]

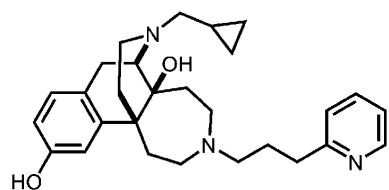
(실시예 69)

[0650]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(3-(피리딘-2-일)프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0651]

[화학식 90]



[0652]

[0653]

실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 68 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 0.97–1.07 (m, 1H), 1.47 (ddd, $J=1, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.73–1.90 (m, 4H), 1.95–2.09 (m, 3H), 2.32–2.68 (m, 9H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.94–3.08 (m, 2H), 2.95 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.11 (dd, $J=5, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.48–8.51 (m, 1H).

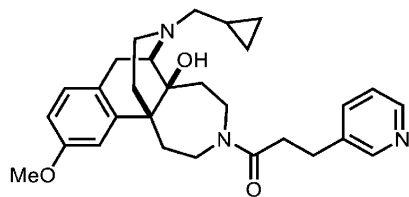
[0654]

[0655]

(실시예 70)

[0656] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-(피리딘-3-일)프로판-1-온의 합성

[0657] [화학식 91]



[0658]

[0659] 실시예 7 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 3-(피리딘-3-일)프로판산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

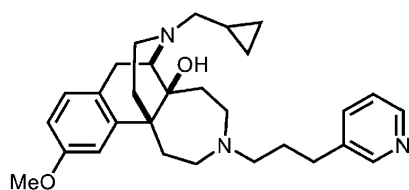
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2H), 0.46–0.57 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.01–1.12 (m, 1H), 1.57 (ddd, $J=3, 3, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 1.63 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.78 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 1.84–2.23 (m, 4.5H), 2.24–2.86 (m, 7H), 2.87–3.05 (m, 3.5H), 3.24 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 3.32–3.43 (m, 1H), 3.65–3.76 (m, 0.5H), 3.70 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.83 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 3.91 (ddd, $J=3, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 4.22 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 6.62 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.67 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.69–6.74 (m, 1H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.18 (dd, $J=5, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (ddd, $J=2, 2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.53 (ddd, $J=2, 2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 8.38–8.49 (m, 2H).

[0660]

[0661] (실시예 71)

[0662] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(3-(피리딘-3-일)프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0663] [화학식 92]



[0664]

[0665] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 70 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

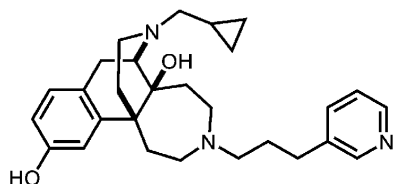
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.45–0.56 (m, 2H), 0.79–0.91 (m, 1H), 1.02–1.09 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J=3, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.59–1.72 (m, 2H), 1.84 (ddd, $J=4, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.90 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.98 (ddd, $J=3, 11, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.09 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.32–2.46 (m, 8H), 2.52–2.62 (m, 2H), 2.78–2.90 (m, 2H), 2.96 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.06 (ddd, $J=2, 12, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.67 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=5, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (ddd, $J=2, 2, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.29–8.31 (m, 1H), 8.38–8.41 (m, 1H)

[0666] .

[0667] (실시예 72)

[0668] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(3-(피리딘-3-일)프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0669] [화학식 93]



[0670]

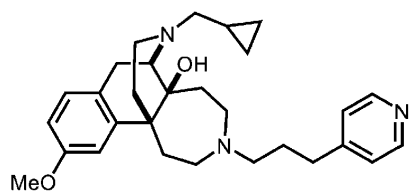
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.16 (m, 2H), 0.45–0.58 (m, 2H), 0.76–0.91 (m, 1H), 1.01–1.13 (m, 1H), 1.58 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 1.63 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.77 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.84–2.23 (m, 4H), 2.25–3.06 (m, 11H), 3.25 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 3.36 (ddd, $J=1, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.41 (ddd, $J=3, 6, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.66–3.80 (m, 0.5H), 3.69 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.83 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 3.91 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 4.22 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 6.63 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5H), 6.67 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.69–6.75 (m, 1H), 6.99–7.06 (m, 2H), 7.11–7.14 (m, 1H), 8.44–8.48 (m, 2H).

[0678]

[0679] (실시예 74)

[0680] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(3-(피리딘-4-일)프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0681] [화학식 95]



[0682]

[0683] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 73 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

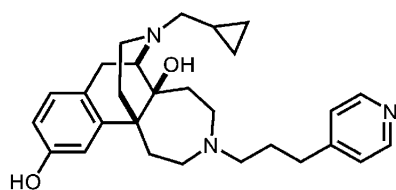
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2H), 0.45–0.56 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 1.01–1.09 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.55–1.72 (m, 2H), 1.84 (ddd, $J=4, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.89 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.98 (ddd, $J=3, 11, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.09 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.29–2.46 (m, 8H), 2.52–2.61 (m, 2H), 2.82 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.82–2.91 (m, 1H), 2.95 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.04 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.66 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.94–6.98 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.41–8.45 (m, 2H).

[0684]

[0685] (실시예 75)

[0686] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(3-(피리딘-4-일)프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0687] [화학식 96]



[0688]

[0689] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 74 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

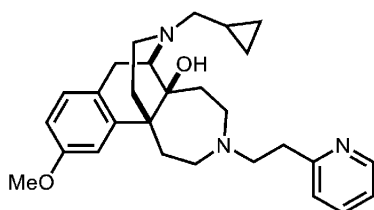
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.16 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 0.95-1.05 (m, 1H), 1.51 (dd, $J=5$, 14Hz, 1H), 1.63-1.81 (m, 3H), 1.83 (ddd, $J=3$, 12, 14Hz, 1H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.29-2.50 (m, 7H), 2.51-2.62 (m, 3H), 2.77 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.90 (d, $J=6$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J=18$ Hz, 1H), 2.99-3.08 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 6.53 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=2$, 8Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 8.41-8.44 (m, 2H).

[0690]

[0691] (실시예 76)

[0692] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0693] [화학식 97]



[0694]

[0695] (방법 1)

[0696] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 4-메틸벤젠술폰산2-(피리딘-2-일)에틸 (Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58, 5842 에 기재된 방법으로 합성) 로부터 표제 화합물을 얻었다.

[0697] (방법 2)

[0698] 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C (257.7 mg, 0.75 mmol) 의 에탄올 (10 mL) 용액에, 아세트산 (430.1 μL , 7.52 mmol) 및 2-비닐피리딘 (807.3 μL , 7.52 mmol) 을 첨가하고, 3.5 시간 가열 환류하였다. 반응액을 방랭 후, 감압하 농축하였다. 얻어진 농축 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-3 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (357.3 mg, 정량적) 을 담황색 유상물로서 얻었다.

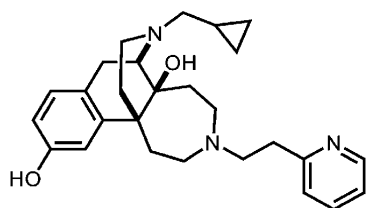
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.13 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.79–0.90 (m, 1H), 1.00–1.07 (m, 1H), 1.49 (ddd, $J=3, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.81 (ddd, $J=4, 11, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.91–2.02 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.28–2.40 (m, 3H), 2.50–2.61 (m, 2H), 2.71–2.91 (m, 7H), 2.94 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.20 (ddd, $J=3, 10, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.68 (br s, 1H), 6.66–6.71 (m, 2H), 6.98–7.04 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=5, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.45–8.49 (m, 1H).

[0699]

[0700] (실시예 77)

[0701] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0702] [화합식 98]



[0703]

[0704] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 76 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

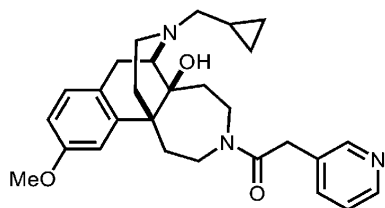
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.44–0.54 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 1.00–1.08 (m, 1H), 1.50 (ddd, $J=2, 6, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.78–1.89 (m, 2H), 1.96–2.08 (m, 2H), 2.25–2.39 (m, 3H), 2.48–2.58 (m, 1H), 2.72–2.84 (m, 2H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.86–3.00 (m, 7H), 3.21 (ddd, $J=2, 11, 11\text{ Hz}$, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.48 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.08–7.13 (m, 2H), 7.56 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.46–8.49 (m, 1H).

[0705]

[0706] (실시예 78)

[0707] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-3-일)에탄-1-온의 합성

[0708] [화학식 99]



[0709]

[0710] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(피리딘-3-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

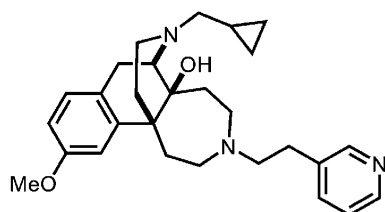
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.99 (ddd, $J=4, 11, 11\text{Hz}$, 1H), 2.10 (ddd, $J=3, 13, 13\text{Hz}$, 1H), 2.30-2.70 (m, 6H), 2.70-2.90 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.07 (ddd, $J=3, 11, 13\text{Hz}$, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.78 (br s, 1H), 6.62 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.10-7.25 (m, 2H).

[0711]

[0712] (실시예 79)

[0713] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(2-(피리딘-3-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0714] [화학식 100]



[0715]

[0716] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 78 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

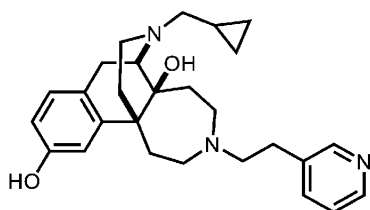
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.20–1.30 (m, 1H), 1.65–1.80 (m, 2H), 1.80–1.95 (m, 2H), 1.95–2.10 (m, 1H), 2.30–2.45 (m, 2H), 2.50–2.55 (m, 1H), 2.60–2.85 (m, 7H), 2.85–3.10 (m, 3H), 3.10–3.25 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.55–6.65 (m, 2H), 7.00–7.05 (m, 2H), 7.05–7.10 (m, 1H), 7.10–7.15 (m, 1H), 7.25–7.40 (m, 1H).

[0717]

[0718] (실시예 80)

[0719] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(피리딘-3-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0720] [화학식 101]



[0721]

[0722] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 79 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

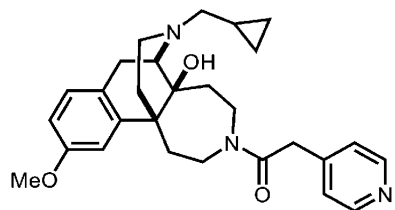
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.80–0.90 (m, 1H), 1.04 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 1.50 (dd, $J=5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.70–1.90 (m, 2H), 1.95–2.10 (m, 3H), 2.30–2.40 (m, 3H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.60–2.80 (m, 6H), 2.85–3.00 (m, 3H), 3.15–3.25 (m, 1H), 6.56 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=6, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (ddd, $J=2, 2, 6\text{ Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (dd, $J=2, 6\text{ Hz}$, 1H).

[0723]

[0724] (실시예 81)

[0725] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-4-일)에탄-1-온의 합성

[0726] [화학식 102]



[0727]

[0728] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(피리딘-4-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

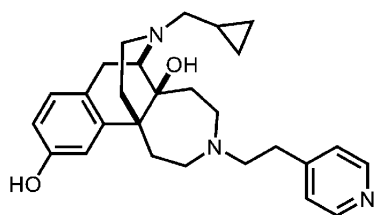
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.50–1.70 (m, 1H), 1.70–1.90 (m, 1H), 1.90–2.50 (m, 5H), 2.50–2.75 (m, 1.5H), 2.75–3.05 (m, 2.5H), 3.10–3.25 (m, 0.5H), 3.25–3.35 (m, 0.5H), 3.35–3.50 (m, 2H), 3.65–4.00 (m, 3.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 4.05–4.20 (m, 0.5H), 4.50 (br s, 1H), 6.61 (d, $J=3\text{Hz}$, 0.5H), 6.65–6.75 (m, 1.5H), 6.90–7.00 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 8.40–8.50 (m, 2H).

[0729]

[0730] (실시예 82)

[0731] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(피리딘-4-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0732] [화학식 103]



[0733]

[0734] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 81 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

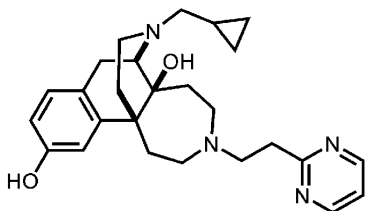
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.45–1.55 (m, 1H), 1.70–1.90 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 3H), 2.20–2.50 (m, 3H), 2.50–2.85 (m, 7H), 2.85–3.15 (m, 4H), 4.65 (br s, 1H), 6.52–6.65 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 8.37 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H).

[0735]

[0736] (실시예 83)

[0737] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(피리미딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0738] [화합식 104]



[0739]

[0740] 실시예 32 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(피리미딘-2-일)에탄-1-올로부터 표제 화합물을 얻었다.

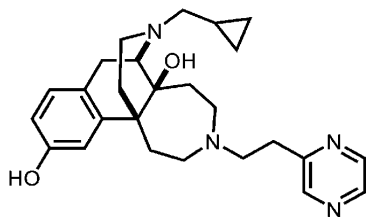
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.05 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 1.51 (dd, $J=6, 15\text{Hz}$, 1H), 1.80–2.10 (m, 4H), 2.25–2.40 (m, 3H), 2.54 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J=6, 17\text{Hz}$, 1H), 2.80–3.00 (m, 5H), 3.10–3.25 (m, 4H), 3.25–3.40 (t, $J=11\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.55 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H).

[0741]

[0742] (실시예 84)

[0743] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(피라진-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0744] [화학식 105]



[0745]

[0746] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 메탄술폰산2-(피라진-2-일)에틸 (W02017223239 에 기재된 방법으로 합성) 로부터 표제 화합물을 얻었다.

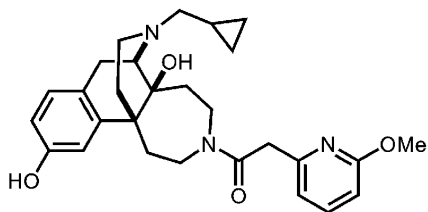
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.02 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 1.50 (dd, $J=4$, 14 Hz, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 3H), 2.85-3.05 (m, 7H), 3.24 (t, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 8.40-8.50 (m, 1H).

[0747]

[0748] (실시예 85)

[0749] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(6-메톡시피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[0750] [화학식 106]



[0751]

[0752] 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (7.8 mg, 0.0237 mmol), 2-(6-메톡시피리딘-2-일)아세트산 (10 mg, 0.0609 mmol), N,N-디메틸아미노피리딘 (1.9 mg, 0.0152 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 1 수화물 (6.0 mg, 0.0395 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (26 μL , 0.152 mmol) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염 (7.6 mg, 0.0395 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 용액을 실온에서 밤새 교반한 후에, 탄산칼륨 (50 mg, 0.36 mmol) 의 메탄올 현탁액 (1 mL) 을 첨가하여, 실온에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 4 회 추출 후, 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (3-15 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (11 mg, 97 %) 를 백색 분말로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.18 (m, 2H), 0.43–0.58 (m, 2H), 0.75–0.93 (m, 1H), 0.98–1.15 (m, 1H), 1.17–2.21 (m, 5.5H), 2.24–3.04 (m, 6.5H), 3.25–3.34 (m, 0.5H), 3.40–3.99 (m, 7.5H), 4.02–4.18 (m, 1H), 6.51–6.84 (m, 4H), 6.88–6.98 (m, 1H), 7.39–7.50 (m, 1H).

[0753]

(실시예 86)

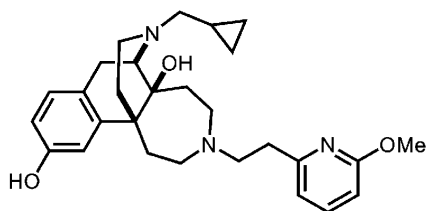
[0754]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0755]

[화학식 107]

[0756]



[0757]

실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 85 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

[0758]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.17 (m, 2H), 0.41–0.56 (m, 2H), 0.76–0.91 (m, 1H), 0.94–2.11 (m, 6H), 2.26–2.40 (m, 3H), 2.47–2.58 (m, 1H), 2.67–3.03 (m, 10H), 3.13–3.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.73 (br s, 1H), 6.44–6.53 (m, 2H), 6.56 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.37–7.45 (m, 1H).

[0759]

(실시예 87)

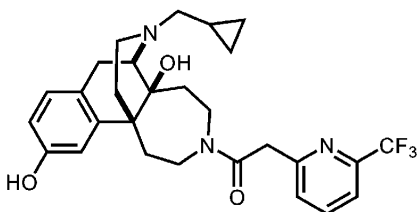
[0760]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[0761]

[화학식 108]

[0762]



[0763]

실시예 85 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

[0764]

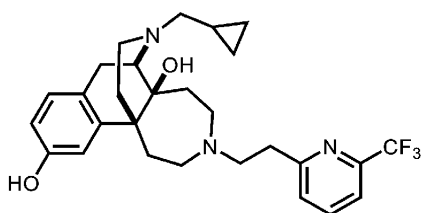
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2H), 0.44–0.57 (m, 2H), 0.74–0.93 (m, 1H), 1.01–1.13 (m, 1H), 1.19–1.69 (m, 1H), 1.70–1.89 (m, 1H), 1.90–2.19 (m, 3H), 2.22–2.42 (m, 2.6H), 2.45–2.59 (m, 1.4H), 2.61–3.02 (m, 3H), 3.24–3.48 (m, 1H), 3.49–3.61 (m, 1H), 3.64–4.08 (m, 4H), 4.28–4.60 (m, 1H), 6.58–6.68 (m, 1.4H), 6.73 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6H), 6.87–6.97 (m, 1H), 7.37–7.45 (m, 1H), 7.49–7.56 (m, 1H), 7.75 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1H).

[0765]

[0766] (실시예 88)

[0767] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0768] [화학식 109]



[0769]

[0770] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 87 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

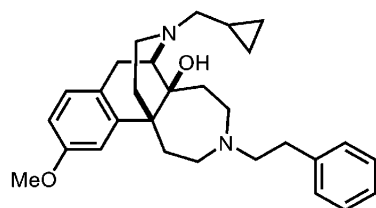
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02–0.16 (m, 2H), 0.41–0.56 (m, 2H), 0.75–0.91 (m, 1H), 0.95–1.07 (m, 1H), 1.15–2.11 (m, 5H), 2.26–2.42 (m, 3H), 2.46–2.57 (m, 1H), 2.66 (ddd, $J=3, 5, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.69–2.80 (m, 2H), 2.85–3.03 (m, 7H), 3.10–3.22 (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 6.48–6.60 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1H).

[0771]

[0772] (실시예 89)

[0773] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-페네틸-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0774] [화학식 110]



[0775]

[0776] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 4-메틸벤젠술폰산페네틸 (Journal of the American Chemical Society, 2012, 134, 11408 에 기재된 방법으로 합성) 로부터 표제 화합물을 얻었다.

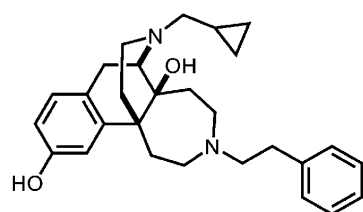
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.79-0.91 (m, 1H), 1.01-1.08 (m, 1H), 1.50 (ddd, $J=3, 5, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.84 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.09 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.29-2.38 (m, 3H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.62-2.83 (m, 6H), 2.87 (ddd, $J=2, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.94 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.21 (ddd, $J=3, 12, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.72 (br s, 1H), 6.68-6.73 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 2H).

[0777]

[0778] (실시예 90)

[0779] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-페네틸-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0780] [화학식 111]



[0781]

[0782] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 89 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

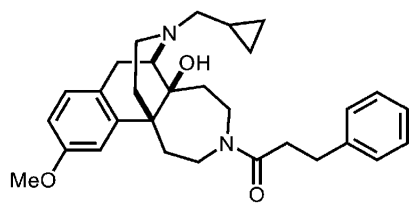
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.03–0.13 (m, 2H), 0.43–0.54 (m, 2H), 0.75–0.87 (m, 1H), 0.97–1.06 (m, 1H), 1.41–1.52 (m, 1H), 1.70–1.85 (m, 2H), 1.92–2.04 (m, 2H), 2.16–2.37 (m, 3H), 2.45–2.55 (m, 1H), 2.62–2.97 (m, 10H), 3.07–3.21 (m, 1H), 4.79 (br s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.53 (d, J=8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8 Hz, 1H), 7.10–7.19 (m, 3H), 7.23 (d, J=8 Hz, 2H).

[0783]

[0784] (실시예 91)

[0785] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-페닐프로판-1-온의 합성

[0786] [화학식 112]



[0787]

[0788] 실시예 7 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 3-페닐프로판산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.46–0.56 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.01–1.12 (m, 1H), 1.56 (ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.63 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.79 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.83–2.03 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 2.15–2.20 (m, 1H), 2.26–2.66 (m, 5.5H), 2.68 (ddd, $J=4, 6, 10\text{ Hz}$, 0.5H), 2.73–3.05 (m, 5.5H), 3.25 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 3.34–3.45 (m, 1H), 3.64–3.74 (m, 0.5H), 3.69 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.83 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 0.5H), 3.91 (ddd, $J=2, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 4.21 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 6.62 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5H), 6.68 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.70–6.74 (m, 1H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.12–7.32 (m, 5H).

[0789]

[0790]

(실시예 92)

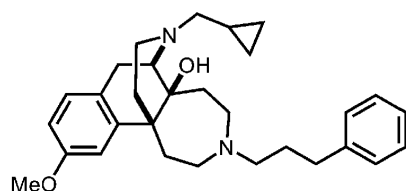
[0791]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(3-페닐프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0792]

[화학식 113]

[0793]



[0794] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 91 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

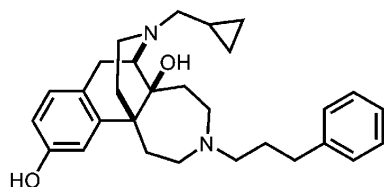
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.16 (m, 2H), 0.45-0.54 (m, 2H), 0.80-0.91 (m, 1H), 1.01-1.09 (m, 1H), 1.50 (ddd, $J=3, 4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.84 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.10 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.29-2.48 (m, 8H), 2.55 (ddd, $J=2, 5, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.62 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.76-2.85 (m, 2H), 2.96 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.07 (ddd, $J=3, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.79 (br s, 1H), 6.67 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.14 (tt, $J=2, 7\text{ Hz}$, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H).

[0795]

[0796] (실시예 93)

[0797] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(3-페닐프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0798] [화학식 114]



[0799]

[0800] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 92 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

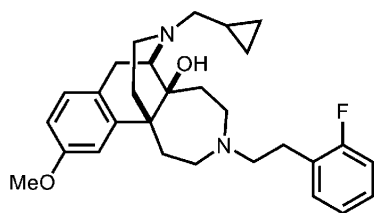
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.17 (m, 2H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 0.95-1.03 (m, 1H), 1.48 (ddd, $J=2, 6, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.71-1.88 (m, 4H), 1.98-2.04 (m, 2H), 2.25-2.39 (m, 3H), 2.48-2.64 (m, 5H), 2.66-2.77 (m, 3H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.88 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.93 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 6.42 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.53 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.21-7.28 (m, 2H).

[0801]

[0802] (실시예 94)

[0803] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-플루오로페닐)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0804] [화학식 115]



[0805]

[0806] 실시예 32 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(2-플루오로페닐)에탄-1-올로부터 표제 화합물을 얻었다.

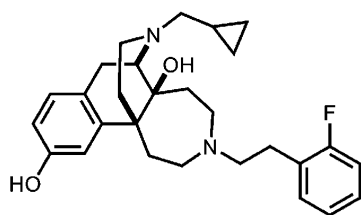
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.04 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 3H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 9H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 6.65-6.75 (m, 2H), 6.90-7.20 (m, 5H).

[0807]

[0808] (실시예 95)

[0809] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-플루오로페닐)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0810] [화학식 116]



[0811]

[0812] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 94 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

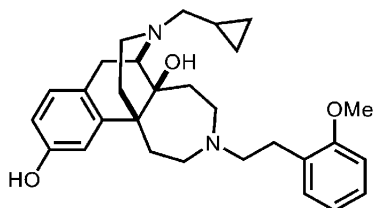
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.04 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 1.52 (dd, $J=4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.80–1.90 (m, 2H), 1.95–2.10 (m, 2H), 2.25–2.40 (m, 3H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.70–3.10 (m, 10H), 3.18–3.33 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.47 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.95–7.05 (m, 2H), 7.10–7.20 (m, 2H).

[0813]

[0814] (실시예 96)

[0815] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-메톡시페네틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0816] [화합식 117]



[0817]

[0818] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 4-메틸벤젠술폰산2-메톡시페네틸 (W02010021149 에 기재된 방법으로 합성) 로부터 표제 화합물을 얻었다.

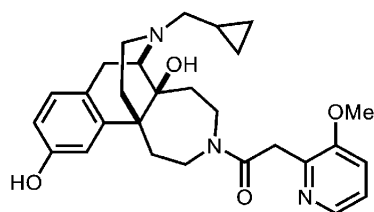
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.45–0.54 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.00–1.07 (m, 1H), 1.52 (ddd, $J=2, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.78–1.88 (m, 2H), 1.96–2.09 (m, 2H), 2.27–2.41 (m, 3H), 2.46–2.61 (m, 1H), 2.69–3.04 (m, 10H), 3.26 (dd, $J=12, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.79 (br s, 1H), 6.47 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.79–6.90 (m, 3H), 7.10 (dd, $J=1, 7\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (ddd, $J=1, 8, 8\text{ Hz}$, 1H).

[0819]

[0820] (실시예 97)

[0821] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(3-메톡시피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[0822] [화학식 118]



[0823]

[0824] 실시예 7 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(3-메톡시피리딘-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

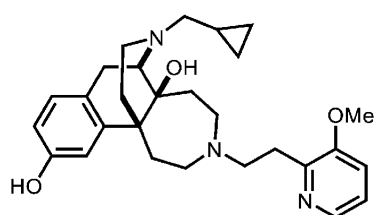
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.16 (m, 2H), 0.43-0.57 (m, 2H), 0.76-0.87 (m, 1H), 1.00-1.11 (m, 1H), 1.52 (ddd, $J=4, 15\text{ Hz}$, 0.6H), 1.52-1.61 (m, 0.4H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 2.4H), 2.09-2.18 (m, 0.6H), 2.19-2.43 (m, 2.6H), 2.47-2.59 (m, 1.4H), 2.69 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.6H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.4H), 2.84 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6H), 2.88-2.95 (m, 0.8H), 2.96 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.6H), 3.08-3.23 (m, 0.6H), 3.27-3.45 (m, 1.4H), 3.64 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 3.64-3.76 (m, 0.4H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 3.85-3.98 (m, 2.2H), 4.22 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 0.6H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.6H), 6.61 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.66 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.4H), 6.80 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6H), 6.88 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 7.07-7.17 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 1H).

[0825]

[0826] (실시예 98)

[0827] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(3-메톡시피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0828] [화학식 119]



[0829]

[0830] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 97 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

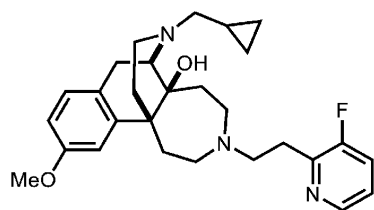
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.14 (m, 2H), 0.44–0.54 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.01–1.07 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.80–1.92 (m, 2H), 1.96–2.09 (m, 2H), 2.26–2.39 (m, 3H), 2.50–2.55 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.81–3.10 (m, 9H), 3.21–3.30 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.78 (br s, 1H), 6.47 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=4, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J=2, 4\text{ Hz}$, 1H).

[0831]

[0832] (실시예 99)

[0833] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(3-플루오로피리딘-2-일)에틸)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0834] [화학식 120]



[0835]

[0836] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 4-메틸벤젠설폰산2-(3-플루오로피리딘-2-일)에틸로부터 표제 화합물을 얻었다.

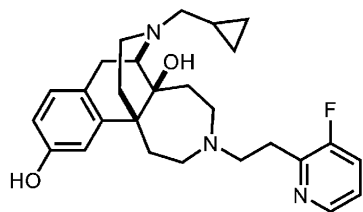
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.14 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 0.98–1.07 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J=3, 4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.82 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.92–2.01 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.25–2.40 (m, 3H), 2.54 (ddd, $J=2, 4, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.61 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.72–3.02 (m, 9H), 3.20 (ddd, $J=3, 12, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.67 (br s, 1H), 6.65–6.69 (m, 2H), 6.98 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (ddd, $J=4, 4, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (ddd, $J=1, 8, 10\text{ Hz}$, 1H), 8.29 (ddd, $J=1, 1, 4\text{ Hz}$, 1H).

[0837]

[0838] (실시예 100)

[0839] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(3-플루오로피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0840] [화학식 121]



[0841]

[0842] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 99 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

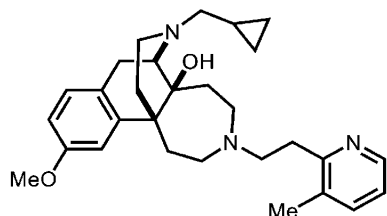
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.16 (m, 2H), 0.43–0.54 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 0.99–1.09 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.78–1.90 (m, 2H), 1.96–2.09 (m, 2H), 2.27–2.39 (m, 3H), 2.49–2.59 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.82 (ddd, $J=3, 6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.85–3.09 (m, 8H), 3.19–3.28 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.45 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (ddd, $J=4, 4, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (ddd, $J=1, 8, 10\text{ Hz}$, 1H), 8.29 (ddd, $J=1, 1, 4\text{ Hz}$, 1H).

[0843]

[0844] (실시예 101)

[0845] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(2-(3-메틸피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0846] [화학식 122]



[0847]

[0848] 실시예 32 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(3-메틸피리딘-2-일)에탄-1-올로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.79–0.90 (m, 1H), 1.01–1.09 (m, 1H), 1.50 (ddd, $J=3, 5, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.84 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.93–2.03 (m, 2H), 2.10 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.29–2.39 (m, 3H), 2.52–2.59 (m, 1H), 2.64 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.73–3.04 (m, 9H), 3.28 (ddd, $J=3, 12, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.75 (br s, 1H), 6.66–6.72 (m, 2H), 6.97–7.03 (m, 2H), 7.34–7.39 (m, 1H), 8.32 (dd, $J=1, 5\text{ Hz}$, 1H).

[0849]

[0850]

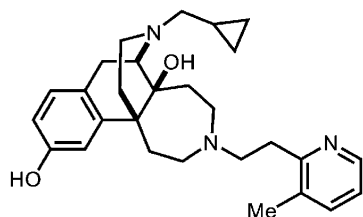
(실시예 102)

[0851]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(3-메틸피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0852]

[화학식 123]



[0853]

[0854]

실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 101 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.16 (m, 2H), 0.43–0.54 (m, 2H), 0.77–0.89 (m, 1H), 0.98–1.09 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.80–1.93 (m, 2H), 1.95–2.11 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.26–2.40 (m, 3H), 2.48–2.59 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.83–3.04 (m, 9H), 3.23–3.32 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 6.49 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=5, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.38–7.43 (m, 1H), 8.33 (dd, $J=1, 5\text{ Hz}$, 1H).

[0855]

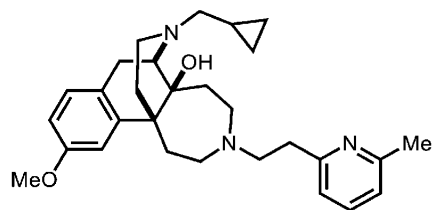
[0856]

(실시예 103)

[0857]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(2-(6-메틸피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[0858] [화학식 124]



[0859]

[0860] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 4-메틸벤젠술폰산2-(6-메틸피리딘-2-일)에틸 (W09905095 에 기재된 방법으로 합성) 로부터 표제 화합물을 얻었다.

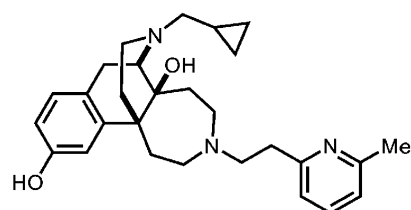
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.14 (m, 2H), 0.45-0.54 (m, 2H), 0.79-0.90 (m, 1H), 0.99-1.07 (m, 1H), 1.49 (ddd, $J=3, 4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.82 (ddd, $J=4, 11, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.09 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.28-2.40 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.71-2.90 (m, 7H), 2.94 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (ddd, $J=3, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.69 (br s, 1H), 6.67-6.71 (m, 2H), 6.82 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.38 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1H) .

[0861]

[0862] (실시예 104)

[0863] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(6-메틸피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0864] [화학식 125]



[0865]

[0866] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 103 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

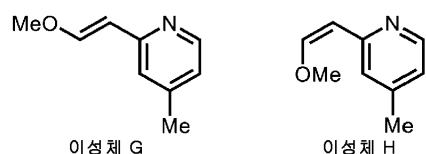
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.16 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.77–0.89 (m, 1H), 0.98–1.11 (m, 1H), 1.49 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.78–1.89 (m, 2H), 1.96–2.09 (m, 2H), 2.24–2.39 (m, 3H), 2.49–2.56 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.65–2.97 (m, 10H), 3.16–3.26 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.48 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1H) .

[0867]

[0868] (참고예 4)

[0869] (E)-2-(2-메톡시비닐)-4-메틸피리딘 (이성체 G) 및 (Z)-2-(2-메톡시비닐)-4-메틸피리딘 (이성체 H) 의 합성

[0870] [화학식 126]



[0871]

[0872] 4-메틸피리딘알데히드 (363.4 mg, 3.0 mmol) 및 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄클로라이드 (3.09 g, 9.0 mmol) 을 테트라하이드로푸란 (60 mL) 에 용해하고, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 수소화나트륨 (55 % 오일 디스퍼전) (600 mg, 13.8 mmol) 을 첨가하여, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 30 분간 및 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 쏟아붓고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 식염수로 세정 후, 황산나트륨으로 건조하고, 감압하 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (10–100 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제의 이성체 G (70.2 mg, 16 %) 및 H (73.9 mg, 17 %) 를 각각 얻었다.

[0873] (이성체 G)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.83 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J=1, 5\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=1\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H) .

[0874]

[0875] (이성체 H)

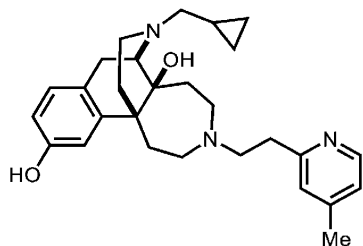
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.33 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.47 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J=1, 5\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=1\text{ Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H) .

[0876]

[0877] (실시예 105)

[0878] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0879] [화학식 127]



[0880]

[0881] 참고예 4 에서 얻어진 이성체 G (14.9 mg, 0.10 mmol) 의 메탄올 (1 mL) 용액에, 2 M 염산 (1 mL) 을 첨가하고 8 시간 가열 환류하였다. 반응액을 방랭 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 염기성으로 하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하 농축하여 2-(4-메틸피리딘-2-일)아세트알데히드의 조체를 얻었다. 실시예 12 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(4-메틸피리딘-2-일)아세트알데히드의 조체로부터 표제 화합물을 얻었다.

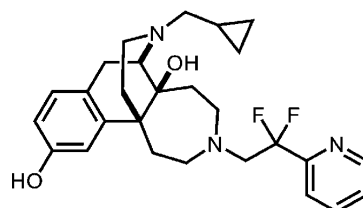
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.17 (m, 2H), 0.42-0.56 (m, 2H), 0.76-1.12 (m, 2H), 1.42-2.11 (m, 5H), 2.20-2.41 (m, 6H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.66-3.01 (m, 10H), 3.17-3.27 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 6.48 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 8.33 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H).

[0882]

[0883] (실시예 106)

[0884] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2,2-디플루오로-2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0885] [화학식 128]



[0886]

[0887] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 트리플루오로메탄술폰산2,2-디플루오로-2-(피리딘-2-일)에틸 (W02011045383 에 기재된 방법으로 합성) 로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.12 (m, 2H), 0.45–0.51 (m, 2H), 0.76–0.84 (m, 1H), 0.94–1.00 (m, 1H), 1.26–1.33 (m, 1H), 1.46 (ddd, $J=3, 11, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.71 (ddd, $J=3, 3, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.90–2.02 (m, 2H), 2.23–2.33 (m, 3H), 2.46–2.52 (m, 1H), 2.56 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.62 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.76–2.83 (m, 2H), 2.90 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 2.94–3.02 (m, 1H), 3.13–3.21 (m, 1H), 3.23–3.42 (m, 2H), 4.64 (br s, 1H), 6.51 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.24–7.30 (m, 2H), 7.63 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.57–8.62 (m, 1H).

[0888]

[0889]

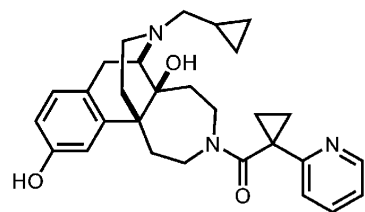
(실시예 107)

[0890]

((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)(1-(피리딘-2-일)시클로프로판)메타논의 합성

[0891]

[화학식 129]



[0892]

[0893]

실시예 85 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 1-(피리딘-2-일)시클로프로판-1-카르복실산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

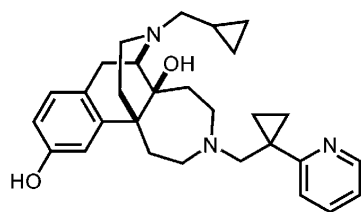
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2H), 0.38–0.54 (m, 2.4H), 0.74–0.97 (m, 1.8H), 1.14–1.30 (m, 1.2H), 1.38 (dd, $J=3, 3, 15\text{Hz}$, 0.6H), 1.41–1.49 (m, 0.6H), 1.52–1.80 (m, 2.8H), 1.83–2.11 (m, 2.6H), 2.19–2.58 (m, 4.6H), 2.62 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.6H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.4H), 2.78 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.6H), 2.87 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.4H), 2.90 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.4H), 2.94–3.04 (m, 0.4H), 2.96 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.6H), 3.08 (ddd, $J=4, 4, 14\text{Hz}$, 0.6H), 3.21 (dd, $J=12, 14\text{Hz}$, 0.6H), 3.40 (ddd, $J=2, 12, 14\text{Hz}$, 0.4H), 3.78 (ddd, $J=4, 14, 14\text{Hz}$, 0.4H), 3.90–4.01 (m, 1H), 4.25–4.38 (m, 1H), 4.51 (br s, 1H), 6.55 (d, $J=3\text{Hz}$, 0.4H), 6.63 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 0.4H), 6.69 (d, $J=2, 8\text{Hz}$, 0.6H), 6.89 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.4H), 6.93 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.6H), 7.01–7.09 (m, 1.2H), 7.10 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.6H), 7.13 (ddd, $J=1, 5, 7\text{Hz}$, 0.4H), 7.19–7.23 (m, 0.4H), 7.48 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 0.6H), 7.60 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 0.4H), 8.44 (ddd, $J=1, 2, 5\text{Hz}$, 0.6H), 8.45 (dd, $J=1, 2, 5\text{Hz}$, 0.4H).

[0894]

[0895] (실시예 108)

[0896] ((5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-((1-(피리딘-2-일)시클로프로필)메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0897] [화학식 130]



[0898]

[0899] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 107 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

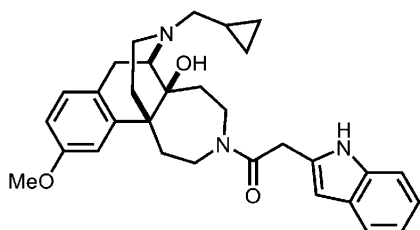
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.14 (m, 2H), 0.45–0.51 (m, 2H), 0.74–0.87 (m, 2H), 0.92–0.98 (m, 1H), 1.15–1.23 (m, 2H), 1.38–1.45 (m, 1H), 1.65–1.77 (m, 1H), 1.90–2.04 (m, 2H), 2.20–2.29 (m, 1H), 2.31 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.46–2.53 (m, 1H), 2.62–2.73 (m, 3H), 2.78 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 2.78–2.84 (m, 1H), 2.85 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 2.88 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 2.91 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 2.95–3.04 (m, 1H), 3.67–3.74 (m, 2H), 6.33 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.50 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (ddd, $J=1, 5, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.38 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.35–8.38 (m, 1H).

[0900]

[0901] (실시예 109)

[0902] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-인돌-2-일)에탄-1-온의 합성

[0903] [화학식 131]



[0904]

[0905] 실시예 7 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(1H-인돌-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2H), 0.49–0.55 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 1.04–1.11 (m, 1H), 1.56–1.67 (m, 1.4H), 1.78–1.90 (m, 0.6H), 1.91–2.08 (m, 3H), 2.12–2.40 (m, 3H), 2.46–2.58 (m, 1.4H), 2.68 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.6H), 2.81 (dd, $J=7, 19\text{Hz}$, 0.4H), 2.88–2.96 (m, 1.6H), 2.97–3.00 (m, 0.4H), 3.20 (ddd, $J=3, 11, 14\text{Hz}$, 0.6H), 3.49 (ddd, $J=4, 4, 13\text{Hz}$, 0.6H), 3.54–3.64 (m, 1H), 3.65–3.72 (m, 0.4H), 3.74–3.76 (m, 0.4H), 3.76 (s, 1.2H), 3.79 (s, 1.8H), 3.80–3.90 (m, 1.6H), 3.97 (ddd, $J=3, 12, 12\text{Hz}$, 0.6H), 4.06–4.14 (m, 0.4H), 6.21–6.25 (m, 1H), 6.62–6.70 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.6H), 6.99–7.13 (m, 2.4H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.49–7.53 (m, 1H), 8.94 (br s, 0.4H), 9.23 (br s, 0.6H).

[0906]

[0907]

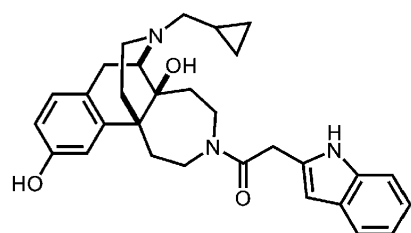
(실시예 110)

[0908]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-인돌-2-일)에탄-1-온의 합성

[0909]

[화학식 132]



[0910]

[0911] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 109 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

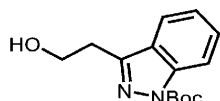
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.47–0.57 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 1.00–1.12 (m, 1H), 1.56–1.67 (m, 1.2H), 1.79–2.12 (m, 3.8H), 2.13–2.40 (m, 3.8H), 2.44–2.56 (m, 1.2H), 2.62 (dd, $J=5, 18\text{Hz}$, 0.8H), 2.77 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.2H), 2.86–2.99 (m, 2H), 3.12–3.30 (m, 0.8H), 3.41–3.59 (m, 1.2H), 3.65–3.75 (m, 0.2H), 3.79–3.92 (m, 1.8H), 3.96–4.17 (m, 1H), 4.82 (br s, 1H), 6.17 (s, 0.2H), 6.27 (s, 0.8H), 6.49 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.2H), 6.60–6.72 (m, 1H), 6.73–6.81 (m, 0.8H), 6.86–6.92 (m, 1H), 6.99–7.13 (m, 2H), 7.15–7.20 (m, 0.2H), 7.21–7.29 (m, 0.8H), 7.43–7.52 (m, 1H), 8.83 (br s, 0.2H), 9.49 (br s, 0.8H).

[0912]

[0913] (참고예 5)

[0914] 3-(2-하이드록시에틸)-1H-인다졸-1-카르복실산tert-부틸의 합성

[0915] [화학식 133]



[0916]

[0917] 2-(1H-인다졸-3-일)에탄-1-올 (13 mg, 0.077 mmol) 의 클로로포름 (2 mL) 용액에, 트리에틸아민 (32 μL , 0.23 mmol), 이탄산디-tert-부틸 (20 mg, 0.093 mmol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘 (1 mg, 0.0077 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 17 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다.

합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (60–80 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 (16 mg, 80 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

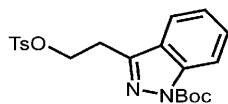
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.72 (s, 9H), 2.63 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 3.23 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.13 (dt, $J=6, 6\text{Hz}$, 2H), 7.32 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.70 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H).

[0918]

[0919] (참고예 6)

[0920] 3-(2-(토실옥시)에틸)-1H-인다졸-1-카르복실산tert-부틸의 합성

[0921] [화합식 134]



[0922]

[0923] 참고예 5 에서 얻어진 화합물 (16 mg, 0.060 mmol) 의 클로로포름 (1 mL) 용액에, 빙랭하 트리에틸아민 (25 μ L, 0.18 mmol) 및 염화p-톨루엔설포닐 (14 mg, 0.072 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 17 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 빙랭하 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (15-35 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 (25 mg, 99 %) 를 담황색 유상물로서 얻었다.

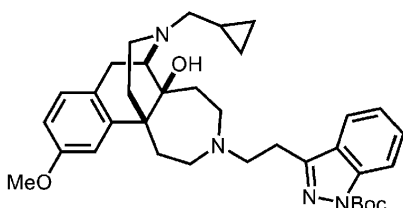
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.72 (s, 9 H), 2.41 (s, 3 H), 3.56 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2 H), 4.47 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2 H), 7.17-7.34 (m, 3 H), 7.52 (ddd, $J=1, 7, 9\text{ Hz}$, 1 H), 7.61-7.68 (m, 3 H), 8.05 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1 H).

[0924]

[0925] (실시예 111)

[0926] 3-(2-((5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)에틸)-1H-인다졸-1-카르복실산tert-부틸의 합성

[0927] [화합식 135]



[0928]

[0929] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 및 참고예 6 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

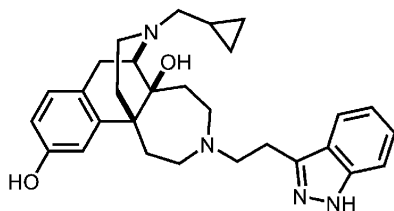
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.18 (m, 2 H), 0.46-0.55 (m, 2 H), 0.77-0.92 (m, 1 H), 0.99-1.10 (m, 1 H), 1.20-1.65 (m, 1 H), 1.72 (s, 9 H), 1.79-2.14 (m, 4 H), 2.30-2.45 (m, 3 H), 2.50-2.59 (m, 1 H), 2.61-2.71 (m, 1 H), 2.73-3.12 (m, 9 H), 3.19-3.33 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 6.62-6.69 (m, 2 H), 6.98 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1 H), 7.21-7.31 (m, 1 H), 7.48 (ddd, $J=1, 7, 8\text{ Hz}$, 1 H), 7.63 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 8.05 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H).

[0930]

[0931] (실시예 112)

[0932] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(1H-인다졸-3-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0933] [화학식 136]



[0934]

[0935] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 111 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

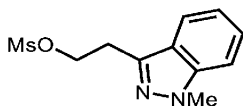
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2H), 0.44–0.56 (m, 2H), 0.77–0.95 (m, 1H), 0.99–1.08 (m, 1H), 1.18–2.13 (m, 5H), 2.24–2.39 (m, 3H), 2.49–2.58 (m, 1H), 2.59–2.69 (m, 1H), 2.70–2.81 (m, 2H), 2.83–3.02 (m, 5H), 3.06–3.17 (m, 2H), 3.19–3.32 (m, 1H), 4.79 (br s, 1H), 6.56–6.66 (m, 2H), 6.93 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.07–7.14 (m, 1H), 7.30–7.38 (m, 1H), 7.43–7.52 (m, 1H), 7.66 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[0936]

[0937] (참고예 7)

[0938] 메탄술폰산2-(1-메틸-1H-인다졸-3-일)에틸의 합성

[0939] [화학식 137]



[0940]

[0941] 2-(1-메틸-1H-인다졸-3-일)에탄-1-올 (6.9 mg, 0.039 mmol) 의 클로로포름 (1 mL) 용액에, 빙랭하 트리에틸아민 (16 μL , 0.12 mmol) 및 메탄술폰산 무수물 (10 mg, 0.059 mmol) 을 첨가하고, 동온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 빙랭하 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하여, 표제 화합물의 조체 (8.9 mg, 89 %) 를 담황색 유상물로서 얻었다.

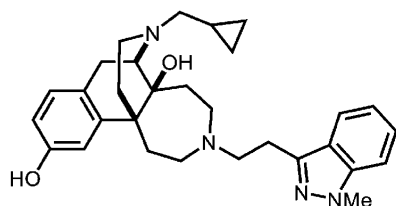
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.92 (s, 3H), 3.43 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.63 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.16 (ddd, $J=1, 6, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.33–7.44 (m, 2H), 7.70 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[0942]

[0943] (실시예 113)

[0944] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(1-메틸-1H-인다졸-3-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0945] [화학식 138]



[0946]

[0947] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 7 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

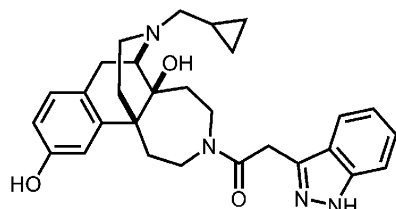
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.17 (m, 2H), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.75–0.93 (m, 1H), 0.95–1.08 (m, 1H), 1.12–2.10 (m, 5H), 2.25–2.41 (m, 3H), 2.45–2.59 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.80–3.07 (m, 7H), 3.10–3.33 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.75 (br s, 1H), 6.43–6.61 (m, 2H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.03–7.12 (m, 1H), 7.27–7.39 (m, 2H), 7.63 (d, $J=8$ Hz, 1H).

[0948]

[0949] (실시예 114)

[0950] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-인다졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[0951] [화학식 139]



[0952]

[0953] 실시예 85 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(1H-인다졸-3-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

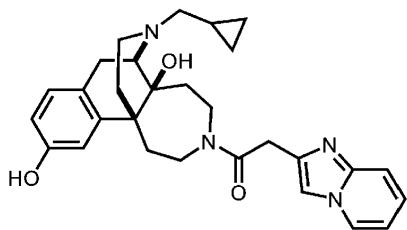
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.19 (m, 2H), 0.43–0.59 (m, 2H), 0.74–1.12 (m, 2H), 1.13–2.18 (m, 6H), 2.23–2.44 (m, 2H), 2.46–2.81 (m, 2H), 2.83–3.02 (m, 2H), 3.11–3.30 (m, 1H), 3.46–4.08 (m, 5H), 6.58–6.76 (m, 2H), 6.88 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.02–7.13 (m, 1H), 7.24–7.45 (m, 2H), 7.63 (d, $J=8$ Hz, 0.4H), 7.72 (d, $J=8$ Hz, 0.6H)

[0954]

[0955] (실시예 115)

[0956] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[0957] [화학식 140]



[0958]

[0959] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 2-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

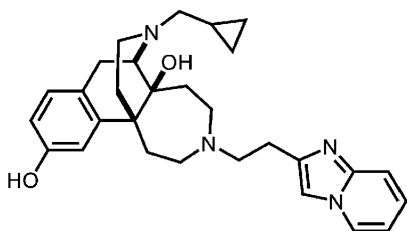
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.18 (m, 2H), 0.41–0.59 (m, 2H), 0.71–0.92 (m, 1H), 0.96–1.10 (m, 1H), 1.49–1.66 (m, 1H), 1.73–2.14 (m, 5H), 2.23–2.97 (m, 6H), 3.26–4.01 (m, 6H), 4.52 (br s, 1H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.6H), 6.64 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.68–6.82 (m, 2.4H), 6.86 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 7.07–7.19 (m, 1H), 7.38 (s, 0.4H), 7.43 (s, 0.6H), 7.48 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.4H), 7.52 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.6H), 7.94–8.04 (m, 1H).

[0960]

[0961] (실시예 116)

[0962] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0963] [화학식 141]



[0964]

[0965] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 115 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2H), 0.42–0.53 (m, 2H), 0.74–1.04 (m, 2H), 1.42–1.54 (m, 1H), 1.67–1.91 (m, 2H), 1.92–2.09 (m, 2H), 2.26–2.38 (m, 3H), 2.43–2.99 (m, 11H), 3.10–3.26 (m, 1H), 6.54 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (ddd, $J=1, 1, 7\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (ddd, $J=1, 7, 9\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.98–8.04 (m, 1H).

[0966]

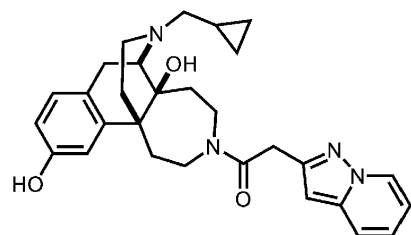
(실시예 117)

[0967]

[0968] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[0969]

[화학식 142]



[0970]

[0971] 실시예 85 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일)아세트산 으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 0.95–1.10 (m, 1H), 1.50–1.65 (m, 1H), 1.70–1.90 (m, 3H), 1.90–2.05 (m, 2H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.45–2.65 (m, 2H), 2.70–3.00 (m, 2H), 3.20–3.55 (m, 2H), 3.60–4.00 (m, 3H), 4.05–4.15 (m, 1H), 6.32 (s, 0.5H), 6.33 (s, 0.5H), 6.50–6.75 (m, 2.5H), 6.80–6.95 (m, 1.5H), 7.00–7.10 (m, 1H), 7.40 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 8.30–8.40 (m, 1H).

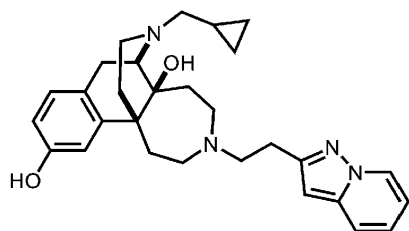
[0972]

(실시예 118)

[0973]

[0974] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0975] [화학식 143]



[0976]

[0977] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 117 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

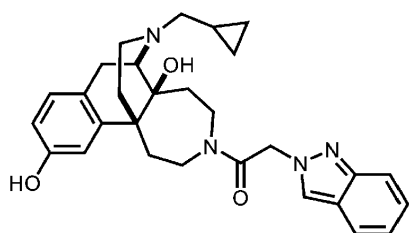
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 0.95–1.10 (m, 1H), 1.40–1.60 (m, 1H), 1.75–1.90 (m, 2H), 1.95–2.05 (m, 2H), 2.30–2.40 (m, 3H), 2.45–2.55 (m, 1H), 2.70–2.85 (m, 3H), 2.85–3.05 (m, 7H), 3.15–3.28 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.51 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (ddd, $J=1, 6, 6\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.10 (m, 1H), 7.39 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H).

[0978]

[0979] (실시예 119)

[0980] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(2H-인다졸-2-일)에탄-1-온의 합성

[0981] [화학식 144]



[0982]

[0983] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(2H-인다졸-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.04 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 1.50–1.90 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 2H), 2.20–2.40 (m, 2H), 2.50–2.70 (m, 2H), 2.70–3.00 (m, 2H), 3.10–3.25 (m, 2.6H), 3.37 (ddd, $J=4, 4, 12\text{Hz}$, 0.4H), 3.77 (ddd, $J=5, 12, 12\text{Hz}$, 0.6H), 3.80–4.00 (m, 2.4H), 4.80 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 5.02 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 5.19 (s, 0.8H), 6.50–6.75 (m, 2H), 6.88 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.4H), 6.97 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.6H), 7.10–7.35 (m, 4H), 7.68 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[0984]

[0985]

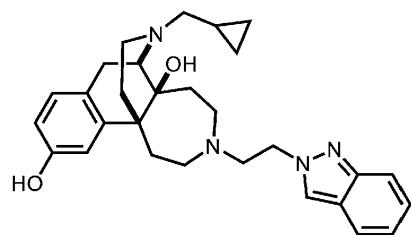
(실시예 120)

[0986]

(5aS,6R,11bS)-3-(2-(2H-인다졸-2-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0987]

[화학식 145]



[0988]

[0989]

실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 119 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.80–0.90 (m, 1H), 1.01 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 1.35–1.45 (m, 1H), 1.60–1.80 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 3H), 2.30–2.65 (m, 5H), 2.77 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 1H), 2.85–3.10 (m, 5H), 3.10–3.20 (m, 1H), 4.20–4.40 (m, 2H), 6.60–6.70 (m, 2H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[0990]

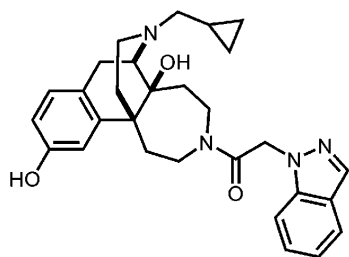
[0991]

(실시예 121)

[0992]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-인다졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[0993] [화학식 146]



[0994]

[0995] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(1H-인다졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

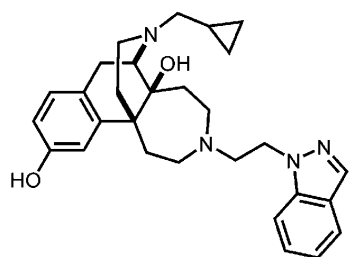
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.00-1.05 (m, 1H), 1.50-2.10 (m, 5H), 2.15-2.40 (m, 3H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.70-3.00 (m, 2.6H), 3.10-3.35 (m, 1.4H), 3.35-3.45 (m, 0.4H), 3.60-3.70 (m, 0.6H), 3.80-3.90 (m, 0.6H), 3.90-4.00 (m, 0.4H), 4.87 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 5.03 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 5.20 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 5.26 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.84 (s, 0.6H), 7.92 (s, 0.4H).

[0996]

[0997] (실시예 122)

[0998] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(1H-인다졸-1-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[0999] [화학식 147]



[1000]

[1001] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 121 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

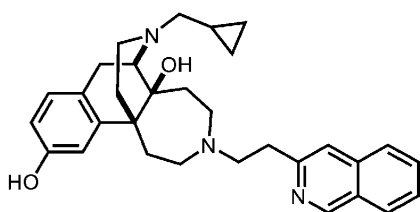
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.01 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 1.20–1.90 (m, 3H), 1.90–2.10 (m, 3H), 2.25–2.45 (m, 3H), 2.50–2.80 (m, 3H), 2.80–3.10 (m, 5H), 3.15–3.30 (m, 1H), 4.30–4.50 (m, 2H), 6.50–6.70 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=6, 6\text{ Hz}$, 1H), 7.20–7.40 (m, 2H), 7.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H).

[1002]

[1003] (실시예 123)

[1004] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(이소퀴놀린-3-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1005] [화학식 148]



[1006]

[1007] 참고예 4 및 실시예 105 에 기재한 방법에 따라, 2-(이소퀴놀린-3-일)아세트알데히드 및 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 로부터 표제 화합물을 얻었다.

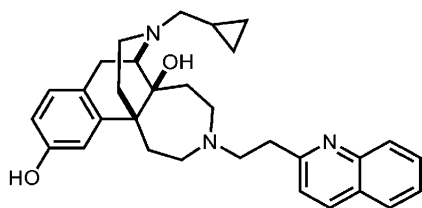
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2H), 0.40–0.55 (m, 2H), 0.74–0.92 (m, 1H), 0.97–1.09 (m, 1H), 1.51 (dd, $J=3, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.80–2.10 (m, 4H), 2.26–2.40 (m, 3H), 2.44–2.56 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=2, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.81–3.17 (m, 9H), 3.22–3.33 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.48 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48–7.56 (m, 1H), 7.60–7.68 (m, 1H), 7.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 9.15 (s, 1H).

[1008]

[1009] (실시예 124)

[1010] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(퀴놀린-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1011] [화학식 149]



[1012]

[1013] 참고예 4 및 실시예 105 에 기재한 방법에 따라, 2-(퀴놀린-2-일)아세트알데히드 및 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 로부터 표제 화합물을 얻었다.

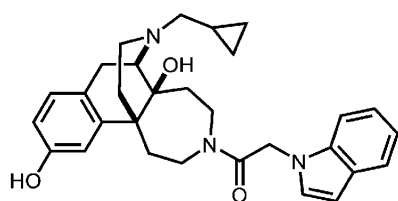
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.15 (m, 2H), 0.44-0.55 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 0.95-1.07 (m, 1H), 1.42-1.60 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.94-2.09 (m, 2H), 2.26-2.41 (m, 3H), 2.49-2.59 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.77-3.18 (m, 9H), 3.22-3.33 (m, 1H), 6.51 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.77 (dd, $J=1, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H).

[1014]

[1015] (실시예 125)

[1016] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-인돌-1-일)에탄-1-온의 합성

[1017] [화학식 150]



[1018]

[1019] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(1H-인돌-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.60–1.85 (m, 2H), 1.90–2.15 (m, 2H), 2.15–2.40 (m, 3H), 2.50–3.00 (m, 4.4H), 3.10–3.35 (m, 1.8H), 3.72 (ddd, $J=6, 13, 13\text{ Hz}$, 0.4H), 3.84 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 0.4H), 3.90–4.00 (m, 1H), 4.51 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 4.64 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 4.82 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 4.90 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 6.48 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.50 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 6.54 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.4H), 6.59 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6H), 6.65 (ddd, $J=3, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.90–7.00 (m, 2H), 7.00–7.20 (m, 2H), 7.59 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[1020]

[1021]

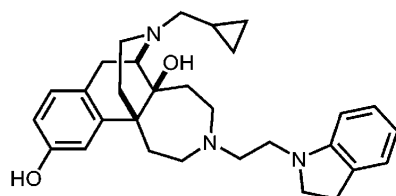
(실시예 126)

[1022]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(인돌린-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1023]

[화학식 151]



[1024]

[1025]

실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 125 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.15 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–1.00 (m, 2H), 1.40–1.90 (m, 5H), 1.90–2.05 (m, 2H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.45–2.60 (m, 1H), 2.65–3.00 (m, 9H), 3.10–3.40 (m, 4H), 4.72 (br s, 1H), 6.45 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.05 (m, 2H).

[1026]

[1027]

(실시예 127)

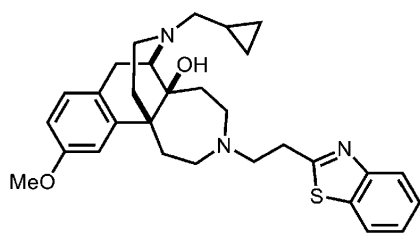
[1028]

(5aS,6R,11bS)-3-(2-(벤조[d]티아졸-2-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-

6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[1029]

[화학식 152]



[1030]

[1031]

실시예 32 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 2-(벤조[d]티아졸-2-일)에탄-1-올로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.17 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.78-0.90 (m, 1H), 1.01-1.08 (m, 1H), 1.55 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.86-2.03 (m, 3H), 2.09 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.35 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.367 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.61 (ddd, $J=3, 5, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.72 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.78-2.91 (m, 3H), 2.95 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.04 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.12-3.21 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.31 (ddd, $J=1, 7, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (ddd, $J=1, 7, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H).

[1032]

[1033]

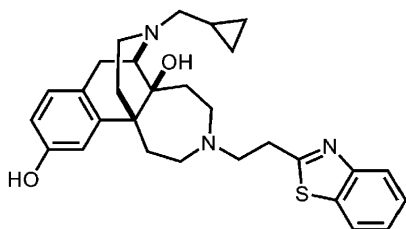
(실시예 128)

[1034]

(5aS,6R,11bS)-3-(2-(벤조[d]티아졸-2-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1035]

[화학식 153]



[1036]

[1037] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 127 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

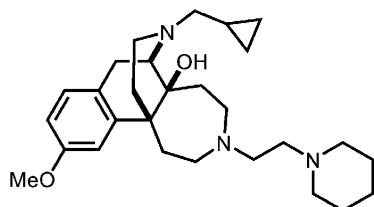
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.16 (m, 2H), 0.42-0.56 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.96-1.06 (m, 1H), 1.51 (dd, $J=4$, 14Hz, 1H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.89 (ddd, $J=3$, 12, 14Hz, 1H), 1.95-2.09 (m, 2H), 2.34 (dd, $J=6$, 12Hz, 1H), 2.34 (dd, $J=6$, 12Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J=4$, 12, 16Hz, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.76 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.83-2.98 (m, 5H), 3.10-3.22 (m, 3H), 4.70 (br s, 1H), 6.55 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=2$, 8Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=8$, 8Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=8$, 8Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8$ Hz, 1H).

[1038]

[1039] (실시예 129)

[1040] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[1041] [화학식 154]



[1042]

[1043] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C 및 1-(2-클로로에틸)피페리딘염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.17 (m, 2H), 0.44-0.55 (m, 2H), 0.77-0.94 (m, 1H), 0.98-1.09 (m, 1H), 1.19-1.71 (m, 10Hz), 1.75-2.15 (m, 3H), 2.22-2.42 (m, 8H), 2.46-2.88 (m, 6H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.06-3.21 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.63-6.71 (m, 2H), 6.99 (d, $J=8$ Hz, 1H).

[1044]

[1045] (실시예 130)

[1046] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

Oc1ccc2c(c1)[C@H]3[C@@H](O)[C@H](C4CCN(C4)CCN5CCCCC5)CC[C@H]3C2

[1049]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.76–0.92 (m, 1H), 0.95–1.08 (m, 1H), 1.14–1.91 (m, 10H), 1.93–2.10 (m, 2H), 2.14–3.02 (m, 17H), 3.07–3.22 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.46 (d, J=2 Hz, 1H), 6.55 (dd, J=2, 8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8 Hz, 1H).

[1051]

[1052]

[1053]

Oc1ccc2c(c1)[C@H]3CC[C@@H]4[C@H](C2)N(CCC56CCN(C5)C(=O)CC6)CC[C@H]4[C@H](O)CC7CCN(CC7)C3

[1054]

[1055]

- 125 -

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.17 (m, 2H), 0.43-0.56 (m, 2H), 0.75-0.91 (m, 1H), 0.96-1.06 (m, 1H), 1.08-2.15 (m, 12H), 2.33 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.42-2.61 (m, 4H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.85-3.20 (m, 6H), 3.15 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 3.23 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 3.33-3.51 (m, 2H), 4.63 (br s, 1H), 6.57-6.70 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[1056]

[1057]

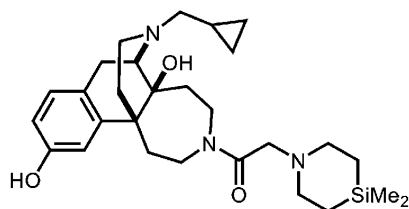
(실시예 132)

[1058]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4,4-디메틸-1,4-아자실리난-1-일)에탄-1-온의 합성

[1059]

[화합식 157]



[1060]

[1061]

실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (10 mg, 0.030 mmol) 의 클로로포름 (1 mL) 용액에, 빙랭하 N,N-디이소프로필에틸아민 (21 μL , 0.12 mmol) 및 클로로아세틸클로라이드 (4.8 μL , 0.061 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 다음으로, 반응 혼합물에 4,4-디메틸-1,4-아자실리난 (16 mg, 0.12 mmol), 요오드화나트륨 (10 mg, 0.061 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL) 을 첨가하고 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 6 시간 교반하였다. 그 후, 탄산칼륨 (28 mg, 0.204 mmol) 의 메탄올 (1 mL) 현탁액을 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-5 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (14 mg, 95 %) 를 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00-0.15 (m, 8H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.61-0.92 (m, 5H), 1.01-1.13 (m, 1H), 1.22-1.86 (m, 2H), 1.89-2.19 (m, 3H), 2.25-2.41 (m, 2.6H), 2.48-2.69 (m, 5.4H), 2.71-2.84 (m, 1H), 2.86-3.27 (m, 4H), 3.28-3.48 (m, 1H), 3.51-3.71 (m, 1.4H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.89-4.00 (m, 0.6H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 6.54-6.69 (m, 1.4H), 6.76-6.81 (m, 0.6H), 6.90-6.96 (m, 1H).

[1062]

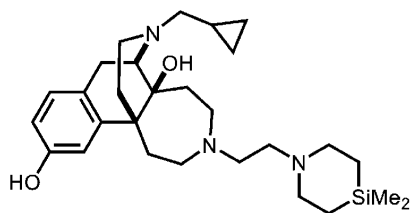
[1063]

(실시예 133)

[1064]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4,4-디메틸-1,4-아자실리난-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1065] [화학식 158]



[1066]

[1067] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 132 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

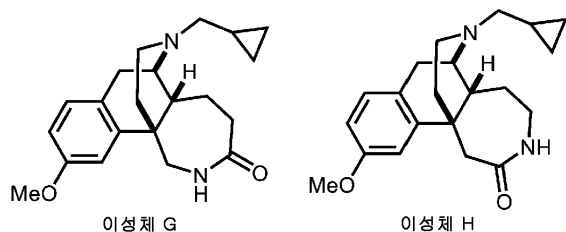
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.19 (m, 8H), 0.43–0.55 (m, 2H), 0.66–0.90 (m, 5H), 0.95–1.07 (m, 1H), 1.16–2.11 (m, 5H), 2.23–2.41 (m, 3H), 2.45–2.98 (m, 15H), 3.09–3.22 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 6.46 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[1068]

[1069] (실시예 134)

[1070] (5aR,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀-3(4H)-온 (이성체 G) 및 (5aR,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온 (이성체 H) 의 혼합물의 합성

[1071] [화학식 159]



[1072]

[1073] 참고예 3 및 실시예 1 에 기재한 방법에 따라, (4bS,8aR,9R)-11-(시클로프로필메틸)-3-메톡시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온 (Bioorganic Medicinal Chemistry, 2012, 20, 949 에 기재된 방법으로 합성) 을 사용하여, 표제의 이성체 G 및 H 의 혼합물을 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.20–1.80 (m, 3H), 1.86 (ddd, $J=5, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 1.90–2.10 (m, 2H), 2.25–2.35 (m, 1H), 2.35–2.70 (m, 3H), 2.70–2.90 (m, 2.5H), 3.00–3.05 (m, 0.5H), 3.05–3.15 (m, 1.5H), 3.30–3.40 (m, 0.5H), 3.40–3.60 (m, 1H), 3.76 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 5.81 (br s, 0.5H), 5.92 (br s, 0.5H), 6.52 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5H), 6.68 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.99 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.10 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.5H).

[1074]

[1075]

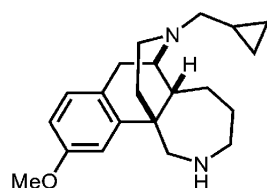
(실시예 135)

[1076]

(5aR,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀의 합성

[1077]

[화학식 160]



[1078]

[1079]

실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 134 에 기재한 이성체 G 및 H 로부터 표제 화합물을 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.00–0.20 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.20–1.50 (m, 3H), 1.65–2.20 (m, 6H), 2.30 (dd, $J=7, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.55 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.60–2.70 (m, 2H), 2.70–2.90 (m, 3H), 3.04 (dd, $J=5, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.45 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.50–6.70 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[1080]

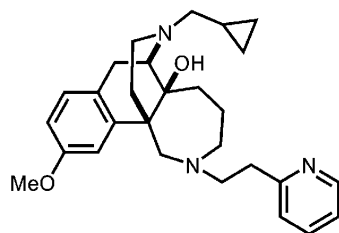
[1081]

(실시예 136)

[1082]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-2-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[1083] [화학식 161]



[1084]

[1085] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 D 및 4-메틸벤젠술폰산2-(피리딘-2-일)에틸로부터 표제 화합물을 얻었다.

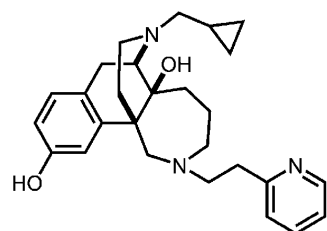
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.16 (m, 2H), 0.43–0.55 (m, 2H), 0.78–1.00 (m, 2H), 1.45–1.69 (m, 3H), 1.71–1.82 (m, 1H), 1.91–2.14 (m, 3H), 2.28–2.40 (m, 2H), 2.51–2.85 (m, 5H), 2.86–3.31 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 6.67 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=5, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.14–7.18 (m, 1H), 7.54 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (ddd, $J=1, 2, 5\text{ Hz}$, 1H).

[1086]

[1087] (실시예 137)

[1088] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-2-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1089] [화학식 162]



[1090]

[1091] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 136 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

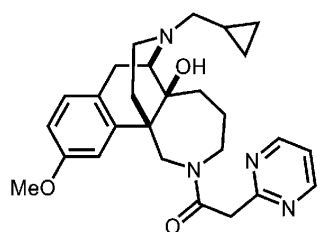
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.18 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.78–0.99 (m, 2H), 1.39–1.47 (m, 1H), 1.56–1.65 (m, 1H), 1.69 (ddd, $J=2, 12, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.88 (ddd, $J=6, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.14 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.23–2.42 (m, 3H), 2.54–2.81 (m, 6H), 2.84–3.09 (m, 5H), 3.44 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.08–7.13 (m, 1H), 7.18 (ddd, $J=1, 5, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.53–8.58 (m, 1H).

[1092]

[1093] (실시예 138)

[1094] 1-((5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀-2(1H)-일)-2-(피리미딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[1095] [화합식 163]



[1096]

[1097] 실시예 7 에 기재한 방법에 따라, 실시예 2 에서 얻어진 이성체 D 및 2-(피리미딘-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

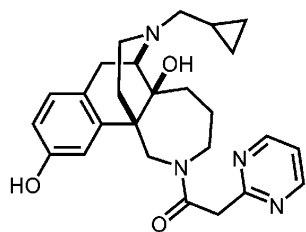
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2H), 0.45–0.57 (m, 2H), 0.77–0.92 (m, 1H), 1.06–1.13 (m, 1H), 1.55–1.72 (m, 2H), 1.76 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.92–2.10 (m, 2H), 2.23–2.42 (m, 3H), 2.55–2.63 (m, 1H), 2.79 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.90–3.06 (m, 3H), 3.64 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.69–3.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.95 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 4.09 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2H).

[1098]

[1099] (실시예 139)

[1100] 1-((5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀-2(1H)-일)-2-(피리미딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[1101] [화학식 164]



[1102]

[1103] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 138 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

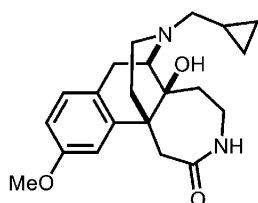
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.17 (m, 2H), 0.45-0.58 (m, 2H), 0.78-0.93 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.78 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.02 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.11 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.19-2.32 (m, 1H), 2.35 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=7, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.54 (dd, $J=4, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 8.76 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2H).

[1104]

[1105] (실시예 140)

[1106] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온 (단일 이성체 A) 의 합성

[1107] [화학식 165]



[1108]

단일 이성체 A

[1109] 참고예 3 에서 얻어진 화합물 (14 g, 39.3 mmol) 의 클로로포름 (400 mL) 용액에, 빙랭하, 트리에틸아민 (16.4 mL, 117.8 mmol) 및 염화p-톨루엔설포닐 (22.5 g, 117.8 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 17 시간 교반하였다.

반응액을 감압하 농축하고, 얻어진 농축 잔류물의 테트라하이드로푸란 (250 mL) 용액에 2 M 염산 (160 mL) 을 첨가하여, 실온에서 71 시간 교반하였다. 반응액을, 아세트산에틸/헵탄 (2/1) 혼합액으로 3 회 세정 후, 수층을 탄산칼륨에 의해 염기성으로 한 후 아세트산에틸로 2 회, 클로로포름으로 1 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 아세트산에틸 (50 mL) 에 현탁시켜 1 시간 교반한 후 불용물을 여과 채취하여, 표제 화합물의 4-메틸벤젠술폰산염 (5.15 g, 25 %) 를 무색 고체로서 얻었다. 계속해서, 표제 화합물의 4-메틸벤젠술폰산염에 대해 실시예 24 에 기재한 방법과 동일한 반응을 실시하여, 미반응의 회수 원료로서 표제 화합물 (509.3 mg, 회수율 10 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08-0.16 (m, 2H), 0.50-0.57 (m, 2H), 0.78-0.92 (m, 1H), 1.10-1.18 (m, 1H), 1.23-1.33 (m, 1H), 1.78 (ddd, $J=2, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.07-2.13 (m, 2H), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.02 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (ddd, $J=3, 11, 15\text{ Hz}$, 1H), 5.62-5.71 (m, 1H), 6.71 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H).

[1110]

[1111]

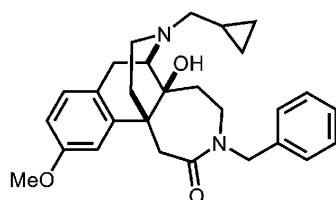
(실시예 141)

[1112]

(5aS,6R,11bR)-3-벤질-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토티[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1113]

[화학식 166]



[1114]

[1115]

실시예 140 에서 얻어진 화합물 (14.3 mg, 0.04 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 용액에, 수소화나트륨 (55 % 오일 디스퍼전, 16 mg, 0.37 mmol) 을 첨가하여 실온에서 10 분 교반하였다. 그 후 브롬화벤질 (47.5 μL , 0.4 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0-10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (14.4 mg, 79 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.44–0.53 (m, 2H), 0.72–0.91 (m, 1H), 1.15–1.49 (m, 3H), 2.00–2.15 (m, 2H), 2.33 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.52–2.66 (m, 2H), 2.77 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 2.78–2.92 (m, 2H), 2.94 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.62 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 6.79 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.09 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H).

[1116]

[1117]

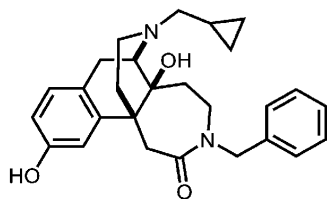
(실시예 142)

[1118]

(5aS,6R,11bR)-3-벤질-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1119]

[화학식 167]



[1120]

[1121]

실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 141 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.12 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.71–0.93 (m, 1H), 1.08–1.50 (m, 3H), 2.02–2.12 (m, 2H), 2.33 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.50–2.64 (m, 2H), 2.71 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 2.78–2.98 (m, 3H), 3.60 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 6.78 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.11 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[1122]

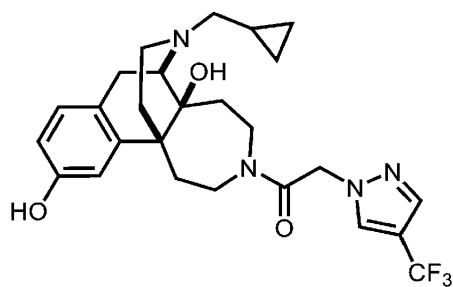
[1123]

(실시예 143)

[1124]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[1125] [화학식 168]



[1126]

[1127] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 로부터 표제 화합물을 얻었다.

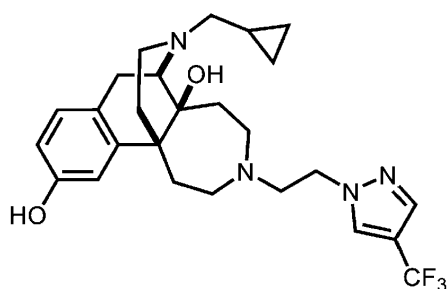
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.05–1.15 (m, 1H), 1.30–2.50 (m, 7H), 2.50–2.85 (m, 2.5H), 2.90–3.15 (m, 2.5H), 3.30–3.40 (m, 1H), 3.40–3.50 (m, 1H), 3.70–3.80 (m, 0.5H), 3.80–3.95 (m, 1H), 4.05–4.15 (m, 0.5H), 4.66 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.86 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.94 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 5.00 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.90–7.00 (m, 1H), 7.59 (s, 0.5H), 7.66 (s, 0.5H), 7.69 (m, 0.5H), 7.78 (s, 0.5H).

[1128]

[1129] (실시예 144)

[1130] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1131] [화학식 169]



[1132]

[1133] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 143 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–1.00 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.40–2.20 (m, 4H), 2.25–2.50 (m, 5H), 2.50–2.70 (m, 2H), 2.75–3.15 (m, 6H), 3.15–3.30 (m, 1H), 3.90–4.05 (m, 1H), 4.10–4.20 (m, 1H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.99 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

[1134]

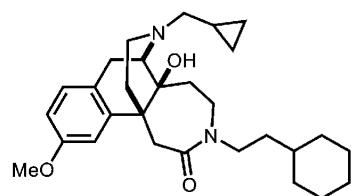
(실시예 145)

[1136]

(5aS,6R,11bR)-3-(2-시클로헥실에틸)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1137]

[화합식 170]



[1138]

[1139]

실시예 141 에 기재한 방법에 따라, 실시예 140 에서 얻어진 화합물 및 (2-브로모에틸)시클로헥산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.65–1.77 (m, 17H), 1.99–2.12 (m, 2H), 2.35 (dd, $J=7$, 13Hz, 1H), 2.36 (dd, $J=7$, 13Hz, 1H), 2.53–2.61 (m, 1H), 2.66 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 2.74 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.83–2.97 (m, 3H), 3.01 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.46–3.64 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.06 (dd, $J=11$, 15Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=3$, 8Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H).

[1140]

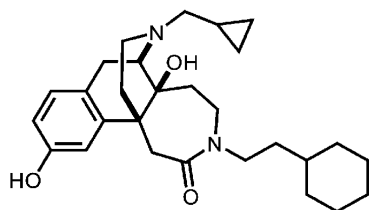
[1141]

(실시예 146)

[1142]

(5aS,6R,11bR)-3-(2-시클로헥실에틸)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1143] [화학식 171]



[1144]

[1145] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 145 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

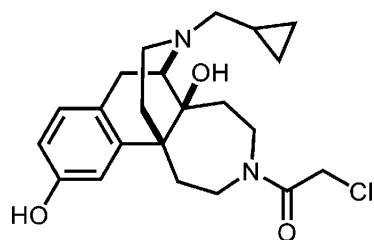
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.14 (m, 2H), 0.46–0.55 (m, 2H), 0.64–0.90 (m, 4H), 0.97–1.30 (m, 6H), 1.35–1.46 (m, 1H), 1.47–1.65 (m, 5H), 1.67–1.79 (m, 1H), 1.96–2.12 (m, 2H), 2.35 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.51–2.61 (m, 1H), 2.66 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.84–3.04 (m, 4H), 3.44–3.58 (m, 2H), 4.07 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[1146]

[1147] (실시예 147)

[1148] 2-클로로-1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)에탄-1-온의 합성

[1149] [화학식 172]



[1150]

[1151] 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (40 mg, 0.12 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (125 μL , 0.73 mmol) 을 테트라하이드로푸란 (1.5 mL) 에 용해하고, 병행하, 클로로아세틸클로라이드 (32 μL , 0.40 mmol) 을 첨가하고, 질소 분위기하, 1 시간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정 후, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 1-20 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (40 mg, 81 %) 를 황색 유상물로서 얻었다.

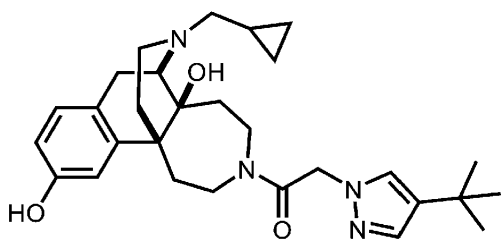
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–1.00 (m, 1H), 1.08 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.3H), 1.16 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.7H), 1.40–2.50 (m, 8H), 2.55–2.70 (m, 1.3H), 2.75–2.85 (m, 1H), 2.90–3.15 (m, 2.7H), 3.30–4.00 (m, 4.3H), 4.17 (s, 1H), 4.20–4.30 (m, 0.7H), 6.55–6.65 (m, 0.6H), 6.71 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.90 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.7H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.98 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H).

[1152]

[1153] (실시예 148)

[1154] 2-(4-(tert-부틸)-1H-피라졸-1-일)-1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)에탄-1-온의 합성

[1155] [화학식 173]



[1156]

[1157] 실시예 147 에서 얻어진 화합물 (20 mg, 0.049 mmol), 탄산칼륨 (102 mg, 0.735 mmol), 4-tert-부틸피라졸 (61 mg, 0.490 mmol), 요오드화나트륨 (9 mg, 0.059 mmol) 을 아세트니트릴 (1 mL) 에 용해하고, 질소 분위기하, 60 °C 에서 16 시간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정 후, 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 1-20 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (10 mg, 41 %) 를 황색 유상물로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–1.00 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.22 (s, 6.3H), 1.24 (s, 2.7H), 1.40–2.20 (m, 8H), 2.25–2.50 (m, 1.3H), 2.50–2.70 (m, 1H), 2.70–2.90 (m, 0.7H), 2.90–3.30 (m, 3H), 3.30–3.40 (m, 0.3H), 3.70–3.80 (m, 0.7H), 3.80–3.95 (m, 0.7H), 4.05–4.15 (m, 0.3H), 4.57 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.7H), 4.69 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.7H), 4.88 (s, 0.6H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.7H), 6.98 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.3H), 7.16 (s, 0.7H), 7.24 (s, 0.3H), 7.36 (s, 0.7H), 7.37 (s, 0.3H).

[1158]

[1159]

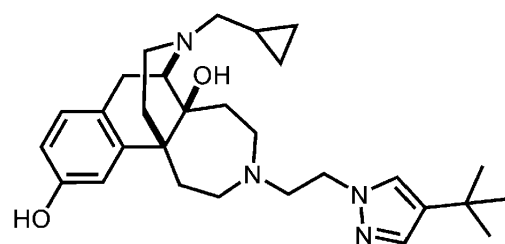
(실시예 149)

[1160]

(5aS,6R,11bS)-3-(2-(4-(tert-부틸)-1H-피라졸-1-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1161]

[화학식 174]



[1162]

[1163]

실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 148 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–1.00 (m, 1H), 1.03 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.40–2.10 (m, 5H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.50–2.70 (m, 3H), 2.74 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 1H), 2.80–3.00 (m, 5H), 3.10–3.30 (m, 1H), 4.00–4.10 (m, 2H), 6.54 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).

[1164]

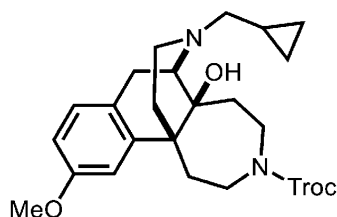
[1165]

(실시예 150)

[1166]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산2,2,2-트리클로로에틸의 합성

[1167] [화학식 175]



[1168]

[1169] 실시예 2 에서 얻어진 이성체 C (342 mg, 1.0 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (10 mL) 용액에, N,N-디이소프로필 에틸아민 (348 μ L, 2.0 mmol) 및 클로로포름산2,2,2-트리클로로에틸 (165 μ L, 1.2 mmol) 을 첨가하여, 실온 에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0-20 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (481 mg, 93 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

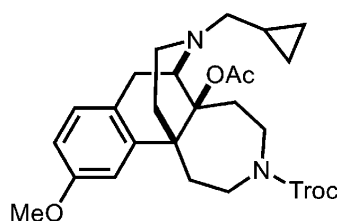
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.17 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.96-2.12 (m, 6H), 2.26-2.59 (m, 4H), 2.73-3.05 (m, 3H), 3.51-3.77 (m, 4H), 3.77 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 4.47 (d, $J=12\text{Hz}$, 0.5H), 4.52 (br s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.79 (d, $J=12\text{Hz}$, 0.5H), 6.64-6.71 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 1H).

[1170]

[1171] (실시예 151)

[1172] (5aS,6R,11bR)-5a-아세톡시-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산 2,2,2-트리클로로에틸의 합성

[1173] [화학식 176]



[1174]

[1175] 실시예 150 에서 얻어진 화합물 (481 mg, 0.93 mmol) 에 무수 아세트산 (10 mL) 을 첨가하고, 30 분간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0-20 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (410 mg, 79 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02–0.11 (m, 2H), 0.38–0.52 (m, 2H), 0.68–0.91 (m, 1H), 1.05–3.80 (m, 15H), 2.09 (s, 1.5H), 2.13 (s, 1.5H), 3.79 (s, 3H), 3.86–3.99 (m, 1H), 4.22 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 4.27 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 4.62 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.5H), 4.69 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.5H), 4.71 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.5H), 4.90 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.5H), 6.69–6.76 (m, 2H), 6.97–7.07 (m, 1H).

[1176]

[1177]

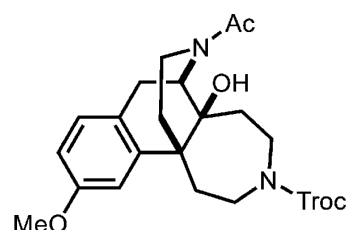
(실시예 152)

[1178]

(5aS,6R,11bR)-14-아세틸-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산2,2,2-트리클로로에틸의 합성

[1179]

[화학식 177]



[1180]

[1181]

실시예 151 에서 얻어진 화합물 (410 mg, 0.73 mmol) 의 톨루엔 (7 mL) 용액에 아조디카르복실산디소프로필 (40 % 톨루엔 용액, 약 1.9 mol/L, 768 μL , 1.46 mmol) 을 첨가하고, 100 $^{\circ}\text{C}$ 에서 90 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 에탄올 (14 mL) 및 피리딘염산염 (888 mg, 7.7 mmol) 을 첨가하고, 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 및 탄산칼륨을 첨가하여 pH 11 로 하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (50-100 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 (346 mg, 93 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

[1182]

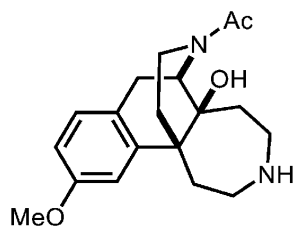
[1183]

(실시예 153)

[1184]

1-((5aS,6R,11bS)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-14-일)에탄-1-온의 합성

[1185] [화학식 178]



[1186]

[1187] 실시예 152 에서 얻어진 화합물 (346 mg, 0.68 mmol) 의 아세트산 (30 mL) 용액에 아연 분말 (895 mg, 13.7 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하여 아연을 제거하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-50 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (187 mg, 83 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

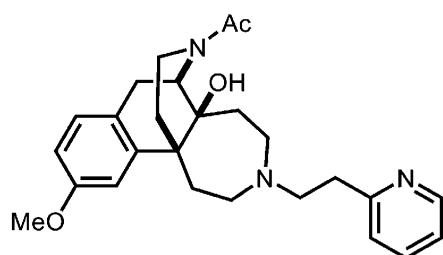
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.04-1.14 (m, 1H), 1.50-2.47 (m, 6H), 2.11 (s, 1.5H), 2.20 (s, 1.5H), 2.53-3.00 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.24-3.36 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 0.5H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.5H), 4.33-4.40 (m, 0.5H), 4.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 6.76 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.06 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H).

[1188]

[1189] (실시예 154)

[1190] 1-((5aS,6R,11bS)-5a-하이드록시-10-메톡시-3-(2-(피리딘-2-일)에틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-14-일)에탄-1-온의 합성

[1191] [화학식 179]



[1192]

[1193] 실시예 76 (방법 1) 에 기재한 방법에 따라, 실시예 153 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

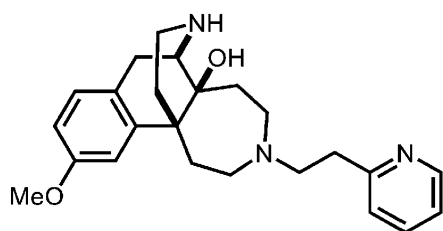
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.97–1.11 (m, 1H), 1.50–3.15 (m, 15H), 2.09 (s, 1.5H), 2.18 (s, 1.5H), 3.19–3.33 (m, 1H), 3.39–3.48 (m, 0.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.85 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 4.31–4.38 (m, 0.5H), 4.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 6.71–6.77 (m, 1H), 6.78–6.82 (m, 1H), 7.01–7.07 (m, 1H), 7.10–7.20 (m, 2H), 7.57–7.65 (m, 1H), 8.49–8.56 (m, 1H).

[1194]

[1195] (실시예 155)

[1196] (5aS,6R,11bR)-10-메톡시-3-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[1197] [화합식 180]



[1198]

[1199] 실시예 154 에서 얻어진 화합물 (87.0 mg, 0.20 mmol) 의 에탄올 (5 mL) 용액에 2 M 수산화나트륨 수용액 (5 mL, 10 mmol) 을 첨가하고, 40 시간 가열 환류하였다. 방랭 후 물을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-50 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (69.3 mg, 88 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

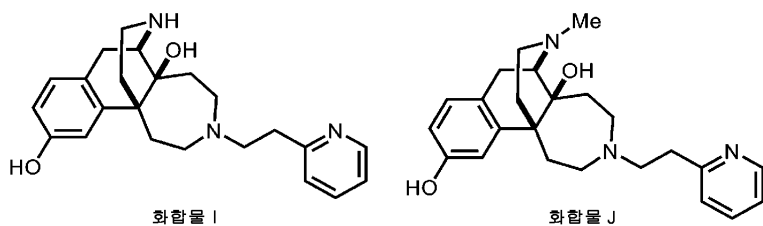
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.92–1.00 (m, 1H), 1.48 (dd, $J=7, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.72–1.93 (m, 3H), 2.28 (dd, $J=4, 15\text{ Hz}$, 1H), 2.40–2.71 (m, 5H), 2.82–3.00 (m, 7H), 3.19 (dd, $J=7, 18\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.81 (br s, 1H), 6.72 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.12–7.20 (m, 2H), 7.63 (ddd, $J=2, 7, 7\text{ Hz}$, 1H), 8.54–8.57 (m, 1H).

[1200]

[1201] (실시예 156)

[1202] (5aS,6R,11bR)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (화합물 I) 및 (5aS,6R,11bS)-14-메틸-3-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (화합물 J) 의 합성

[1203] [화학식 181]



[1204]

[1205] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 155 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물 I 및 J 를 각각 얻었다.

[1206] (화합물 I)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.93–1.03 (m, 1H), 1.47 (dd, $J=7$, 15Hz, 1H), 1.60–1.71 (m, 1H), 1.77–1.92 (m, 2H), 2.19 (dd, $J=4$, 15Hz, 1H), 2.32–2.63 (m, 5H), 2.75–3.01 (m, 7H), 3.18 (dd, $J=7$, 18Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=2$, 8Hz, 1H), 6.69 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.14–7.22 (m, 2H), 7.66 (ddd, $J=2$, 8, 8Hz, 1H), 8.53–8.58 (m, 1H).

[1207]

[1208] (화합물 J)

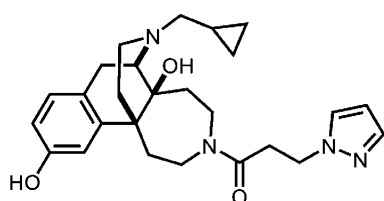
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.96–1.08 (m, 1H), 1.41–1.54 (m, 1H), 1.76–2.09 (m, 4H), 2.16–2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (d, $J=6$ Hz, 1H), 2.63–2.96 (m, 8H), 3.03 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.11–3.23 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 6.53 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J=2$, 8Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.07–7.14 (m, 2H), 7.56 (ddd, $J=2$, 7, 7Hz, 1H), 8.46–8.51 (m, 1H).

[1209]

[1210] (실시예 157)

[1211] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-(1H-피라졸-1-일)프로판-1-온의 합성

[1212] [화학식 182]



[1213]

[1214] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 3-(1H-피라졸-1-일)프로판산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

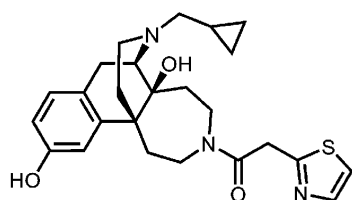
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.15 (m, 2H), 0.48-0.53 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.06-1.14 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 1.3H), 1.78-1.93 (m, 1.7H), 1.94-2.20 (m, 2.3H), 2.26-2.48 (m, 2.7H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 1.3H), 2.82-2.99 (m, 3.7H), 3.00-3.22 (m, 1.3H), 3.26-3.33 (m, 0.7H), 3.67-3.82 (m, 1H), 3.86-3.99 (m, 1.3H), 4.07 (br s, 0.3H), 4.20-4.29 (m, 0.7H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.53 (br s, 0.7H), 6.17 (s, 0.3H), 6.22 (s, 0.7H), 6.65-6.76 (m, 1.3H), 6.77-6.81 (m, 0.7H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.37 (s, 0.7H), 7.42 (s, 0.3H), 7.47 (s, 0.3H), 7.56 (s, 0.7H), 7.89 (br s, 0.7H).

[1215]

[1216] (실시예 158)

[1217] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(티아졸-2-일)에탄-1-온의 합성

[1218] [화학식 183]



[1219]

[1220] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(티아졸-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

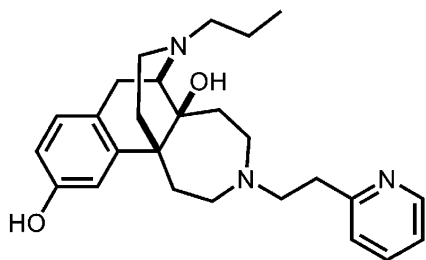
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08–0.12 (m, 2H), 0.49–0.53 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.05–1.10 (m, 1H), 1.23–1.28 (m, 1H), 1.60–1.64 (m, 1H), 1.79–2.15 (m, 4H), 2.24–2.39 (m, 2H), 2.52–2.64 (m, 1H), 2.69–2.80 (m, 1H), 2.88–3.00 (m, 2H), 3.25–3.50 (m, 2H), 3.82–4.15 (m, 4H), 6.60 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.6H), 6.65 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.69 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6H), 6.72 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.4H), 6.88–6.92 (m, 1H), 7.25–7.28 (m, 1H), 7.67–7.69 (m, 1H).

[1221]

[1222] (실시예 159)

[1223] (5aS,6R,11bS)-14-프로필-3-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1224] [화학식 184]



[1225]

[1226] 실시예 156 에서 얻어진 화합물 I (10 mg, 0.026 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 용액에, 1-브로모프로판 (4.6 μL , 0.051 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (13.2 μL , 0.076 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[1227] 얻어진 조생성물의 클로로포름 (2 mL) 용액에, 빙랭하 1 M 삼브롬화붕소-디클로로메탄 용액 (500 μL , 0.50 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 빙랭하 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.9 mg, 45 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.98–1.05 (m, 1H), 1.41–1.52 (m, 3H), 1.79–2.05 (m, 4H), 2.27–2.44 (m, 4H), 2.66 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 1H), 2.80–3.02 (m, 8H), 3.32 (dd, $J=11, 11\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.07–7.14 (m, 2H), 7.55 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 1H), 8.45–8.48 (m, 1H).

[1228]

[1229]

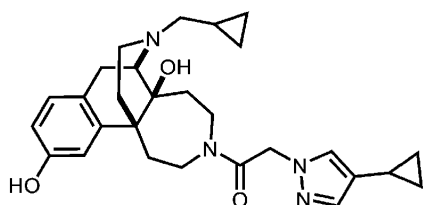
(실시예 160)

[1230]

2-(4-시클로프로필-1H-피라졸-1-일)-1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)에탄-1-온의 합성

[1231]

[화학식 185]



[1232]

[1233]

실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(4-시클로프로필-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 4H), 0.75–0.95 (m, 3H), 1.00–1.15 (m, 1H), 1.50–2.40 (m, 8.4H), 2.50–2.65 (m, 1.6H), 2.65–2.85 (m, 1H), 2.85–3.05 (m, 2H), 3.05–3.40 (m, 2H), 3.60–3.75 (m, 0.6H), 3.75–3.90 (m, 1H), 4.00–4.10 (m, 0.4H), 4.55 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.70 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.85 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 4.89 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.85–7.00 (m, 1H), 7.10 (s, 0.6H), 7.16 (s, 0.4H), 7.26 (s, 1H)

[1234]

.

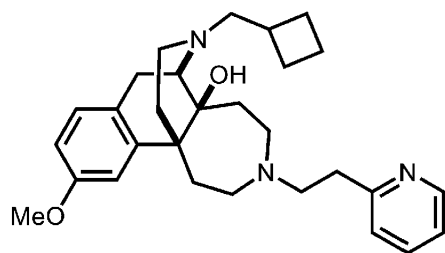
[1235]

(실시예 161)

[1236]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로부틸메틸)-10-메톡시-3-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[1237] [화학식 186]



[1238]

[1239] 실시예 155 에서 얻어진 화합물 (10 mg, 0.025 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 용액에, (브로모메틸)시클로부탄 (4.6 μ L, 0.042 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (13.2 μ L, 0.076 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반한 후 80 $^{\circ}$ C 에서 6 시간 교반하였다. 방랭 후, 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (7.1 mg, 62 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

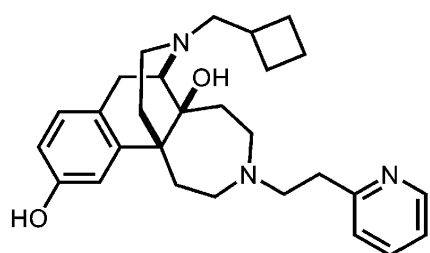
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.94-1.07 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.58-2.11 (m, 10H), 2.27-2.68 (m, 7H), 2.71-2.95 (m, 6H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.14-3.26 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.63 (br s, 1H), 6.66 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 7.49 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H).

[1240]

[1241] (실시예 162)

[1242] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로부틸메틸)-3-(2-(피리딘-2-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1243] [화학식 187]



[1244]

[1245] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 161 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

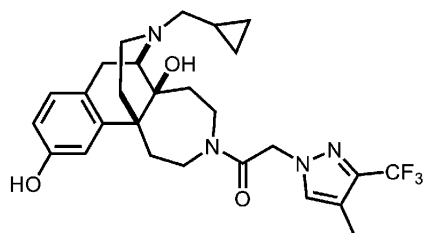
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.96–1.03 (m, 1H), 1.20–1.28 (m, 1H), 1.41–1.52 (m, 1H), 1.56–1.69 (m, 2H), 1.75–2.10 (m, 8H), 2.28–2.50 (m, 5H), 2.60 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.80–3.04 (m, 7H), 3.31 (dd, $J=12, 12\text{ Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.07–7.15 (m, 2H), 7.56 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.44–8.47 (m, 1H)

[1246] .

[1247] (실시예 163)

[1248] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[1249] [화학식 188]



[1250]

[1251] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

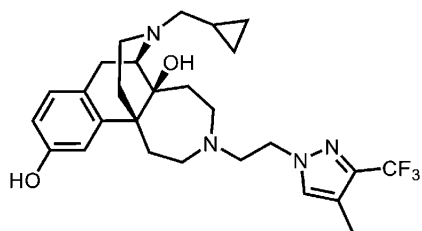
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08–0.13 (m, 2H), 0.49–0.54 (m, 2H), 0.79–0.84 (m, 1H), 1.07–1.10 (m, 1H), 1.23–1.28 (m, 1H), 1.56–2.07 (m, 5H), 2.11 (s, 1.5H), 2.14 (s, 1.5H), 2.20–2.39 (m, 2H), 2.53–2.67 (m, 1H), 2.75 (ddd, $J=6, 19, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.88–3.02 (m, 2H), 3.12–3.18 (m, 0.5H), 3.32–3.42 (m, 1.5H), 3.65–3.75 (m, 0.5H), 3.79–3.86 (m, 1H), 4.02–4.07 (m, 0.5H), 4.64 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.79 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.90 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.95 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 5.90 (br s, 0.5H), 6.62–6.67 (m, 2H), 6.95 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (s, 0.5H).

[1252]

[1253] (실시예 164)

[1254] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1255] [화학식 189]



[1256]

[1257] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 163 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

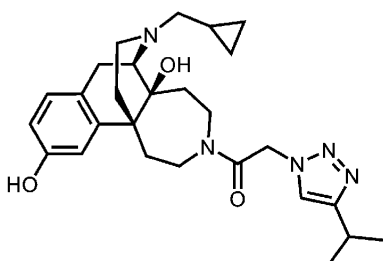
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09-0.13 (m, 2H), 0.49-0.53 (m, 2H), 0.81-0.89 (m, 1H), 1.01-1.04 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 1H), 1.46 (dd, $J=4, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.37-3.03 (m, 11H), 3.20 (dd, $J=12, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.99-4.13 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.62 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[1258]

[1259] (실시예 165)

[1260] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[1261] [화학식 190]



[1262]

[1263] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2-(4-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)아세트산 (Journal of Medicinal Chemistry 2018, 61, 8797 에 기재된 방법에 의해 합성) 으로부터 표제 화합물을 얻었다.

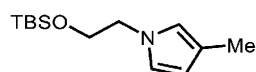
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09–0.14 (m, 2H), 0.49–0.55 (m, 2H), 0.79–0.87 (m, 1H), 1.09–1.12 (m, 1H), 1.20–1.28 (m, 6H), 1.58–1.66 (m, 1H), 1.81–2.11 (m, 4H), 2.22–2.39 (m, 2.2H), 2.54–2.80 (m, 3H), 2.90–3.07 (m, 3.2H), 3.30–3.42 (m, 1.6H), 3.85–3.97 (m, 1.6H), 4.12–4.15 (m, 0.4H), 4.56 (br s, 1H), 4.67 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 5.12 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 5.25 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 5.29 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 6.65–6.69 (m, 1H), 6.78 (s, 0.6H), 6.91–6.95 (m, 1.4H), 7.26 (s, 0.6H), 7.39 (s, 0.4H).

[1264]

[1265] (참고예 8)

[1266] 1-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-3-메틸-1H-피롤의 합성

[1267] [화학식 191]



[1268]

[1269] 3-메틸-1H-피롤 (97 mg, 1.20 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 에 용해하고, 빙랭하, 수소화나트륨 (55 % 오일 디스퍼전) (156.5 mg, 3.59 mmol) 및 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (765.6 μL , 3.59 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 2 회 세정 후, 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (2-12 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 (314 mg, 정량적) 을 황색 액체로서 얻었다.

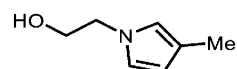
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.78–3.85 (m, 2H), 3.89–3.95 (m, 2H), 5.94–5.98 (m, 1H), 6.43–6.47 (m, 1H), 6.56–6.59 (m, 1H).

[1270]

[1271] (참고예 9)

[1272] 2-(3-메틸-1H-피롤-1-일)에탄-1-올의 합성

[1273] [화학식 192]



[1274]

[1275] 참고예 8 에서 얻어진 화합물 (304.9 mg, 1.27 mmol) 을 테트라하이드로푸란 (1 mL) 에 용해하고, 1 M 테트라부틸암모늄플루오리드-테트라하이드로푸란 용액 (3.82 mL, 3.82 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 10 분간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을

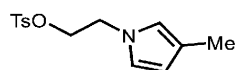
포화 탄산수소나트륨 수용액으로 1 회, 포화 식염수로 2 회, 물로 1 회 세정 후, 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (34-54 % 아세트산에틸/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (69.5 mg, 44 %) 를 담황색 유상물로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.10 (s, 3H), 3.83 (t, $J=5\text{ Hz}$, 2H), 3.95 (t, $J=5\text{ Hz}$, 2H), 5.98-6.02 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 1H), 6.58-6.61 (m, 1H).

(참고예 10)

4-메틸벤젠술포산 2-(3-메틸-1H-피롤-1-일)에틸의 합성

[화학식 193]



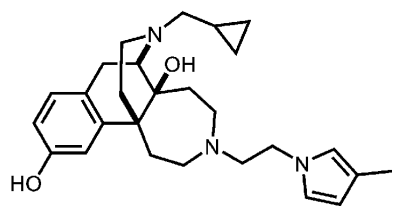
참고예 6 에 기재한 방법에 따라, 참고예 9 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.05 (t, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 4.20 (t, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 5.90-5.94 (m, 1H), 6.30-6.33 (m, 1H), 6.44-6.48 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H).

(실시예 166)

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(3-메틸-1H-피롤-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[화학식 194]



실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 10 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

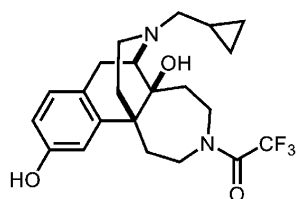
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2H), 0.46–0.54 (m, 2H), 0.76–0.90 (m, 1H), 0.98–1.07 (m, 1H), 1.42–1.51 (m, 1H), 1.74–1.84 (m, 2H), 1.95–2.06 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.28–2.39 (m, 3H), 2.49–2.57 (m, 1H), 2.62–2.98 (m, 8H), 3.13–3.22 (m, 1H), 3.85 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 4.72 (br s, 1H), 5.89 (dd, $J=2$, 2 Hz, 1H), 6.30–6.34 (m, 1H), 6.42–6.45 (m, 1H), 6.45–6.48 (m, 1H), 6.58 (dd, $J=2$, 8 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[1288]

[1289] (실시예 167)

[1290] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온의 합성

[1291] [화학식 195]



[1292]

[1293] 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (20 mg, 0.061 mmol) 의 클로로포름 (1 mL) 용액에, 빙랭하에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (49 μL , 0.29 mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물 (16 μL , 0.12 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 23 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산칼륨 (60 mg, 0.43 mmol) 및 메탄올 (1 mL) 을 첨가하고, 다시 1 시간 교반하였다. 빙랭하, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (1-10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (14 mg, 54 %) 를 담황색 검상 물질로서 얻었다.

[1293]

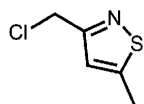
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.19 (m, 2H), 0.43–0.60 (m, 2H), 0.75–0.95 (m, 1H), 1.01–1.78 (m, 3H), 1.79–2.24 (m, 4H), 2.27–2.47 (m, 3H), 2.48–2.66 (m, 1H), 2.70–2.85 (m, 1H), 2.86–3.06 (m, 2H), 3.27–3.36 (m, 0.5 H), 3.42–3.69 (m, 1.5 H), 3.69–3.89 (m, 1H), 3.91–4.09 (m, 1H), 6.58 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5 H), 6.60–6.70 (m, 1.5 H), 6.91–7.02 (m, 1H).

[1294]

[1295] (참고예 11)

[1296] 3-(클로로메틸)-5-메틸이소티아졸의 합성

[1297] [화학식 196]



[1298]

[1299] (5-메틸이소티아졸-3-일)메탄올 (103 mg, 0.797 mmol) 의 톨루엔 (3 mL) 용액에, 염화티오닐 (0.12 mL, 1.7 mmol) 을 첨가하고, 80 °C 에서 5 시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (4-25 % 아세트산에틸/헵타) 로 정제하여, 표제 화합물 (69.7 mg, 59 %) 를 담갈색 유상물로서 얻었다.

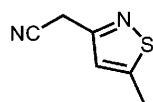
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.58 (s, 3 H), 4.62 (s, 2 H), 7.05 (s, 1 H).

[1300]

[1301] (참고예 12)

[1302] 2-(5-메틸이소티아졸-3-일)아세토니트릴의 합성

[1303] [화학식 197]



[1304]

[1305] 참고예 11 에서 얻어진 화합물 (69.7 mg, 0.472 mmol) 의 디메틸설폭사이드 (1.5 mL) 용액에, 시안화나트륨 (69.4 mg, 1.42 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1.5 시간, 50 °C 에서 17 시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, tert-부틸메틸에테르로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (19-40 % 아세트산에틸/헵타) 로 정제하여, 표제 화합물 (42.9 mg, 66 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

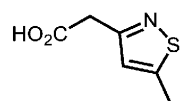
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.59 (s, 3 H), 3.86 (s, 2 H), 7.01 (s, 1 H).

[1306]

[1307] (참고예 13)

[1308] 2-(5-메틸이소티아졸-3-일)아세트산의 합성

[1309] [화학식 198]



[1310] (YM1911191 crude)

[1311] 참고예 12 에서 얻어진 화합물 (42.9 mg, 0.310 mmol) 의 아세트산 (1 mL) 용액에 6 M 염산 (0.5 mL) 를 첨가하고, 90 °C 에서 4.5 시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 반응액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 잔류물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하여, 표제 화합물 (42.9 mg, 88 %) 를 담갈색 결정으로서 얻었다.

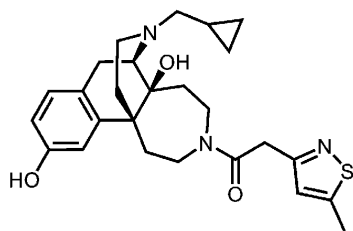
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.59 (s, 3 H), 3.88 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H).

[1312]

[1313] (실시예 168)

[1314] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(5-메틸이소티아졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[1315] [화학식 199]



[1316]

[1317] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 13 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

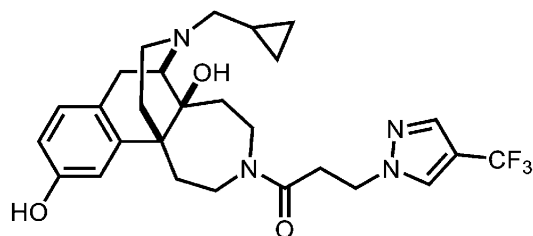
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08–0.12 (m, 2H), 0.48–0.53 (m, 2H), 0.78–0.85 (m, 1H), 1.02–1.10 (m, 1H), 1.53–1.62 (m, 1H), 1.72–2.15 (m, 4H), 2.26–2.38 (m, 2.6H), 2.47–2.54 (m, 4.4H), 2.67 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.6H), 2.77 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.4H), 2.85–2.98 (m, 2H), 3.33–3.41 (m, 1.4H), 3.45–3.49 (m, 1.2H), 3.57 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.4H), 3.72 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.4H), 3.73–3.78 (m, 0.4H), 3.78 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.6H), 3.85–3.88 (m, 1H), 3.89 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.6H), 3.99–4.02 (m, 0.4H), 4.46–4.52 (m, 0.6H), 6.61–6.68 (m, 1.5H), 6.79–6.83 (m, 1.5H), 6.89–6.92 (m, 1H).

[1318]

[1319] (실시예 169)

[1320] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온의 합성

[1321] [화학식 200]



[1322]

[1323] 실시예 85 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 3-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)프로판산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

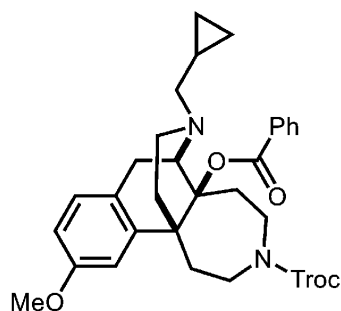
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.48–0.56 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 1.04–1.15 (m, 1H), 1.55–1.63 (m, 1H), 1.78 (ddd, $J=3, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 1.87–2.25 (m, 3.5H), 2.29 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 2.32–2.39 (m, 1.5H), 2.51–3.09 (m, 7H), 3.24 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 3.26–3.34 (m, 0.5H), 3.36 (ddd, $J=2, 6, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.63–3.90 (m, 1.5H), 4.03–4.18 (m, 1.5H), 4.32 (ddd, $J=7, 7, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 4.47 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.64–6.69 (m, 1H), 6.75–6.80 (m, 0.5H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.66 (s, 0.5H), 7.69 (s, 0.5H), 7.73 (s, 0.5H), 7.81 (s, 0.5H).

[1324]

[1325] (실시예 170)

[1326] (5aS,6R,11bR)-5a-(벤조일옥시)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산2,2,2-트리클로로에틸의 합성

[1327] [화학식 201]



[1328]

[1329] 실시예 150 에서 얻어진 화합물 (270 mg, 0.52 mmol) 의 자일렌 (10 mL) 용액에, 무수 벤조산 (236 mg, 1.04 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (127 mg, 1.04 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (182 μL , 1.04 mmol) 을 첨가하고, 140 $^{\circ}\text{C}$ 에서 18 시간 교반하였다. 그 후 자일렌 (10 mL), 무수 벤조산 (236 mg, 1.04 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (127 mg, 1.04 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (182 μL , 1.04 mmol) 을 첨가하고, 140 $^{\circ}\text{C}$ 에서 42 시간 교반하였다. 방랭 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (25-100 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 (213 mg, 66 %) 를 백색 아모르퍼스로서 얻었다.

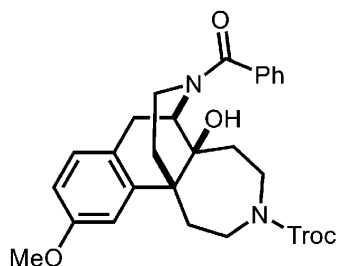
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : -0.18-0.00 (m, 2H), 0.29-0.43 (m, 2H), 0.58-0.70 (m, 1H), 0.83-2.84 (m, 11H), 3.02-3.35 (m, 3H), 3.63-3.78 (m, 1H), 3.81 (s, 1.2H), 3.81 (s, 1.8H), 3.88-4.03 (m, 1.6H), 4.40-4.51 (m, 1.4H), 4.53 (d, $J=12\text{Hz}$, 0.6H), 4.63 (d, $J=12\text{Hz}$, 0.4H), 6.72-6.79 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.28-7.60 (m, 3H), 8.01-8.08 (m, 2H).

[1330]

[1331] (실시예 171)

[1332] (5aS,6R,11bR)-14-벤조일-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카복실산2,2,2-트리클로로에틸의 합성

[1333] [화학식 202]



[1334]

[1335] 실시예 152 에 기재한 방법에 따라, 실시예 170 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

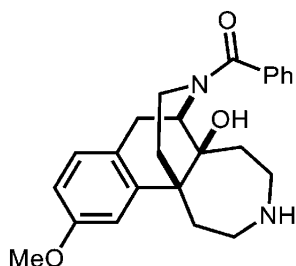
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.88-1.39 (m, 1H), 1.60-3.02 (m, 9H), 3.30-3.90 (m, 5H), 3.79 (s, 1.2H), 3.80 (s, 1.8H), 4.37-4.96 (m, 3H), 6.67-6.78 (m, 2H), 6.99-7.12 (m, 1H), 7.34-7.51 (m, 5H).

[1336]

[1337] (실시예 172)

[1338] ((5aS,6R,11bS)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-14-일)(페닐)메타논의 합성

[1339] [화학식 203]



[1340]

[1341] 실시예 153 에 기재한 방법에 따라, 실시예 171 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

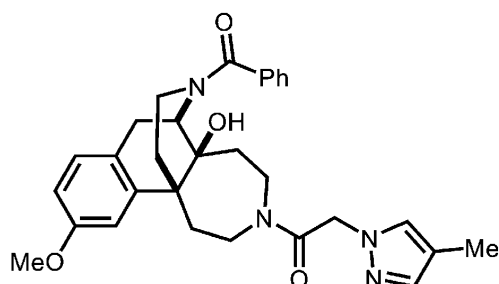
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.80–1.50 (m, 1H), 1.55–3.28 (m, 11H), 3.30–3.42 (m, 1H), 3.73–4.00 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.38–4.49 (m, 0.5H), 4.92–5.00 (m, 0.5H), 6.70–6.86 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.5H), 7.11 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.5H), 7.32–7.61 (m, 5H).

[1342]

[1343] (실시예 173)

[1344] 1-((5aS,6R,11bS)-14-벤조일-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[1345] [화학식 204]



[1346]

[1347] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 172 에서 얻어진 화합물 및 2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

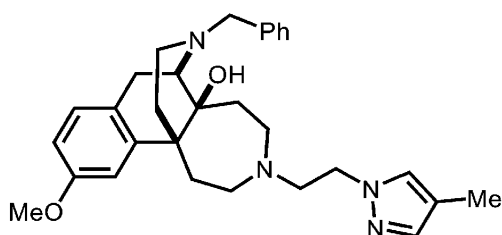
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.80–4.60 (m, 15H), 2.04 (s, 1.5H), 2.07 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.81 (s, 1.5H), 4.76–4.96 (m, 2H), 6.66–6.74 (m, 1H), 6.76–6.83 (m, 1H), 6.98–7.20 (m, 2H), 7.26–7.33 (m, 1H), 7.34–7.50 (m, 5H).

[1348]

[1349] (실시예 174)

[1350] (5aS,6R,11bS)-14-벤질-10-메톡시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[1351] [화학식 205]



[1352]

[1353] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 173 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

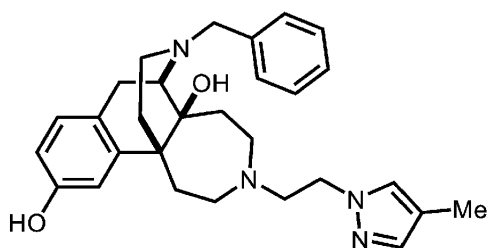
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.96–1.06 (m, 1H), 1.34–1.43 (m, 1H), 1.73 (ddd, $J=3, 11, 11\text{ Hz}$, 1H), 1.84 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.95–2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.31–2.48 (m, 3H), 2.64 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.73 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.76–2.88 (m, 3H), 2.94–3.04 (m, 1H), 3.09–3.20 (m, 2H), 3.59 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.86–4.05 (m, 2H), 4.51 (br s, 1H), 6.69 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.70–6.76 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.17–7.35 (m, 6H).

[1354]

[1355] (실시예 175)

[1356] (5aS,6R,11bS)-14-벤질-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1357] [화학식 206]



[1358]

[1359] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 174 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.95–1.05 (m, 1H), 1.33–1.44 (m, 1H), 1.68–1.82 (m, 2H), 1.91–2.13 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.28–2.42 (m, 2H), 2.48–2.68 (m, 2H), 2.70 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.79 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.83–2.99 (m, 3H), 3.05–3.23 (m, 2H), 3.58 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 3.99–4.11 (m, 2H), 6.53 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.20–7.38 (m, 6H).

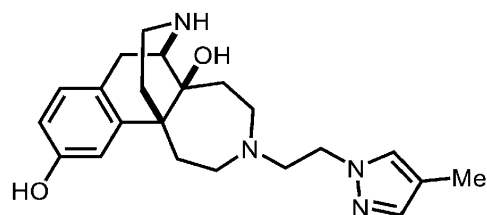
[1360]

[1361] (실시예 176)

[1362] (5aS,6R,11bR)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토

[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1363] [화학식 207]



[1364]

[1365] 실시예 175 에서 얻어진 화합물 (4.7 mg, 0.010 mmol) 에 10 % 팔라듐-활성 탄소 (4.7 mg) 및 메탄올 (500 μ L) 을 첨가하고, 수소 분위기하 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하여 팔라듐을 제거하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 5 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.2 mg, 58 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

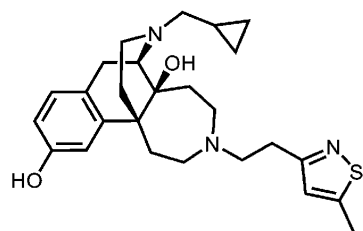
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.92-1.00 (m, 1H), 1.47 (dd, $J=7, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.63-2.05 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.16 (dd, $J=5, 15\text{ Hz}$, 1H), 2.31-2.64 (m, 5H), 2.82-2.98 (m, 5H), 3.17 (dd, $J=7, 18\text{ Hz}$, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 6.62-6.68 (m, 2H), 6.98 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.35 (s, 1H).

[1366]

[1367] (실시예 177)

[1368] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(5-메틸이소티아졸-3-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1369] [화학식 208]



[1370]

[1371] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 168 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

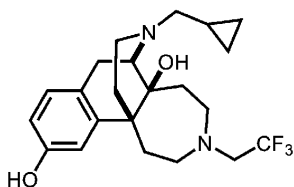
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.13 (m, 2H), 0.47–0.52 (m, 2H), 0.79–0.86 (m, 1H), 1.00–1.07 (m, 1H), 1.47–1.51 (m, 1H), 1.78–1.85 (m, 2H), 1.96–2.07 (m, 2H), 2.30–2.35 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.50–2.54 (m, 1H), 2.71–2.80 (m, 3H), 2.87–2.96 (m, 7H), 3.15–3.23 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 6.44–6.49 (m, 1H), 6.57 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[1372]

[1373] (실시예 178)

[1374] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1375] [화학식 209]



[1376]

[1377] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 167 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

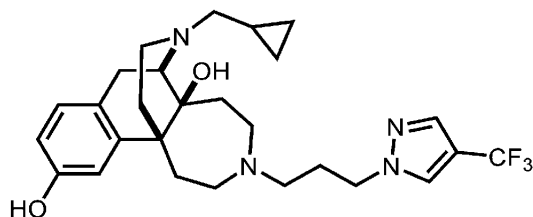
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.18 (m, 2H), 0.42–0.58 (m, 2H), 0.75–0.91 (m, 1H), 0.98–1.13 (m, 1H), 1.19–1.90 (m, 3H), 1.92–2.11 (m, 2H), 2.25–2.42 (m, 3H), 2.48–2.63 (m, 1H), 2.72–2.85 (m, 2H), 2.86–3.18 (m, 6H), 3.23–3.31 (m, 1H), 4.64 (br s, 1H), 6.54–6.66 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[1378]

[1379] (실시예 179)

[1380] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(3-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1381] [화학식 210]



[1382]

[1383] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 169 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

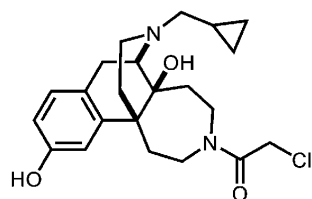
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2H), 0.46–0.56 (m, 2H), 0.77–0.89 (m, 1H), 1.02–1.08 (m, 1H), 1.46–1.53 (m, 1H), 1.75–1.89 (m, 4H), 1.96–2.10 (m, 2H), 2.16–2.43 (m, 6H), 2.49–2.60 (m, 2H), 2.84 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.91–3.04 (m, 4H), 3.76 (ddd, $J=7, 7, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.82 (ddd, $J=7, 7, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.65 (br s, 1H), 6.58 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.64 (s, 1H).

[1384]

[1385] (실시예 180)

[1386] 2-클로로-1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)에탄-1-온의 합성

[1387] [화학식 211]



[1388]

[1389] 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (50 mg, 0.15 mmol) 의 클로로포름 (1 mL) 용액에, 빙랭하 N,N-디이소프로필에틸아민 (77 μL , 0.45 mmol) 및 클로로아세틸클로라이드 (18 μL , 0.23 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 15 시간 교반하였다. 그 후, 탄산칼륨 (207 mg, 1.5 mmol) 및 메탄올 (1 mL) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 빙랭하, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 1-100 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (30 mg, 50 %) 를 담황색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.19 (m, 2H), 0.42–0.61 (m, 2H), 0.75–0.92 (m, 1H), 1.02–1.18 (m, 1H), 1.21–2.43 (m, 8H), 2.46–3.12 (m, 5H), 3.33–4.01 (m, 3H), 4.06–4.32 (m, 2H), 6.51–6.78 (m, 1.4H), 6.79–7.04 (m, 1.6H).

[1390]

[1391]

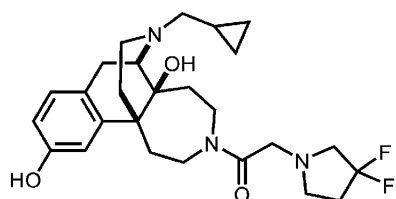
(실시예 181)

[1392]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)에탄-1-온의 합성

[1393]

[화학식 212]



[1394]

[1395]

실시예 180 에서 얻어진 화합물 (15.3 mg, 0.038 mmol) 의 아세트니트릴 (1 mL) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (65 μL , 0.38 mmol) 및 3,3-디플루오로피롤리딘 (16 mg, 0.11 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 42 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에서 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-5 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (16.6 mg, 92 %) 를 담황색 검상 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.19 (m, 2H), 0.41–0.59 (m, 2H), 0.74–0.92 (m, 1H), 0.99–1.18 (m, 1H), 1.19–2.43 (m, 10H), 2.46–3.12 (m, 8.3H), 3.17–3.28 (m, 1H), 3.30–3.54 (m, 2.7H), 3.60–3.72 (m, 0.3H), 3.73–3.88 (m, 1H), 3.90–4.05 (m, 0.7H), 6.51–6.73 (m, 1.3H), 6.79–7.02 (m, 1.7H).

[1396]

[1397]

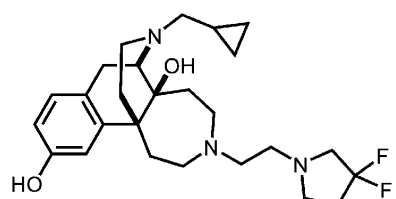
(실시예 182)

[1398]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1399]

[화학식 213]



[1400]

[1401] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 181 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

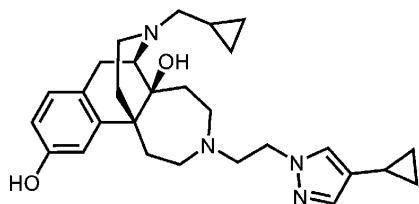
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.18 (m, 2H), 0.43-0.57 (m, 2H), 0.76-0.92 (m, 1H), 0.96-1.08 (m, 1H), 1.17-1.91 (m, 3H), 1.94-2.09 (m, 2H), 2.11-2.26 (m, 2H), 2.27-2.41 (m, 3H), 2.46-3.00 (m, 15H), 3.01-3.16 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.48 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[1402]

[1403] (실시예 183)

[1404] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(4-시클로프로필-1H-피라졸-1-일)에틸)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1405] [화학식 214]



[1406]

[1407] 실시예 68 에 기재한 방법에 따라, 실시예 160 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

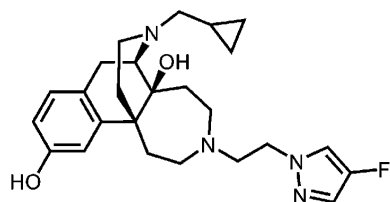
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.20 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 4H), 0.70-0.95 (m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.50-2.20 (m, 3H), 2.20-2.45 (m, 4H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.85-3.10 (m, 4H), 3.15-3.30 (m, 1H), 4.00-4.20 (m, 2H), 6.56 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.22 (s, 1H).

[1408]

[1409] (실시예 184)

[1410] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1411] [화학식 215]



[1412]

[1413] 실시예 181 및 182 에 기재한 방법에 따라, 실시예 180 에서 얻어진 화합물 및 4-플루오로-1H-피라졸로부터 표제 화합물을 얻었다.

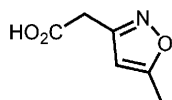
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–1.00 (m, 1H), 0.95–1.05 (m, 1H), 1.40–1.90 (m, 3H), 1.90–2.10 (m, 3H), 2.25–2.65 (m, 6H), 2.70–2.85 (m, 3H), 2.85–3.05 (m, 2H), 3.05–3.15 (m, 1H), 3.80–4.00 (m, 2H), 6.60–6.70 (m, 3H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1H).

[1414]

[1415] (참고예 14)

[1416] 2-(5-메틸이속사졸-3-일)아세트산의 합성

[1417] [화학식 216]



[1418]

[1419] 참고예 13 에 기재한 방법에 따라, 2-(5-메틸이속사졸-3-일)아세토니트릴로부터 표제 화합물을 얻었다.

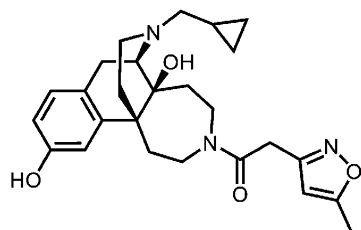
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.43 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 6.06 (s, 1H).

[1420]

[1421] (실시예 185)

[1422] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(5-메틸이속사졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[1423] [화학식 217]



[1424]

[1425] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 14 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08–0.13 (m, 2H), 0.50–0.54 (m, 2H), 0.78–0.85 (m, 1H), 1.04–1.13 (m, 1H), 1.55–1.64 (m, 1H), 1.78–2.08 (m, 3.4H), 2.16–2.38 (m, 6.6H), 2.51–2.60 (m, 1.4H), 2.72 (dd, $J=7, 19\text{Hz}$, 0.6H), 2.77 (dd, $J=6, 20\text{Hz}$, 0.4H), 2.87–3.01 (m, 2H), 3.16–3.22 (m, 0.6H), 3.36–3.48 (m, 2H), 3.59 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.4H), 3.67 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.6H), 3.63–3.97 (m, 2H), 4.48 (br s, 0.6H), 5.90 (s, 0.4H), 5.97 (s, 0.6H), 6.61–6.68 (m, 1.4H), 6.82–6.84 (m, 0.6H), 6.90–6.94 (m, 1H), 7.60 (br s, 0.4H).

[1426]

[1427]

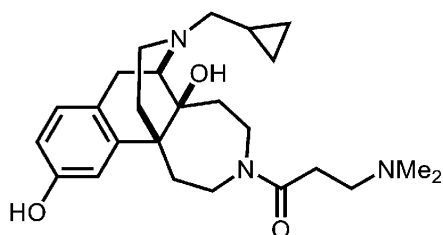
(실시예 186)

[1428]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-(디메틸아미노)프로판-1-온의 합성

[1429]

[화학식 218]



[1430]

[1431]

실시예 85 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 3-(디메틸아미노)프로판산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02–0.17 (m, 2H), 0.43–0.57 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.02–1.14 (m, 1H), 1.52–1.65 (m, 1H), 1.77 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 1.86–2.11 (m, 3H), 2.13–2.47 (m, 5.5H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.49–2.81 (m, 4H), 2.88 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.92 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.5H), 2.92 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 3.12–3.27 (m, 1H), 3.37 (ddd, $J=3, 3, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.40 (ddd, $J=2, 6, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.80–3.98 (m, 1.5H), 4.07–4.16 (m, 0.5H), 4.47 (br s, 0.5H), 4.53 (br s, 0.5H), 6.58–6.63 (m, 0.5H), 6.65 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.68–6.71 (m, 0.5H), 6.81 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H).

[1432]

[1433]

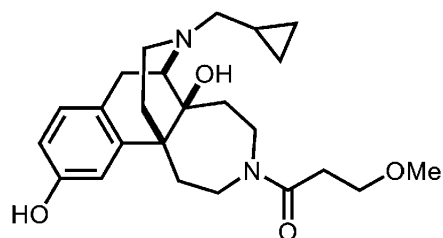
(실시예 187)

[1434]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-메톡시프로판-1-온의 합성

[1435]

[화학식 219]



[1436]

[1437]

실시예 85 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 3-메톡시 프로판산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

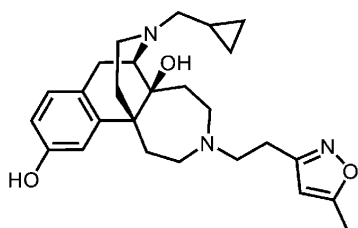
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.17 (m, 2H), 0.44-0.57 (m, 2H), 0.74-0.90 (m, 1H), 0.91-0.98 (m, 0.3H), 1.02-1.11 (m, 0.7H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.72-2.12 (m, 4H), 2.23-2.57 (m, 6H), 2.74 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.83-2.92 (m, 1.3H), 2.98 (d, $J=18$ Hz, 0.7H), 3.27 (s, 2.1H), 3.29 (s, 0.9H), 3.30-3.88 (m, 6H), 4.49 (br s, 1H), 6.61 (dd, $J=2$, 8Hz, 0.3H), 6.65 (d, $J=2$ Hz, 0.3H), 6.69 (dd, $J=2$, 8Hz, 0.7H), 6.77-6.82 (m, 0.7H), 6.86 (d, $J=8$ Hz, 0.3H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 0.7H).

[1438]

[1439] (실시예 188)

[1440] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(5-메틸이속사졸-3-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1441] [화학식 220]



[1442]

[1443] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 185 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

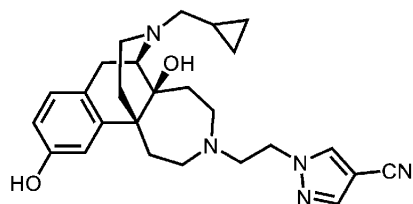
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08-0.11 (m, 2H), 0.47-0.52 (m, 2H), 0.78-0.86 (m, 1H), 1.03-1.05 (m, 1H), 1.49 (dd, $J=4$, 14Hz, 1H), 1.68-1.71 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.32-2.35 (m, 2H), 2.52-2.54 (m, 1H), 2.71-2.96 (m, 9H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 2H), 4.71 (br s, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.54-6.59 (m, 1H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1H).

[1444]

[1445] (실시예 189)

[1446] 1-(2-((5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)에틸)-1H-피라졸-4-카르보니트릴의 합성

[1447] [화학식 221]



[1448]

[1449] 참고예 6 및 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-카르보니트릴 및 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 로부터 표제 화합물을 얻었다.

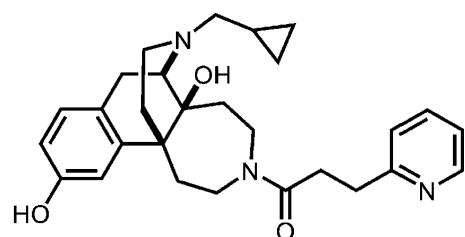
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.20 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 1.15-1.25 (m, 1H), 1.77 (dd, $J=5, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.45-2.70 (m, 3H), 2.70-3.05 (m, 5H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.65-3.80 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 2H), 6.65-6.80 (m, 3H), 7.12 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H).

[1450]

[1451] (실시예 190)

[1452] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제판-3(4H)-일)-3-(피리딘-2-일)프로판-1-온의 합성

[1453] [화학식 222]



[1454]

[1455] 실시예 85 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 3-(피리딘-2-일)프로판산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

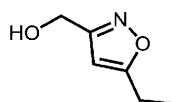
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2H), 0.44–0.57 (m, 2H), 0.76–0.90 (m, 1H), 1.07–1.16 (m, 1H), 1.52–1.63 (m, 1H), 1.77–2.43 (m, 8H), 2.50–2.59 (m, 1H), 2.65–3.20 (m, 7H), 3.25–3.37 (m, 1H), 3.88 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 0.3H), 3.94–4.07 (m, 1.4H), 4.22 (dd, $J=4, 15\text{ Hz}$, 0.3H), 4.43 (br s, 0.3H), 4.55 (br s, 0.7H), 6.69 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.71–6.76 (m, 0.7H), 6.83 (dd, $J=2, 2\text{ Hz}$, 0.7H), 6.88–6.97 (m, 1.3H), 7.09 (dd, $J=5, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.16–7.23 (m, 1.7H), 7.56 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.65 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 8.47–8.53 (m, 1H).

[1456]

[1457] (참고예 15)

[1458] (5-에틸이속사졸-3-일)메탄올의 합성

[1459] [화학식 223]



[1460]

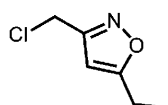
[1461] 5-에틸이속사졸-3-카르복실산에틸 (W02016040515 에 기재된 방법에 의해 합성) (410 mg, 2.42 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (4.8 mL) 용액에, 빙랭하, 4 M 수소화붕소리튬-테트라하이드로푸란 용액 (1.21 mL, 4.84 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 24.5 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하고, 표제 화합물 (195 mg, 63 %) 를 담황색 유상물로서 얻었다.

[1462]

[1463] (참고예 16)

[1464] 3-(클로로메틸)-5-에틸이속사졸의 합성

[1465] [화학식 224]



[1466]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 2.77 (q, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.03 (s, 1H).

[1467] 참고예 11 에 기재한 방법에 따라, 참고예 15 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

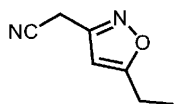
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.31 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 2.77 (q, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.10 (s, 1H).

[1468]

[1469] (참고예 17)

[1470] 2-(5-에틸이속사졸-3-일)아세토니트릴의 합성

[1471] [화학식 225]



[1472]

[1473] 참고예 12 에 기재한 방법에 따라, 참고예 16 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

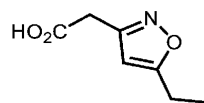
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.31 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 2.79 (q, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.10 (s, 1H).

[1474]

[1475] (참고예 18)

[1476] 2-(5-에틸이속사졸-3-일)아세트산의 합성

[1477] [화학식 226]



[1478]

[1479] 참고예 13 에 기재한 방법에 따라, 참고예 17 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

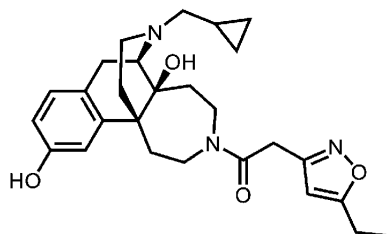
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 2.77 (q, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.05 (s, 1H).

[1480]

[1481] (실시예 191)

[1482] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(5-에틸이속사졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[1483] [화학식 227]



[1484]

[1485] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 18 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08-0.13 (m, 2H), 0.48-0.54 (m, 2H), 0.80-0.86 (m, 1H), 1.04-1.13 (m, 1H), 1.23-1.32 (m, 3H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.70-2.10 (m, 3.4H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 1.4H), 2.68-2.81 (m, 3H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.16 (ddd, $J=4, 9, 13\text{ Hz}$, 0.6H), 3.37-3.49 (m, 2H), 3.59 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.4H), 3.68 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 0.4H), 3.93 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 0.6H), 4.12-4.18 (m, 0.6H), 5.92 (s, 0.4H), 5.99 (s, 0.6H), 6.61-6.67 (m, 1.4H), 6.80-6.82 (m, 0.6H), 6.91-6.95 (m, 1H).

[1486]

[1487]

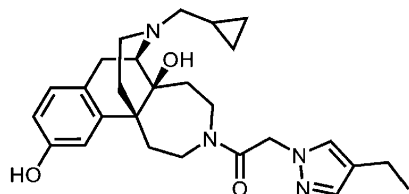
(실시예 192)

[1488]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-에틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[1489]

[화학식 228]



[1490]

[1491]

실시예 181 에 기재한 방법에 따라, 실시예 180 에서 얻어진 화합물 및 4-에틸-1H-피라졸로부터 표제 화합물을 얻었다.

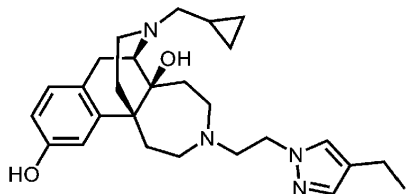
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.10–1.30 (m, 3H), 1.50–2.10 (m, 3H), 2.10–2.25 (m, 1H), 2.25–2.40 (m, 2H), 2.40–2.70 (m, 3H), 2.70–2.85 (m, 1H), 2.85–3.15 (m, 2.4H), 3.20–3.60 (m, 1.6H), 3.60–3.75 (m, 0.6H), 3.80–4.00 (m, 1.4H), 4.05–4.25 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.60 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.73 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.88 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 4.93 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 6.60–6.80 (m, 2H), 6.90–7.00 (m, 1H), 7.14 (s, 0.6H), 7.21 (s, 0.4H), 7.34 (s, 0.6H), 7.42 (s, 0.4H).

[1492]

[1493] (실시예 193)

[1494] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-에틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1495] [화학식 229]



[1496]

[1497] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 192 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 1.15 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.70–1.85 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 2H), 2.30–2.40 (m, 3H), 2.41 (q, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.50–2.70 (m, 3H), 2.70–2.80 (m, 1H), 2.80–3.00 (m, 5H), 3.15–3.30 (m, 1H), 4.00–4.15 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.61 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.28 (s, 1H).

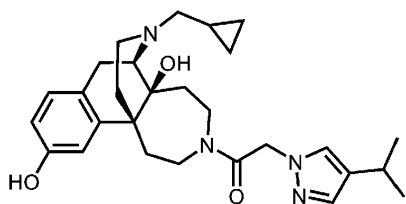
[1498]

[1499] (실시예 194)

[1500] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에

타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-이소프로필-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[1501] [화학식 230]



[1502]

[1503] 실시예 181 에 기재한 방법에 따라, 실시예 180 에서 얻어진 화합물 및 4-이소프로필-1H-피라졸로부터 표제 화합물을 얻었다.

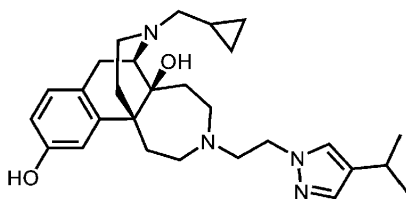
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.17 (d, $J=7\text{Hz}$, 3.6H), 1.18 (d, $J=7\text{Hz}$, 2.4H), 1.50–1.70 (m, 1H), 1.70–1.90 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 3H), 2.20–2.40 (m, 2H), 2.50–3.05 (m, 5H), 3.15–3.30 (m, 1H), 3.30–3.45 (m, 1H), 3.70–3.95 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 4.57 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.74 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 4.78 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 4.86 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.4H), 6.60–6.70 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.6H), 6.93 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.4H), 7.15 (s, 0.4H), 7.16 (s, 0.6H), 7.34 (s, 0.4H), 7.36 (s, 0.6H).

[1504]

[1505] (실시예 195)

[1506] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-이소프로필-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1507] [화학식 231]



[1508]

[1509] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 194 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

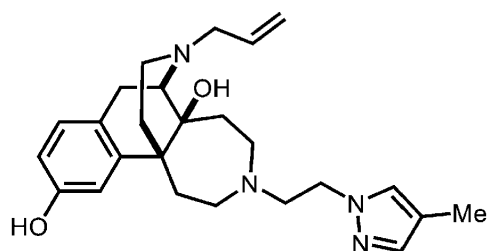
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.03 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 1.16 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.17 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.44 (dd, $J=2, 15\text{Hz}$, 1H), 1.70–1.85 (m, 2H), 1.95–2.05 (m, 2H), 2.20–2.40 (m, 2H), 2.50–2.85 (m, 6H), 2.85–3.00 (m, 5H), 3.15–3.30 (m, 1H), 4.00–4.15 (m, 2H), 6.50 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.31 (s, 1H).

[1510]

[1511] (실시예 196)

[1512] (5aS,6R,11bS)-14-알릴-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1513] [화학식 232]



[1514]

[1515] 실시예 161 에 기재한 방법에 따라, 실시예 176 에서 얻어진 화합물 및 브롬화알릴로부터 표제 화합물을 얻었다.

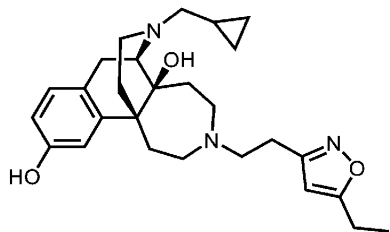
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.95–1.10 (m, 1H), 1.35–1.50 (m, 1H), 1.70–1.85 (m, 2H), 1.95–2.08 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.28–2.53 (m, 3H), 2.54–2.62 (m, 1H), 2.68–3.02 (m, 6H), 3.07–3.19 (m, 3H), 3.94–4.08 (m, 2H), 5.08–5.21 (m, 2H), 5.72–5.85 (m, 1H), 6.56 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H).

[1516]

[1517] (실시예 197)

[1518] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(5-에틸이속사졸-3-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1519] [화학식 233]



[1520]

[1521] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 191 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

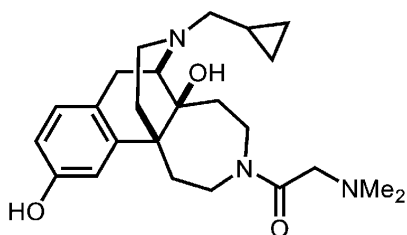
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08-0.11 (m, 2H), 0.48-0.52 (m, 2H), 0.80-0.87 (m, 1H), 1.03-1.05 (m, 1H), 1.23 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H), 1.46-1.49 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.31-2.38 (m, 3H), 2.53-2.55 (m, 1H), 2.65-2.83 (m, 9H), 2.88-2.97 (m, 3H), 3.13-3.19 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.50 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[1522]

[1523] (실시예 198)

[1524] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온의 합성

[1525] [화학식 234]



[1526]

[1527] 실시예 85 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 디메틸글리신으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.13 (m, 2H), 0.46–0.54 (m, 2H), 0.77–0.87 (m, 1H), 1.01–1.07 (m, 0.3H), 1.09–1.15 (m, 0.7H), 1.56–1.64 (m, 1H), 1.78–2.12 (m, 3H), 2.16–2.39 (m, 3.7H), 2.21 (s, 4.2H), 2.25 (s, 1.8H), 2.49–2.62 (m, 1.3H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.7H), 2.77 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.3H), 2.84–3.17 (m, 4H), 3.20–3.29 (m, 0.7H), 3.30–3.39 (m, 0.3H), 3.41–3.51 (m, 1H), 3.76 (ddd, $J=4, 12, 14\text{ Hz}$, 0.3H), 3.81–3.91 (m, 1H), 4.09–4.17 (m, 0.7H), 4.52 (br s, 1H), 6.54 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.65–6.70 (m, 1H), 6.87 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.95 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.7H).

[1528]

[1529]

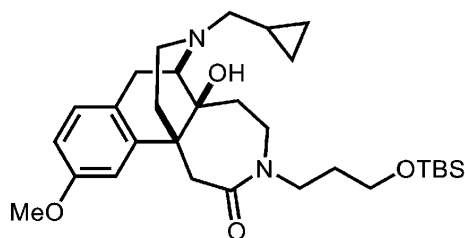
(실시예 199)

[1530]

(5aS,6R,11bR)-3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1531]

[화학식 235]



[1532]

[1533]

실시예 141 에 기재한 방법에 따라, 실시예 140 에서 얻어진 화합물 및 (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : -0.04 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.02-0.16 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.80-0.95 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 1.08-1.18 (m, 1H), 1.33-1.82 (m, 4H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.28-2.45 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.64 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.06-3.21 (m, 2H), 3.33-3.56 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1H), 4.72 (br s, 1H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[1534]

[1535]

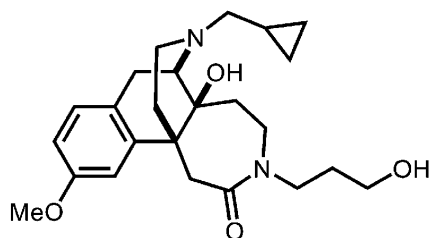
(실시예 200)

[1536]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(3-하이드록시프로필)-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1537]

[화학식 236]



[1538]

[1539]

실시예 199 에서 얻어진 화합물 (138 mg, 0.26 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (30 mL) 용액에, 1 M 테트라부틸암모늄플루오리드테트라하이드로푸란 용액 (2.6 mL, 2.6 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-50 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (99.5 mg, 92 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.18 (m, 2H), 0.46–0.58 (m, 2H), 0.77–0.90 (m, 1H), 1.10–1.39 (m, 2H), 1.44–1.80 (m, 3H), 2.00–2.15 (m, 2H), 2.35 (dd, $J=6, 12$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J=6, 12$ Hz, 1H), 2.53–2.67 (m, 2H), 2.71 (d, $J=15$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=7, 18$ Hz, 1H), 2.84–2.96 (m, 2H), 3.00 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.01–3.18 (m, 2H), 3.56 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.68–3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.17 (dd, $J=10, 15$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2$ Hz, 1H).

[1540]

[1541]

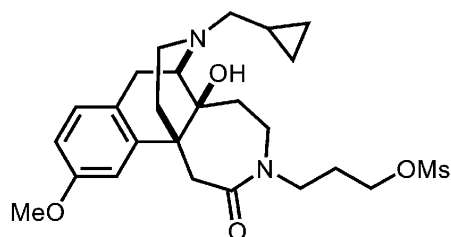
(실시예 201)

[1542]

메탄술폰산3-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-2-옥소-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)프로필의 합성

[1543]

[화학식 237]



[1544]

[1545]

참고예 7 에 기재한 방법에 따라, 실시예 200 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.18 (m, 2H), 0.46–0.58 (m, 2H), 0.76–0.92 (m, 1H), 1.08–1.21 (m, 1H), 1.55–3.18 (m, 16H), 2.94 (s, 3H), 3.26–3.86 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (dd, $J=11, 15$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=2$ Hz, 1H).

[1546]

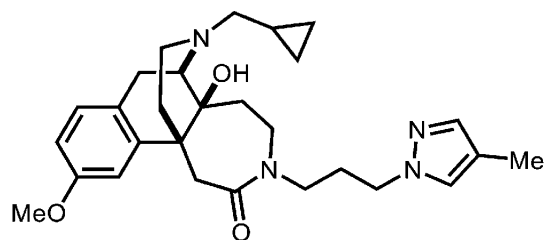
[1547]

(실시예 202)

[1548]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3-(3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로필)-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1549] [화학식 238]



[1550]

[1551] 실시예 201 에서 얻어진 화합물 (9.8 mg, 0.020 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (1 mL) 용액에, 4-메틸피라졸 (16.5 μ L, 0.20 mmol) 및 수소화나트륨 (55 % 오일 디스퍼전, 7.0 mg, 0.16 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-20 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (8.0 mg, 84 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

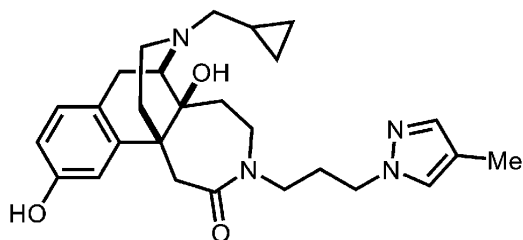
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.15 (m, 2H), 0.48-0.56 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.10-1.20 (m, 1H), 1.56-1.77 (m, 3H), 1.83-1.96 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.35 (dd, $J=7, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (dd, $J=7, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.68 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.83-2.95 (m, 3H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.44 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 3.55 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.58-3.69 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1H), 4.68 (br s, 1H), 6.63 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H).

[1552]

[1553] (실시예 203)

[1554] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-3-(3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로필)-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1555] [화학식 239]



[1556]

[1557] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 202 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

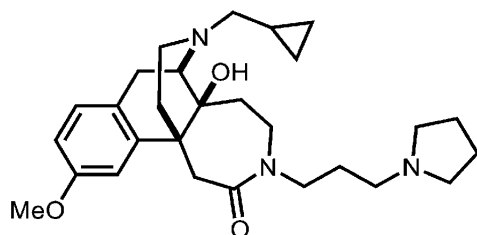
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.08-0.19 (m, 2H), 0.46-0.58 (m, 2H), 0.82-0.92 (m, 1H), 1.06-1.38 (m, 1H), 1.58-1.89 (m, 4H), 1.99-2.19 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.28-2.45 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), 2.94-3.07 (m, 3H), 3.26-3.36 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.56 (d, J=15Hz, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.09 (dd, J=11, 15Hz, 1H), 6.52 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 6.93 (d, J=9Hz, 1H), 6.97 (d, J=3Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.20 (s, 1H).

[1558]

[1559] (실시예 204)

[1560] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1561] [화합식 240]



[1562]

[1563] 실시예 201 에서 얻어진 화합물 (9.8 mg, 0.020 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (1 mL) 용액에, 피롤리딘 (16.4 μL , 0.20 mmol) 을 첨가하고, 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-20 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (5.0 mg, 53 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

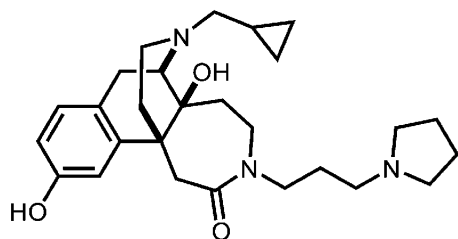
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.05-0.16 (m, 2H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.06-1.18 (m, 1H), 1.34-1.89 (m, 9H), 1.99-2.16 (m, 3H), 2.17-2.42 (m, 6H), 2.50-2.77 (m, 3H), 2.86-3.04 (m, 4H), 3.52 (d, J=15Hz, 1H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (dd, J=11, 15Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 6.66 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 6.93 (d, J=8Hz, 1H), 7.21 (d, J=2Hz, 1H).

[1564]

[1565] (실시예 205)

[1566] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-3-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1567] [화학식 241]



[1568]

[1569] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 204 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

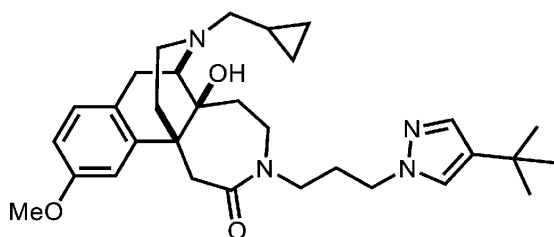
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.17 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.72-0.96 (m, 1H), 1.03-1.90 (m, 10H), 1.97-2.20 (m, 3H), 2.22-2.41 (m, 6H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.64 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 2.71 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.86-3.03 (m, 4H), 3.51 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.64-3.75 (m, 1H), 4.09 (dd, $J=11, 15\text{ Hz}$, 1H), 4.72 (br s, 1H), 6.64 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[1570]

[1571] (실시예 206)

[1572] (5aS,6R,11bR)-3-(3-(4-(tert-부틸)-1H-피라졸-1-일)프로필)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1573] [화학식 242]



[1574]

[1575] 실시예 202 에 기재한 방법에 따라, 실시예 201 에서 얻어진 화합물 및 4-(tert-부틸)-1H-피라졸로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2H), 0.48–0.56 (m, 2H), 0.77–0.90 (m, 1H), 1.06–1.35 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.55–1.78 (m, 3H), 1.86–2.15 (m, 3H), 2.35 (dd, $J=7$, 13Hz, 1H), 2.36 (dd, $J=7$, 13Hz, 1H), 2.52–2.61 (m, 1H), 2.70 (d, $J=15$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=6$, 19Hz, 1H), 2.83–2.97 (m, 3H), 3.01 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.34–3.53 (m, 2H), 3.55 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.61–3.72 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10 (dd, $J=11$, 15Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 6.65 (dd, $J=2$, 8Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.25 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H).

[1576]

[1577]

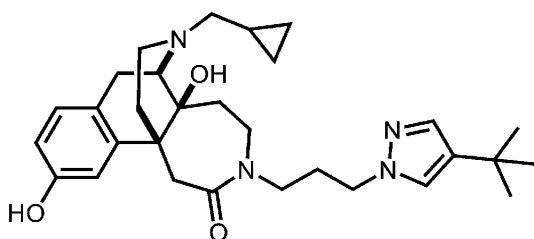
(실시예 207)

[1578]

(5aS,6R,11bR)-3-(3-(4-(tert-부틸)-1H-피라졸-1-일)프로필)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1579]

[화학식 243]



[1580]

[1581]

실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 206 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2H), 0.46–0.57 (m, 2H), 0.74–0.92 (m, 1H), 1.08–1.33 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.56–1.82 (m, 3H), 1.89–2.15 (m, 3H), 2.28–2.42 (m, 2H), 2.50–2.64 (m, 1H), 2.66 (d, $J=15$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.84–3.04 (m, 4H), 3.38–3.72 (m, 4H), 4.10 (dd, $J=11$, 15Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=1$, 8Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.22 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H).

[1582]

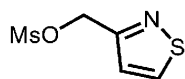
[1583]

(참고예 19)

[1584]

메탄술폰산이소티아졸-3-일메틸의 합성

[1585] [화학식 244]



[1586]

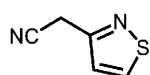
[1587] 이소티아졸-3-일메탄올 (W02018160878 에 기재된 방법에 의해 합성) (61.4 mg, 0.533 mmol) 의 테트라하이드로 푸란 (2 mL) 용액에 메탄술폰산 무수물 (141 mg, 0.809 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (183 μ L, 1.06 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1.5 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (49-70 % 아세트산에틸/헵타) 로 정제하여, 표제 화합물 (71.0 mg, 69 %) 를 담갈색 유상물로서 얻었다.

[1588]

[1589] (참고예 20)

[1590] 2-(이소티아졸-3-일)아세토니트릴의 합성

[1591] [화학식 245]



[1592]

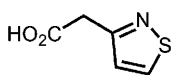
[1593] 참고예 19 에서 얻어진 화합물 (71.0 mg, 0.367 mmol) 의 디메틸술폭시드 (2 mL) 용액에, 시안화나트륨 (53.4 mg, 1.09 mmol) 을 첨가하고, 70 $^{\circ}$ C 에서 18.5 시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, tert-부틸메틸에테르로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하여, 표제 화합물 (30.0 mg, 66 %) 를 갈색 유상물로서 얻었다.

[1594]

[1595] (참고예 21)

[1596] 2-(이소티아졸-3-일)아세트산의 합성

[1597] [화학식 246]



[1598]

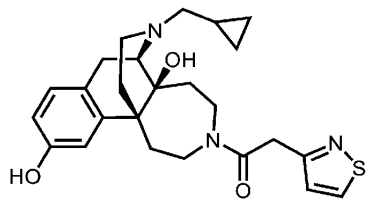
[1599] 참고예 13 에 기재한 방법에 따라, 참고예 20 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

[1600]

[1601] (실시예 208)

[1602] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(이소티아졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[1603] [화학식 247]



[1604]

[1605] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 21 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

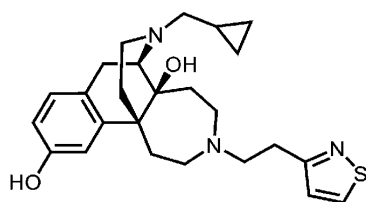
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.13 (m, 2H), 0.49–0.53 (m, 2H), 0.79–0.86 (m, 1H), 1.04–1.12 (m, 1H), 1.55–1.63 (m, 1H), 1.75–2.10 (m, 3.6H), 2.14–2.40 (m, 3H), 2.44–2.57 (m, 1.4H), 2.69 (dd, $J=6$, 18Hz, 0.6H), 2.78 (dd, $J=6$, 18Hz, 0.4H), 2.88–2.99 (m, 2H), 3.24–3.31 (m, 0.6H), 3.39–3.48 (m, 1.4H), 3.70–3.77 (m, 0.4H), 3.71 (d, $J=16$ Hz, 0.4H), 3.83–3.95 (m, 2H), 4.02 (d, $J=16$ Hz, 0.6H), 4.06–4.12 (m, 0.6H), 6.61–6.66 (m, 1.4H), 6.81 (s, 0.6H), 6.91–6.93 (m, 1H), 7.12–7.13 (m, 1H), 8.54–8.56 (m, 1H).

[1606]

[1607] (실시예 209)

[1608] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(이소티아졸-3-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1609] [화학식 248]



[1610]

[1611] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 208 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

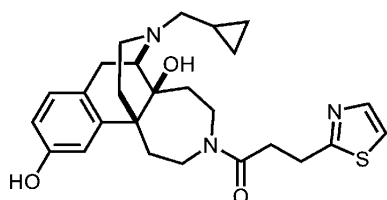
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.09 (m, 2H), 0.47-0.49 (m, 2H), 0.78-0.94 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.87-2.18 (m, 2H), 2.29-2.31 (m, 2H), 2.45-3.68 (m, 13H), 6.37-6.44 (m, 2H), 6.68-6.73 (m, 1H), 6.89 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1H).

[1612]

[1613] (실시예 210)

[1614] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-(티아졸-2-일)프로판-1-온의 합성

[1615] [화학식 249]



[1616]

[1617] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 3-(티아졸-2-일)프로판산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

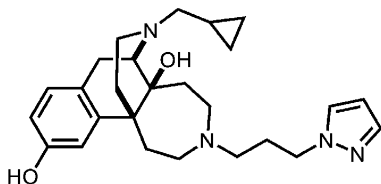
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.17 (m, 2H), 0.42-0.60 (m, 2H), 0.75-0.94 (m, 1H), 1.03-2.45 (m, 9H), 2.49-3.46 (m, 10H), 3.80-4.06 (m, 1.7H), 4.13-4.27 (m, 0.3H), 6.61-7.03 (m, 3H), 7.16 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.3H), 7.21 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.7H), 7.65 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.3H), 7.72 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.7H).

[1618]

[1619] (실시예 211)

[1620] (5aS,6R,11bS)-3-(3-(1H-피라졸-1-일)프로필)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1621] [화학식 250]



[1622]

[1623] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 157 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

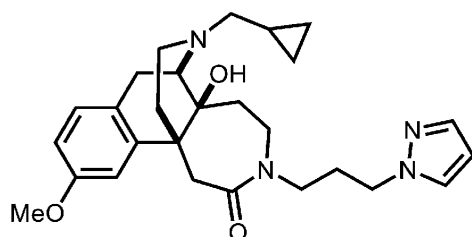
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.44–0.54 (m, 2H), 0.77–0.92 (m, 1H), 0.99–1.08 (m, 1H), 1.45–1.52 (m, 1H), 1.67–1.95 (m, 4H), 2.00–2.06 (m, 2H), 2.27–2.57 (m, 8H), 2.79 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.87–3.02 (m, 4H), 3.77–3.94 (m, 2H), 4.69 (br s, 1H), 6.18 (dd, $J=1$, 2Hz, 1H), 6.57 (dd, $J=2$, 8Hz, 1H), 6.61 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=1$ Hz, 1H).

[1624]

[1625] (실시예 212)

[1626] (5aS,6R,11bR)-3-(3-(1H-피라졸-1-일)프로필)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1627] [화학식 251]



[1628]

[1629] 실시예 202 에 기재한 방법에 따라, 실시예 201 에서 얻어진 화합물 및 피라졸로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2H), 0.46–0.57 (m, 2H), 0.76–0.94 (m, 1H), 1.10–1.21 (m, 1H), 1.58–1.78 (m, 2H), 1.87–1.99 (m, 1H), 2.02–2.14 (m, 2H), 2.35 (dd, $J=6$, 13Hz, 1H), 2.36 (dd, $J=6$, 13Hz, 1H), 2.53–2.63 (m, 1H), 2.69 (d, $J=15$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.83–2.96 (m, 3H), 3.01 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.43–3.60 (m, 3H), 3.62–3.72 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.11 (dd, $J=11$, 15Hz, 1H), 6.13–6.17 (m, 1H), 6.63 (dd, $J=2$, 9Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.20–7.26 (m, 2H), 7.42–7.46 (m, 1H).

[1630]

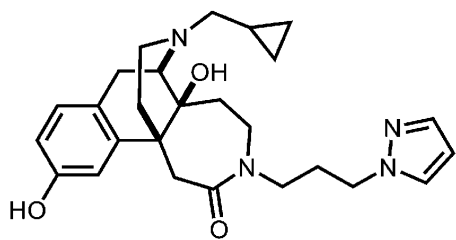
[1631] (실시예 213)

[1632] (5aS,6R,11bR)-3-(3-(1H-피라졸-1-일)프로필)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-3,4,5,5a,6,7-헥사

하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[1633]

[화학식 252]



[1634]

[1635]

실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 212 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.17 (m, 2H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.76-0.92 (m, 1H), 1.10-1.25 (m, 1H), 1.62 (dd, $J=6$, 14Hz, 1H), 1.66-1.82 (m, 2H), 1.90-2.16 (m, 3H), 2.35 (dd, $J=6$, 13Hz, 1H), 2.36 (dd, $J=6$, 13Hz, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.67 (d, $J=15$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.85-2.95 (m, 3H), 3.00 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.48-3.70 (m, 4H), 4.10 (dd, $J=11$, 15Hz, 1H), 6.11-6.15 (m, 1H), 6.62 (dd, $J=2$, 8Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H).

[1636]

[1637]

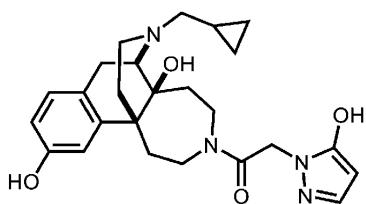
(실시예 214)

[1638]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(5-하이드록시-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[1639]

[화학식 253]



[1640]

[1641]

실시예 132 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 2,4-디하이드로-3H-피라졸-3-온으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.20 (m, 2H), 0.41-0.59 (m, 2H), 0.74-2.43 (m, 8H), 2.46-3.04 (m, 5H), 3.06-3.45 (m, 2H), 3.55-4.19 (m, 2.7H), 4.23-4.49 (m, 1H), 4.59-4.93 (m, 1.3H), 5.70-5.77 (m, 1H), 6.50-7.02 (m, 3H), 7.22-7.38 (m, 1H) .

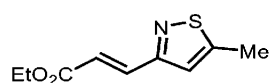
[1642]

[1643] (참고예 22)

[1644] (E)-3-(5-메틸이소티아졸-3-일)아크릴산에틸의 합성

[1645] [화학식 254]

[1646]



[1647]

칼럼tert-부톡시드 (106 mg, 0.94 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (1 mL) 현탁액에, 빙랭하 포스포노아세트산트리에틸 (189 μL , 0.94 mmol) 을 적하하고, 30 분간 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하였다. 그 후, 5-메틸이소티아졸-3-카르발데히드 (100 mg, 0.79 mmol) 의 THF (1 mL) 용액을 적하하고, 실온에서 5 시간 교반하였다. 빙랭하, 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1-10 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 (143 mg, 92 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

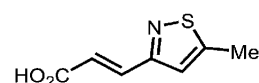
[1648]

[1649] (참고예 23)

[1650] (E)-3-(5-메틸이소티아졸-3-일)아크릴산의 합성

[1651] [화학식 255]

[1652]



[1653]

참고예 22 에서 얻어진 화합물 (143 mg, 0.73 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (1 mL) 용액에, 2 M 수산화나트륨 수용액 (0.73 mL, 1.45 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 5 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 2 M 염산 (0.73 mL, 1.45 mmol) 을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하고, 표제 화합물 (122 mg, 99 %) 를 백색 분말로서 얻었다.

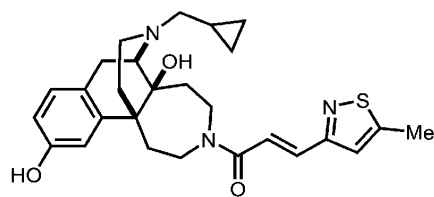
[1654]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.57 (s, 3H), 6.61 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H) .

[1655] (실시예 215)

[1656] (E)-1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-(5-메틸이소티아졸-3-일)프로프 2-엔-1-온의 합성

[1657] [화학식 256]



[1658]

[1659] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 23 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

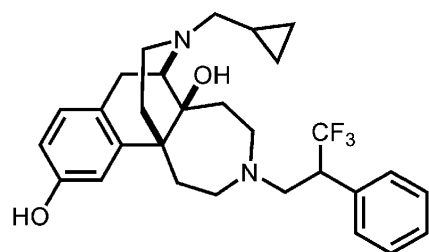
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.18 (m, 2H), 0.41-0.57 (m, 2H), 0.75-0.93 (m, 1H), 1.02-2.16 (m, 5.6H), 2.18-2.42 (m, 3H), 2.46-3.08 (m, 7.4H), 3.11-3.24 (m, 0.6H), 3.38-3.62 (m, 1.4H), 3.85-4.00 (m, 0.6H), 4.04-4.17 (m, 0.8H), 4.29-4.40 (m, 0.6H), 6.58 (dd, $J=2.8\text{ Hz}$, 0.4H), 6.65-6.73 (m, 1H), 6.84-7.12 (m, 3H), 7.13-7.24 (m, 1H), 7.55 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H).

[1660]

[1661] (실시예 216)

[1662] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(3,3,3-트리플루오로-2-페닐프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1663] [화학식 257]



[1664]

[1665] 실시예 5 및 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 3,3,3-트리플루오로-2-페닐프로판산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

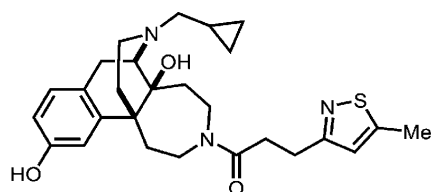
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.11 (m, 2H), 0.44-0.52 (m, 2H), 0.75-0.86 (m, 1H), 0.94-1.01 (m, 1H), 1.23-1.33 (m, 1H), 1.48 (ddd, $J=4, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.73 (ddd, $J=4, 4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 4H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.83 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H), 2.90 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 2.96 (dd, $J=9, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.09 (ddd, $J=2, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.15 (dd, $J=5, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.26 (ddq, $J=5, 9, 9\text{ Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 3H).

[1666]

[1667] (실시예 217)

[1668] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-(5-메틸이소티아졸-3-일)프로판-1-온의 합성

[1669] [화합식 258]



[1670]

[1671] 실시예 215 에서 얻어진 화합물 (14 mg, 0.029 mmol) 의 메탄올 (1 mL) 용액에, 10 % 팔라듐-활성 탄소 (55 % wet, 8.5 mg) 을 첨가하고, 수소 분위기하, 실온에서 10 일간 교반하였다. 반응 혼합물을 멤브레인 필터로 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 및 원료 화합물 (실시예 215 에 기재된 화합물) (6.6 mg) 을 무색 검상 물질로서 얻었다. 얻어진 생성물을 메탄올 (1 mL) 용액에 용해시키고, 10 % 팔라듐-활성 탄소 (55 % wet, 13.2 mg) 을 첨가하여, 수소 분위기하, 실온에서 19 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 멤브레인 필터로 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-5 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (5.4 mg, 39 %) 를 백색 고체로서 얻었다.

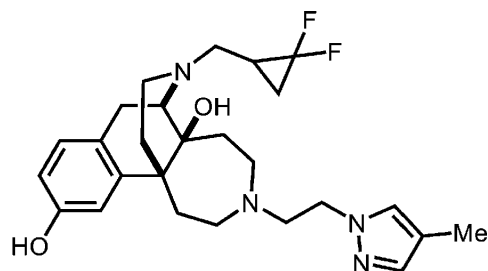
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.19 (m, 2H), 0.43-0.59 (m, 2H), 0.76-3.27 (m, 22H), 3.28-3.44 (m, 1H), 3.80-4.04 (m, 1.4H), 4.16-4.33 (m, 0.6H), 6.57-7.11 (m, 4H).

[1672]

[1673] (실시예 218)

[1674] (5aS,6R,11bS)-14-((2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1675] [화학식 259]



[1676]

[1677] 실시예 161 에 기재한 방법에 따라, 실시예 176 에서 얻어진 화합물 및 2-(브로모메틸)-1,1-디플루오로시클로프로판으로부터 표제 화합물을 얻었다.

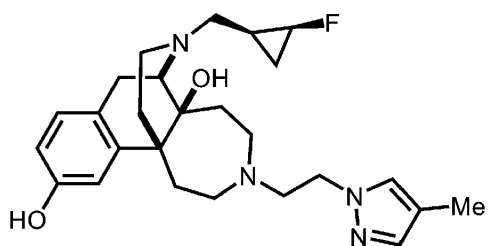
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.95-1.10 (m, 2H), 1.38-1.53 (m, 2H), 1.58-1.86 (m, 3H), 1.96-2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.28-3.02 (m, 12H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.95-4.09 (m, 2H), 6.57 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.24 (s, 1H).

[1678]

[1679] (실시예 219)

[1680] (5aS,6R,11bS)-14-(((1S,2S)-2-플루오로시클로프로판-1-카복실산 (5.0 mg, 0.048 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HATU) (18.3 mg, 0.048 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (17 μL , 0.10 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[1681] [화학식 260]



[1682]

[1683] 실시예 176 에서 얻어진 화합물 (15.3 mg, 0.040 mmol) 에 (1S,2S)-2-플루오로시클로프로판-1-카복실산 (5.0 mg, 0.048 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HATU) (18.3 mg, 0.048 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (17 μL , 0.10 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[1684] 얻어진 조생성물의 테트라하이드로푸란 (0.5 mL) 용액에, 0.91 M 보란-테트라하이드로푸란 착물 테트라하이드로푸란 용액 (0.44 mL, 0.40 mmol) 을 첨가하고, 6 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 방랭 후, 감압하에 농축하였다. 농축 잔류물에 6 M 염산 (2 mL) 을 첨가하고, 1 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 방랭 후, 물 및 탄산칼륨을 첨가하여 염기성으로 하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2

M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (9.0 mg, 49 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.60 (ddd, $J=3, 7, 7, 23\text{ Hz}$, 1H), 0.73–0.85 (m, 1H), 0.90–1.10 (m, 2H), 1.38–1.48 (m, 1H), 1.72–1.85 (m, 2H), 1.96–2.09 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.29–2.40 (m, 1H), 2.49–2.66 (m, 4H), 2.68 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.75–3.04 (m, 6H), 3.16 (dd, $J=11, 11\text{ Hz}$, 1H), 3.95–4.09 (m, 2H), 4.55 (dddd, $J=3, 6, 6, 65\text{ Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H).

[1685]

[1686]

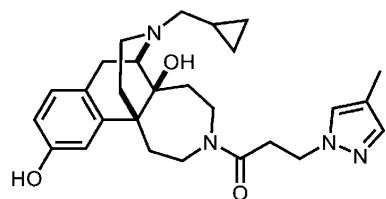
(실시예 220)

[1687]

1-((5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-1-온의 합성

[1688]

[화학식 261]



[1689]

[1690]

실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 및 3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판산염산염 으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.14 (m, 2H), 0.47-0.53 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 1.05-1.13 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.76-1.99 (m, 2H), 2.00-2.23 (m, 2.3H), 2.03 (s, 0.9H), 2.04 (s, 2.1H), 2.27-2.45 (m, 2.7H), 2.49-2.59 (m, 1H), 2.66-3.02 (m, 5H), 3.10-3.23 (m, 1.3H), 3.27-3.33 (m, 0.7H), 3.60-3.69 (m, 0.7H), 3.70-3.79 (m, 0.3H), 3.85-4.06 (m, 1.7H), 4.11-4.20 (m, 0.6H), 4.31-4.37 (m, 0.7H), 4.43 (br s, 0.3H), 4.53 (br s, 0.7H), 6.67 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 0.3H), 6.72 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 0.7H), 6.75 (d, $J=3\text{Hz}$, 0.3H), 6.79 (d, $J=3\text{Hz}$, 0.7H), 6.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.7H), 6.93 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.3H), 7.15 (s, 0.7H), 7.19 (s, 0.3H), 7.25-7.28 (m, 0.3H), 7.34 (s, 0.7H).

[1691]

[1692]

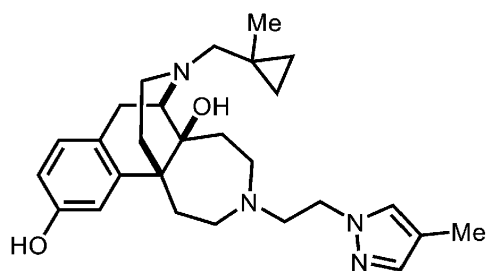
(실시예 221)

[1693]

(5aS,6R,11bS)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-14-((1-메틸시클로프로필)메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1694]

[화학식 262]



[1695]

[1696]

실시예 219 에 기재한 방법에 따라, 실시예 176 에서 얻어진 화합물 및 1-메틸시클로프로판-1-카르복실산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

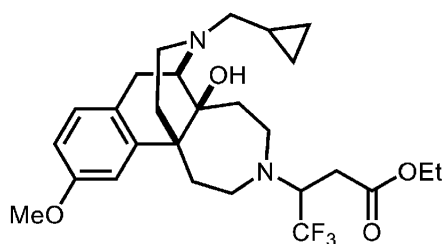
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02–0.32 (m, 4H), 0.99–1.10 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.39–1.49 (m, 1H), 1.70–1.81 (m, 2H), 1.90–2.08 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.21 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 2.35–2.45 (m, 1H), 2.38 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 2.48–2.65 (m, 3H), 2.70–3.00 (m, 6H), 3.11–3.21 (m, 1H), 3.95–4.09 (m, 2H), 6.54 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H).

[1697]

[1698] (실시예 222)

[1699] (S)-3-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-4,4,4-트리플루오로부탄산에틸 및 (R)-3-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-4,4,4-트리플루오로부탄산에틸의 디아스테레오머 혼합물 (1 : 1) 의 합성

[1700] [화학식 263]



[1701]

[1702] 실시예 2 에서 얻어진 화합물 C (98.2 mg, 0.287 mmol) 의 아세트니트릴 (3.0 mL) 용액에, (E)-4,4,4-트리플루오로크로톤산에틸 (210 μL , 1.46 mmol) 및 탄산세슘 (467 mg, 1.43 mmol) 을 첨가하고, 85 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 교반하였다. 빙랭하, 반응 혼합물에 물 (10 mL) 을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (5-20 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (154 mg, 정량적) 을 황색 아모르퍼스로서 얻었다.

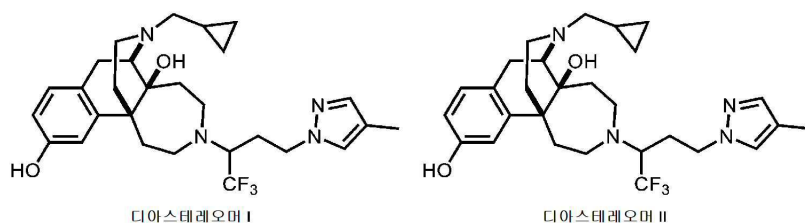
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.14 (m, 2H), 0.44–0.56 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 0.97–1.04 (m, 1H), 1.15–1.37 (m, 2H), 1.46–1.56 (m, 1H), 1.73 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 1.79 (ddd, $J=3, 10, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 1.84–2.11 (m, 3H), 2.28–2.73 (m, 6.5H), 2.74–3.10 (m, 6H), 3.24 (dd, $J=11, 11\text{ Hz}$, 0.5H), 3.34 (dd, $J=12, 12\text{ Hz}$, 0.5H), 3.55–3.75 (m, 1H), 3.78 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.81–4.07 (m, 1.5H), 4.16–4.25 (m, 1H), 6.62–6.65 (m, 1H), 6.67 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.98 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.99 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H).

[1703]

[1704] (실시예 223)

[1705] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-3-(1,1,1-트리플루오로-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)부탄-2-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토티[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (디아스테레오머 I) 및 (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-3-(1,1,1-트리플루오로-4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)부탄-2-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토티[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (디아스테레오머 II)의 합성

[1706] [화학식 264]



[1707]

[1708] 실시예 222 에서 얻어진 화합물 (154 mg, 0.301 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (3.0 mL) 용액에, 수소화붕소리튬 (4 M 테트라하이드로푸란 용액, 380 μL , 1.52 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 5 시간 교반하였다. 그 후, 수소화붕소리튬 (4 M 테트라하이드로푸란 용액, 380 μL , 1.52 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 2 시간 교반하였다. 빙랭하, 반응 혼합물에 물 (10 mL) 을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물의 테트라하이드로푸란 (3.0 mL) 용액에, 수소화붕소리튬 (4 M 테트라하이드로푸란 용액, 800 μL , 3.20 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반하였다. 빙랭하, 반응 혼합물에 물 (3 mL) 및 포화 염화암모늄 수용액 (10 mL) 을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다.

[1709] 얻어진 조생성물의 클로로포름 (1.0 mL) 용액에, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (31.2 μL , 179 μmol) 및 메탄술폰산 무수물 (16.0 mg, 91.9 μmol) 을 첨가하고, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2.5 시간 교반하였다. 그 후, 메탄술폰산 무수물 (6.0 mg, 34.4 μmol) 을 첨가하고, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 40 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액 (3 mL) 및 물 (2 mL) 을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다.

[1710] 얻어진 조생성물의 아세토니트릴 (1.0 mL) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (15.6 μ L, 89.6 μ mol) 및 4-메틸-1H-피라졸 (5.6 μ L, 67.7 μ mol) 을 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반하였다. 그 후, N,N-디이소프로필에틸아민 (15.6 μ L, 89.6 μ mol) 및 4-메틸피라졸 (6.0 μ L, 72.6 μ mol) 을 첨가하고, 70 $^{\circ}$ C 에서 6.5 시간 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액 (3 mL) 을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다.

[1711] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 얻어진 조생성물로부터 표제 화합물 (디아스테레오머 I (4.3 mg, 4 단계 16 %) 및 디아스테레오머 II (1.8 mg, 4 단계 7 %) 를 각각 얻었다.

[1712] (디아스테레오머 I)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2H), 0.46–0.57 (m, 2H), 0.77–0.89 (m, 1H), 1.03–1.10 (m, 1H), 1.53 (dd, $J=4$, 13 Hz, 1H), 1.74–2.12 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.33 (dd, $J=7$, 13 Hz, 1H), 2.34 (dd, $J=6$, 13 Hz, 1H), 2.43–2.68 (m, 3H), 2.69–2.81 (m, 2H), 2.85 (dd, $J=6$, 18 Hz, 1H), 2.96 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.05–3.20 (m, 2H), 3.34–3.45 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 6.52 (dd, $J=2$, 8 Hz, 1H), 6.77 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H).

[1713]

[1714] (디아스테레오머 II)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2H), 0.48–0.54 (m, 2H), 0.78–0.89 (m, 1H), 1.02–1.12 (m, 1H), 1.51–1.72 (m, 2H), 1.82 (ddd, $J=2$, 6, 16 Hz, 1H), 1.87–1.97 (m, 1H), 1.98–2.09 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.34 (dd, $J=7$, 13 Hz, 1H), 2.34 (dd, $J=7$, 13 Hz, 1H), 2.49–2.68 (m, 3H), 2.78–2.89 (m, 2H), 2.92–3.07 (m, 2H), 2.94 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.18–3.26 (m, 1H), 3.34 (ddd, $J=5$, 10, 19 Hz, 1H), 3.46–3.54 (m, 1H), 4.53 (br s, 1H), 6.61 (dd, $J=2$, 8 Hz, 1H), 6.78 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.28 (s, 1H).

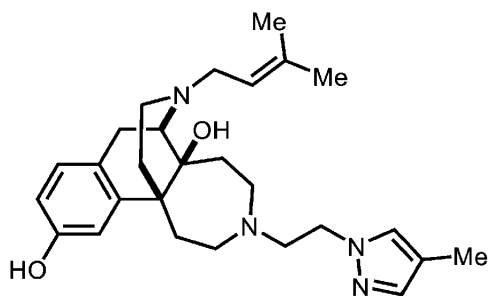
[1715]

[1716] (실시예 224)

[1717] (5aS,6R,11bS)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-14-(3-메틸부테-2-엔-1-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-

6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1718] [화학식 265]



[1719]

[1720] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 176 에서 얻어진 화합물 및 1-브로모-3-메틸부테-2-엔으로부터 표제 화합물을 얻었다.

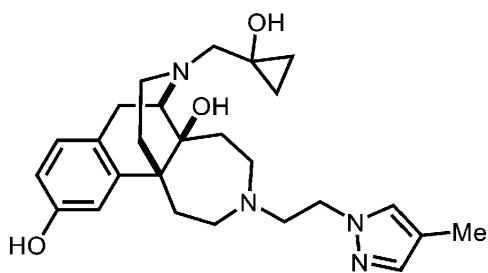
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.96-1.04 (m, 1H), 1.38-1.46 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.93-2.06 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.29-2.43 (m, 2H), 2.46-2.63 (m, 2H), 2.67-3.08 (m, 8H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.94-4.07 (m, 2H), 4.56 (br s, 1H), 5.12-5.19 (m, 1H), 6.54 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H).

[1721]

[1722] (실시예 225)

[1723] (5aS,6R,11bS)-14-((1-하이드록시시클로프로필)메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1724] [화학식 266]



[1725]

[1726] 실시예 219 에 기재한 방법에 따라, 실시예 176 에서 얻어진 화합물 및 1-하이드록시시클로프로판-1-카르복실산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.35–0.42 (m, 2H), 0.78–0.84 (m, 2H), 1.02–1.09 (m, 1H), 1.46–1.55 (m, 1H), 1.76–1.89 (m, 1H), 1.90–2.23 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 2.42–3.00 (m, 11H), 3.09 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 4.00–4.09 (m, 2H), 6.58–6.66 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.25–7.28 (m, 1H).

[1727]

[1728]

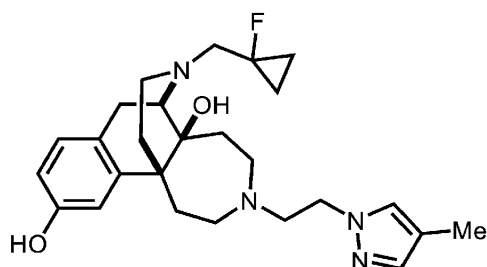
(실시예 226)

[1729]

(5aS,6R,11bS)-14-((1-플루오로시클로프로필)메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1730]

[화학식 267]



[1731]

[1732]

실시예 219 에 기재한 방법에 따라, 실시예 176 에서 얻어진 화합물 및 1-플루오로시클로프로판-1-카르복실산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.52–0.67 (m, 2H), 0.97–1.13 (m, 3H), 1.40–1.52 (m, 1H), 1.71–1.82 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.06 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.17 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.37 (ddd, $J=4, 11, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.42–2.65 (m, 3H), 2.68–3.05 (m, 8H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.95–4.09 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 6.55 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H).

[1733]

[1734]

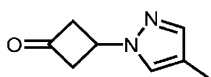
(참고예 24)

[1735]

3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로부탄-1-온의 합성

[1736]

[화학식 268]



[1737]

[1738] 4-메틸피라졸 (81.9 mg, 0.997 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 용액에, 수소화나트륨 (55 % 오일 디스퍼전, 43.8 mg, 1.00 mmol) 을 첨가하고, 70 °C 에서 1 시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 3-브로모시클로부탄-1-온 (175 mg, 1.17 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 용액을 첨가하여, 실온에서 20 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

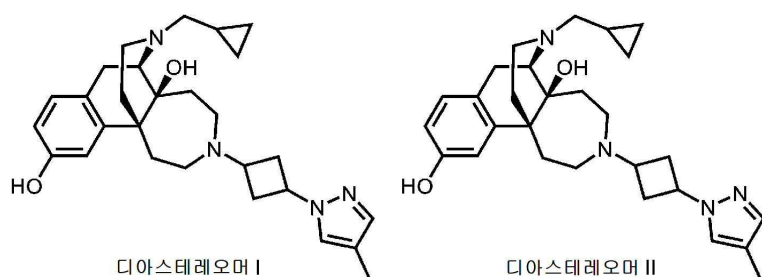
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.09 (s, 3H), 3.48–3.57 (m, 2H), 3.71–3.80 (m, 2H), 4.92–4.99 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (s, 1H).

[1739]

[1740] (실시예 227)

[1741] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로부틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (디아스테레오머 I) 및 (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로부틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (디아스테레오머 II) 의 합성

[1742] [화학식 269]



[1743]

[1744] 실시예 12 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 24 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

[1745] (디아스테레오머 I)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.12 (m, 2H), 0.47–0.52 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 0.99–1.03 (m, 1H), 1.46–1.52 (m, 1H), 1.76–1.85 (m, 2H), 1.94–2.09 (m, 5H), 2.17–2.39 (m, 4H), 2.51–2.55 (m, 1H), 2.58–2.79 (m, 6H), 2.88–3.00 (m, 3H), 3.05–3.11 (m, 1H), 4.35–4.43 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.54 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).

[1746]

[1747] (디아스테레오머 II)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.11 (m, 2H), 0.47–0.52 (m, 2H), 0.79–0.90 (m, 3H), 1.01–1.04 (m, 1H), 1.48 (dd, $J=4$, 15Hz, 1H), 1.78–1.83 (m, 2H), 1.96–2.08 (m, 5H), 2.28–2.37 (m, 3H), 2.42–2.55 (m, 2H), 2.59–2.68 (m, 2H), 2.72–2.79 (m, 2H), 2.89 (d, $J=6$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.03–3.09 (m, 1H), 3.45–3.52 (m, 1H), 4.52–4.58 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 6.55 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J=2$, 8Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).

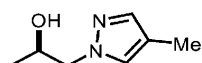
[1748]

[1749] (참고예 25)

[1750] (R)-1-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올의 합성

[1751] [화학식 270]

[1752]



[1753]

수소화나트륨 (55 % 오일 디스퍼전, 79 mg, 1.8 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 현탁액에, 빙랭하, (R)-2-메틸옥시란 (71 μL , 1.0 mmol) 을 적하하고, 실온에서 30 분간 교반하였다. 그 후, 빙랭하에서 4-메틸-1H-피라졸 (100 μL , 1.2 mmol) 을 적하하고, 실온에서 18 시간 교반하였다. 빙랭하, 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (20-40 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 (35 mg, 25 %) 를 담황색 유상물로서 얻었다.

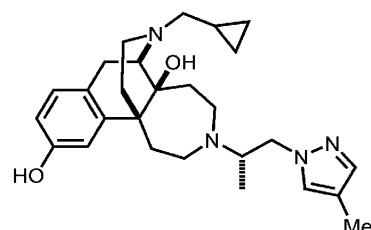
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.21 (d, $J=6$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.57 (d, $J=3$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J=8$, 14Hz, 1H), 4.05–4.23 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

[1754]

[1755] (실시예 228)

[1756] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-((S)-1-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1757] [화학식 271]



[1758]

[1759] 실시예 32 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 25 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02–0.17 (m, 2H), 0.42–0.57 (m, 2H), 0.75–0.93 (m, 4H), 0.97–1.07 (m, 1H), 1.45–1.56 (m, 1H), 1.74 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.82–2.12 (m, 6H), 2.24–2.40 (m, 3H), 2.43–2.59 (m, 2H), 2.62–3.23 (m, 7H), 3.77 (dd, $J=7, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.98 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1H), 6.57–6.66 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H).

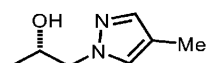
[1760]

[1761] (참고예 26)

[1762] (S)-1-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올의 합성

[1763] [화학식 272]

[1764]



[1765] 참고예 25 에 기재한 방법에 따라, (S)-2-메틸옥시란 및 4-메틸-1H-피라졸로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.20 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.58 (br s, 1H), 3.92 (dd, $J=8, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.05–4.22 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

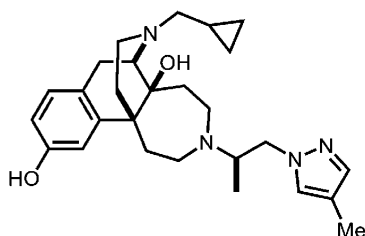
[1766]

[1767] (실시예 229)

[1768] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-((R)-1-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1769]

[화학식 273]



[1770]

[1771] 실시예 32 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 26 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

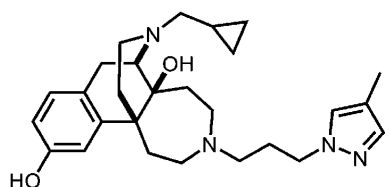
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.18 (m, 2H), 0.44–0.57 (m, 2H), 0.76–0.93 (m, 4H), 0.97–1.06 (m, 1H), 1.49–1.83 (m, 2H), 1.88–2.13 (m, 6H), 2.21–2.41 (m, 3H), 2.47–2.61 (m, 2H), 2.68–2.85 (m, 3H), 2.88–3.17 (m, 4H), 3.79 (dd, $J=7, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.02 (dd, $J=7, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.61 (br s, 1H), 6.56–6.69 (m, 2H), 6.89–7.02 (m, 2H), 7.21 (s, 1H).

[1772]

[1773] (실시예 230)

[1774] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로필)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1775] [화학식 274]



[1776]

[1777] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 220 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

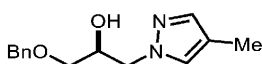
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.44–0.54 (m, 2H), 0.77–0.92 (m, 1H), 0.99–1.08 (m, 1H), 1.48 (dd, $J=4, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.70–1.92 (m, 4H), 1.99–2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.29–2.57 (m, 8H), 2.78 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.88–3.04 (m, 4H), 3.67–3.76 (m, 1H), 3.77–3.86 (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).

[1778]

[1779] (참고예 27)

[1780] (S)-1-(벤질옥시)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올의 합성

[1781] [화학식 275]



[1782]

[1783] 참고예 25 에 기재한 방법에 따라, (S)-2-((벤질옥시)메틸)옥시란 및 4-메틸-1H-피라졸로부터 표제 화합물을 얻었다.

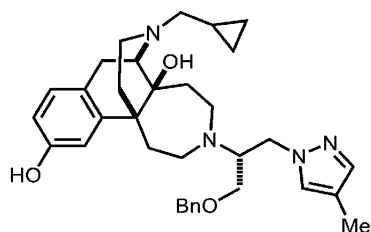
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 3.34 (dd, $J=6, 9\text{ Hz}$, 1H), 3.46 (dd, $J=5, 9\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (br s, 1H), 4.08–4.30 (m, 3H), 4.51 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.26–7.42 (m, 6H).

[1784]

[1785] (실시예 231)

[1786] (5aS,6R,11bS)-3-((R)-1-(벤질옥시)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1787] [화합식 276]



[1788]

[1789] 실시예 32 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 27 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

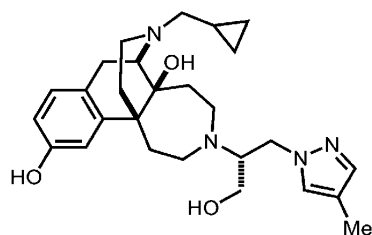
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.16 (m, 2H), 0.42–0.55 (m, 2H), 0.76–0.93 (m, 1H), 0.94–1.05 (m, 1H), 1.39–1.74 (m, 2H), 1.77–1.88 (m, 1H), 1.92–2.11 (m, 5H), 2.28–2.43 (m, 3H), 2.46–2.61 (m, 2H), 2.68–2.83 (m, 2H), 2.85–3.01 (m, 3H), 3.03–3.25 (m, 2H), 3.35 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 3.91 (dd, $J=7, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.37 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 6.53–6.71 (m, 3H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.17–7.39 (m, 6H).

[1790]

[1791] (실시예 232)

[1792] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-((R)-1-하이드록시-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1793] [화학식 277]



[1794]

[1795] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 231 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

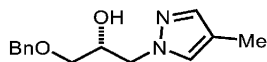
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.17 (m, 2H), 0.43–0.57 (m, 2H), 0.74–0.92 (m, 1H), 0.96–1.12 (m, 1H), 1.50–1.84 (m, 3H), 1.90–2.12 (m, 5H), 2.24–2.68 (m, 6H), 2.76–3.23 (m, 8H), 3.81 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).

[1796]

[1797] (참고예 28)

[1798] (R)-1-(벤질옥시)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올의 합성

[1799] [화학식 278]



[1800]

[1801] 참고예 25 에 기재한 방법에 따라, (R)-2-((벤질옥시)메틸)옥시란 및 4-메틸-1H-피라졸로부터 표제 화합물을 얻었다.

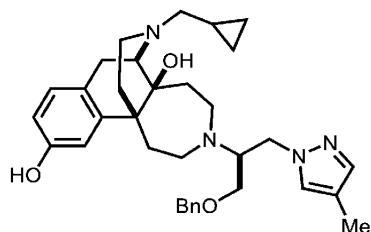
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 3.34 (dd, $J=6, 9\text{ Hz}$, 1H), 3.46 (dd, $J=5, 9\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (br s, 1H), 4.08–4.28 (m, 3H), 4.51 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.26–7.41 (m, 6H).

[1802]

[1803] (실시예 233)

[1804] (5aS,6R,11bS)-3-((S)-1-(벤질옥시)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1805] [화학식 279]



[1806]

[1807] 실시예 32 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 28 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

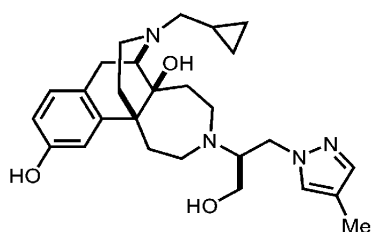
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02–0.17 (m, 2H), 0.43–0.55 (m, 2H), 0.76–0.92 (m, 1H), 0.94–1.05 (m, 1H), 1.40–1.79 (m, 2H), 1.81–2.11 (m, 6H), 2.27–2.41 (m, 3H), 2.46–2.67 (m, 2H), 2.69–3.20 (m, 7H), 3.24–3.40 (m, 2H), 4.01 (dd, $J=8, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.10 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.33–4.45 (m, 2H), 6.54–6.63 (m, 2H), 6.89–6.98 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.20–7.38 (m, 5H).

[1808]

[1809] (실시예 234)

[1810] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-((S)-1-하이드록시-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1811] [화학식 280]



[1812]

[1813] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 233 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02–0.17 (m, 2H), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.74–0.91 (m, 1H), 0.96–1.11 (m, 1H), 1.43–1.60 (m, 1H), 1.73–2.10 (m, 7H), 2.23–2.38 (m, 3H), 2.41–2.65 (m, 3H), 2.71–3.07 (m, 5H), 3.15–3.42 (m, 3H), 3.82 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.10 (dd, $J=8, 14\text{ Hz}$, 1H), 6.55–6.68 (m, 2H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).

[1814]

(참고예 29)

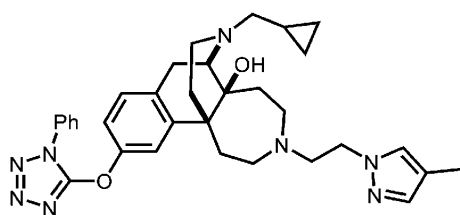
[1815]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-10-((1-페닐-1H-테트라졸-5-일)옥시)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[1816]

[1817]

[화학식 281]



[1818]

실시예 50 에서 얻어진 화합물 (25.2 mg, 0.058 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 에 용해하고, 탄산칼륨 (23.9 mg, 0.17 mmol) 및 5-클로로-1-페닐-1H-테트라졸 (31.3 mg, 0.17 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 19 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 3 회 세정 후, 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올 = 95 : 5) 로 정제하여, 표제 화합물 (15.3 mg, 46 %) 를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.46–0.58 (m, 2H), 0.78–0.91 (m, 1H), 0.99–1.06 (m, 1H), 1.42–1.51 (m, 1H), 1.68 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.81 (ddd, $J=3, 3, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.92–2.01 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.04–2.14 (m, 1H), 2.30–2.42 (m, 3H), 2.50 (ddd, $J=5, 14, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.57 (dd, $J=4, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.61–2.68 (m, 1H), 2.81–2.86 (m, 2H), 2.87–3.21 (m, 4H), 3.94–4.08 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.11–7.26 (m, 4H), 7.49–7.62 (m, 3H), 7.78–7.84 (m, 2H).

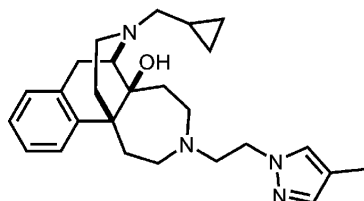
[1820]

(실시예 235)

[1821]

[1822] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[1823] [화학식 282]



[1824]

[1825] 참고예 29 에서 얻어진 화합물 (14.9 mg, 0.026 mmol) 을 메탄올 (1 mL) 에 용해하고, 10 % 팔라듐-활성 탄소 (55 % wet) (20 mg) 을 첨가하고, 수소 분위기하 실온에서 15 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 멤브레인 필터로 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 15 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.3 mg, 40 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

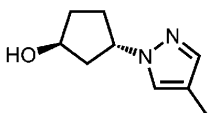
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.15 (m, 2H), 0.46-0.53 (m, 2H), 0.77-0.90 (m, 1H), 0.98-1.04 (m, 1H), 1.45 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.74 (ddd, $J=3, 3, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.91 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.94-2.00 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.08 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.30-2.49 (m, 4H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.63 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.74-3.01 (m, 5H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.17 (ddd, $J=2, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.85-4.01 (m, 2H), 4.63 (br s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 4H), 7.20 (s, 1H).

[1826]

[1827] (참고예 30)

[1828] (1S,3S)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄-1-올의 합성

[1829] [화학식 283]



[1830]

[1831] 4-메틸피라졸 (136 mg, 1.66 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 용액에, 수소화나트륨 (55 % 오일 디스퍼전, 76.4 mg, 1.75 mmol) 을 첨가하고, 60 °C 에서 10 분간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 아세트산 (1S,3R)-3-((메틸술포닐)옥시)시클로펜탄 (Journal of Medicinal Chemistry 1996, 39, 2615 에 기재된 방법에 의해 합성, 196 mg, 0.882 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 용액을 첨가하고, 60 °C 에서 19 시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하고, 표제 화합물의 조생성물 (173 mg) 을 황색 유상물로서 얻었다.

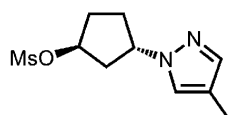
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.83-0.90 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.14-2.41 (m, 3H), 4.57-4.61 (m, 1H), 4.81-4.88 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.31 (s, 1H).

[1832]

[1833] (참고예 31)

[1834] 메탄술폰산(1S,3S)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸의 합성

[1835] [화합식 284]



[1836]

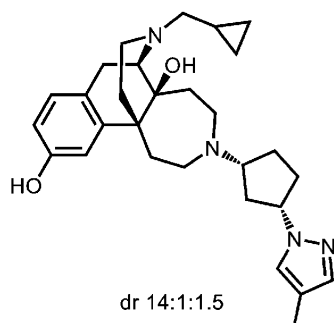
[1837] 참고예 30 에서 얻어진 화합물 (84.2 mg, 0.395 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (2 mL) 용액에 병행하, N,N-디이소프로필에틸아민 (136 μL , 0.789 mmol) 및 메탄술폰산 무수물 (105 mg, 0.603 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 재차, N,N-디이소프로필에틸아민 (34.0 μL , 0.197 mmol) 및 메탄술폰산 무수물 (35.0 mg, 0.201 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (58-100 % 아세트산에틸/헵타) 로 정제하여, 표제 화합물 (47.6 mg, 49 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

[1838]

[1839] (실시예 236)

[1840] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-((1R,3S)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 디아스테레오머 혼합물의 합성

[1841] [화합식 285]



[1842]

[1843] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 31 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 14 : 1 : 1.5 의 디아스테레오머 혼합물로서 얻었다.

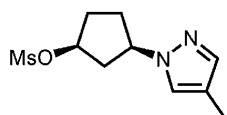
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.12 (m, 2H), 0.46–0.54 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 0.97–1.00 (m, 1H), 1.49–1.53 (m, 1H), 1.76–2.00 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.06–2.30 (m, 2H), 2.34 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.40–2.51 (m, 2H), 2.70–2.81 (m, 3H), 2.84–2.96 (m, 4H), 3.11–3.21 (m, 2H), 4.51–4.59 (m, 1H), 4.82 (br s, 1H), 6.50 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).

[1844]

[1845] (참고예 32)

[1846] 메탄술폰산(1SR,3RS)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸의 합성

[1847] [화학식 286]



[1848]

[1849] 3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄-1-온 (Bulletin of the Korean Chemical Society 2012, 33, 3535 에 기재된 방법에 의해 합성, 136 mg, 1.66 mmol) 의 에탄올 (2.8 mL) 용액에, 빙랭하, 수소화붕소나트륨 (64.4 mg, 1.70 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 2.5 시간 교반하였다. 재차, 수소화붕소나트륨 (63.4 mg, 1.67 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 19 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 무색 유상물 (120 mg) 의 테트라하이드로푸란 (3.5 mL) 용액에 빙랭하, N,N-디이소프로필에틸아민 (373 μL , 2.16 mmol) 및 메탄술폰산 무수물 (189 mg, 1.08 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (67–100 % 아세트산에틸/헵타) 로 정제하여, 표제 화합물 (83.2 mg, 40 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

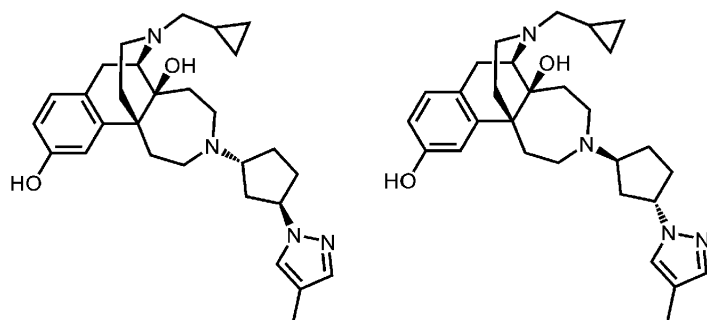
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.02–2.12 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.21–2.29 (m, 3H), 2.36–2.43 (m, 1H), 2.69 (ddd, $J=7, 9, 15\text{ Hz}$, 1H), 3.02 (s, 3H), 4.62–4.70 (m, 1H), 5.18–5.23 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (s, 1H).

[1850]

[1851] (실시예 237)

[1852] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-((1R,3R)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 및 (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-((1S,3S)-3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[1853] [화학식 287]



[1854]

[1855] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E 및 참고예 32 에서 얻어진 화합물로부터, 표제 화합물을 1 : 1 의 디아스테레오머 혼합물로서 얻었다.

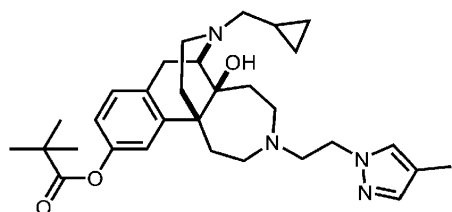
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.13 (m, 2H), 0.47–0.52 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 0.98–1.05 (m, 1H), 1.46–1.52 (m, 1H), 1.56–1.66 (m, 1H), 1.76–1.82 (m, 2H), 1.87–2.37 (m, 12H), 2.49–2.57 (m, 1H), 2.70–2.96 (m, 6H), 3.09–3.18 (m, 1H), 3.30–3.37 (m, 0.5H), 3.39–3.47 (m, 0.5H), 4.53–4.60 (m, 0.5H), 4.61–4.68 (m, 0.5H), 4.79 (br s, 1H), 6.48 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.53 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.55 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.58 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.87–6.89 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (s, 0.5H), 7.31 (s, 0.5H).

[1856]

[1857] (실시예 238)

[1858] 피발산(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-일의 합성

[1859] [화학식 288]



[1860]

[1861] 실시예 50 에서 얻어진 화합물 (11 mg, 0.025 mmol) 을 디클로로메탄 (1 mL) 에 용해하고, 트리에틸아민 (10.5 μL , 0.076 mmol) 및 염화피발로일 (9.3 μL , 0.076 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 2.5 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올 = 95 : 5) 로 정제하여, 표제 화합물 (13.9 mg, 정량적) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.13 (m, 2H), 0.45–0.52 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 0.99–1.06 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.38–1.46 (m, 1H), 1.66 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.82 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.92–2.01 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.02–2.12 (m, 1H), 2.32–2.39 (m, 3H), 2.45 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.51–2.57 (m, 1H), 2.65 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.78–2.86 (m, 3H), 2.90–3.04 (m, 3H), 3.12–3.20 (m, 1H), 3.88–4.00 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.82 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.83–6.85 (m, 1H), 7.12 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H).

[1862]

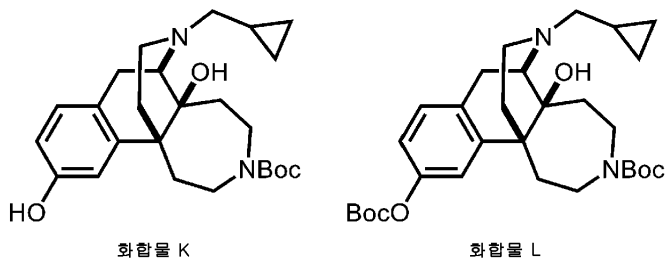
(실시예 239)

[1863]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸 (화합물 K) 및 (5aS,6R,11bR)-10-((tert-부톡시카르보닐)옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸 (화합물 L) 의 합성

[1865]

[화학식 289]



[1866]

실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (299 mg, 0.911 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (3.0 mL) 용액에, 빙랭하 이탄산 디-tert-부틸 (1.0 mL, 4.35 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 2 시간 교반하였다. 빙랭하, 반응 혼합물에 물 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 50-100 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 K (176 mg, 36 %) 및 표제 화합물 L (190 mg, 49 %) 를 각각 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

[1867]

[1868] (화합물 K)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.14 (m, 2H), 0.47–0.55 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 0.99–1.09 (m, 1H), 1.29 (s, 4.5H), 1.31 (s, 4.5H), 1.44–1.67 (m, 1H), 1.76–1.90 (m, 1.5H), 1.91–2.11 (m, 2.5H), 2.29 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 2.32–2.43 (m, 2H), 2.47–2.57 (m, 1.5H), 2.74–2.85 (m, 1H), 2.88–2.97 (m, 1.5H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 3.31–3.41 (m, 1.5H), 3.46–3.63 (m, 2H), 3.75 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 4.51 (br s, 0.5H), 4.95 (br s, 0.5H), 5.75 (br s, 0.5H), 6.59 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.61–6.67 (m, 1.5H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 6.94 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.5H).

[1869]

[1870] (화합물 L)

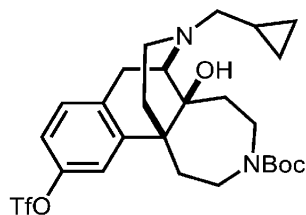
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.14 (m, 2H), 0.42–0.55 (m, 2H), 0.77–0.90 (m, 1H), 1.00–1.11 (m, 1H), 1.30 (s, 4.5H), 1.39 (s, 4.5H), 1.50–1.62 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.69–2.12 (m, 4H), 2.17–2.40 (m, 2.5H), 2.44–2.58 (m, 1.5H), 2.78–2.94 (m, 1.5H), 2.93 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.97 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.5H), 3.00–3.11 (m, 0.5H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 3.26 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.36–3.48 (m, 1H), 3.54–3.65 (m, 1H), 3.70 (ddd, $J=3, 14, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.83–3.89 (m, 0.5H), 4.50 (br s, 1H), 6.90–6.94 (m, 1H), 6.97 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.09 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H).

[1871]

[1872] (실시예 240)

[1873] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-(((트리플루오로메틸)술폰닐)옥시)-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[1874] [화학식 290]



[1875]

[1876] 실시예 239 에서 얻어진 화합물 K (320 mg, 0.746 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (5.0 mL) 에 용해하고, 빙랭하, 탄산칼륨 (520 mg, 3.76 mmol) 및 N-페닐비스(트리플루오로메탄술폰이미드) (804 mg, 2.25 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 17 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 빙랭하, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 물을 첨가하여 반응을 정지하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 20-50 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 (359 mg, 86 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

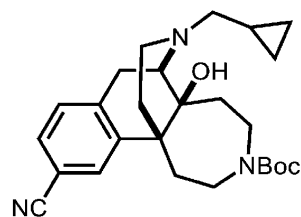
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.14 (m, 2H), 0.49-0.56 (m, 2H), 0.77-0.89 (m, 1H), 0.97-1.07 (m, 1H), 1.30 (s, 5.4H), 1.35 (s, 3.6H), 1.50-1.81 (m, 2.2H), 1.82-1.97 (m, 1.4H), 1.99-2.18 (m, 1.4H), 2.30 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.6H), 2.32-2.41 (m, 1.8H), 2.54-2.65 (m, 1.6H), 2.83-2.98 (m, 2H), 3.02 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.6H), 3.07 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.4H), 3.16 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.4H), 3.31 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.4H), 3.36-3.44 (m, 1.2H), 3.55-3.68 (m, 1.6H), 3.77 (ddd, $J=4, 5, 15\text{ Hz}$, 0.4H), 4.47 (br s, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 7.17 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4H).

[1877]

[1878] (실시예 241)

[1879] (5aS,6R,11bR)-10-시아노-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[1880] [화학식 291]



[1881]

[1882] 실시예 240 에서 얻어진 화합물 (299 mg, 0.533 mmol), 시안화아연 (190 mg, 1.62 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (48.8 mg, 53.3 μmol) 및 ($\pm$)-BINAP (66.9 mg, 0.107 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (3.0 mL) 에 용해하고, 150 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭하고, 셀라이트 여과하였다. 여과액을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻

어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (50-100 % 아세트산에틸/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (184 mg, 79 %) 를 담황색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.16 (m, 2H), 0.47-0.58 (m, 2H), 0.77-0.89 (m, 1H), 0.96-1.06 (m, 1H), 1.26 (s, 6.3H), 1.32 (s, 2.7H), 1.44-1.75 (m, 2.3H), 1.78-1.92 (m, 1.7H), 2.01-2.15 (m, 0.3H), 2.14 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 0.7H), 2.29 (dd, $J=7, 12\text{ Hz}$, 0.7H), 2.32-2.47 (m, 1.6H), 2.59 (dd, $J=4, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.67 (ddd, $J=6, 13, 16\text{ Hz}$, 0.7H), 2.88-3.00 (m, 1H), 2.97 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.3H), 2.99 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.7H), 3.04 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.7H), 3.09 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.3H), 3.22-3.38 (m, 2H), 3.53-3.72 (m, 1.3H), 3.80 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 0.7H), 4.47 (br s, 1H), 7.16-7.21 (m, 0.3H), 7.18 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.39 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H).

[1883]

(실시예 242)

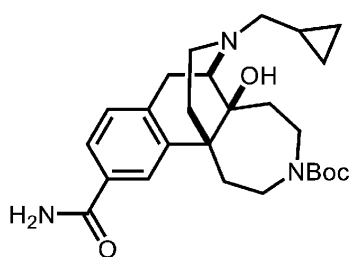
[1884]

(5aS,6R,11bR)-10-카르바모일-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[1885]

[화학식 292]

[1886]



[1887]

실시예 241 에서 얻어진 화합물 (222 mg, 0.507 mmol), 아세트산팔라듐 (24.0 mg, 0.107 mmol) 및 트리페닐포스핀 (53.5 mg, 0.204 mmol) 을 톨루엔 (3.0 mL) 에 용해하고, 아세트알독심 (93.0 μL , 1.52 mmol) 을 첨가하여, 80 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고, 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (6-50 % 10 % 암모니아수-메탄올/50 % 아세트산에틸-헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (210 mg, 91 %) 를 황색 아모르퍼스로서 얻었다.

[1888]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2H), 0.46–0.58 (m, 2H), 0.77–0.89 (m, 1H), 0.98–1.13 (m, 1H), 1.06 (s, 7.2H), 1.22 (s, 1.8H), 1.48 (dd, $J=4$, 14Hz, 0.8H), 1.60 (dd, $J=4$, 14Hz, 0.2H), 1.69–2.21 (m, 4.2H), 2.26–2.41 (m, 0.2H), 2.29 (dd, $J=6$, 12Hz, 0.2H), 2.35 (dd, $J=7$, 12Hz, 0.8H), 2.35 (dd, $J=6$, 12Hz, 0.8H), 2.48–2.65 (m, 1.2H), 2.72 (ddd, $J=9$, 11, 16Hz, 0.8H), 2.86 (dd, $J=6$, 19Hz, 0.8H), 2.93–3.23 (m, 2H), 3.01 (d, $J=6$ Hz, 0.8H), 3.12 (d, $J=19$ Hz, 0.8H), 3.30–3.38 (m, 0.4H), 3.47–3.63 (m, 1H), 3.77 (ddd, $J=4$, 13, 13Hz, 0.2H), 4.28–4.39 (m, 0.8H), 4.49 (br s, 0.2H), 4.58 (br s, 0.8H), 5.58 (br s, 1H), 5.82 (br s, 0.2H), 6.20 (br s, 0.8H), 7.13 (d, $J=8$ Hz, 0.8H), 7.14 (d, $J=8$ Hz, 0.2H), 7.39–7.49 (m, 1.8H), 7.73–7.75 (m, 0.2H).

[1889]

[1890]

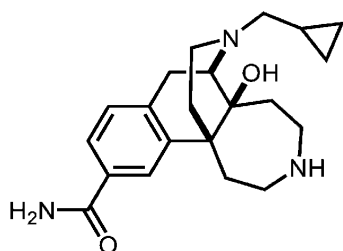
(실시예 243)

[1891]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르복사미드의 합성

[1892]

[화학식 293]



[1893]

[1894]

실시예 242 에서 얻어진 화합물 (210 mg, 0.461 mmol) 을 디클로로메탄 (3.0 mL) 에 용해하고, 냉각하, 트리플루오로아세트산 (0.6 mL) 를 첨가하고, 0 °C 에서 30 분간, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 냉각하, 물을 첨가하여 반응을 정지하고, 유기층을 분리하였다. 수층에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 염기성으로 한 후, 디클로로메탄, 클로로포름, 클로로포름/메탄올 (10/1), 및 클로로포름/메탄올 (5/1) 로 추출하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하여, 표제 화합물 (119 mg, 73 %) 를 담황색 아모르퍼스로서 얻었다.

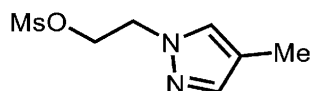
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.18 (m, 2H), 0.46–0.59 (m, 2H), 0.79–0.90 (m, 1H), 1.07–1.14 (m, 1H), 1.60 (ddd, $J=5, 5, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.69 (ddd, $J=4, 11, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.92 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.08 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.17 (ddd, $J=3, 3, 16\text{ Hz}$, 1H), 2.30–2.41 (m, 3H), 2.54–2.60 (m, 1H), 2.80 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.80–2.91 (m, 1H), 2.92 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.05 (ddd, $J=4, 4, 15\text{ Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 3.15 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.52 (br s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 7.19 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[1895]

[1896] (참고예 33)

[1897] 메탄술폰산2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸의 합성

[1898] [화학식 294]



[1899]

[1900] 참고예 31 에 기재한 방법에 따라, 2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-올로부터 표제 화합물을 얻었다.

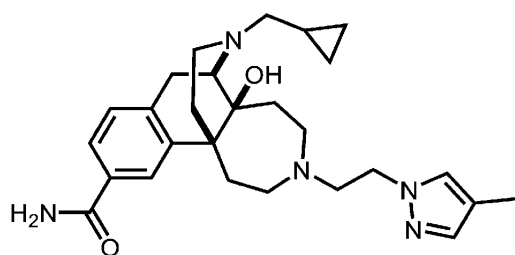
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.07 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.37 (t, $J=5\text{ Hz}$, 2H), 4.58 (t, $J=5\text{ Hz}$, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.36 (s, 1H).

[1901]

[1902] (실시예 244)

[1903] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르복사미드의 합성

[1904] [화학식 295]



[1905]

[1906] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 243 및 참고예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

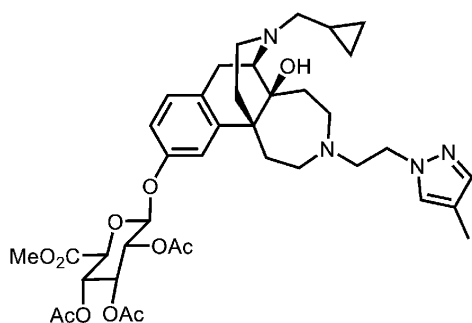
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2H), 0.46–0.56 (m, 2H), 0.78–0.89 (m, 1H), 1.00–1.08 (m, 1H), 1.47 (ddd, $J=2, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.68 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.89 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.93–2.01 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.10 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.34 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.40 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.49 (ddd, $J=5, 12, 16\text{ Hz}$, 1H), 2.53–2.59 (m, 1H), 2.65 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.78 (ddd, $J=6, 6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.80 (ddd, $J=6, 6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.89 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.92–3.01 (m, 1H), 2.97 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.07 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 3.14 (ddd, $J=2, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.90 (ddd, $J=6, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (ddd, $J=6, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.60 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[1907]

[1908] (실시예 245)

[1909] 트리아세트산(2S,3R,5S,6S)-2-(((5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-일)옥시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일의 합성

[1910] [화합식 296]



[1911]

[1912] 실시예 50 에서 얻어진 화합물 (31.2 mg, 0.0717 mmol) 및 2,3,4-트리-O-아세틸- α -D-글루쿠론산메틸에스테르트리클로로아세트이미데이트 (68.6 mg, 0.143 mmol) 의 디클로로메탄 (1.5 mL) 용액에, 몰레큘러시브 4Å (157 mg) 을 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 삼불화붕소디에틸에테르 착물 (36.0 μL , 0.287 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄

을 = 95 : 5, 2 회) 로 정제하여, 표제 화합물 (22.8 mg, 42 %) 를 담황색 유상물로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.11 (m, 2H), 0.48-0.52 (m, 2H), 0.78-0.86 (m, 1H), 0.97-1.00 (m, 1H), 1.42-1.46 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.80 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.90-2.11 (m, 15H), 2.33 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.54 (dd, $J=4, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.60 (ddd, $J=4, 4, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.76-2.83 (m, 3H), 2.91-3.00 (m, 3H), 3.10-3.16 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.85-4.01 (m, 2H), 4.11-4.13 (m, 1H), 5.07 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 5.22-5.36 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H).

[1913]

(실시예 246)

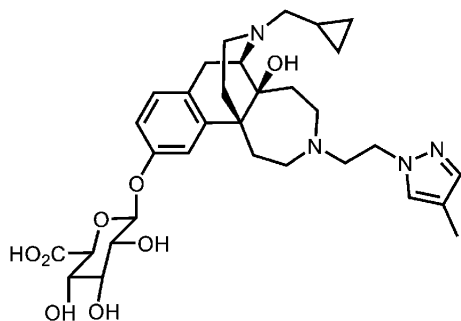
[1914]

(2S,3S,5R,6S)-6-(((5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-일)옥시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란 2-아세트산의 합성

[1915]

[1916]

[화학식 297]



[1917]

실시예 245 에서 얻어진 화합물 (8.3 mg, 0.011 mmol) 의 테트라하이드로푸란/물 ($v/v = 2/1$, 1 mL) 혼합 용액에, 수산화리튬 (9.3 mg, 0.22 mmol) 을 첨가하고, 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 역상 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0-100 % 메탄올/물) 로 정제하여, 표제 화합물 (8.1 mg, 100 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

[1918]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ (ppm) : 0.35–0.45 (m, 2H), 0.64–0.80 (m, 2H), 1.00–1.09 (m, 1H), 1.36–1.39 (m, 1H), 1.62–1.66 (m, 1H), 1.81–1.90 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23–2.35 (m, 3H), 2.59 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.68–3.30 (m, 9H), 3.57–3.63 (m, 3H), 3.81–3.86 (m, 2H), 4.18–4.21 (m, 2H), 5.10 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.32 (s, 1H).

[1919]

[1920]

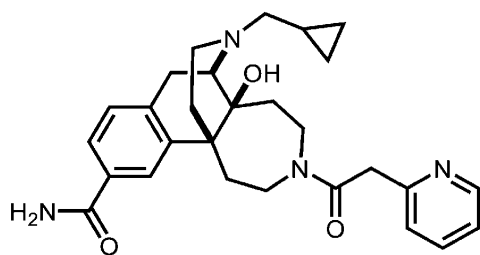
(실시예 247)

[1921]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(피리딘-2-일)아세틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르복사미드의 합성

[1922]

[화학식 298]



[1923]

[1924]

실시예 5에 기재한 방법에 따라, 실시예 243에서 얻어진 화합물 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2H), 0.45–0.59 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 1.01–1.11 (m, 1H), 1.52–2.15 (m, 5.4H), 2.30 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.4H), 2.33 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1.2H), 2.37 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.4H), 2.50–2.73 (m, 2.6H), 2.86–2.99 (m, 0.4H), 2.95 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.6H), 2.97 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4H), 3.04 (d, $J=20\text{ Hz}$, 1H), 3.27–3.39 (m, 1.4H), 3.46–3.84 (m, 3.8H), 3.88–3.97 (m, 0.4H), 4.36 (br s, 0.6H), 4.51 (br s, 0.4H), 5.75 (br s, 1H), 6.88 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 7.00 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4H), 7.08–7.18 (m, 2H), 7.09 (br s, 1H), 7.39–7.44 (m, 0.6H), 7.45–7.53 (m, 1.6H), 7.54–7.61 (m, 0.4H), 7.65–7.68 (m, 0.4H), 8.39–8.46 (m, 1H).

[1925]

[1926]

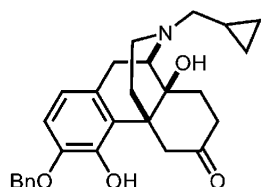
(참고예 34)

[1927]

(4bR,8aS,9R)-3-(벤질옥시)-11-(시클로프로필메틸)-4,8a-디하이드록시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온의 합성

[1928]

[화학식 299]



[1929]

[1930]

(4R,4aS,7aR,12bS)-9-(벤질옥시)-3-(시클로프로필메틸)-4a-하이드록시-2,3,4,4a,5,6-헥사하이드로-1H-4,12-메타노벤조푸로[3,2-e]이소퀴놀린-7(7aH)-온 (Tetrahedron Letters, 2007, 48, 7413 에 기재된 방법에 의해 합성) (1.66 g, 3.85 mmol) 을 에탄올 (165 mL) 에 용해하고, 염화암모늄 (2.06 g, 38.5 mmol) 을 첨가하고, 다음으로 아연 분말 (2.52 g, 38.5 mmol) 을 5 회로 나누어 첨가하여, 1 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 잔류물에 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 1 회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수 및 물로 세정 후, 황산나트륨으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고, 다음 반응에 사용하였다.

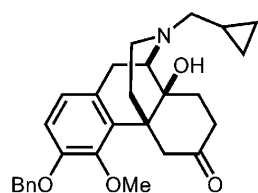
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09–0.15 (m, 2H), 0.49–0.58 (m, 2H), 0.80–0.92 (m, 1H), 1.49–1.63 (m, 1H), 1.78–1.86 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J=6, 14, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.03–2.09 (m, 2H), 2.11–2.19 (m, 1H), 2.30–2.41 (m, 2H), 2.57–2.62 (m, 1H), 2.73–2.89 (m, 2H), 2.92–3.03 (m, 2H), 3.11 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (dd, $J=2, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.72 (br s, 1H), 5.01 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 6.19 (br s, 1H), 6.55 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.32–7.42 (m, 5H).

[1931]

[1932] (참고예 35)

[1933] (4bR,8aS,9R)-3-(벤질옥시)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-4-메톡시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온의 합성

[1934] [화합식 300]



[1935]

[1936] 참고예 34 에서 얻어진 화합물 (98.2 mg, 0.23 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 에 용해하고, 탄산칼륨 (62.6 mg, 0.45 mmol) 및 요오드화메틸 (17 μL , 0.27 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 40 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 1 회 추출하였다. 유기층을 물로 3 회 세정 후, 황산나트륨으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0–5 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (68.6 mg, 68 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

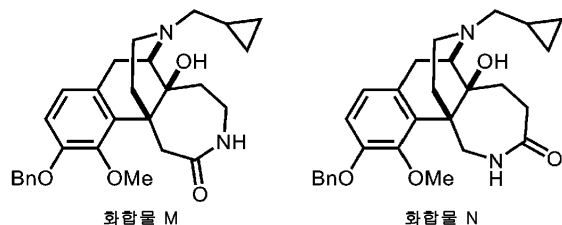
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.17 (m, 2H), 0.49–0.59 (m, 2H), 0.80–0.91 (m, 1H), 1.50–1.60 (m, 1H), 1.81 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.92–2.20 (m, 4H), 2.30–2.41 (m, 2H), 2.57–2.64 (m, 1H), 2.74–2.89 (m, 2H), 2.97 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 3.02 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.02 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.09 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.71 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.28–7.47 (m, 5H).

[1937]

[1938] (실시예 248)

[1939] (5aS,6R,11bR)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-11-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온 (M) 및 (5aS,6R,11bS)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-11-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀-3(4H)-온 (N) 의 합성

[1940] [화학식 301]



[1941]

[1942] 참고예 3 및 실시예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 35 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물 (M) 및 (N) 을 각각 얻었다.

[1943] (화합물 M)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.13 (m, 2H), 0.45-0.56 (m, 2H), 0.75-0.88 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.78-2.92 (m, 4H), 3.20 (dd, $J=2, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.34 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (ddd, $J=3, 3, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.50 (br s, 1H), 4.97 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 5.49-5.56 (m, 1H), 6.67 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H).

[1944]

[1945] (화합물 N)

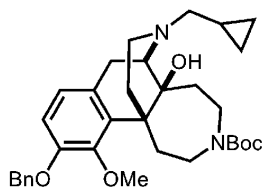
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.16 (m, 2H), 0.46–0.58 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.10–1.26 (m, 1H), 1.49–1.57 (m, 1H), 1.81 (dd, $J=14$, 14Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J=5$, 13, 13Hz, 1H), 2.07–2.17 (m, 2H), 2.29–2.40 (m, 2H), 2.65 (dd, $J=4$, 11Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.87 (d, $J=6$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=14$, 14Hz, 1H), 3.46 (dd, $J=7$, 15Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.12 (dd, $J=7$, 15Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H), 5.00 (d, $J=11$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=11$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J=6$, 6Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.30–7.47 (m, 5H).

[1946]

[1947] (실시예 249)

[1948] (5aS,6R,11aR)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-11-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[1949] [화학식 302]



[1950]

[1951] 실시예 2 및 실시예 239 에 기재한 방법에 따라, 실시예 248 에서 얻어진 화합물 M 으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.12 (m, 2H), 0.48–0.53 (m, 2H), 0.78–0.86 (m, 1H), 1.24 (s, 6.3H), 1.31 (s, 2.7H), 1.32–1.66 (m, 4H), 1.73–1.90 (m, 1H), 1.94–2.13 (m, 2H), 2.22–2.43 (m, 3.3H), 2.46–2.62 (m, 2H), 2.81–2.95 (m, 2.7H), 3.22–3.35 (m, 1.3H), 3.42–3.53 (m, 0.7H), 3.55–3.62 (m, 0.3H), 3.66–3.76 (m, 1H), 3.81 (s, 2.1H), 3.84 (s, 0.9H), 4.45 (br s, 0.7H), 5.00 (d, $J=11\text{Hz}$, 0.7H), 5.07 (d, $J=11\text{Hz}$, 0.7H), 5.09 (d, $J=12\text{Hz}$, 0.3H), 5.13 (d, $J=12\text{Hz}$, 0.3H), 6.69 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.3H), 6.72 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.7H), 6.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.3H), 6.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.7H), 7.30–7.49 (m, 5H).

[1952]

[1953]

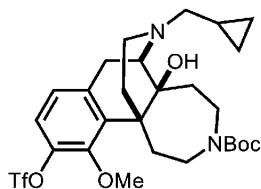
(실시예 250)

[1954]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-11-메톡시-10-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[1955]

[화학식 303]



[1956]

[1957]

실시예 249 에서 얻어진 화합물 (64 mg, 0.12 mmol) 을 메탄올 (4 mL) 에 용해하고, 10 % 팔라듐-활성 탄소 (55 % wet) (93 mg) 을 첨가하고, 수소 분위기하 실온에서 100 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과 후, 여과액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물로부터, 실시예 240 에 기재한 방법에 따라 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.14 (m, 2H), 0.49–0.56 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 1.30–1.38 (m, 0.7H), 1.34 (s, 6.3H), 1.37 (s, 2.7H), 1.45–1.84 (m, 2.3H), 1.93 (ddd, $J=3, 12, 12\text{Hz}$, 1H), 2.00–2.06 (m, 0.3H), 2.15 (ddd, $J=5, 13, 13\text{Hz}$, 0.7H), 2.25–2.39 (m, 3H), 2.48–2.68 (m, 2H), 2.88–3.06 (m, 3.3H), 3.25–3.34 (m, 0.7H), 3.39–3.49 (m, 1.7H), 3.56–3.65 (m, 0.3H), 3.81–3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 2.1H), 3.87 (s, 0.9H), 6.89 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.04–7.09 (m, 1H).

[1958]

[1959]

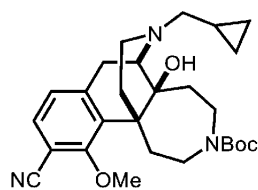
(실시예 251)

[1960]

(5aS,6R,11bR)-10-시아노-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-11-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[1961]

[화학식 304]



[1962]

[1963]

실시예 241 에 기재한 방법에 따라, 실시예 250 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.15 (m, 2H), 0.49–0.55 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.26 (s, 6.3H), 1.28 (s, 2.7H), 1.32–1.79 (m, 3.7H), 1.86 (ddd, $J=3, 12, 12\text{Hz}$, 1H), 1.99–2.17 (m, 1.4H), 2.23–2.39 (m, 2.3H), 2.43–2.53 (m, 0.3H), 2.59–2.70 (m, 1.7H), 2.87–3.04 (m, 3H), 3.11–3.23 (m, 1.3H), 3.37–3.56 (m, 1H), 3.69–3.80 (m, 1.3H), 4.08 (s, 2.1H), 4.14 (s, 0.9H), 6.81–6.86 (m, 1H), 7.29–7.34 (m, 1H)

[1964]

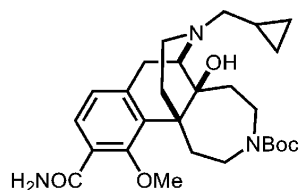
[1965]

(실시예 252)

[1966]

(5aS,6R,11bR)-10-카르바모일-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-11-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-tert-부틸의 합성

[1967] [화학식 305]



[1968]

[1969] 실시예 242 에 기재한 방법에 따라, 실시예 251 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

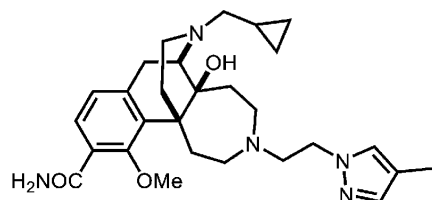
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.14 (m, 2H), 0.48–0.55 (m, 2H), 0.78–0.89 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.30–1.37 (m, 1H), 1.43 (dd, $J=4, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.55–1.83 (m, 1H), 1.94–2.14 (m, 3H), 2.26–2.40 (m, 2H), 2.53–2.79 (m, 2H), 2.86–3.02 (m, 4H), 3.07–3.16 (m, 1H), 3.47–3.55 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.43 (ddd, $J=7, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 5.62–5.82 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[1970]

[1971] (실시예 253)

[1972] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-11-메톡시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르복사미드의 합성

[1973] [화학식 306]



[1974]

[1975] 실시예 243 및 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 252 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

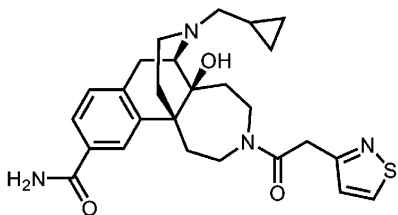
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.45–0.56 (m, 2H), 0.77–0.92 (m, 1H), 1.30–1.37 (m, 1H), 1.44 (dd, $J=5$, 14Hz, 1H), 1.60–1.73 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.98–2.04 (m, 1H), 2.06–2.18 (m, 2H), 2.27–2.42 (m, 3H), 2.53 (ddd, $J=5$, 13, 13Hz, 1H), 2.60–2.68 (m, 2H), 2.69–2.79 (m, 2H), 2.89–3.03 (m, 4H), 3.09–3.18 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84–3.97 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[1976]

[1977] (실시예 254)

[1978] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(이소티아졸-3-일)아세틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르복사미드의 합성

[1979] [화학식 307]



[1980]

[1981] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 243 에서 얻어진 화합물 및 참고예 21 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.11–0.17 (m, 2H), 0.49–0.57 (m, 2H), 0.83–0.92 (m, 1H), 1.07–1.10 (m, 1H), 1.60–1.65 (m, 1H), 1.78–1.97 (m, 2H), 2.04–2.63 (m, 5H), 2.84 (dd, $J=6$, 19 Hz, 0.5H), 2.95 (dd, $J=6$, 19 Hz, 0.5H), 2.99–3.18 (m, 2H), 3.43–3.55 (m, 2H), 3.59–3.71 (m, 2H), 3.78–3.86 (m, 2H), 3.94 (d, $J=16$ Hz, 0.5H), 6.98 (d, $J=4$ Hz, 0.5H), 7.00 (d, $J=4$ Hz, 0.5H), 7.23 (d, $J=8$ Hz, 0.5H), 7.27 (d, $J=8$ Hz, 0.5H), 7.64 (dd, $J=2$, 8 Hz, 0.5H), 7.69 (dd, $J=2$, 8 Hz, 0.5H), 7.73 (d, $J=2$ Hz, 0.5H), 7.78 (d, $J=2$ Hz, 0.5H), 8.77 (d, $J=4$ Hz, 0.5H), 8.78 (d, $J=4$ Hz, 0.5H).

[1982]

[1983]

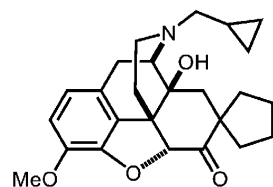
(참고예 36)

[1984]

(4'R,4a'S,7a'R,12b'S)-3'-(시클로프로필메틸)-4a'-하이드록시-9'-메톡시-1',2',3',4',4a',5'-헥사하이드로스피로[시클로펜탄-1,6'-[4,12]메타노벤조푸로[3,2-e]이소퀴놀린]-7'(7a'H)-온의 합성

[1985]

[화학식 308]



[1986]

[1987]

(4R,4aS,7aR,12bS)-3-(시클로프로필메틸)-4a-하이드록시-9-메톡시-2,3,4,4a,5,6-헥사하이드로-1H-4,12-메타노벤조푸로[3,2-e]이소퀴놀린-7(7aH)-온 (Organic Letters 2009, 11, 539 에 기재된 방법에 의해 합성) (1.50 g, 4.22 mmol), 1,4-디브로모부탄 (1.50 mL, 12.7 mmol) 을 톨루엔 (42 mL) 에 용해하고, tert-부톡시나트륨 (2.37 g, 21.1 mmol) 을 첨가하여, 질소 분위기하, 24 시간 가열 환류하였다. 반응액을 실온까지 방랭하고, 셀라이트 여과하고, 얻어진 여과액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0–100 % 아세트산에틸/클로로포름 및 0–10 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (650 mg, 38 %) 를 담황색 유상물로서 얻었다.

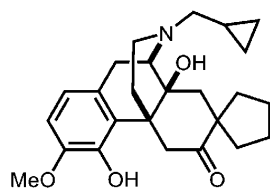
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.90–1.00 (m, 1H), 1.20–1.80 (m, 8H), 2.00–2.10 (m, 3H), 2.15–2.25 (m, 1H), 2.30–2.50 (m, 3H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.60–2.70 (m, 1H), 3.03 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.35–3.50 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 6.58 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8$ Hz, 1H).

[1988]

[1989] (참고예 37)

[1990] (4b'R,8a'S,9'R)-11'-(시클로프로필메틸)-4',8a'-디하이드록시-3'-메톡시-8',8a',9',10'-테트라하이드로스피로[시클로펜탄-1,7'-[9,4b](에피미노에타노)페난트렌]-6'(5'H)-온의 합성

[1991] [화학식 309]



[1992]

[1993] 참고예 34 에 기재한 방법에 따라, 참고예 36 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

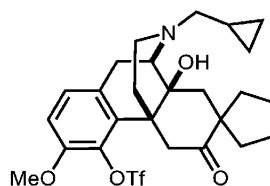
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.90–1.00 (m, 1H), 1.20–1.80 (m, 8H), 1.80–2.25 (m, 4H), 2.25–2.50 (m, 3H), 2.50–2.65 (m, 1H), 2.70–2.90 (m, 1H), 2.96 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.00–3.10 (m, 1H), 3.21 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 6.53 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[1994]

[1995] (참고예 38)

[1996] 트리플루오로메탄술포산(4b'R,8a'S,9'R)-11'-(시클로프로필메틸)-8a'-하이드록시-3'-메톡시-6'-옥소-5',6',8',8a',9',10'-테트라하이드로스피로[시클로펜탄-1,7'-[9,4b](에피미노에타노)페난트렌]-4'-일의 합성

[1997] [화학식 310]



[1998]

[1999] 참고예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 37 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

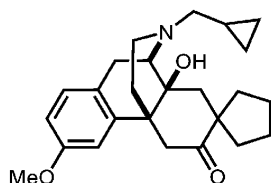
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.90–1.00 (m, 1H), 1.20–1.80 (m, 8H), 1.90–2.00 (m, 1H), 2.00–2.15 (m, 3H), 2.15–2.25 (m, 1H), 2.30–2.45 (m, 2H), 2.60–2.70 (m, 1H), 2.80–2.90 (m, 1H), 3.02 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.09 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 3.38 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.42 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.83 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[2000]

[2001] (참고예 39)

[2002] (4b'R,8a'S,9'R)-11'-(시클로프로필메틸)-8a'-하이드록시-3'-메톡시-8',8a',9',10'-테트라하이드로스피로[시클로펜탄-1,7'-[9,4b](에피미노에타노)페난트렌]-6'(5'H)-온의 합성

[2003] [화학식 311]



[2004]

[2005] 참고예 2 에 기재한 방법에 따라, 참고예 38 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

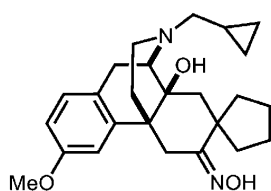
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 2H), 1.10–1.20 (m, 1H), 1.35–1.70 (m, 4H), 1.67 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.79 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.85–1.95 (m, 1H), 2.00–2.20 (m, 4H), 2.37 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.65–2.80 (m, 2H), 2.95–3.10 (m, 2H), 3.32 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.66 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2006]

[2007] (참고예 40)

[2008] (4b'R,8a'S,9'R)-11'-(시클로프로필메틸)-8a'-하이드록시-3'-메톡시-8',8a',9',10'-테트라하이드로스피로[시클로펜탄-1,7'-[9,4b](에피미노에타노)페난트렌]-6'(5'H)-온 옥심의 합성

[2009] [화학식 312]



[2010]

[2011] 참고예 3 에 기재한 방법에 따라, 참고예 39 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

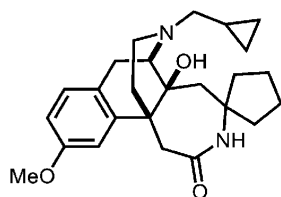
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 0.90–1.00 (m, 1H), 1.00–1.20 (m, 1H), 1.40–1.80 (m, 6H), 1.80–2.20 (m, 5H), 2.25–2.45 (m, 2H), 2.50 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.60–2.80 (m, 1H), 2.90–3.10 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.69 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 8.39 (br s, 1H).

[2012]

[2013] (실시예 255)

[2014] (5a'S,6'R,11b'R)-14'-(시클로프로필메틸)-5a'-하이드록시-10'-메톡시-5',5a',6',7'-테트라하이드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-[6,11b](에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀]-2'(3'H)-온의 합성

[2015] [화학식 313]



[2016]

[2017] 실시예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 40 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

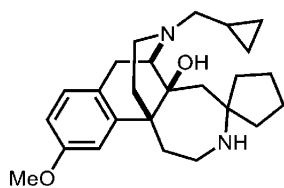
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.15 (m, 1H), 1.40–1.85 (m, 8H), 2.00–2.25 (m, 4H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.55–2.60 (m, 1H), 2.66 (dd, $J=2, 15\text{ Hz}$, 1H), 2.78 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.82 (br s, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H).

[2018]

[2019] (실시예 256)

[2020] (5a'S,6'R,11b'S)-14'-(시클로프로필메틸)-10'-메톡시-2',3',6',7'-테트라하이드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-[6,11b](에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀]-5a'(5'H)-올의 합성

[2021] [화학식 314]



[2022]

[2023] 실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 255 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

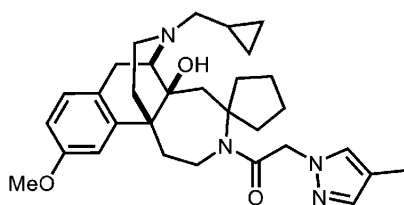
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.15 (m, 2H), 1.40–1.70 (m, 5H), 1.70–1.85 (m, 2H), 1.85–2.10 (m, 3H), 2.25–2.45 (m, 3H), 2.50–2.65 (m, 2H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 1H), 2.85 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 2.95–3.10 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.46 (br s, 1H), 6.65–6.70 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[2024]

[2025] (실시예 257)

[2026] 1-((5a'S,6'R,11b'R)-14'-(시클로프로필메틸)-5a'-하이드록시-10'-메톡시-1',2',5',5a'-6',7'-헥사하이드로-3'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-[6,11b](에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀]-3'-일)-2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[2027] [화학식 315]



[2028]

[2029] 실시예 132 에 기재한 방법에 따라, 실시예 256 에서 얻어진 화합물 및 4-메틸피라졸로부터 표제 화합물을 얻었다.

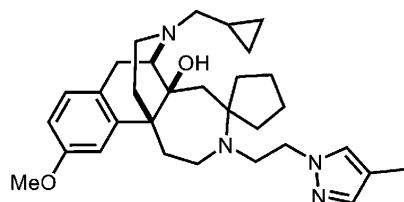
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.30–2.60 (m, 21H), 2.80–3.00 (m, 3H), 3.30–3.60 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.60–4.80 (m, 2H), 6.70–6.80 (m, 2H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 1H).

[2030]

[2031] (실시예 258)

[2032] (5a'S,6'R,11b'R)-14'-(시클로프로필메틸)-10'-메톡시-3'-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2',3',6',7'-테트라하이드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-[6,11b](에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀]-5a'(5'H)-올의 합성

[2033] [화학식 316]



[2034]

[2035] 실시예 24 에 기재한 방법에 따라, 실시예 257 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

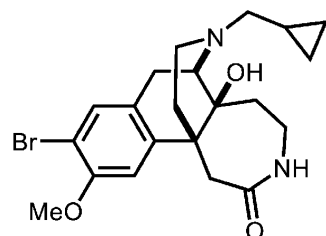
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.30 (m, 2H), 0.50–0.70 (m, 2H), 0.80–1.00 (m, 1H), 1.00–1.30 (m, 2H), 1.30–2.10 (m, 18H), 2.09 (s, 3H), 2.10–2.30 (m, 1H), 2.30–2.45 (m, 1H), 2.45–2.70 (m, 2H), 2.70–2.90 (m, 2H), 3.00–3.15 (m, 1H), 4.11 (br s, 1H), 6.66 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H).

[2036]

[2037] (실시예 259)

[2038] (5aS,6R,11bR)-9-브로모-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[2039] [화학식 317]



[2040]

[2041] 실시예 140 에서 얻어진 화합물 (356 mg, 0.999 mmol) 을 물 (10 mL) 에 현탁하고, 트리플루오로아세트산 (1.0 mL) 를 첨가하여, 용해하였다. 병행하, N-브로모숙신이미드 (356 mg, 1.99 mmol) 을 첨가하고, 0 °C 에서 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 2 M 수산화나트륨 수용액과 포화 티오황산나트륨 수용액의 혼합 용액 (v/v = 4/1, 10 mL) 을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-10 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (368 mg, 85 %) 를 백색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.18 (m, 2H), 0.46-0.59 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 1.05-1.14 (m, 1H), 1.50-1.69 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.34 (dd, $J=6, 14$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J=6, 14$ Hz, 1H), 2.51-2.65 (m, 2H), 2.74 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.91 (d, $J=6$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.79-3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.69 (br s, 1H), 6.04 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.24 (s, 1H).

[2042]

(실시예 260)

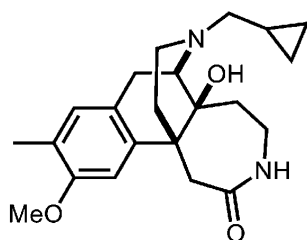
[2043]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-9-메틸-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[2044]

[화학식 318]

[2045]



[2046]

실시예 259 에서 얻어진 화합물 (368 mg, 0.846 mmol), 탄산칼륨 (351 mg, 2.54 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물 (345 mg, 0.423 mmol) 및 트리메틸보록신 (0.590 mL, 4.22 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (8.0 mL) 에 현탁하고, 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 15 시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0-20 % 메탄올/아세트산에틸 및 아미노기 담지 실리카겔, 1-30 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (244 mg, 78 %) 를 담황색 아모르퍼스로서 얻었다.

[2047]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.18 (m, 2H), 0.45–0.56 (m, 2H), 0.77–0.89 (m, 1H), 1.08–1.17 (m, 1H), 1.53 (dd, $J=6$, 14Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J=2$, 12, 14Hz, 1H), 2.02–2.13 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (dd, $J=6$, 13Hz, 1H), 2.36 (dd, $J=6$, 13Hz, 1H), 2.51–2.63 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=2$, 15Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.81–2.92 (m, 1H), 2.90 (d, $J=6$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.81–3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.73 (br s, 1H), 5.63–5.72 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.06 (s, 1H).

[2048]

[2049]

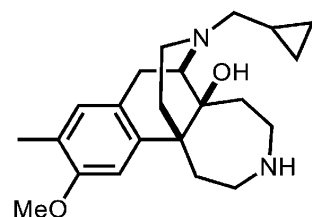
(실시예 261)

[2050]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-9-메틸-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[2051]

[화합식 319]



[2052]

[2053]

실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 260 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2H), 0.43–0.57 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 1.00–1.11 (m, 1H), 1.56 (ddd, $J=3$, 3, 15Hz, 1H), 1.75 (ddd, $J=4$, 12, 15Hz, 1H), 1.95–2.08 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.25–2.40 (m, 3H), 2.47–2.58 (m, 1H), 2.74–2.82 (m, 2H), 2.89–3.00 (m, 1H), 2.91 (d, $J=7$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=19$ Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J=3$, 6, 14Hz, 1H), 3.07 (ddd, $J=3$, 12, 14Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.52 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.89 (s, 1H).

[2054]

[2055]

(실시예 262)

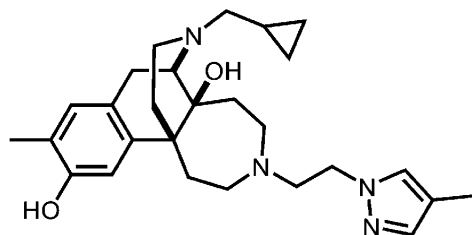
[2056]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-9-메틸-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-

6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2057]

[화학식 320]



[2058]

[2059]

실시예 31 및 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 261 에서 얻어진 화합물 및 참고예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.46–0.55 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 0.95–1.05 (m, 1H), 1.39–1.46 (m, 1H), 1.72–1.82 (m, 2H), 1.95–2.07 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.28–2.40 (m, 3H), 2.45–2.61 (m, 3H), 2.73 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.78–2.99 (m, 5H), 3.11–3.20 (m, 1H), 3.96–4.08 (m, 2H), 4.62 (br s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

[2060]

[2061]

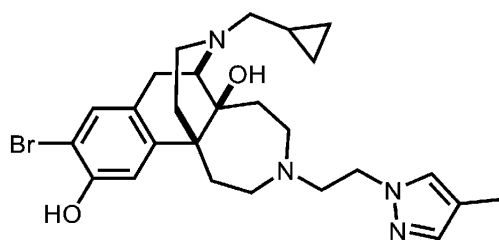
(실시예 263)

[2062]

(5aS,6R,11bS)-9-브로모-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2063]

[화학식 321]



[2064]

[2065]

실시예 2, 실시예 31 및 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 259 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.43–0.57 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 0.96–1.03 (m, 1H), 1.45 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.72 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.77 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.92–2.09 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.31–2.38 (m, 1H), 2.34 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.39 (ddd, $J=4, 11, 16\text{ Hz}$, 1H), 2.45 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.51–2.58 (m, 1H), 2.59 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.80–2.95 (m, 3H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.94 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.13 (ddd, $J=2, 11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.97 (ddd, $J=6, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (ddd, $J=6, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.58 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.22 (s, 1H).

[2066]

[2067]

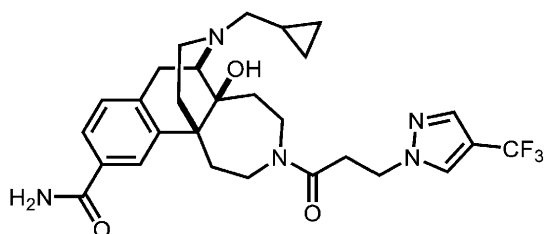
(실시예 264)

[2068]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(3-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)프로파노일)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르복사미드의 합성

[2069]

[화학식 322]



[2070]

[2071]

실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 243 에서 얻어진 화합물 및 3-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)프로판산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.18 (m, 2H), 0.46–0.58 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.04–1.13 (m, 1H), 1.57–1.76 (m, 1.5H), 1.85 (ddd, $J=4, 12, 12\text{Hz}$, 0.5H), 1.91–2.20 (m, 2.5H), 2.25–2.38 (m, 2.5H), 2.41–2.73 (m, 3H), 2.77–2.90 (m, 1.5H), 2.95–3.00 (m, 0.5H), 2.98 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=19\text{Hz}$, 0.5H), 3.11 (d, $J=19\text{Hz}$, 0.5H), 3.23–3.40 (m, 1.5H), 3.56–3.72 (m, 1.5H), 3.79 (ddd, $J=4, 11, 15\text{Hz}$, 0.5H), 3.89 (ddd, $J=3, 3, 14\text{Hz}$, 0.5H), 4.15–4.24 (m, 1H), 4.25–4.34 (m, 1H), 4.47 (br s, 1H), 5.40 (br s, 0.5H), 5.70 (br s, 0.5H), 6.55 (br s, 0.5H), 6.68 (br s, 0.5H), 7.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.5H), 7.14 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.5H), 7.23 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 0.5H), 7.45 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 0.5H), 7.53 (s, 0.5H), 7.54 (d, $J=2\text{Hz}$, 0.5H), 7.63 (s, 1H), 7.69 (s, 0.5H), 7.74 (s, 0.5H).

[2072]

[2073]

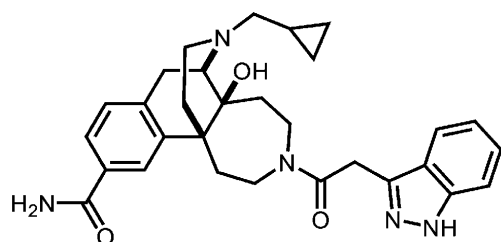
(실시예 265)

[2074]

(5aS,6R,11bR)-3-(2-(1H-인다졸-3-일)아세틸)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르복사미드의 합성

[2075]

[화학식 323]



[2076]

[2077]

실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 243 에서 얻어진 화합물 및 2-(1H-인다졸-3-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.08–0.20 (m, 2H), 0.46–0.58 (m, 2H), 0.81–0.92 (m, 1H), 1.02–1.12 (m, 1H), 1.53–1.66 (m, 1.4H), 1.84 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.6H), 1.92 (ddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.6H), 2.02–2.27 (m, 1.4H), 2.29–2.65 (m, 3.6H), 2.70 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 0.4H), 2.92–3.01 (m, 1H), 3.06 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6H), 3.08 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.4H), 3.16 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.6H), 3.27–3.39 (m, 2H), 3.44–3.79 (m, 3H), 3.68 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 3.85 (ddd, $J=7, 7, 15\text{ Hz}$, 0.4H), 3.93 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 3.94 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 4.05 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 6.99–7.12 (m, 1.4H), 7.26–7.38 (m, 1.6H), 7.41–7.50 (m, 2H), 7.52 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.4H), 7.69 (dd, $J=2, 7\text{ Hz}$, 0.6H), 7.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.4H), 7.81 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.6H).

[2078]

[2079]

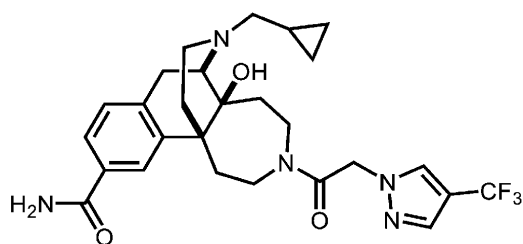
(실시예 266)

[2080]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르복사미드의 합성

[2081]

[화학식 324]



[2082]

[2083]

실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 243 에서 얻어진 화합물 및 2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

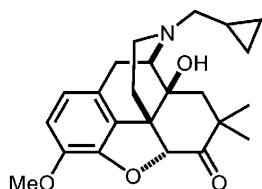
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.19 (m, 2H), 0.50–0.59 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 1.07–1.17 (m, 1H), 1.59–1.83 (m, 2H), 1.91 (ddd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 0.5H), 1.95–2.17 (m, 2H), 2.21 (ddd, $J=4, 4, 16\text{ Hz}$, 0.5H), 2.31 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 2.36 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.38 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 2.47 (ddd, $J=5, 11, 16\text{ Hz}$, 0.5H), 2.54–2.64 (m, 1H), 2.74–2.85 (m, 0.5H), 2.86–2.90 (m, 0.5H), 2.91–2.97 (m, 0.5H), 2.99 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 3.00 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 3.05 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.5H), 3.13 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.5H), 3.26–3.50 (m, 1.5H), 3.66 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 3.71–3.82 (m, 1.5H), 3.90 (ddd, $J=3, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 4.50 (br s, 1H), 4.58 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.75 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.78 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.87 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 5.64 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 7.17 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.19 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.5H), 7.44 (d, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.45–7.52 (m, 0.5H), 7.49 (s, 0.5H), 7.55 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 7.58 (s, 0.5H), 7.62 (s, 0.5H), 7.64 (s, 0.5H), 7.76 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H).

[2084]

[2085] (참고예 41)

[2086] (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(시클로프로필메틸)-4a-하이드록시-9-메톡시-6,6-디메틸-2,3,4,4a,5,6-헥사하이드로-1H-4,12-메타노벤조푸로[3,2-e]이소퀴놀린-7(7aH)-온의 합성

[2087] [화학식 325]



[2088]

[2089] (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(시클로프로필메틸)-4a-하이드록시-9-메톡시-2,3,4,4a,5,6-헥사하이드로-1H-4,12-메타노벤조푸로[3,2-e]이소퀴놀린-7(7aH)-온 (Organic Letters 2009, 11, 539 에 기재된 방법에 의해 합성) (1.50 g, 4.22 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (37 mL) 용액을 -78°C 로 냉각하고, 1.08 M 리튬비스(트리메틸실릴)아미드-테트라하이드로푸란 용액 (11.7 mL, 12.6 mmol) 을 첨가하여, 1 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 요오드화메틸 (1.58 mL, 25.4 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (3 mL) 용액을 첨가하고, -78°C 에서 1 시간, 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다.

얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (47-68 % 아세트산에틸/헵타) 로 정제하여, 표제 화합물 (574 mg, 36 %) 를 담황색 결정으로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.12-0.16 (m, 2H), 0.53-0.57 (m, 2H), 0.82-0.88 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.73 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.09 (dd, $J=4, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.32-2.50 (m, 3H), 2.57 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 3.02 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 3.11 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 6.60 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2090]

[2091]

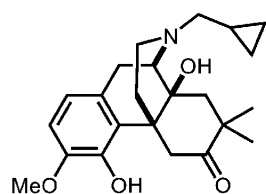
(참고예 42)

[2092]

(4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-4,8a-디하이드록시-3-메톡시-7,7-디메틸-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온의 합성

[2093]

[화학식 326]



[2094]

[2095]

참고예 34 에 기재한 방법에 따라, 참고예 41 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09-0.13 (m, 2H), 0.50-0.54 (m, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.82-0.88 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.65 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.81 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.31 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.37 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.83 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.96 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 3.06 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.23 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 3.73 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.87 (br s, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2096]

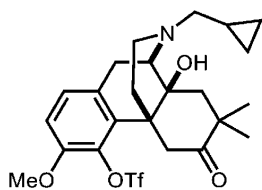
[2097]

(참고예 43)

[2098]

트리플루오로메탄술폰산(4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-3-메톡시-7,7-디메틸-6-옥소-6,7,8,8a,9,10-헥사하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-4-일의 합성

[2099] [화학식 327]



[2100]

[2101] 참고예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 42 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

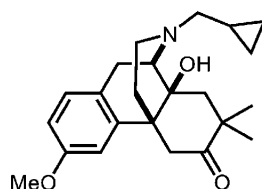
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10–0.14 (m, 2H), 0.52–0.57 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.81–0.89 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.61–1.70 (m, 3H), 2.06 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.21 (ddd, $J=5, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.33 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.39 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.66–2.69 (m, 1H), 2.87 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 3.02 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.11 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.37 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.44 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.83 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2102]

[2103] (참고예 44)

[2104] (4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-3-메톡시-7,7-디메틸-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온의 합성

[2105] [화학식 328]



[2106]

[2107] 참고예 2 에 기재한 방법에 따라, 참고예 43 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

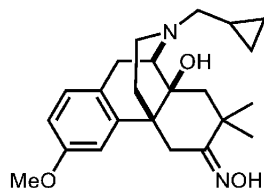
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.11–0.15 (m, 2H), 0.51–0.56 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.80–0.91 (m, 1H), 1.14–1.17 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.64 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.71 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.07 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.16 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.34 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.41 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.56–2.60 (m, 1H), 2.72 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.09 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.36 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2108]

[2109] (참고예 45)

[2110] (4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-3-메톡시-7,7-디메틸-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온 옥심의 합성

[2111] [화합식 329]



[2112]

[2113] 참고예 3 에 기재한 방법에 따라, 참고예 44 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09–0.13 (m, 2H), 0.49–0.53 (m, 2H), 0.80–0.89 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 1.12–1.15 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.43–1.60 (m, 2H), 2.04–2.17 (m, 2H), 2.32 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.39 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.53–2.59 (m, 2H), 2.71 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.69 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (br s, 1H), 7.08 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

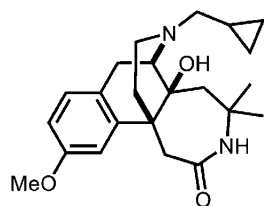
[2114]

[2115] (실시예 267)

[2116] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-4,4-디메틸-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-

(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[2117] [화학식 330]



[2118]

[2119] 실시예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 45 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

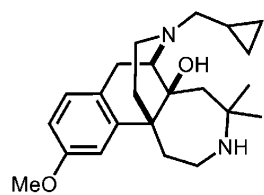
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09–0.13 (m, 2H), 0.50–0.54 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 1.06–1.14 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.55 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.86 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.00–2.09 (m, 2H), 2.32 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.34 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.52–2.61 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=2, 15\text{ Hz}$, 1H), 2.78 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.90 (br s, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[2120]

[2121] (실시예 268)

[2122] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-4,4-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[2123] [화학식 331]



[2124]

[2125] 실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 267 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

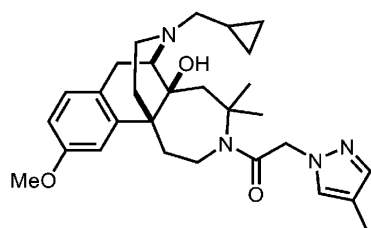
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.13 (m, 2H), 0.50-0.53 (m, 2H), 0.81-0.90 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 1.04-1.10 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.43 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 1.57-1.76 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 3H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.74 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.82 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.41 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H) .

[2126]

[2127] (실시예 269)

[2128] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-4,4-디메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[2129] [화합식 332]



[2130]

[2131] 실시예 268 에서 얻어진 화합물 (24.0 mg, 0.0648 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (2 mL) 용액에 병행하, N,N-디이소프로필에틸아민 (55.1 μL , 0.324 mmol) 및 염화클로로아세틸 (12.9 μL , 0.162 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1.5 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 요오드화나트륨 (23.9 mg, 0.159 mmol) 및 4-메틸피라졸 (13.4 μL , 0.162 mmol) 을 첨가하고, 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 17 시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올 = 95 : 5, 2 회) 로 정제하여, 표제 화합물 (9.7 mg, 30 %) 를 담황색 유상물로서 얻었다.

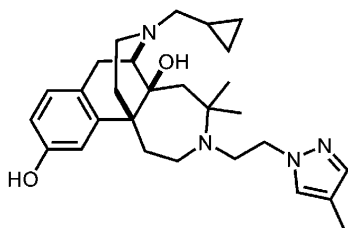
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.13 (m, 2H), 0.49–0.54 (m, 2H), 0.79–0.88 (m, 1H), 1.04–1.07 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.39 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.92–2.15 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.28–2.40 (m, 3H), 2.55–2.62 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.81 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.92–2.98 (m, 1H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.57–3.63 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.82 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).

[2132]

[2133] (실시예 270)

[2134] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-4,4-디메틸-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2135] [화학식 333]



[2136]

[2137] 실시예 269 에서 얻어진 화합물 (9.7 mg, 0.020 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (3 mL) 용액에, 0.9 M 보란테트라하이드로푸란 착물-테트라하이드로푸란 용액 (0.22 mL, 0.20 mmol) 을 첨가하고, 18 시간 가열 환류하였다. 실온까지 방랭 후, 2 M 염산 (3 mL) 을 첨가하고, 100 °C 에서 1 시간 교반하였다. 실온까지 방랭 후, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물 (4.5 mg) 의 디클로로메탄 (1.5 mL) 용액에, 병행하, 1 M 삼브롬화붕소-디클로로메탄 용액 (0.050 mL, 0.050 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 17 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M NH_3 -메탄올 = 95 : 5, 2 회) 로 정제하여, 표제 화합물 (5.6 mg, 60 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.09 (m, 2H), 0.43–0.49 (m, 2H), 0.67 (s, 3H), 0.85–0.93 (m, 1H), 0.99–1.03 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.36 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 1.72 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 1.86–1.92 (m, 1H), 1.97 (dd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.14 (ddd, $J=5, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.28 (dd, $J=5, 15\text{ Hz}$, 1H), 2.34–2.40 (m, 3H), 2.55–2.65 (m, 3H), 2.76 (dd, $J=12, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.95–2.99 (m, 2H), 3.04–3.11 (m, 1H), 4.04–4.17 (m, 2H), 4.74 (br s, 1H), 6.61 (d, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

[2138]

[2139]

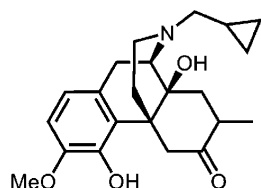
(참고예 46)

[2140]

(4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-4,8a-디하이드록시-3-메톡시-7-메틸-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온의 합성

[2141]

[화합식 334]



[2142]

[2143]

(4R,4aS,7aR,12bS)-3-(시클로프로필메틸)-4a-하이드록시-9-메톡시-2,3,4,4a,5,6-헥사하이드로-1H-4,12-메타노벤조푸로[3,2-e]이소퀴놀린-7(7aH)-온 (Organic Letters 2009, 11, 539 에 기재된 방법에 의해 합성) (1.50 g, 4.22 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (37 mL) 용액을 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고, 1.08 M 리튬비스(트리메틸실릴)아미드-테트라하이드로푸란 용액 (11.7 mL, 12.6 mmol) 을 첨가하여, 1 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 요오드화메틸 (1.58 mL, 25.4 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (3 mL) 용액을 첨가하고, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간, 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (47-68 % 아세트산에틸/헵타) 로 정제하였다. 얻어진 담황색 결정 (460 mg) 의 클로로포름/물 (3 : 2, 2.5 mL) 혼합 용액에, 농염산 (1.5 mL) 를 첨가하여, 실온에서 2.5 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 2 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 담황색 유상물 (307 mg) 의 아세트산 (8 mL) 용액에 아연 분말 (550 mg) 을 첨가하고, 20.5 시간 가열 환류하였다. 실온까지 방랭 후, 재차, 아연 분말 (555 mg) 을 첨가하고, 8.5 시간 가열 환류하였다. 실온까지 방랭 후, 재차, 아연 분말 (555 mg) 을 첨가하고, 7 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방랭 후, 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 잔류물에 포화 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (20-100 % 아세트산에틸/헵타) 로 정제하여, 표제 화합물 (219 mg, 14 %) 를 담황색 결정으로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10-0.14 (m, 2H), 0.51-0.55 (m, 2H), 0.83-0.89 (m, 1H), 0.88 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 1.63 (dd, $J=13, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.87 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.98-2.13 (m, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.81 (dd, $J=7, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.89-3.01 (m, 3H), 3.09 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.93 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2144]

(참고예 47)

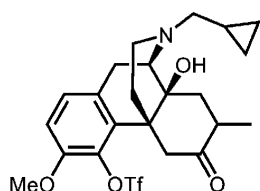
[2145]

트리플루오로메탄술폰산(4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-3-메톡시-7-메틸-6-옥소-6,7,8,8a,9,10-헥사하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-4-일의 합성

[2146]

[화학식 335]

[2147]



[2148]

참고예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 46 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

[2149]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.11-0.15 (m, 2H), 0.53-0.57 (m, 2H), 0.83 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H), 0.83-0.90 (m, 1H), 1.44 (dd, $J=14, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.89 (dd, $J=7, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.09 (dd, $J=3, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.21 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.38 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.85 (dd, $J=7, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.13 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.53 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.83 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2150]

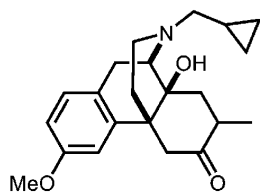
(참고예 48)

[2151]

(4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-3-메톡시-7-메틸-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온의 합성

[2152]

[2153] [화학식 336]



[2154]

[2155] 참고예 2 에 기재한 방법에 따라, 참고예 47 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

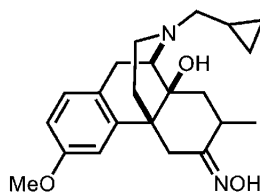
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.12–0.16 (m, 2H), 0.52–0.57 (m, 2H), 0.83–0.91 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H), 1.16–1.20 (m, 1H), 1.54 (dd, $J=13, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.85 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.05–2.20 (m, 2H), 2.36–2.44 (m, 2H), 2.57–2.61 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.83 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.88–2.98 (m, 1H), 3.05 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.08 (dd, $J=1, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.12 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.68 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2156]

[2157] (참고예 49)

[2158] (4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-3-메톡시-7-메틸-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온 옥심의 합성

[2159] [화학식 337]



[2160]

[2161] 참고예 3 에 기재한 방법에 따라, 참고예 48 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

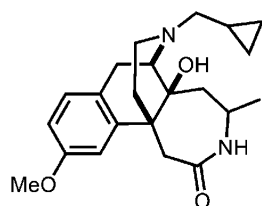
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10–0.15 (m, 2H), 0.50–0.55 (m, 2H), 0.82–0.90 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H), 1.15–1.18 (m, 1H), 1.39 (dd, $J=13, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.66 (dd, $J=5, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.06–2.16 (m, 2H), 2.33 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.33–2.42 (m, 2H), 2.55–2.60 (m, 1H), 2.71 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.81–2.90 (m, 1H), 3.03 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.95 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[2162]

[2163] (실시예 271)

[2164] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-4-메틸-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[2165] [화학식 338]



[2166]

[2167] 실시예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 49 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10–0.13 (m, 2H), 0.50–0.55 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 1H), 1.09–1.14 (m, 1H), 1.11 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H), 1.48 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.68 (dd, $J=10, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.03–2.11 (m, 2H), 2.35–2.37 (m, 2H), 2.56–2.63 (m, 2H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.50 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.06–4.15 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

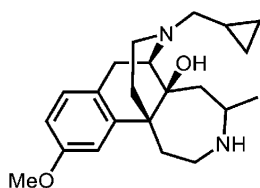
[2168]

[2169] (실시예 272)

[2170] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-4-메틸-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나

프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[2171] [화학식 339]



[2172]

[2173] 실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 271 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

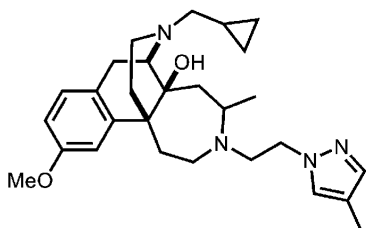
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.13 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 0.96 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 1.03-1.07 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 3H), 2.30-2.38 (m, 3H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.81 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.88-3.00 (m, 4H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.55 (br s, 1H), 6.71 (dd, $J=3, 9\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H).

[2174]

[2175] (실시예 273)

[2176] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-4-메틸-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[2177] [화학식 340]



[2178]

[2179] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 272 에서 얻어진 화합물 및 참고예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.13 (m, 2H), 0.46–0.54 (m, 2H), 0.78–0.87 (m, 1H), 0.81 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H), 1.00–1.08 (m, 1H), 1.40 (dd, $J=4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.65 (dd, $J=12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.86 (dd, $J=6, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.99–2.02 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.14 (dd, $J=10, 16\text{ Hz}$, 1H), 2.32 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.38 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.49–2.57 (m, 1H), 2.62 (dd, $J=6, 15\text{ Hz}$, 1H), 2.74 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.83–2.89 (m, 2H), 2.98 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 2.98–3.11 (m, 2H), 3.16–3.24 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.03–4.15 (m, 2H), 4.69 (br s, 1H), 6.67 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.28 (s, 1H).

[2180]

[2181]

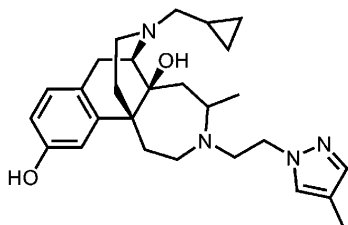
(실시예 274)

[2182]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-4-메틸-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2183]

[화학식 341]



[2184]

[2185] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 273 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

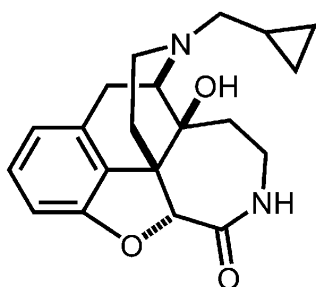
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.13 (m, 2H), 0.45–0.53 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 0.84 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H), 1.00–1.07 (m, 1H), 1.38 (dd, $J=4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.67 (dd, $J=12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.82 (dd, $J=6, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.99–2.01 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.13 (dd, $J=10, 15\text{ Hz}$, 1H), 2.32 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.37 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.48–2.56 (m, 1H), 2.62 (dd, $J=6, 15\text{ Hz}$, 1H), 2.72 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.85 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 2.95 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 2.95–3.12 (m, 2H), 3.17–3.25 (m, 1H), 4.04–4.16 (m, 2H), 4.71 (br s, 1H), 6.61 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.30 (s, 1H) .

[2186]

[2187] (참고예 50)

[2188] (4R,4aS,8aR,13bS)-3-(시클로프로필메틸)-4a-하이드록시-1,2,3,4,4a,5,6,7-옥타하이드로-4,13-메타노벤조푸로[2,3-c]피리도[4,3-d]아제핀-8(8aH)-온의 합성

[2189] [화합식 342]



[2190]

[2191] (4R,4aS,8aR,13bS)-3-(시클로프로필메틸)-4a-하이드록시-1,2,3,4,4a,5,6,7-옥타하이드로-4,13-메타노벤조푸로[2,3-c]피리도[4,3-d]아제핀-8(8aH)-온 (Journal of Medicinal Chemistry 2004, 47, 1070 에 기재된 방법에 의해 합성) (4.88 g, 15 mmol) 을 폴리인산 (100 mL) 에 현탁 후, 내온 (內溫) 60–80 °C 로 가열하여 아지드트리메틸실란 (3.95 mL, 30 mmol) 을 첨가하고, 내온 60–80 °C 에서 30 분간 교반하였다. 내온 60–80 °C 에서 아지드트리메틸실란 (7.89 mL, 60 mmol) 을 첨가하고, 내온은 60–80 °C 에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙랭한 28 % 암모니아 수용액 (300 mL) 에 쏟아붓고, 물 (1.0 L) 및 클로로포름 (500 mL) 을 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반하였다. 혼합물을 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0–10 % 2 M 암모니아-메탄올 용액/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.63 g, 52 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10–0.17 (m, 2H), 0.52–0.59 (m, 2H), 0.80–0.92 (m, 1H), 1.27–1.36 (m, 1H), 1.57–1.66 (m, 1H), 1.87–1.98 (m, 1H), 2.27–2.44 (m, 3H), 2.46 (ddd, $J=6, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.63–2.77 (m, 2H), 2.82–2.90 (m, 2H), 3.11 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (d, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 4.94 (br s, 1H), 5.93–6.02 (m, 1H), 6.66 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1H).

[2192]

(실시예 275)

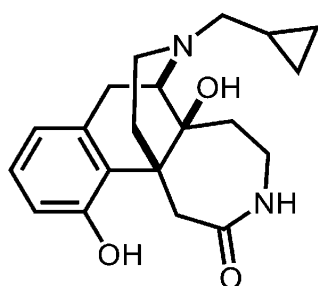
[2193]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,11-디하이드록시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[2194]

[화학식 343]

[2195]



[2196]

참고예 50 에서 얻어진 화합물 (250 mg, 0.73 mmol) 의 에틸렌디아민 (10 mL) 용액에 병행하, 나트륨 실리카겔 스테이지 I (1 g) 을 첨가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 병행하, 테트라하이드로푸란 (100 mL) 을 첨가한 후, 그 온도에서 그대로 천천히 물 (150 mL) 을 첨가하고, 교반하였다. 혼합액을 실온으로 되돌려, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (50-100 % 아세트산에틸/헵탄, 0-5 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (234 mg, 93 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

[2197]

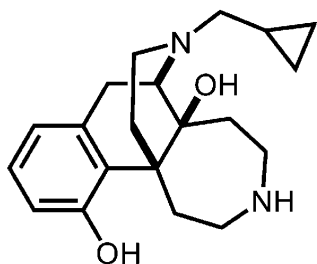
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2H), 0.48–0.55 (m, 2H), 0.75–0.87 (m, 1H), 1.40–1.62 (m, 3H), 1.87–2.01 (m, 2H), 2.30 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.35 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.50–2.62 (m, 1H), 2.77–2.90 (m, 3H), 2.92–3.04 (m, 2H), 3.55 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.78–3.90 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 6.71 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.83–6.92 (m, 1H), 7.01 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.53 (br s, 1H).

[2198]

[2199] (실시예 276)

[2200] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,11(1H)-디올의 합성

[2201] [화학식 344]



[2202]

[2203] 실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 275 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

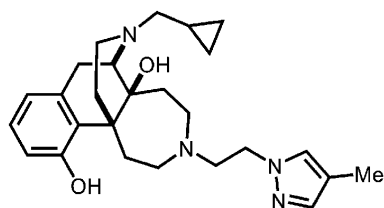
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.76-0.91 (m, 1H), 1.48-1.82 (m, 3H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.27-2.34 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 3H), 2.77-3.04 (m, 6H), 3.12-3.23 (m, 1H), 4.53 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 6.31 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 1H).

[2204]

[2205] (실시예 277)

[2206] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,11(1H)-디올의 합성

[2207] [화학식 345]



[2208]

[2209] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 276 에서 얻어진 화합물 및 참고예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.15 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.76-0.91 (m, 1H), 1.18-2.07 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 2.24-2.64 (m, 6H), 2.74-3.00 (m, 7H), 3.32 (dd, $J=12$, 12Hz, 1H), 3.98-4.16 (m, 2H), 4.61 (br s, 1H), 6.47 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.92 (dd, $J=8$, 8Hz, 1H), 7.23 (s, 1H).

[2210]

[2211]

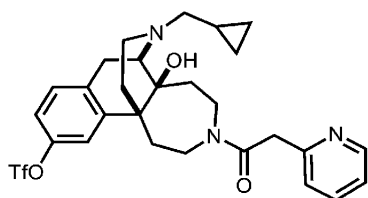
(실시예 278)

[2212]

트리플루오로메탄술폰산(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(피리딘-2-일)아세틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-일의 합성

[2213]

[화학식 346]



[2214]

[2215]

실시예 22 에서 얻어진 화합물 (26 mg, 0.058 mmol) 및 N-페닐비스(트리플루오로메탄술폰이미드) (62 mg, 0.174 mmol) 을 디메틸포름아미드 (1 mL) 에 용해하고, 탄산칼륨 (32 mg, 0.232 mmol) 을 첨가하고, 질소 분위기하, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정하였다. 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 1-20 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (32 mg, 95 %) 를 황색 유상물로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.20 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.70-0.90 (m, 1H), 1.00-1.10 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.80-2.20 (m, 3H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 1H), 2.70-3.15 (m, 2.5H), 3.40-3.60 (m, 1.5H), 3.65-3.80 (m, 1H), 3.80-4.00 (m, 2.5H), 4.10-4.25 (m, 0.5H), 4.30-4.50 (m, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2.5H), 7.20-7.30 (m, 0.5H), 7.50-7.60 (m, 1H), 8.40-8.55 (m, 1H).

[2216]

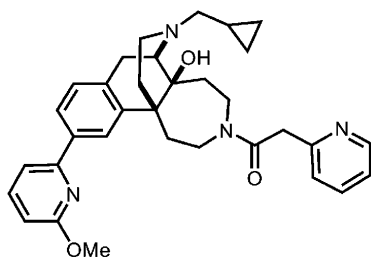
[2217]

(실시예 279)

[2218]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-(6-메톡시피리딘-2-일)-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2219] [화학식 347]



[2220]

[2221] 실시예 278 에서 얻어진 화합물 (16 mg, 0.028 mmol), 2-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)피리딘 (20 mg, 0.084 mmol) 및 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐(0) (6 mg, 0.0056 mmol) 을 톨루엔/에탄올 (v/v = 5/1, 0.6 mL) 에 용해하고, 2 M 탄산나트륨 수용액 (168 μ L, 0.336 mmol) 을 첨가하고, 질소 분위기하, 100 $^{\circ}$ C 에서 16 시간 교반하였다. 반응액을 실온까지 방랭하고, 아세트산에틸로 희석한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정하였다. 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (11 mg, 73 %) 를 황색 유상물로서 얻었다.

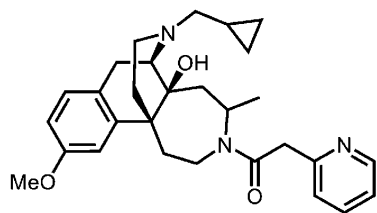
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 1H), 1.05–1.20 (m, 1H), 1.50–1.70 (m, 1.4H), 1.70–1.90 (m, 1.6H), 1.95–2.20 (m, 2H), 2.25–2.45 (m, 3H), 2.50–2.70 (m, 1.4H), 2.70–2.85 (m, 0.6H), 2.90–3.15 (m, 3H), 3.20–3.35 (m, 0.4H), 3.40–3.70 (m, 1H), 3.74 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.6H), 3.80–4.00 (m, 2.6H), 4.00 (s, 1.8H), 4.02 (s, 1.2H), 4.15–4.20 (m, 0.4H), 6.66 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.6H), 7.01 (dd, $J=2, 3\text{Hz}$, 0.6H), 7.03 (dd, $J=2, 3\text{Hz}$, 0.4H), 7.15–7.25 (m, 1.4H), 7.25–7.30 (m, 1H), 7.46 (dt, $J=2, 7\text{Hz}$, 0.6H), 7.56 (dt, $J=2, 7\text{Hz}$, 0.4H), 7.60–7.70 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 0.6H), 7.78 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 0.4H), 7.80–7.00 (m, 1H), 8.39 (dd, $J=1, 4\text{Hz}$, 0.6H), 8.49 (dd, $J=1, 4\text{Hz}$, 0.4H).

[2222]

[2223] (실시예 280)

[2224] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-4-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2225] [화학식 348]



[2226]

[2227] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 272 에서 얻어진 화합물 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

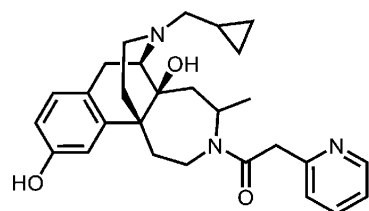
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3D) δ (ppm) : 0.10–0.18 (m, 2H), 0.48–0.57 (m, 2H), 0.83–0.92 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1.5H), 0.97 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1.5H), 1.06–1.09 (m, 1H), 1.63–1.80 (m, 2H), 1.88–2.09 (m, 3H), 2.28 (dd, $J=6, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 2.33–2.46 (m, 2.5H), 2.52–2.58 (m, 1H), 2.62–2.68 (m, 0.5H), 2.80 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.92–3.10 (m, 2.5H), 3.76 (s, 3H), 3.90–4.12 (m, 3H), 4.27–4.37 (m, 0.5H), 4.58–4.66 (m, 0.5H), 6.75–6.78 (m, 2H), 7.08 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.23–7.32 (m, 1H), 7.43 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.45 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.77–7.81 (m, 1H), 8.45–8.49 (m, 1H).

[2228]

[2229] (실시예 281)

[2230] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-4-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2231] [화학식 349]



[2232]

[2233] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 280 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

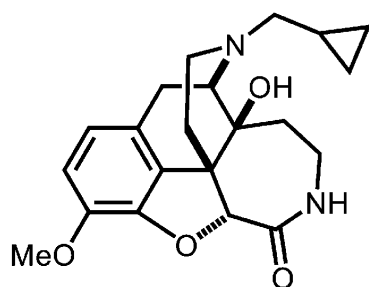
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08–0.11 (m, 2H), 0.49–0.52 (m, 2H), 0.76–0.81 (m, 1.9H), 0.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2.1H), 1.05–1.13 (m, 1H), 1.52–1.68 (m, 2H), 1.75–1.81 (m, 0.6H), 1.85–1.95 (m, 1H), 2.02–2.15 (m, 1.4H), 2.29–2.39 (m, 3H), 2.47–2.51 (m, 1H), 2.65–2.75 (m, 1.6H), 2.83–3.02 (m, 2.4H), 3.79 (dd, $J=6, 16\text{ Hz}$, 0.3H), 3.86 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3H), 3.98–4.20 (m, 2.4H), 4.35–4.41 (m, 0.7H), 4.67–4.73 (m, 0.3H), 6.61–6.69 (m, 1.3H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.02–7.03 (m, 0.7H), 7.15–7.22 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.49 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.64–7.71 (m, 1H), 8.52 (d, $J=4\text{ Hz}$, 0.3H), 8.55 (d, $J=4\text{ Hz}$, 0.7H).

[2234]

[2235] (참고예 51)

[2236] (4R,4aS,8aR,13bS)-3-(시클로프로필메틸)-4a-하이드록시-10-메톡시-1,2,3,4,4a,5,6,7-옥타하이드로-4,13-메타노벤조푸로[2,3-c]피리도[4,3-d]아제핀-8(8aH)-온의 합성

[2237] [화합식 350]



[2238]

[2239] (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(시클로프로필메틸)-4a-하이드록시-9-메톡시-2,3,4,4a,5,6-헥사하이드로-1H-4,12-메타노벤조푸로[3,2-e]이소퀴놀린-7(7aH)-온 (Organic Letters 2009, 11, 539 에 기재된 방법에 의해 합성) (5.00 g, 14 mmol) 을 폴리인산 (100 mL) 에 현탁 후, 내온 60–80 °C 로 가열하여 아지드트리메틸실란 (5.55 mL, 42 mmol) 을 첨가하고, 내온 60–80 °C 에서 30 분간 교반하였다. 내온 60–80 °C 에서 아지드트리메틸실란 (5.55 mL, 42 mmol) 을 첨가하고, 내온 60–80 °C 에서 90 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙랭한 28 % 암모니아 수용액 (500 mL) 에 쏟아붓고, 클로로포름 (500 mL) 을 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 혼합물을 분리 후, 클로로포름으로 2 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0–10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.86 g, 55 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09–0.17 (m, 2H), 0.51–0.57 (m, 2H), 0.80–0.91 (m, 1H), 1.28–1.36 (m, 1H), 1.59–1.67 (m, 1H), 1.92 (ddd, $J=6, 14, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.28–2.42 (m, 3H), 2.46 (ddd, $J=6, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.64 (dd, $J=7, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.72 (dd, $J=5, 11\text{ Hz}$, 1H), 2.80–2.99 (m, 2H), 3.06–3.17 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 5.95 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2240]

[2241]

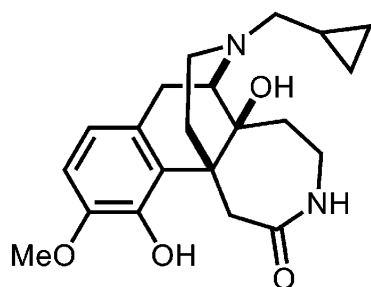
(실시예 282)

[2242]

(5aR,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,11-디하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[2243]

[화학식 351]



[2244]

[2245]

실시예 275 에 기재한 방법에 따라, 참고예 51 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2H), 0.47–0.55 (m, 2H), 0.75–0.88 (m, 1H), 1.43–1.71 (m, 2H), 1.80–2.05 (m, 3H), 2.32 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.34 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.54–2.63 (m, 1H), 2.80–3.00 (m, 4H), 3.15 (dd, $J=2, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.52 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.84–3.96 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 6.66 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2246]

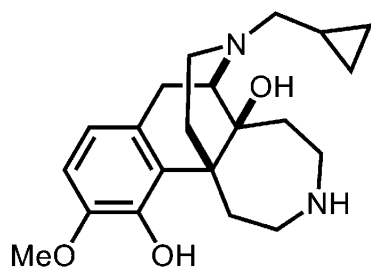
[2247]

(실시예 283)

[2248]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,11(1H)-디올의 합성

[2249] [화학식 352]



[2250]

[2251] 실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 282 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

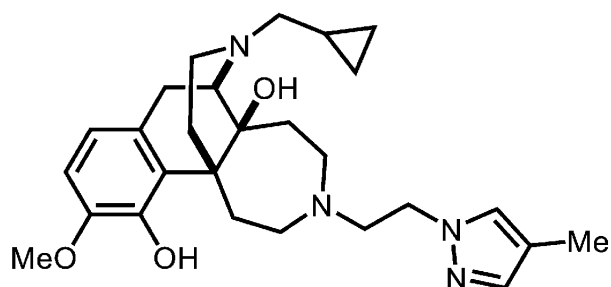
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.14 (m, 2H), 0.45–0.54 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 1.44–1.80 (m, 3H), 1.86–2.04 (m, 2H), 2.26–2.58 (m, 5H), 2.72–2.80 (m, 1H), 2.87–3.02 (m, 5H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.47 (br s, 1H), 6.59 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[2252]

[2253] (실시예 284)

[2254] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,11(1H)-디올의 합성

[2255] [화학식 353]



[2256]

[2257] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 283 에서 얻어진 화합물 및 참고예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.15 (m, 2H), 0.45-0.53 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.79-2.02 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.24-2.58 (m, 6H), 2.68-2.96 (m, 7H), 3.27 (dd, $J=11, 13\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.92-4.06 (m, 2H), 4.54 (br s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.60 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.20 (s, 1H).

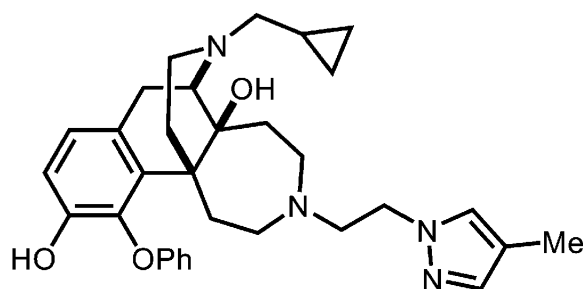
38/38H

[2258]

[2259] (실시예 285)

[2260] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-11-페녹시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2261] [화학식 354]



[2262]

[2263] 실시예 284 에서 얻어진 화합물 (23.3 mg, 0.050 mmol), 구리 분말 (9.5 mg, 0.15 mmol) 및 탄산칼륨 (34.6 mg, 0.25 mmol) 을 피리딘 (2 mL) 에 현탁하고, 브로모벤젠 (26.2 μL , 0.25 mmol) 을 첨가하여, 18 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 방랭 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2264] 얻어진 조생성물의 메탄올 (2 mL) 용액에, 수소화붕소나트륨 (18.9 mg, 0.50 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2265] 얻어진 조생성물의 클로로포름 (2 mL) 용액에, 병행하 1 M 삼브롬화붕소-디클로로메탄 용액 (0.5 mL, 0.5 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 병행하 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.4 mg, 9 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.12 (m, 2H), 0.44-0.52 (m, 2H), 0.73-0.92 (m, 2H), 1.22-1.86 (m, 5H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.26-2.51 (m, 4H), 2.68-3.21 (m, 7H), 3.95-4.01 (m, 2H), 6.65-6.73 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H).

[2266]

[2267]

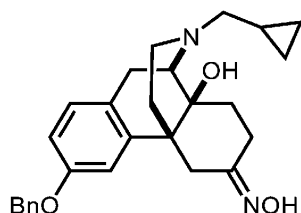
(참고예 52)

[2268]

(4bR,8aS,9R)-3-(벤질옥시)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온 옥심의 합성

[2269]

[화학식 355]



[2270]

[2271]

참고예 3 에 기재한 방법에 따라, (4bR,8aS,9R)-3-(벤질옥시)-11-(시클로프로필메틸)-8a-하이드록시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온 (W02015097545 에 기재된 방법에 의해 합성) 으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.20 (m, 2H), 0.45-0.60 (m, 2H), 0.79-0.93 (m, 1H), 1.07-1.20 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.07-2.24 (m, 3H), 2.31-2.45 (m, 2.7H), 2.54-2.66 (m, 1.7H), 2.68-2.80 (m, 0.6H), 2.72 (dd, $J=7, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.98-3.11 (m, 2.3H), 3.70 (d, $J=14\text{ Hz}$, 0.7H), 5.02 (s, 0.6H), 5.04 (s, 1.4H), 6.76 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.77 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.92 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.3H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.17 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.7H), 7.24-7.45 (m, 5H).

[2272]

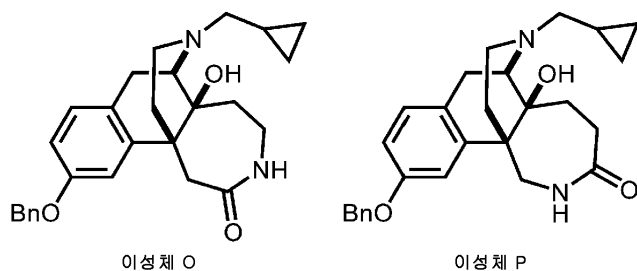
[2273]

(실시예 286)

[2274]

(5aS,6R,11bR)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온 (이성체 O) 및 (5aS,6R,11bS)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀-3(4H)-온 (이성체 P) 의 혼합물의 합성

[2275] [화학식 356]



[2276]

[2277] 실시예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 52 에서 얻어진 화합물로부터 표제의 이성체 O 및 P 의 혼합물을 얻었다.

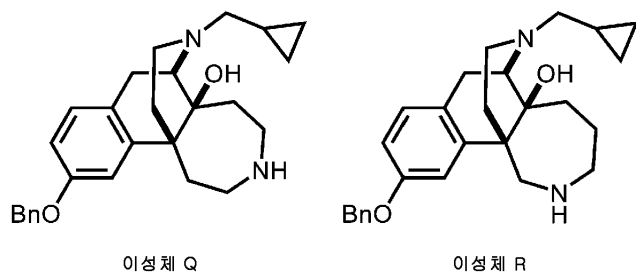
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.18 (m, 2H), 0.45-0.59 (m, 2H), 0.76-0.89 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 0.3H), 1.04-1.15 (m, 0.7H), 1.54-1.59 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 0.3H), 1.79 (ddd, $J=2, 11, 14\text{ Hz}$, 0.7H), 1.92-2.21 (m, 2.3H), 2.29-2.41 (m, 2H), 2.52-2.64 (m, 1.7H), 2.72-2.81 (m, 0.3H), 2.76 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 0.7H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.92 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.7H), 2.95-3.05 (m, 0.6H), 3.02 (d, $J=19\text{ Hz}$, 0.7H), 3.11-3.20 (m, 0.3H), 3.51 (d, $J=14\text{ Hz}$, 0.7H), 3.87 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 0.7H), 4.08 (dd, $J=6, 16\text{ Hz}$, 0.3H), 5.01 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.3H), 5.03 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.3H), 5.06 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.7H), 5.57-5.63 (m, 0.3H), 5.66-5.73 (m, 0.7H), 6.53 (d, $J=3\text{ Hz}$, 0.3H), 6.76-6.80 (m, 0.3H), 6.78 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.25-7.26 (m, 0.7H), 7.27-7.49 (m, 5H).

[2278]

[2279] (실시예 287)

[2280] (5aS,6R,11bS)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올 (이성체 Q) 및 (5aS,6R,11bS)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-c]아제핀-5a(1H)-올 (이성체 R) 의 합성

[2281] [화학식 357]



[2282]

[2283] 실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 286 에서 얻어진 화합물로부터 표제의 이성체 Q 및 R 을 각각 얻었다.

[2284] (이성체 Q)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2H), 0.44–0.56 (m, 2H), 0.78–0.89 (m, 1H), 1.00–1.12 (m, 1H), 1.56 (ddd, $J=3, 3, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.73 (ddd, $J=4, 12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.95 (ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.99–2.07 (m, 2H), 2.28 (ddd, $J=5, 12, 16\text{ Hz}$, 1H), 2.34 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.34 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.47–2.59 (m, 1H), 2.71–2.85 (m, 3H), 2.91 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.08 (ddd, $J=3, 12, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.06 (br s, 1H), 5.02 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.29–7.44 (m, 5H).

[2285]

[2286] (이성체 R)

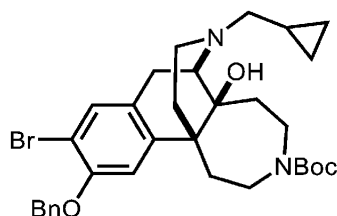
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 0.92–0.97 (m, 1H), 1.47–1.67 (m, 2H), 1.90 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 1.94–2.06 (m, 2H), 2.19–2.32 (m, 1H), 2.33 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.38 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.54–2.60 (m, 1H), 2.67 (ddd, $J=7, 9, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.92–3.01 (m, 1H), 2.98 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.13 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.16 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 4.64 (br s, 1H), 5.03 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 5.04 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.29–7.46 (m, 5H).

[2287]

[2288] (실시예 288)

[2289] (5aS,6R,11bR)-10-(벤질옥시)-9-브로모-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[2290] [화학식 358]



[2291]

[2292] 실시예 287 에서 얻어진 이성체 Q (151 mg, 0.361 mmol) 을 물 (2.0 mL) 에 현탁하고, 트리플루오로아세트산 (400 μL , 5.23 mmol) 을 첨가하여, 용해하였다. 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각 후, N-브로모숙신이미드 (129 mg, 0.724 mmol) 을 첨가하고, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 17 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 2 M 수산화나트륨 수용액/포화 티오황산 나트륨 수용액 = 4/1 (v/v) 의 혼합 용액 (3 mL) 및 물 (2 mL) 을 첨가하고, 클로로포름/이소프로판올 = 4/1 (v/v) 의 혼합 용액으로 5 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다.

[2293] 얻어진 조생성물의 클로로포름 (1.5 mL) 용액에 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 트리에틸아민 (250 μL , 1.79 mmol) 및 이탄산디-tert-부틸 (170 μL , 0.740 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1.5 시간 교반하였다. 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각 후, 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액 (1 mL) 및 물 (2 mL) 을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (0-5 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (119 mg, 55 %) 를 담황색의 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.43–0.58 (m, 2H), 0.75–0.86 (m, 1H), 0.90–0.99 (m, 1H), 1.29 (s, 4.5H), 1.31 (s, 4.5H), 1.43–1.60 (m, 2H), 1.74–2.10 (m, 3H), 2.28 (dd, $J=6$, 12Hz, 0.5H), 2.30–2.41 (m, 2H), 2.45–2.59 (m, 1.5H), 2.73–2.85 (m, 1H), 2.87–2.95 (m, 1.5H), 2.96 (d, $J=18$ Hz, 0.5H), 3.27–3.42 (m, 2H), 3.46–3.61 (m, 2H), 5.10 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.12 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.16 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.20 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 6.66 (s, 0.5H), 6.69 (s, 0.5H), 7.27 (s, 1H), 7.29–7.51 (m, 5H).

[2294]

(실시예 289)

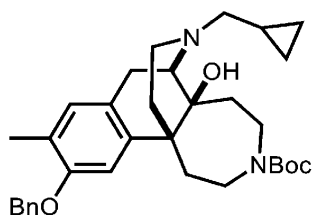
[2295]

(5aS,6R,11bR)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[2296]

[화학식 359]

[2297]



[2298]

실시예 260 에 기재한 방법에 따라, 실시예 288 에서 얻어진 화합물로부터 표제의 화합물을 얻었다.

[2299]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.16 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.75–0.89 (m, 1H), 0.96–1.03 (m, 1H), 1.27 (s, 4.5H), 1.34 (s, 4.5H), 1.42–1.64 (m, 1H), 1.78–2.09 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.24–2.40 (m, 2.5H), 2.43–2.57 (m, 1.5H), 2.70–2.83 (m, 1H), 2.85–3.00 (m, 2H), 3.22–3.45 (m, 2H), 3.50–3.69 (m, 2H), 4.50 (br s, 1H), 5.02 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.05 (d, $J=12$ Hz, 0.5H), 5.07 (s, 1H), 6.59 (s, 0.5H), 6.61 (s, 0.5H), 6.85 (s, 0.5H), 6.86 (s, 0.5H), 7.27–7.47 (m, 5H).

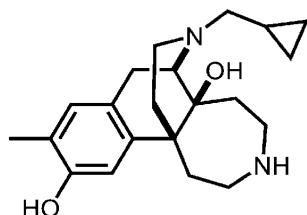
[2300]

(실시예 290)

[2301]

[2302] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-9-메틸-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2303] [화학식 360]



[2304]

[2305] 실시예 289 에서 얻어진 화합물 (88.1 mg, 0.165 mmol) 의 메탄올 (1.5 mL) 용액에 20 % 수산화팔라듐-활성 탄소 (50 % wet) (24.4 mg, 10 mol%) 를 첨가하고, 수소 분위기하 실온에서 17 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다.

[2306] 얻어진 조생성물의 클로로포름 (2.0 mL) 용액에 0 °C 에서 트리플루오로아세트산 (0.30 mL) 를 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 0 °C 로 냉각 후, 반응 혼합물에 2 M 수산화나트륨 수용액 (3 mL) 및 물 (2 mL) 을 첨가하고, 클로로포름/메탄올 = 10/1 (v/v) 으로 10 회 및 클로로포름/이소프로판올 = 4/1 (v/v) 로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 30-55 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (45.3 mg, 80 %) 를 백색 고체로서 얻었다.

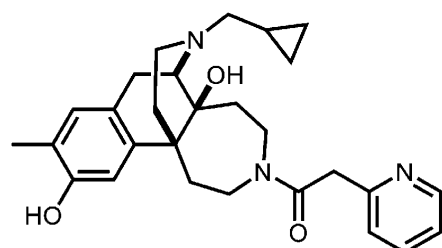
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.16 (m, 2H), 0.42-0.57 (m, 2H), 0.77-0.88 (m, 1H), 1.03-1.11 (m, 1H), 1.48 (ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.79 (ddd, $J=5, 12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.94 (ddd, $J=5, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.03-2.16 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.34 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.70 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 3.08 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.19 (ddd, $J=3, 3, 13\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (br s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.80 (s, 1H).

[2307]

[2308] (실시예 291)

[2309] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2310] [화학식 361]



[2311]

[2312] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 290 에서 얻어진 화합물 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

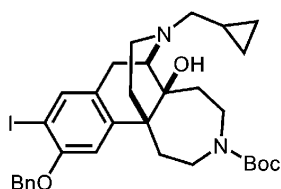
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.16 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.75–0.87 (m, 1H), 0.99–1.12 (m, 1H), 1.49–1.61 (m, 1H), 1.76–2.09 (m, 4H), 2.15–2.22 (m, 0.5H), 2.16 (s, 1.5H), 2.17 (s, 1.5H), 2.25–2.39 (m, 2H), 2.47–2.58 (m, 1.5H), 2.65 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.5H), 2.73 (dd, $J=7, 18\text{Hz}$, 0.5H), 2.83 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.5H), 2.89 (d, $J=7\text{Hz}$, 0.5H), 2.90 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.5H), 2.94 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.5H), 3.12–3.21 (m, 0.5H), 3.25–3.34 (m, 1H), 3.44 (ddd, $J=4, 4, 13\text{Hz}$, 0.5H), 3.71 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.5H), 3.74 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.5H), 3.78–3.98 (m, 1.5H), 3.90 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.5H), 3.95 (d, $J=15\text{Hz}$, 0.5H), 4.14–4.22 (m, 0.5H), 4.42 (br s, 0.5H), 4.51 (br s, 0.5H), 6.66 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 7.11–7.19 (m, 1H), 7.21–7.25 (m, 1H), 7.59 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 0.5H), 7.61 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 0.5H), 8.45–8.51 (m, 1H).

[2313]

[2314] (실시예 292)

[2315] (5aS,6R,11bR)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-9-요오드-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[2316] [화학식 362]



[2317]

[2318] 실시예 288 에 기재한 방법에 따라, 실시예 287 에서 얻어진 이성체 Q 및 N-요오드숙신이미드로부터 표제 화합물을 얻었다.

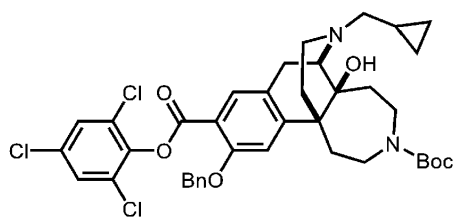
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.12 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.75–0.85 (m, 1H), 0.85–0.99 (m, 1H), 1.27 (s, 5H), 1.31 (s, 4H), 1.41–1.56 (m, 1H), 1.71–2.12 (m, 4H), 2.23–2.41 (m, 2.5H), 2.45–2.58 (m, 1.5H), 2.69–2.85 (m, 1H), 2.86–3.00 (m, 2H), 3.25–3.65 (m, 4H), 4.45 (br s, 1H), 5.00–5.24 (m, 2H), 6.58 (s, 0.5H), 6.61 (s, 0.5H), 7.28–7.35 (m, 1H), 7.35–7.45 (m, 2H), 7.46–7.55 (m, 3H).

[2319]

[2320] (실시예 293)

[2321] (5aS,6R,11bR)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3,9(4H)-디카르복실산3-(tert-부틸)9-(2,4,6-트리클로로페닐)

[2322] [화학식 363]



[2323]

[2324] 실시예 292 에서 얻어진 화합물 (40.0 mg, 0.062 mmol) 을 톨루엔 (1 mL) 에 용해하고, 트리에틸아민 (18.0 μ L, 0.12 mmol), 포름산2,4,6-트리클로로페닐, Xantphos (14.4 mg, 0.025 mmol) 및 아세트산팔라듐 (2.8 mg, 0.012 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올 = 20 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (25.6 mg, 56 %) 를 다갈색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2H), 0.49–0.56 (m, 2H), 0.77–0.90 (m, 1H), 0.97–1.06 (m, 1H), 1.27 (s, 4.5H), 1.29 (s, 4.5H), 1.50–1.66 (m, 1H), 1.75–2.20 (m, 4H), 2.27–2.53 (m, 2.5H), 2.54–2.68 (m, 1.5H), 2.83–2.97 (m, 1H), 2.98–3.12 (m, 2H), 3.26–3.64 (m, 3.5H), 3.73 (ddd, $J=4, 14, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 5.17 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.5H), 5.23 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.5H), 5.25 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.5H), 5.32 (d, $J=12\text{ Hz}$, 0.5H), 6.83 (s, 0.5H), 6.86 (s, 0.5H), 7.25–7.31 (m, 1H), 7.31–7.38 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.46–7.52 (m, 2H), 7.85 (s, 0.5H), 7.86 (s, 0.5H).

[2325]

(실시예 294)

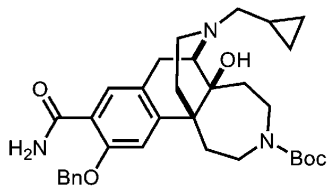
[2326]

(5aS,6R,11bR)-10-(벤질옥시)-9-카르바모일-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸

[2327]

[2328]

[화학식 364]



[2329]

실시예 292 에서 얻어진 화합물 (62.9 mg, 0.098 mmol) 을 톨루엔 (2 mL) 에 용해하고, 트리에틸아민 (27 μL , 0.20 mmol), 포름산2,4,6-트리클로로페닐 (44 mg, 0.20 mmol), Xantphos (22.6 mg, 0.039 mmol) 및 아세트산팔라듐 (4.4 mg, 0.020 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 얻어진 농축 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (70–100 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 및 원료 화합물 (실시예 292 에 기재된 화합물) 의 혼합물 (58.8 mg) 을 다갈색 아모르퍼스로서 얻었다.

[2330]

[2331]

이 혼합물을 테트라하이드로푸란 (1 mL) 에 용해하고, 28 % 암모니아 수용액 (1 mL) 을 첨가하여, 45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 메탄올 = 20 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (19.5 mg, 36 %) 및 원료 화합물 (실시예 292 에 기재된 화합물) (32.3 mg, 51 %) 를 각각 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.15 (m, 2H), 0.45–0.57 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 0.95–1.05 (m, 1H), 1.25 (s, 6.3H), 1.30 (s, 2.7H), 1.51 (ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 0.7H), 1.57–1.64 (m, 0.3H), 1.71–2.14 (m, 5H), 2.23–2.42 (m, 2H), 2.46–2.61 (m, 2H), 2.79–3.11 (m, 3H), 3.31–3.49 (m, 2.7H), 3.51–3.76 (m, 1.3H), 5.14 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.3H), 5.18 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.3H), 5.23 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.7H), 5.33 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.7H), 5.63–5.75 (m, 1H), 6.79 (s, 0.3H), 6.82 (s, 0.7H), 7.34–7.49 (m, 5H), 7.66–7.77 (m, 1H), 7.93 (s, 0.7H), 7.95 (s, 0.3H).

[2332]

[2333]

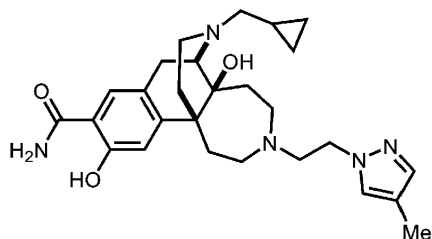
(실시예 295)

[2334]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토티[1,2-d]아제핀-9-카르복사미드

[2335]

[화학식 365]



[2336]

[2337]

실시예 294 에서 얻어진 화합물 (19 mg, 0.034 mmol) 을 메탄올 (5 mL) 에 용해하고, 20 % 수산화팔라듐-활성탄소 (50 % wet, 24 mg) 을 첨가하고, 수소 분위기하, 실온에서 21 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 멤브레인 필터로 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 농축 잔류물을 클로로포름 (2 mL) 에 용해하고, 트리플루오로아세트산 (0.4 mL) 를 첨가하여, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 얻어진 농축 잔류물을 아세트니트릴 (2 mL) 로 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (35.4 μL , 0.20 mmol), 참고예 33 에서 얻어진 화합물 (10.4 mg, 0.051 mmol) 을 첨가하고, 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 13 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 10 % 암모니아수-메탄올 용액 = 20 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (8.2 mg, 51 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.12 (m, 2H), 0.48–0.55 (m, 2H), 0.77–0.89 (m, 1H), 1.01–1.08 (m, 1H), 1.48 (ddd, $J=2, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.70 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.85 (ddd, $J=3, 3, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.92–2.01 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.08 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.35 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.36–2.47 (m, 2H), 2.53–2.60 (m, 1H), 2.63 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.74–2.88 (m, 3H), 2.89–3.02 (m, 3H), 3.07–3.18 (m, 1H), 3.90–4.06 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).

[2338]

[2339]

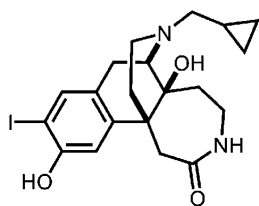
(실시예 296)

[2340]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-요오드-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[2341]

[화학식 366]



[2342]

[2343]

실시예 6 및 실시예 259 에 기재한 방법에 따라, 실시예 140 에서 얻어진 화합물 및 N-요오드숙신이미드로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.70–0.90 (m, 1H), 0.95–1.10 (m, 1H), 1.50–2.20 (m, 4H), 2.20–2.40 (m, 2H), 2.40–2.65 (m, 2H), 2.65–2.80 (m, 1H), 2.80–3.00 (m, 3H), 3.40–3.60 (m, 1H), 3.70–3.90 (m, 1H), 6.14 (br s, 0.1H), 6.39 (br s, 0.9H), 6.98 (s, 0.1H), 7.10 (s, 0.9H), 7.36 (s, 0.9H), 7.45 (s, 0.1H), 8.94 (br s, 1H).

[2344]

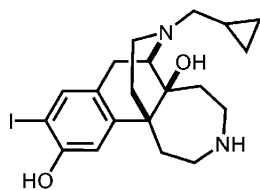
[2345]

(실시예 297)

[2346]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-9-요오드-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2347] [화학식 367]



[2348]

[2349] 실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 296 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

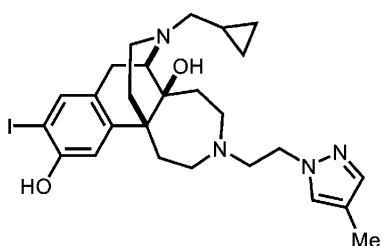
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.70–0.85 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.30–1.50 (m, 1H), 1.50–1.65 (m, 2H), 1.65–1.90 (m, 1H), 1.90–2.25 (m, 4H), 2.25–2.40 (m, 2H), 2.45–2.60 (m, 1H), 2.65–3.40 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

[2350]

[2351] (실시예 298)

[2352] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-9-요오드-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올

[2353] [화학식 368]



[2354]

[2355] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 297 에서 얻어진 화합물 및 참고예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.16 (m, 2H), 0.44–0.56 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 0.95–1.03 (m, 1H), 1.42–1.50 (m, 1H), 1.69–1.81 (m, 2H), 1.92–2.09 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.28–2.42 (m, 3H), 2.47–2.57 (m, 2H), 2.60 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.82–2.98 (m, 5H), 3.11–3.20 (m, 1H), 3.98–4.10 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.41 (s, 1H).

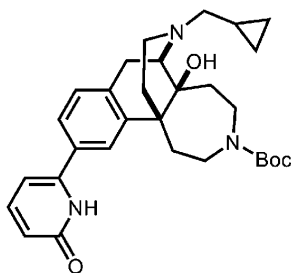
[2356]

[2357] (실시예 299)

[2358] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-(6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-2-일)-1,2,5,5a,6,7-

헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[2359] [화학식 369]



[2360]

[2361] 실시예 279 에 기재한 방법에 따라, 실시예 240 에서 얻어진 화합물 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)피리딘-2(1H)-온으로부터 표제 화합물을 얻었다.

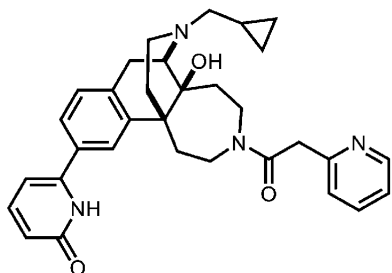
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.20 (m, 2H), 0.50-0.70 (m, 2H), 0.80-1.00 (m, 1H), 1.08 (s, 6.3H), 1.16 (s, 2.7H), 1.40-2.20 (m, 10H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.50-2.65 (m, 1H), 2.80-3.10 (m, 1.7H), 3.10-3.30 (m, 1.3H), 3.30-3.40 (m, 0.3H), 3.50-3.60 (m, 0.7H), 4.25-4.40 (m, 1H), 6.20-6.35 (m, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H).

[2362]

[2363] (실시예 300)

[2364] 6-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(피리딘-2-일)아세틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-일)피리딘-2(1H)-온의 합성

[2365] [화학식 370]



[2366]

[2367] 실시예 299 에서 얻어진 화합물 (11 mg, 0.022 mmol) 에 2 M 염산 (1 mL) 을 첨가하여, 실온에서, 3 시간 교반하였다. 병행하, 1 M 수산화나트륨 수용액으로 반응액을 중화한 후, 수층을 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물의 N,N-디메틸폼라미드 (0.5 mL) 용액에, 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염 (5 mg, 0.033 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (15 μL , 0.088 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HATU) (9 mg, 0.023 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.0 mg, 8 %) 를 담황색 유상물로서 얻었다.

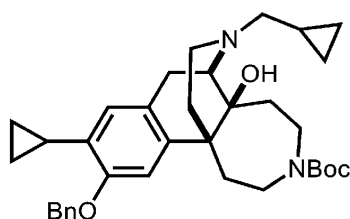
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.30 (m, 2H), 0.50–0.70 (m, 2H), 0.80–1.00 (m, 1H), 1.00–1.90 (m, 5H), 1.90–2.20 (m, 2.5H), 2.20–2.50 (m, 2.5H), 2.50–2.80 (m, 2H), 2.80–3.20 (m, 3H), 3.20–3.80 (m, 4H), 3.80–4.00 (m, 1H), 4.20–4.50 (m, 1H), 6.31 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.5H), 6.40–6.60 (m, 1.5H), 7.00–7.30 (m, 4H), 7.30–7.55 (m, 2.5H), 7.60 (dt, $J=2, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 8.35–8.45 (m, 0.5H), 8.75–8.80 (m, 0.5H).

[2368]

[2369] (실시예 301)

[2370] (5aS,6R,11bR)-10-(벤질옥시)-9-시클로프로필-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)카르복실산tert-부틸의 합성

[2371] [화학식 371]



[2372]

[2373] 실시예 260 에 기재한 방법에 따라, 실시예 288 에서 얻어진 화합물 및 시클로프로필보론산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

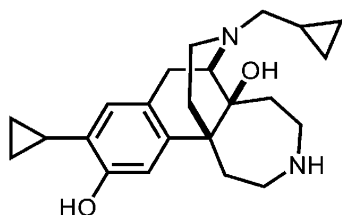
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.13 (m, 2H), 0.46–0.60 (m, 3H), 0.63–0.72 (m, 1H), 0.76–0.91 (m, 3H), 0.94–1.02 (m, 1H), 1.28 (s, 4.5H), 1.33 (s, 4.5H), 1.42–1.50 (m, 0.5H), 1.76–1.89 (m, 1.5H), 1.90–2.09 (m, 3H), 2.13–2.23 (m, 1H), 2.24–2.39 (m, 2.5H), 2.42–2.57 (m, 1.5H), 2.68–2.81 (m, 1H), 2.84–2.92 (m, 1.5H), 2.93 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 3.24–3.45 (m, 2H), 3.49–3.67 (m, 2H), 4.48 (br s, 1H), 5.05 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.5H), 5.08 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.5H), 5.11 (s, 1H), 6.52 (s, 0.5H), 6.53 (s, 0.5H), 6.61 (s, 0.5H), 6.63 (s, 0.5H), 7.28–7.51 (m, 5H).

[2374]

[2375] (실시예 302)

[2376] (5aS,6R,11bS)-9-시클로프로필-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2377] [화학식 372]



[2378]

[2379] 실시예 290 에 기재한 방법에 따라, 실시예 301 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

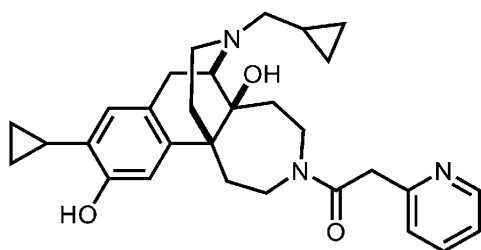
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.16 (m, 2H), 0.47-0.54 (m, 2H), 0.56-0.67 (m, 2H), 0.77-0.97 (m, 3H), 1.02-1.11 (m, 1H), 1.49 (ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.77 (ddd, $J=5, 12, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.95 (ddd, $J=5, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 1.99-2.21 (m, 4H), 2.33 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.69 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.06 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.17 (ddd, $J=3, 13, 13\text{ Hz}$, 1H), 4.50 (br s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.55 (s, 1H).

[2380]

[2381] (실시예 303)

[2382] 1-((5aS,6R,11bR)-9-시클로프로필-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2383] [화학식 373]



[2384]

[2385] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 302 에서 얻어진 화합물 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

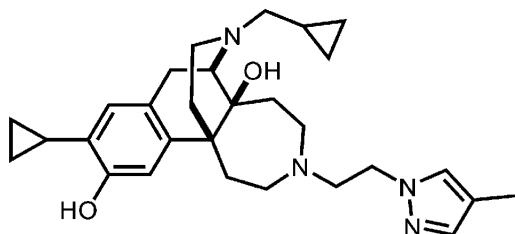
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.44–0.54 (m, 2H), 0.55–0.70 (m, 2H), 0.75–0.98 (m, 3H), 0.99–1.09 (m, 1H), 1.49–1.62 (m, 1H), 1.74–2.06 (m, 4.6H), 2.08–2.26 (m, 1H), 2.27–2.38 (m, 0.8H), 2.30 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 0.6H), 2.34 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.6H), 2.44–2.56 (m, 1.6H), 2.64 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.4H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.6H), 2.82 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4H), 2.89 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.6H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6H), 2.92 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.4H), 3.12–3.22 (m, 0.4H), 3.31–3.41 (m, 1H), 3.45 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.4H), 3.68 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6H), 3.73–3.82 (m, 0.4H), 3.78 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.6H), 3.84–3.95 (m, 1.2H), 3.90 (s, 0.8H), 4.09–4.17 (m, 0.4H), 4.43 (br s, 0.4H), 4.52 (br s, 0.6H), 6.64 (s, 0.4H), 6.65 (s, 0.6H), 6.71 (s, 0.6H), 6.72 (s, 0.4H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.6H), 7.22 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.4H), 7.58 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.4H), 7.60 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.6H), 8.46–8.50 (m, 1H).

[2386]

[2387] (실시예 304)

[2388] (5aS,6R,11bS)-9-시클로프로필-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2389] [화학식 374]



[2390]

[2391] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 302 에서 얻어진 화합물 및 참고예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02-0.15 (m, 2H), 0.43-0.54 (m, 2H), 0.58-0.67 (m, 2H), 0.76-1.05 (m, 4H), 1.41 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.75 (ddd, $J=3, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.33 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.61 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.72 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.82 (ddd, $J=6, 6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.84 (ddd, $J=6, 6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.88 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.17 (ddd, $J=2, 11, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.98 (ddd, $J=6, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (ddd, $J=6, 6, 14\text{ Hz}$, 1H), 4.60 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.22 (s, 1H).

[2392]

[2393]

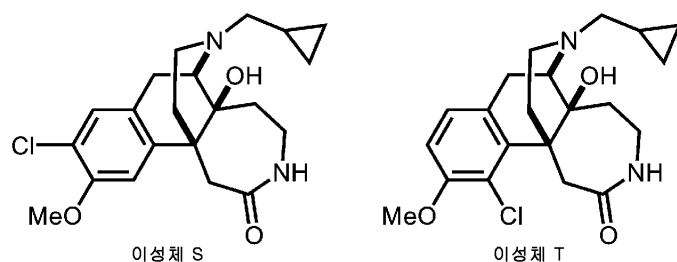
(실시예 305)

[2394]

(5aS,6R,11bR)-9-클로로-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온 (이성체 S) 및 (5aS,6R,11bR)-11-클로로-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온 (이성체 T) 의 합성

[2395]

[화학식 375]



[2396]

[2397]

실시예 140 에서 얻어진 화합물 (300 mg, 0.84 mmol) 을 0.2 M 트리플루오로아세트산 수용액 (20 mL) 에 용해하고, N-클로로로숙신이미드 (225 mg, 1.68 mmol) 을 첨가하여, 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 시간 교반하였다. 반응액에 티오황산나트륨 (380 mg) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-20 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 이성체 S (151 mg, 46 %) 및 이성체 T (109 mg, 33 %) 를 각각 백색 고체로서 얻었다.

[2398] (이성체 S)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.16 (m, 2H), 0.48–0.57 (m, 2H), 0.76–0.87 (m, 1H), 1.02–1.11 (m, 1H), 1.29–1.44 (m, 1H), 1.48–1.58 (m, 1H), 1.95–2.12 (m, 2H), 2.29–2.40 (m, 2H), 2.46–2.60 (m, 2H), 2.67–2.82 (m, 2H), 2.86–2.99 (m, 2H), 3.44–3.51 (m, 1H), 3.74–3.85 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.66 (br s, 1H), 6.61–6.91 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.15 (s, 1H).

[2399]

[2400] (이성체 T)

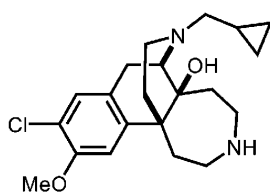
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.45–0.57 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.53–1.63 (m, 1H), 1.78–2.07 (m, 4H), 2.26–2.38 (m, 2H), 2.58–3.02 (m, 5H), 3.37–3.59 (m, 2H), 3.71–3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.54 (br s, 1H), 5.74–6.04 (m, 1H), 6.75 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[2401]

[2402] (실시예 306)

[2403] (5aS,6R,11bS)-9-클로로-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[2404] [화학식 376]



[2405]

[2406] 실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 305 에서 얻어진 이성체 S 로부터 표제 화합물을 얻었다.

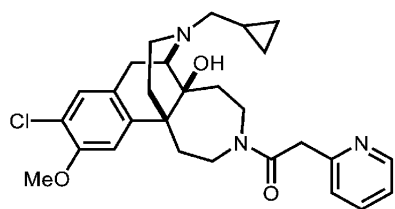
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.14 (m, 2H), 0.47–0.56 (m, 2H), 0.77–0.89 (m, 1H), 1.02–1.10 (m, 1H), 1.58 (ddd, $J=3, 3, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.66–1.76 (m, 1H), 1.94–2.10 (m, 3H), 2.28–2.44 (m, 3H), 2.52–2.59 (m, 1H), 2.74–3.14 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 4.49 (brs, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.11 (s, 1H) .

[2407]

[2408] (실시예 307)

[2409] 1-((5aS,6R,11bR)-9-클로로-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2410] [화학식 377]



[2411]

[2412] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 306 에서 얻어진 화합물 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

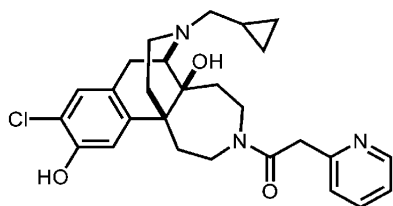
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.13 (m, 2H), 0.47–0.55 (m, 2H), 0.75–0.86 (m, 1H), 0.96–1.09 (m, 1H), 1.51–1.59 (m, 0.5H), 1.61–1.80 (m, 1.5H), 1.87–2.12 (m, 3H), 2.25–2.46 (m, 2.5H), 2.48–2.58 (m, 1.5H), 2.62 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.77 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.84–2.95 (m, 2H), 3.44–3.67 (m, 2H), 3.74–3.96 (m, 3H), 3.81 (s, 1.5H), 3.88 (s, 1.5H), 4.40–4.51 (m, 1H), 6.53 (s, 0.5H), 6.67 (s, 0.5H), 7.03 (s, 0.5H), 7.08 (s, 0.5H), 7.09–7.16 (m, 2H), 7.52 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 7.57 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.5H), 8.40–8.50 (m, 1H) .

[2413]

[2414] (실시예 308)

[2415] 1-((5aS,6R,11bR)-9-클로로-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2416] [화학식 378]



[2417]

[2418] 실시예 307 에서 얻어진 화합물 (18.7 mg, 0.038 mmol) 을 클로로포름 (2 mL) 에 용해하고, 1 M 삼브롬화붕소-디클로로메탄 용액 (0.57 mL, 0.57 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 6 시간 교반하였다. 반응액에 28 % 암모니아 수용액 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 10 % 암모니아수-메탄올 용액 = 15 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (15.8 mg, 87 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

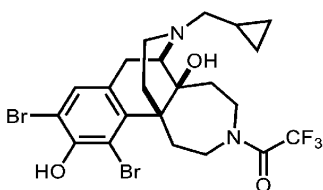
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.12 (m, 2H), 0.45–0.54 (m, 2H), 0.72–0.84 (m, 1H), 0.87–0.96 (m, 1H), 1.42–1.62 (m, 1.5H), 1.70–2.04 (m, 3.5H), 2.23–2.38 (m, 2.5H), 2.40–2.54 (m, 2H), 2.67–2.91 (m, 2.5H), 3.27–3.57 (m, 2H), 3.61–3.95 (m, 4H), 6.75 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.5H), 6.86 (s, 0.5H), 6.96–7.03 (m, 1H), 7.06–7.18 (m, 1.5H), 7.51–7.60 (m, 1H), 8.39–8.47 (m, 1H).

[2419]

[2420] (실시예 309)

[2421] 1-((5aS,6R,11bR)-9,11-디브로모-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온의 합성

[2422] [화학식 379]



[2423]

[2424] 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (65.7 mg, 0.2 mmol) 의 클로로포름 (2 mL) 용액에, 무수 트리플루오로아세트산 (141 μL , 1.0 mmol) 및 트리에틸아민 (139 μL , 1.0 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 빙랭하 메탄올 (2 mL) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 후 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2425]

얻어진 조생성물의 메탄올 (1 mL) 용액에, 10 % 브롬화수소산 (1 mL) 및 요오드벤젠디아세테이트 (257 mg, 0.80 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 티오황산나트륨 수용액을 첨가하여, 실온에서 30 분 교반한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (66.1 mg, 53 %)

를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.14 (m, 2H), 0.49-0.57 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.62-2.06 (m, 5H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.58-3.10 (m, 6H), 3.31-4.04 (m, 5H), 7.23 (s, 1H).

[2426]

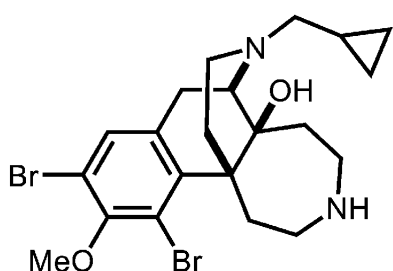
(실시예 310)

[2428]

(5aS,6R,11bS)-9,11-디브로모-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[2429]

[화학식 380]



[2430]

[2431]

실시예 309 에서 얻어진 화합물 (58.2 mg, 0.10 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 용액에, 요오드화메틸 (7.5 μL , 0.12 mmol) 및 탄산칼륨 (69.1 mg, 0.50 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2432]

얻어진 조생성물의 에탄올 (2 mL) 용액에, 탄산칼륨 (69.1 mg, 0.50 mmol) 을 첨가하고, 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 방랭 후, 물을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-50 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (44.2 mg, 88 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.14 (m, 2H), 0.48-0.56 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.55-1.73 (m, 2H), 1.84-2.04 (m, 3H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.52-2.80 (m, 4H), 2.82-3.13 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.47 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H).

[2433]

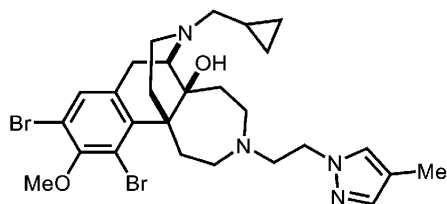
[2434]

(실시예 311)

[2435]

(5aS,6R,11bS)-9,11-디브로모-14-(시클로프로필메틸)-10-메톡시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[2436] [화학식 381]



[2437]

[2438] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 310 에서 얻어진 화합물 및 참고예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

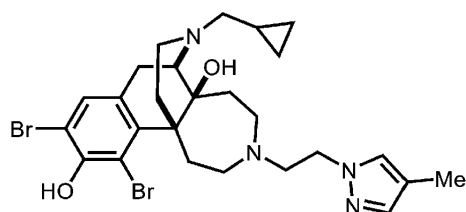
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.46–0.56 (m, 2H), 0.75–0.87 (m, 1H), 1.46 (dd, $J=6, 14\text{ Hz}$, 1H), 1.63–2.05 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.29 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.31 (dd, $J=7, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.33–3.03 (m, 11H), 3.08–3.20 (m, 1H), 3.76–4.06 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (s, 1H).

[2439]

[2440] (실시예 312)

[2441] (5aS,6R,11bS)-9,11-디브로모-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2442] [화학식 382]



[2443]

[2444] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 311 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

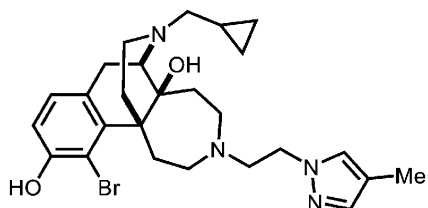
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.12 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.74–0.85 (m, 1H), 1.51 (dd, $J=6, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.73–1.99 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.23–2.46 (m, 3H), 2.55–3.03 (m, 10H), 3.15–3.25 (m, 1H), 4.06–4.26 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).

[2445]

[2446] (실시예 313)

[2447] (5aS,6R,11bS)-11-브로모-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2448] [화학식 383]



[2449]

[2450] 실시예 310 에서 얻어진 화합물 (15 mg, 0.030 mmol) 의 메탄올 (1 mL) 용액에 포름산칼륨 (126 mg, 1.5 mmol) 및 10 % 팔라듐-활성 탄소 (1.5 mg) 을 첨가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 그 후, 10 % 팔라듐-활성 탄소 (3.0 mg) 을 첨가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액에 28 % 암모니아 수용액을 첨가하여, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 으로 정제했지만, 부생성물과의 분리가 곤란했기 때문에, 그 이상의 정제를 하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2451] 얻어진 조체의 아세토니트릴 (1 mL) 용액에, 참고예 33 에서 얻어진 화합물 (12.1 mg, 0.060 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (15.7 μ L, 0.090 mmol) 을 첨가하고, 60 $^{\circ}$ C 에서 18 시간 교반하였다. 방랭 후, 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2452] 얻어진 조생성물의 클로로포름 (2 mL) 용액에, 병행하 1 M 삼브롬화붕소-디클로로메탄 용액 (0.50 mL, 0.50 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 병행하 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.3 mg, 15 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

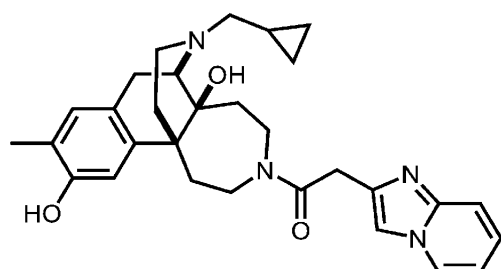
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04-0.14 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.40-2.04 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 3H), 2.49-3.00 (m, 10H), 3.14 (dd, $J=11, 14\text{ Hz}$, 1H), 3.82-3.99 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.87 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H) .

[2453]

[2454] (실시예 314)

[2455] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2456] [화학식 384]



[2457]

[2458]

실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 290 에서 얻어진 화합물 및 2-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.02–0.15 (m, 2H), 0.41–0.56 (m, 2H), 0.74–0.91 (m, 1H), 0.95–1.08 (m, 1H), 1.50–1.61 (m, 1H), 1.75–2.24 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 2.25–2.39 (m, 2H), 2.46–2.62 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.5H), 2.66 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.5H), 2.82 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.5H), 2.88 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.5H), 2.89 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.5H), 2.91 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.5H), 3.10–3.30 (m, 1.5H), 3.45–3.55 (m, 0.5H), 3.68 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 3.71 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 3.87 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 3.89–4.03 (m, 1.5H), 3.93 (d, $J=16\text{Hz}$, 0.5H), 4.06–4.16 (m, 0.5H), 4.51 (br s, 1H), 6.70–6.80 (m, 3H), 7.07–7.18 (m, 1H), 7.42–7.54 (m, 1.5H), 7.45 (s, 0.5H), 7.98–8.04 (m, 1H).

[2459]

(실시예 315)

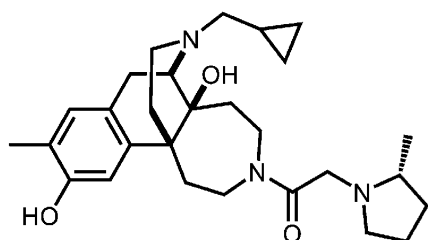
[2460]

[2461]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)에탄-1-온의 합성

[2462]

[화학식 385]



[2463]

[2464]

실시예 132 에 기재한 방법에 따라, 실시예 290 에서 얻어진 화합물 및 (R)-2-메틸피롤리딘염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2H), 0.45–0.56 (m, 2H), 0.76–0.90 (m, 1H), 0.99–1.13 (m, 1.6H), 1.05 (d, $J=6$ Hz, 2.4H), 1.22–1.44 (m, 1H), 1.50–2.20 (m, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.21–2.40 (m, 4H), 2.42–2.65 (m, 2H), 2.72 (dd, $J=6$, 18 Hz, 0.8H), 2.75–2.83 (m, 0.2H), 2.79 (d, $J=13$ Hz, 0.8H), 2.85–2.93 (m, 0.4H), 2.87 (d, $J=6$ Hz, 0.8H), 2.96 (d, $J=18$ Hz, 0.8H), 2.97–3.06 (m, 0.2H), 3.36–3.52 (m, 1.2H), 3.53–3.65 (m, 0.2H), 3.61 (ddd, $J=4$, 4, 14 Hz, 0.8H), 3.66–3.84 (m, 1.2H), 3.69 (d, $J=13$ Hz, 0.8H), 3.93–4.04 (m, 0.8H), 4.40–4.67 (m, 1H), 6.61 (s, 0.2H), 6.79 (s, 0.8H), 6.81 (s, 0.2H), 6.85 (s, 0.8H).

[2465]

[2466]

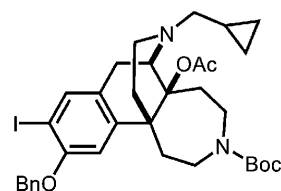
(실시예 316)

[2467]

(5a*S*,6*R*,11*bR*)-5a-아세톡시-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-9-요오드-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-*d*]아제핀-3(4*H*)-카르복실산*tert*-부틸의 합성

[2468]

[화학식 386]



[2469]

[2470]

실시예 292 에서 얻어진 화합물 (106 mg, 0.16 mmol) 을 무수 아세트산 (2.5 mL) 에 용해하고, 1.5 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 얻어진 농축 잔류물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (30-100 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 (79.4 mg, 70 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

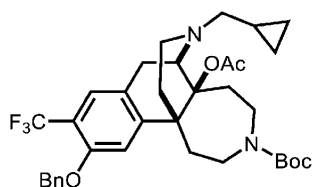
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.01–0.09 (m, 2H), 0.39–0.51 (m, 2H), 0.68–0.79 (m, 1H), 0.93–1.03 (m, 1H), 1.41 (s, 3.6H), 1.44 (s, 5.4H), 1.80–1.90 (m, 1H), 1.92–2.07 (m, 2H), 2.08–2.18 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.19–2.45 (m, 3H), 2.48–2.56 (m, 1H), 2.60–2.78 (m, 2H), 2.92–3.16 (m, 2H), 3.42 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 0.4H), 3.50 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 0.6H), 3.60 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 0.6H), 3.74 (ddd, $J=2, 5, 15\text{ Hz}$, 0.4H), 4.18 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4H), 4.26 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6H), 5.00–5.20 (m, 2H), 6.58 (s, 0.4H), 6.59 (s, 0.6H), 7.28–7.35 (m, 1H), 7.36–7.43 (m, 2H), 7.44–7.51 (m, 2H), 7.54 (s, 0.4H), 7.55 (s, 0.6H).

[2471]

[2472] (실시예 317)

[2473] (5aS,6R,11bR)-5a-아세톡시-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-9-(트리플루오로메틸)-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[2474] [화학식 387]



[2475]

[2476] 실시예 316 에서 얻어진 화합물 (78 mg, 0.11 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 에 용해하고, 요오드화구리(I) (38.2 mg, 0.20 mmol) 및 2,2-디플루오로2-(플루오로술포닐)아세트산메틸 (73 μL , 0.58 mmol) 을 첨가하고, 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (26-47 % 아세트산에틸/헵탄) 로 정제하여, 표제 화합물 (51.0 mg, 71 %) 를 백색 아모르퍼스로서 얻었다.

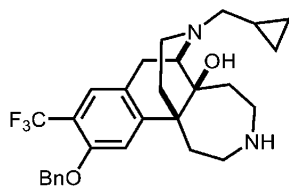
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.01–0.10 (m, 2H), 0.41–0.51 (m, 2H), 0.68–0.80 (m, 1H), 0.94–1.04 (m, 1H), 1.39 (s, 3.6H), 1.43 (s, 5.4H), 1.75–1.86 (m, 1H), 1.95 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 1.98–2.09 (m, 1H), 2.11 (s, 1.2H), 2.13 (s, 1.8H), 2.14–2.34 (m, 4H), 2.35–2.49 (m, 1H), 2.50–2.58 (m, 1H), 2.64–2.84 (m, 2H), 2.97–3.18 (m, 2H), 3.40 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 0.4H), 3.49 (ddd, $J=3, 5, 15\text{ Hz}$, 0.6H), 3.58 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 0.6H), 3.69 (ddd, $J=3, 5, 15\text{ Hz}$, 0.4H), 4.23 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.6H), 4.30 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.4H), 5.08–5.24 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28–7.50 (m, 6H).

[2477]

[2478] (실시예 318)

[2479] (5aS,6R,11bS)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-9-(트리플루오로메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[2480] [화학식 388]



[2481]

[2482] 실시예 317 에서 얻어진 화합물 (22.3 mg, 0.036 mmol) 을 에탄올 (3 mL) 에 용해하고, 6 M 수산화나트륨 수용액 (2 mL) 을 첨가하고, 80 °C 에서 1.5 시간 교반하였다. 반응액에 2 M 염산 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 농축 잔류물을 클로로포름 (1.5 mL) 에 용해하고, 트리플루오로아세트산 (0.5 mL) 를 첨가하여, 실온에서 2.5 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름/이소프로판올 (4/1) 의 혼합 용매로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 10 % 암모니아수-메탄올 용액 = 8 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (12.5 mg, 72 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

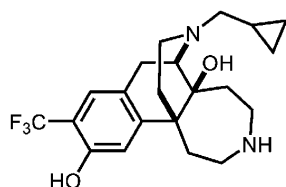
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.14 (m, 2H), 0.47–0.56 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 0.95–1.03 (m, 1H), 1.51–1.68 (m, 2H), 1.84 (ddd, $J=3, 3, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.89–2.09 (m, 2H), 2.26–2.39 (m, 3H), 2.44–2.58 (m, 2H), 2.74 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.78–2.86 (m, 2H), 2.87–3.10 (m, 3H), 4.47 (br s, 1H), 5.12 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 5.21 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.28–7.48 (m, 6H).

[2483]

[2484] (실시예 319)

[2485] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-9-(트리플루오로메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2486] [화합식 389]



[2487]

[2488] 실시예 318 에서 얻어진 화합물 (21.4 mg, 0.044 mmol) 을 메탄올 (2.5 mL) 에 용해하고, 20 % 수산화팔라듐-활성 탄소 (50 % wet, 21.4 mg) 을 첨가하여, 수소 분위기하, 실온에서 6 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 멤브레인 필터로 여과하고, 여과액을 감압하에 농축함으로써, 표제 화합물 (13.4 mg, 77 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

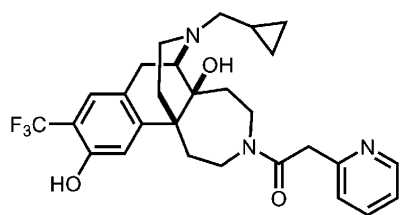
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.14 (m, 2H), 0.46–0.56 (m, 2H), 0.75–0.87 (m, 1H), 0.98–1.07 (m, 1H), 1.47–1.57 (m, 1H), 1.69–1.81 (m, 1H), 1.88–2.07 (m, 2H), 2.10–2.18 (m, 2H), 2.34 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.48–2.57 (m, 1H), 2.62–2.76 (m, 2H), 2.79–3.02 (m, 3H), 3.08–3.20 (m, 1H), 3.23–3.36 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.18 (s, 1H).

[2489]

[2490] (실시예 320)

[2491] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-(트리플루오로메틸)-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2492] [화학식 390]



[2493]

[2494] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 319 에서 얻어진 화합물 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

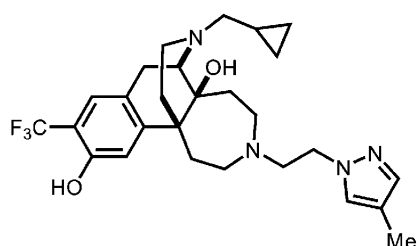
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.13 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.75–0.86 (m, 1H), 0.96–1.09 (m, 1H), 1.49–1.85 (m, 2H), 1.88–2.15 (m, 3H), 2.25–2.39 (m, 2H), 2.47–2.67 (m, 1.7H), 2.76 (dd, $J=6, 18$ Hz, 0.3H), 2.83–2.99 (m, 2.3H), 3.10–3.21 (m, 0.7H), 3.46–3.72 (m, 2.7H), 3.77–4.04 (m, 3.3H), 6.88 (s, 0.3H), 6.98 (s, 0.7H), 7.07–7.18 (m, 2.7H), 7.24–7.28 (m, 0.3H), 7.57 (ddd, $J=2, 8, 8$ Hz, 0.7H), 7.62 (ddd, $J=2, 8, 8$ Hz, 0.3H), 8.36–8.40 (m, 0.3H), 8.42–8.46 (m, 0.7H).

[2495]

[2496] (실시예 321)

[2497] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-9-(트리플루오로메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2498] [화학식 391]



[2499]

[2500] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 319 에서 얻어진 화합물 및 참고예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.13 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.75–0.86 (m, 1H), 0.95–1.03 (m, 1H), 1.42–1.51 (m, 1H), 1.61–1.79 (m, 2H), 1.90–2.04 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.27–2.39 (m, 3H), 2.47–2.57 (m, 2H), 2.62 (ddd, $J=2, 5, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.69–2.82 (m, 2H), 2.86–3.03 (m, 4H), 3.05–3.15 (m, 1H), 4.03–4.11 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.24 (s, 1H).

[2501]

[2502]

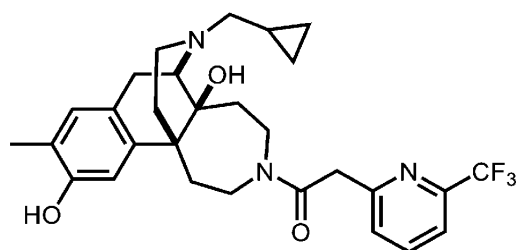
(실시예 322)

[2503]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2504]

[화학식 392]



[2505]

[2506]

실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 290 에서 얻어진 화합물 및 2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.76–0.87 (m, 1H), 0.99–1.12 (m, 1H), 1.53–1.63 (m, 0.7H), 1.79–2.09 (m, 4H), 2.12 (s, 2.1H), 2.16–2.23 (m, 1.4H), 2.18 (s, 0.9H), 2.26–2.39 (m, 2H), 2.46 (ddd, $J=5, 12, 16\text{ Hz}$, 0.3H), 2.48–2.56 (m, 1H), 2.66 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.7H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.3H), 2.84 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.7H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.3H), 2.91 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.3H), 2.94 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.7H), 3.12–3.21 (m, 0.7H), 3.38–3.54 (m, 1.3H), 3.67–3.77 (m, 0.3H), 3.73 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3H), 3.82 (ddd, $J=3, 4, 14\text{ Hz}$, 0.3H), 3.87 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3H), 3.90–4.01 (m, 0.3H), 3.96 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.7H), 4.02 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.7H), 4.15 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.7H), 4.41 (br s, 0.7H), 4.51 (br s, 0.3H), 6.58 (s, 0.3H), 6.77 (s, 1.4H), 6.83 (s, 0.3H), 7.38 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.46 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.52–7.56 (m, 0.3H), 7.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.75 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.77 (dd, $J=8, 8\text{ Hz}$, 0.7H).

[2507]

[2508]

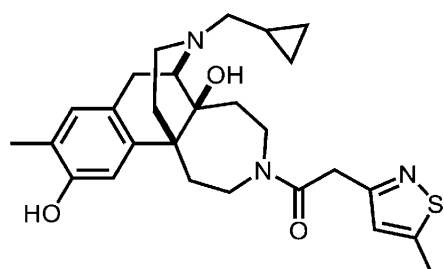
(실시예 323)

[2509]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(5-메틸이소티아졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[2510]

[화학식 393]



[2511]

[2512]

실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 290 에서 얻어진 화합물 및 2-(5-메틸이소티아졸-3-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.00–1.12 (m, 1H), 1.51–1.61 (m, 1H), 1.76–2.10 (m, 3.4H), 2.14–2.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.28 (dd, $J=6$, 12Hz, 0.6H), 2.32–2.39 (m, 0.8H), 2.36 (dd, $J=6$, 12Hz, 0.6H), 2.45–2.59 (m, 1.6H), 2.51 (s, 1.2H), 2.52 (s, 1.8H), 2.67 (dd, $J=6$, 18Hz, 0.6H), 2.73 (dd, $J=6$, 18Hz, 0.4H), 2.84 (d, $J=6$ Hz, 0.6H), 2.89 (d, $J=6$ Hz, 0.4H), 2.90 (d, $J=18$ Hz, 0.4H), 2.95 (d, $J=18$ Hz, 0.6H), 3.19 (ddd, $J=4$, 10, 14Hz, 0.6H), 3.30–3.42 (m, 0.8H), 3.42 (ddd, $J=4$, 4, 13Hz, 0.6H), 3.63 (d, $J=15$ Hz, 0.4H), 3.69 (d, $J=15$ Hz, 0.4H), 3.73–3.97 (m, 1.4H), 3.83 (d, $J=16$ Hz, 0.6H), 3.91 (d, $J=16$ Hz, 0.6H), 4.11–4.19 (m, 0.6H), 4.44 (brs, 0.6H), 4.52 (brs, 0.4H), 6.64 (s, 0.4H), 6.79 (s, 0.6H), 6.81 (s, 1H), 6.83 (s, 0.4H), 6.87 (s, 0.6H).

[2513]

[2514]

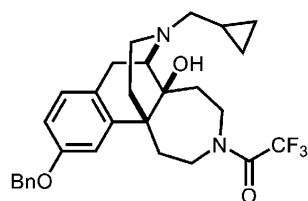
(실시예 324)

[2515]

1-((5aS,6R,11bR)-10-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

[2516]

[화합식 394]



[2517]

[2518]

실시예 287 에서 얻어진 화합물 Q (99.8 mg, 0.24 mmol) 을 클로로포름 (4 mL) 에 용해하고, N,N-디이소프로필 에틸아민 (250 μL , 1.44 mmol) 및 무수 트리플루오로아세트산 (152 μL , 1.08 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (5-20 % 메탄올/아세트산에틸) 로 정제하여, 표제 화합물 (100.1 mg, 81 %) 를 담황색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.15 (m, 2H), 0.47–0.56 (m, 2H), 0.76–0.86 (m, 1H), 1.01–1.13 (m, 1H), 1.66 (ddd, $J=4, 4, 15\text{ Hz}$, 1H), 1.82–1.93 (m, 1H), 1.96–2.15 (m, 3H), 2.27–2.41 (m, 3H), 2.52–2.62 (m, 1H), 2.74–2.84 (m, 1H), 2.88–2.94 (m, 1H), 2.97–3.05 (m, 1H), 3.13–3.23 (m, 0.5H), 3.28–3.38 (m, 0.5H), 3.46–3.56 (m, 1H), 3.59–3.67 (m, 0.5H), 3.78–4.06 (m, 1.5H), 4.98–5.08 (m, 2H), 6.66 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.72 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.5H), 6.77–6.83 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.30–7.45 (m, 5H).

[2519]

[2520]

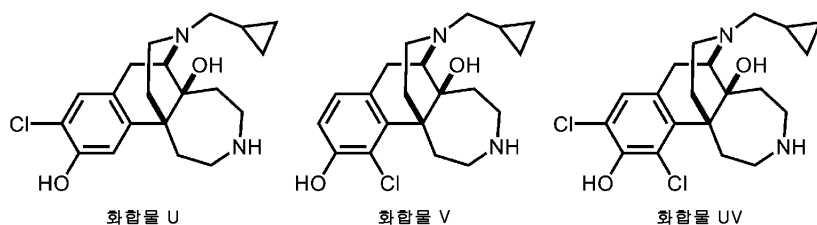
(실시예 325)

[2521]

(5aS,6R,11bS)-9-클로로-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (화합물 U), (5aS,6R,11bS)-11-클로로-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (화합물 V) 및 (5aS,6R,11bS)-9,11-디클로로-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (화합물 UV) 의 합성

[2522]

[화합식 395]



[2523]

[2524]

실시예 324 에서 얻어진 화합물 (100 mg, 0.19 mmol) 을 2 M 트리플루오로아세트산 수용액 (4 mL) 에 용해하고, N-클로로숙신이미드 (200 mg, 1.50 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 18.5 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 얻어진 농축 잔류물을 에탄올 (6 mL) 에 용해하고, 탄산칼륨 (300 mg, 2.17 mmol) 을 첨가하여, 80 °C 에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 멤브레인 필터로 여과하고, 여과액을 감압하에 농축함으로써 얻어진 잔류물에, 6 M 염산 (6 mL) 을 첨가하고, 80 °C 에서 15.5 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름/이소프로판올 (4/1) 의 혼합 용매로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 10 % 암모니아수-메탄올 용액 = 5 : 1) 로 정제하여, 이성체 U (6.1 mg, 8 %), 이성체 V (4.2 mg, 6 %) 및 이성체 UV (7.1 mg, 9 %) 를 각각 백색 아모르퍼스로서 얻었다.

[2525] (화합물 U)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.09–0.18 (m, 2H), 0.46–0.56 (m, 2H), 0.81–0.91 (m, 1H), 1.04–1.12 (m, 1H), 1.53–1.62 (m, 1H), 1.84–1.94 (m, 1H), 1.96–2.14 (m, 3H), 2.17–2.27 (m, 1H), 2.33–2.43 (m, 2H), 2.53–2.61 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.79–2.87 (m, 1H), 2.90–3.06 (m, 4H), 3.24–3.34 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.98 (s, 1H).

[2526]

[2527] (화합물 V)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.07–0.17 (m, 2H), 0.46–0.55 (m, 2H), 0.80–0.92 (m, 1H), 1.60–2.05 (m, 5H), 2.29–2.41 (m, 2H), 2.45–2.66 (m, 2H), 2.73–2.87 (m, 2H), 2.88–3.11 (m, 5H), 3.26–3.33 (m, 1H), 6.66 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[2528]

[2529] (화합물 UV)

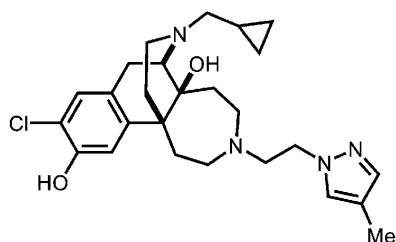
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.07–0.17 (m, 2H), 0.44–0.55 (m, 2H), 0.78–0.90 (m, 1H), 1.58–1.72 (m, 2H), 1.86–2.04 (m, 2H), 2.19–2.49 (m, 4H), 2.56–2.63 (m, 1H), 2.76–2.94 (m, 5H), 3.01 (dd, $J=6$, 13Hz, 1H), 3.10–3.18 (m, 1H), 3.41–3.50 (m, 1H), 6.84 (s, 1H).

[2530]

[2531] (실시예 326)

[2532] (5aS,6R,11bS)-9-클로로-14-(시클로프로필메틸)-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올

[2533] [화학식 396]



[2534]

[2535] 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 325 에서 얻어진 화합물 U 및 참고예 33 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

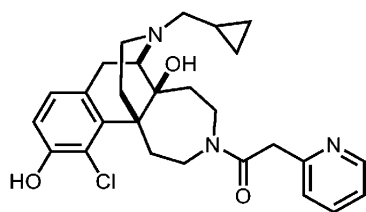
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.12 (m, 2H), 0.46–0.52 (m, 2H), 0.75–0.85 (m, 1H), 0.92–1.00 (m, 1H), 1.40–1.48 (m, 1H), 1.66–1.77 (m, 2H), 1.92–2.05 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.27–2.40 (m, 3H), 2.41–2.60 (m, 3H), 2.68–2.96 (m, 6H), 3.07–3.16 (m, 1H), 3.92–4.06 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.21 (s, 1H)

[2536]

[2537] (실시예 327)

[2538] 1-((5aS,6R,11bR)-11-클로로-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온

[2539] [화학식 397]



[2540]

[2541] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 325 에서 얻어진 화합물 V 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

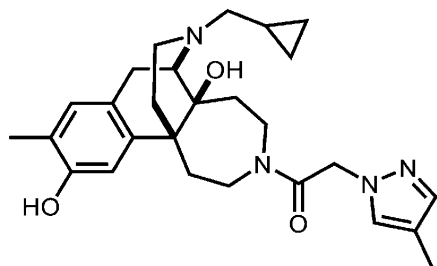
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.12 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.74–0.86 (m, 1H), 1.49–1.55 (m, 0.3H), 1.58–1.73 (m, 1.7H), 1.76–2.06 (m, 2.7H), 2.17–2.39 (m, 2.3H), 2.48–2.75 (m, 2.7H), 2.76–2.97 (m, 3.3H), 3.16–3.26 (m, 0.7H), 3.40 (ddd, $J=3, 5, 13\text{ Hz}$, 0.7H), 3.48 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.7H), 3.58–3.81 (m, 3.2H), 4.18 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 0.7H), 4.49 (br s, 1H), 6.80–6.85 (m, 1.3H), 6.90 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.03–7.14 (m, 2H), 7.50–7.57 (m, 1H), 8.44–8.48 (m, 1H).

[2542]

[2543] (실시예 328)

[2544] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온

[2545] [화학식 398]



[2546]

[2547] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 290 에서 얻어진 화합물 및 2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

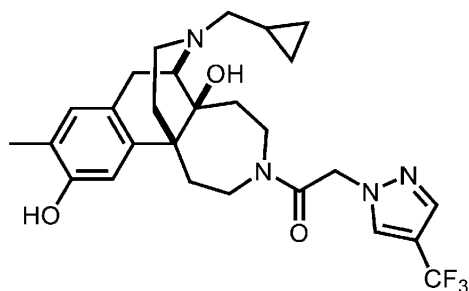
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.16 (m, 2H), 0.44-0.57 (m, 2H), 0.75-0.88 (m, 1H), 0.99-1.11 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.78-2.11 (m, 4H), 2.04 (s, 1.5H), 2.07 (s, 1.5H), 2.11-2.21 (m, 0.5H), 2.18 (s, 1.5H), 2.19 (s, 1.5H), 2.28 (dd, $J=6$, 13Hz, 0.5H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.35 (dd, $J=6$, 13Hz, 0.5H), 2.48-2.77 (m, 2.5H), 2.86 (d, $J=7$ Hz, 0.5H), 2.89 (d, $J=19$ Hz, 0.5H), 2.90 (d, $J=6$ Hz, 0.5H), 2.96 (d, $J=18$ Hz, 0.5H), 3.06 (ddd, $J=3$, 13, 14Hz, 0.5H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.33 (ddd, $J=4$, 4, 13Hz, 0.5H), 3.73 (ddd, $J=5$, 12, 14Hz, 0.5H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.07-4.16 (m, 0.5H), 4.45 (br s, 0.5H), 4.53 (br s, 0.5H), 4.66 (s, 1H), 4.91 (d, $J=16$ Hz, 0.5H), 4.92 (d, $J=16$ Hz, 0.5H), 6.65 (s, 1H), 6.81 (s, 0.5H), 6.83 (s, 0.5H), 7.10 (s, 0.5H), 7.19 (s, 0.5H), 7.28 (s, 0.5H), 7.30 (s, 0.5H).

[2548]

[2549] (실시예 329)

[2550] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[2551] [화학식 399]



[2552]

[2553] 실시예 26에 기재한 방법에 따라, 실시예 290에서 얻어진 화합물 및 2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

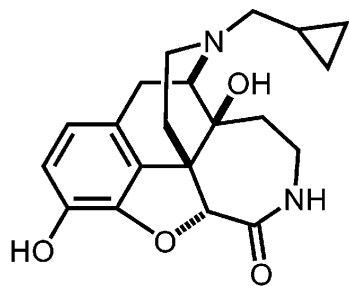
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.18 (m, 2H), 0.47–0.57 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 1.04–1.13 (m, 1H), 1.55–1.65 (m, 1H), 1.83 (ddd, $J=2, 12, 15\text{ Hz}$, 0.4H), 1.88–2.24 (m, 4.2H), 2.17 (s, 1.8H), 2.19 (s, 1.2H), 2.29 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.4H), 2.35 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1.2H), 2.36 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.4H), 2.49–2.59 (m, 1H), 2.61–2.80 (m, 1.4H), 2.86–2.93 (m, 1.4H), 2.96–3.03 (m, 0.6H), 2.99 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.6H), 3.30–3.40 (m, 1H), 3.44 (ddd, $J=2, 6, 14\text{ Hz}$, 0.4H), 3.72 (ddd, $J=5, 11, 14\text{ Hz}$, 0.4H), 3.81–3.91 (m, 1H), 4.17 (ddd, $J=2, 5, 14\text{ Hz}$, 0.6H), 4.76 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 4.81 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.4H), 4.99 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 5.04 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.6H), 6.62 (s, 0.4H), 6.65 (s, 0.6H), 6.84 (s, 0.6H), 6.85 (s, 0.4H), 7.55 (s, 0.4H), 7.66 (s, 0.4H), 7.71 (s, 0.6H), 7.80 (s, 0.6H).

[2554]

[2555] (참고예 53)

[2556] (4R,4aS,8aR,13bS)-3-(시클로프로필메틸)-4a,10-디하이드록시-1,2,3,4,4a,5,6,7-옥타하이드로-4,13-메타노벤조푸로[2,3-c]피리도[4,3-d]아제핀-8(8aH)-온의 합성

[2557] [화학식 400]



[2558]

[2559] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 참고예 51 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

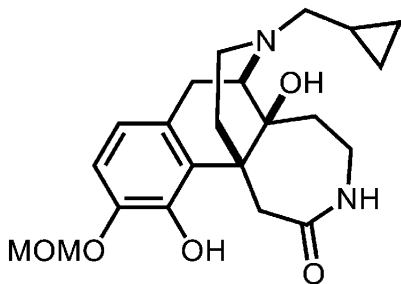
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.13-0.20 (m, 2H), 0.50-0.59 (m, 2H), 0.84-0.95 (m, 1H), 1.35-1.43 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.29-2.47 (m, 4H), 2.67 (dd, $J=7$, 19Hz, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.11 (d, $J=7$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J=5$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.60 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8$ Hz, 1H).

[2560]

[2561] (실시예 330)

[2562] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,11-디하이드록시-10-(메톡시메톡시)-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[2563] [화학식 401]



[2564]

[2565] 참고예 53 에서 얻어진 화합물 (107 mg, 0.30 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 용액에, 탄산칼륨 (249 mg, 1.8 mmol) 및 클로로메틸메틸에테르 (91.1 μL , 1.2 mmol) 을 첨가하고, 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 6 시간 교반하였다.

반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2566]

얻어진 조생성물의 에틸렌디아민 (10 mL) 용액에, 빙랭하 나트륨 실리카겔 스테이지 I (1 g) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에, 빙랭하 테트라하이드로푸란 (50 mL) 을 첨가한 후, 그 온도에서 그대로 천천히 물 (100 mL) 을 첨가하고, 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌려, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-30 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (93.0 mg, 77 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.13 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 1.52-1.68 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.32 (dd, $J=6$, 12 Hz, 1H), 2.34 (dd, $J=7$, 13 Hz, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.11 (dd, $J=2$, 14 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.54 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 5.15 (d, $J=12$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=12$ Hz, 1H), 5.83-5.92 (m, 1H), 6.64 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H).

[2567]

[2568]

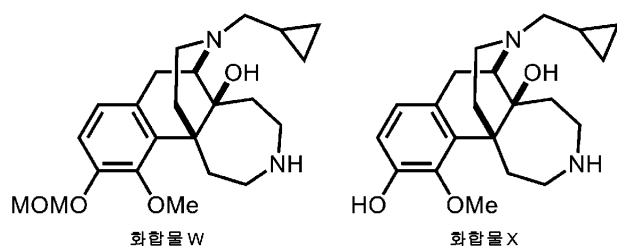
(실시예 331)

[2569]

(5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-11-메톡시-10-(메톡시메톡시)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올 (화합물 W) 및 (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-11-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올 (화합물 X)의 합성

[2570]

[화합식 402]



[2571]

[2572]

실시예 330에서 얻어진 화합물 (40.2 mg, 0.10 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 용액에, 요오드화메틸 (7.5 μL , 0.12 mmol) 및 탄산칼륨 (69.1 mg, 0.50 mmol)을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2573]

얻어진 조생성물의 테트라하이드로푸란 (1 mL) 용액에, 0.91 M 보란-테트라하이드로푸란 착물 테트라하이드로푸란 용액 (1.0 mL, 0.91 mmol)을 첨가하고, 2시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 방랭 후, 감압하에 농축하였다. 잔류물에 2 M 수산화나트륨 수용액 (2 mL)을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-50% 메탄올/클로로포름)로 정제하여, 표제의 화합물 W (12.1 mg, 30%) 및 조정제품을 각각 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

[2574]

얻어진 조생성물에 2 M 염산 (5.0 mL, 10 mmol)을 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 방랭 후 28% 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 5 : 1)로 정제하여, 표제 화합물 X (21.0 mg, 59%)를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

[2575] (화합물 W)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05-0.14 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.31-1.40 (m, 1H), 1.55-1.85 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 2H), 2.25-2.39 (m, 3H), 2.41-2.51 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.86-3.02 (m, 5H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.47 (br s, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.77 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H).

[2576]

[2577] (화합물 X)

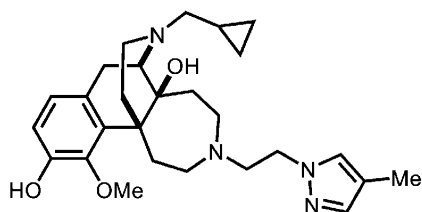
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.13 (m, 2H), 0.47-0.54 (m, 2H), 0.77-0.88 (m, 1H), 1.29-1.38 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.20-2.63 (m, 6H), 2.75-3.02 (m, 5H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.53 (br s, 1H), 6.69 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

[2578]

[2579] (실시예 332)

[2580] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-11-메톡시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2581] [화학식 403]



[2582]

[2583] 실시예 331 에서 얻어진 화합물 W (10 mg, 0.025 mmol) 의 아세트니트릴 (0.5 mL) 용액에, 참고예 33 에서 얻어진 화합물 (10.2 mg, 0.050 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (13.1 μL , 0.075 mmol) 을 첨가하고, 70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 18 시간 교반하였다. 방랭 후, 반응 혼합물에 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2584] 얻어진 조생성물에 2 M 염산 (2.0 mL, 4.0 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 빙랭하 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (3.5 mg, 30 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.13 (m, 2H), 0.47-0.53 (m, 2H), 0.77-0.89 (m, 1H), 1.29-1.44 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.02-2.24 (m, 3H), 2.27-2.49 (m, 4H), 2.55-2.97 (m, 8H), 3.14-3.24 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.89-4.05 (m, 2H), 6.75 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).

[2585]

[2586]

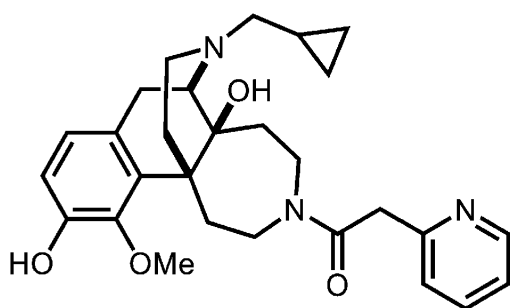
(실시예 333)

[2587]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-11-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2588]

[화학식 404]



[2589]

[2590]

실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 331 에서 얻어진 화합물 X 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.15 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.77-0.89 (m, 1H), 1.20-1.60 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 0.7H), 2.00-4.10 (m, 16.3H), 3.71 (s, 0.9H), 3.80 (s, 2.1H), 4.48 (br s, 1H), 6.65-6.70 (m, 0.3H), 6.69 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.7H), 6.76 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.7H), 6.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 0.3H), 7.04-7.16 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 1H), 8.42-8.46 (m, 1H).

[2591]

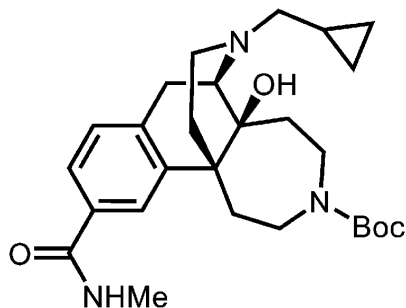
[2592]

(실시예 334)

[2593]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-(메틸카르바모일)-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산tert-부틸의 합성

[2594] [화학식 405]



[2595]

[2596]

실시예 241 에서 얻어진 화합물 (24 mg, 0.055 mmol) 의 메탄올 (1 mL) 용액에, 4 M 수산화나트륨 수용액 (1 mL) 을 첨가하고, 16 시간 가열 환류하, 교반하였다. 반응액을 실온까지 방랭한 후, 빙랭하, 2 M 염산 (2 mL) 으로 중화한 후, 반응액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 잔류물을 동결 건조하였다. 얻어진 조생성물의 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 용액에, 메틸아민염산염 (19 mg, 0.27 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (77 μ L, 0.44 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HATU) (22 mg, 0.058 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (26 mg, 정량적) 을 무색 유상물로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.30 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.80–1.00 (m, 1H), 1.00–1.10 (m, 9H), 1.30–2.10 (m, 5H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.60–2.80 (m, 1H), 2.80–3.30 (m, 10H), 3.50–3.60 (m, 1H), 4.25–4.40 (m, 1H), 7.05–7.15 (m, 1H), 7.20–7.30 (m, 1H), 7.35–7.45 (m, 1H).

[2597]

[2598]

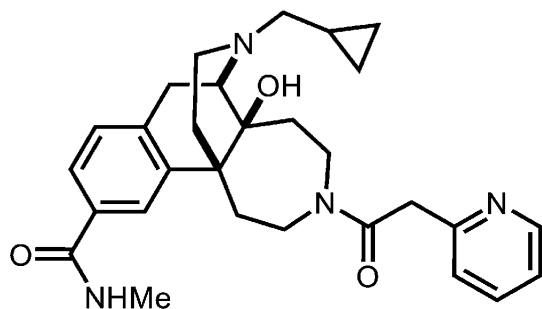
(실시예 335)

[2599]

(5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-N-메틸-3-(2-(피리딘-2-일)아세틸)-1,2,3,4,5,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카복사미드의 합성

[2600]

[화학식 406]



[2601]

[2602]

실시예 334 에서 얻어진 화합물 (26 mg, 0.055 mmol) 에, 트리플루오로아세트산 (0.5 mL) 를 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0–20 % 메탄올/클로로포름) 로 조정제하였다. 얻어진 조생성물 (13 mg, 64 %) 의 절반량 (6.5 mg) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 용액에, 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염 (5 mg, 0.019

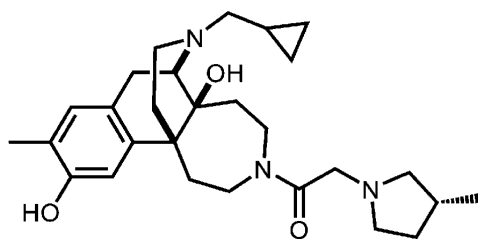
mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (12 μ L, 0.070 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HATU) (7 mg, 0.019 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아 메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.9 mg, 22 %) 를 무색 유상물로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.30 (m, 2H), 0.50–0.70 (m, 2H), 0.80–1.00 (m, 1H), 1.00–1.30 (m, 2H), 1.30–2.10 (m, 3H), 2.20–2.45 (m, 3H), 2.45–2.80 (m, 3H), 2.80–3.10 (m, 5H), 3.20–3.40 (m, 2H), 3.45–4.00 (m, 4H), 4.20–4.60 (m, 1H), 5.00–5.50 (m, 1H), 6.85 (d, $J=7\text{ Hz}$, 0.5H), 7.00–7.70 (m, 5.5H), 8.30–8.50 (m, 1H).

(실시예 336)

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)에탄-1-온의 합성

[화학식 407]



실시예 132 에 기재한 방법에 따라, 실시예 290 에서 얻어진 화합물 및 (R)-3-메틸피롤리딘염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

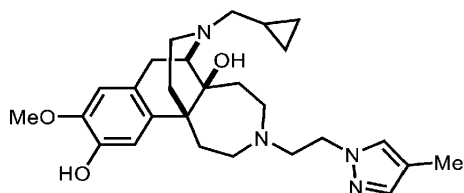
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.16 (m, 2H), 0.44–0.56 (m, 2H), 0.76–0.89 (m, 1H), 0.96–1.12 (m, 1H), 0.99 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H), 1.19–1.38 (m, 1H), 1.53–1.62 (m, 1H), 1.82 (ddd, $J=2, 12, 15\text{ Hz}$, 0.3H), 1.90–2.39 (m, 10.3H), 2.17 (s, 3H), 2.45–2.57 (m, 1.4H), 2.59–2.80 (m, 3H), 2.85–2.93 (m, 0.6H), 2.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.7H), 2.96 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.7H), 3.15 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3H), 3.18 (d, $J=14\text{ Hz}$, 0.7H), 3.20 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3H), 3.32 (d, $J=14\text{ Hz}$, 0.7H), 3.35–3.50 (m, 1.7H), 3.55 (ddd, $J=4, 5, 14\text{ Hz}$, 0.3H), 3.63 (ddd, $J=4, 11, 14\text{ Hz}$, 0.3H), 3.72–3.83 (m, 1H), 3.96–4.03 (m, 0.7H), 4.51 (br s, 1H), 6.61 (s, 0.3H), 6.80 (s, 0.7H), 6.81 (s, 0.3H), 6.84 (s, 0.7H).

[2609]

[2610] (실시예 337)

[2611] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-9-메톡시-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토티[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[2612] [화학식 408]



[2613]

[2614] 실시예 292 에서 얻어진 화합물 (32.2 mg, 0.050 mmol) 및 구리 분말 (3.2 mg, 0.050 mmol) 을 피리딘 (1 mL) 에 현탁하고, 5 M 나트륨메톡시드-메탄올 용액 (200 μL , 1.0 mmol) 을 첨가하고, 1 시간 가열 환류하였다. 그 후, 구리 분말 (3.2 mg, 0.050 mmol) 을 첨가하고, 1 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 방랭 후, 셀라이트 여과하고, 여과액에 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-10 % 메탄올/클로로포름) 로 정제했지만, 부생성물과의 분리가 곤란했기 때문에, 그 이상의 정제를 하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2615] 얻어진 조체에 트리플루오로아세트산 (1 mL) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2616] 얻어진 조생성물의 아세트니트릴 (1 mL) 용액에, 참고예 33 에서 얻어진 화합물 (20.4 mg, 0.10 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (26.1 μL , 0.15 mmol) 을 첨가하고, 70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 18 시간 교반하였다. 방랭 후, 반응 혼합물에 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2617] 얻어진 조생성물의 메탄올 (1 mL) 용액에 10 % 팔라듐-활성 탄소 (32.2 mg) 및 포름산칼륨 (84.1 mg, 1.0

mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액에 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (3.5 mg, 13 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.

14 (m, 2H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.77-0.90

(m, 1H), 0.96-1.04 (m, 1H), 1.38-1.48 (m

, 1H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.94-2.10 (m, 2

H), 2.00 (s, 3H), 2.27-2.41 (m, 3H), 2.48

-2.59 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.77 (d

d, $J=6$, 18Hz, 1H), 2.85-2.99 (m, 5H), 3.1

8-3.26 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.98-4.18 (

m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.90 (s

, 1H), 7.23 (s, 1H).

[2618]

[2619]

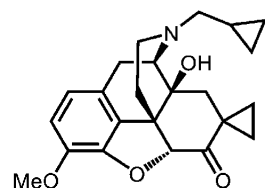
(참고예 54)

[2620]

(4'R,4a'S,7a'R,12b'S)-3'-(시클로프로필메틸)-4a'-하이드록시-9'-메톡시-1',2',3',4',4a',5'-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,6'-[4a,12]메타노벤조푸로[3,2-e]이소퀴놀린]-7'(7a'H)-온의 합성

[2621]

[화학식 409]



[2622]

[2623]

(4R,4aS,7aR,12bS)-3-(시클로프로필메틸)-4a-하이드록시-9-메톡시-2,3,4,4a,5,6-헥사하이드로-1H-4,12-메타노벤조푸로[3,2-e]이소퀴놀린-7(7aH)-온 (Organic Letters 2009, 11, 539 에 기재된 방법에 의해 합성) (1.00 g, 2.81 mmol) 의 tert-부탄올 (28 mL) 용액에, 칼륨tert-부톡시드 (1.20 g, 10.7 mmol) 및 (2-클로로에틸)디메틸술포늄요오다이드 (W02007092681 에 기재된 방법에 의해 합성) (854 mg, 3.38 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 24 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (28-100 % 아세트산에틸/헵타) 로 정제하여, 표제 화합물 (843 mg, 79 %) 를 담황색 결정으로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.13-0.17 (m, 2H), 0.43-0.48 (m, 1H), 0.53-0.58 (m, 2H), 0.82-0.91 (m, 1H), 1.08-1.19 (m, 3H), 1.57-1.62 (m, 2H), 2.14 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.25 (ddd, $J=3, 12, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.33-2.47 (m, 3H), 2.58 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.71 (dd, $J=5, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.15 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.53 (s, 1H), 6.64 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2624]

(참고예 55)

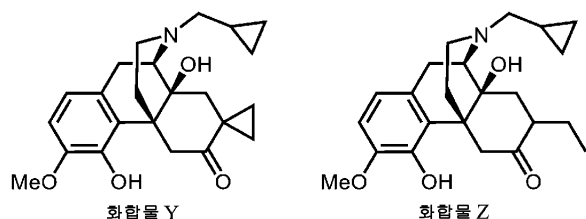
[2625]

[2626]

(4b'R,8a'S,9'R)-11'-(시클로프로필메틸)-4',8a'-디하이드록시-3'-메톡시-8',8a',9',10'-테트라하이드로스피로[시클로프로판-1,7'-[9,4b](에피미노에타노)페난트렌]-6'(5'H)-온 (화합물 Y) 및 (4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-7-에틸-4,8a-디하이드록시-3-메톡시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온 (화합물 Z) 의 합성

[2627]

[화학식 410]



[2628]

참고예 34 에 기재한 방법에 따라, 참고예 54 에서 얻어진 화합물로부터 표제의 화합물 Y 및 Z 를 각각 얻었다.

[2629]

[2630]

(화합물 Y)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10-0.14 (m, 2H), 0.20-0.25 (m, 1H), 0.50-0.55 (m, 2H), 0.82-0.88 (m, 2H), 0.93-0.98 (m, 1H), 1.29 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.37-1.42 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 1H), 2.06-2.09 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 3H), 2.61-2.64 (m, 1H), 2.85 (dd, $J=6, 19\text{ Hz}$, 1H), 3.00-3.09 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.98 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.71 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.58 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2631]

[2632] (화합물 Z)

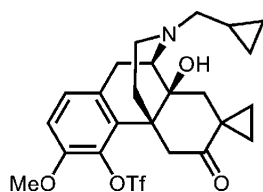
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10–0.14 (m, 2H), 0.51–0.56 (m, 2H), 0.82 (t, $J=8$ Hz, 3H), 0.82–0.89 (m, 2H), 0.94–1.05 (m, 1H), 1.53–1.60 (m, 1H), 1.67–1.78 (m, 1H), 1.92 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1H), 1.99–2.12 (m, 2H), 2.33–2.41 (m, 2H), 2.58–2.61 (m, 1H), 2.67–2.75 (m, 1H), 2.82 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J=13$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (d, $J=13$ Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.53 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8$ Hz, 1H).

[2633]

[2634] (참고예 56)

[2635] 트리플루오로메탄술포산(4b'R,8a'S,9'R)-11'-(시클로프로필메틸)-8a'-하이드록시-3'-메톡시-6'-옥소-5',6',8',8a',9',10'-헥사하이드로스피로[시클로프로판-1,7'-[9,4b](에피미노에타노)페난트렌]-4'-일의 합성

[2636] [화학식 411]



[2637]

[2638] 참고예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 55 에서 얻어진 화합물 Y 로부터 표제 화합물을 얻었다.

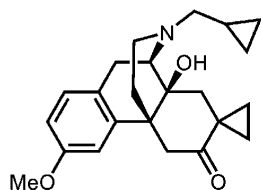
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.11–0.19 (m, 3H), 0.53–0.57 (m, 2H), 0.79–0.89 (m, 2H), 0.94–0.99 (m, 1H), 1.30–1.35 (m, 1H), 1.36 (d, $J=14$ Hz, 1H), 1.70–1.73 (m, 1H), 2.10–2.24 (m, 3H), 2.33–2.43 (m, 2H), 2.68–2.72 (m, 1H), 2.90 (dd, $J=7, 18$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=7$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.87 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8$ Hz, 1H).

[2639]

[2640] (참고예 57)

[2641] (4b'R,8a'S,9'R)-11'-(시클로프로필메틸)-8a'-하이드록시-3'-메톡시-8',8a',9',10'-테트라하이드로스피로[시클로프로판-1,7'-[9,4b](에피미노에타노)페난트렌]-6'(5'H)-온의 합성

[2642] [화학식 412]



[2643]

[2644] 참고예 2 에 기재한 방법에 따라, 참고예 56 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

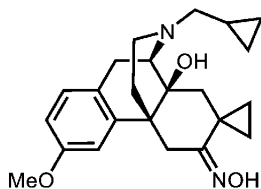
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.11–0.15 (m, 2H), 0.20–0.25 (m, 1H), 0.52–0.56 (m, 2H), 0.83–0.93 (m, 3H), 1.17–1.28 (m, 2H), 1.43–1.48 (m, 1H), 2.10–2.19 (m, 2H), 2.27 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.37 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.42 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.60–2.62 (m, 1H), 2.77 (dd, $J=7, 19\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 3.04–3.14 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2645]

[2646] (참고예 58)

[2647] (4b'R,8a'S,9'R)-11'-(시클로프로필메틸)-8a'-하이드록시-3'-메톡시-8',8a',9',10'-테트라하이드로스피로[시클로프로판-1,7'-[9,4b](에피미노에타노)페난트렌]-6'(5'H)-온 옥심의 합성

[2648] [화학식 413]



[2649]

[2650] 참고예 3 에 기재한 방법에 따라, 참고예 57 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

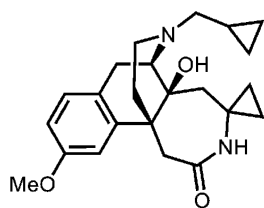
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10–0.17 (m, 3H), 0.50–0.54 (m, 2H), 0.59–0.63 (m, 1H), 0.82–0.88 (m, 2H), 0.93 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.18–1.29 (m, 2H), 2.10–2.18 (m, 3H), 2.34 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.40 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 1H), 2.55 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.59–2.61 (m, 1H), 2.70 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.04 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.69 (dd, $J=3, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H).

[2651]

[2652] (실시예 338)

[2653] (5a'S,6'R,11b'R)-14'-(시클로프로필메틸)-5a'-하이드록시-10'-메톡시-5',5a',6',7'-테트라하이드로-1'H-스피로[시클로프로판-1,4'-[6,11b](에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀]-2'(3'H)-온의 합성

[2654] [화학식 414]



[2655]

[2656] 실시예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 58 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09–0.12 (m, 2H), 0.47–0.55 (m, 4H), 0.78–0.85 (m, 1H), 0.90–0.95 (m, 1H), 0.98 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.14–1.17 (m, 1H), 1.43–1.49 (m, 1H), 2.01–2.17 (m, 2H), 2.30–2.39 (m, 2H), 2.40 (dd, $J=2, 14\text{ Hz}$, 1H), 2.57–2.61 (m, 2H), 2.77 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.85 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.73 (br s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 6.71 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

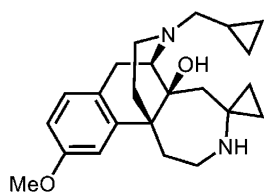
[2657]

[2658] (실시예 339)

[2659] (5a'S,6'R,11b'S)-14'-(시클로프로필메틸)-10'-메톡시-2',3',6',7'-테트라하이드로-1'H-스피로[시클로프로판-

1,4'-[6,11b](에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀]-5a'(5'H)-올의 합성

[2660] [화학식 415]



[2661]

[2662] 실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 338 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

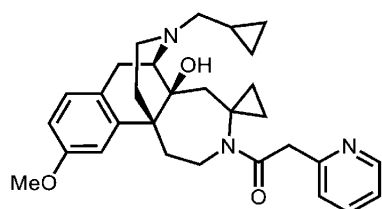
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.15 (m, 3H), 0.34-0.39 (m, 1H), 0.48-0.53 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H), 0.79-0.87 (m, 1H), 1.06-1.13 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 3H), 2.27-2.45 (m, 4H), 2.51-2.54 (m, 1H), 2.79 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.84-3.02 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.52 (br s, 1H), 6.72 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2663]

[2664] (실시예 340)

[2665] 1-((5a'S,6'R,11b'R)-14'-(시클로프로필메틸)-5a'-하이드록시-10'-메톡시-1',2',5',5a',6',7'-헥사하이드로-3'H-스피로[시클로프로판-1,4'-[6,11b](에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀]-3'-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2666] [화학식 416]



[2667]

[2668] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 339 에서 얻어진 화합물 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.10 (m, 2H), 0.46–0.53 (m, 2H), 0.66–1.18 (m, 6H), 1.48–1.54 (m, 0.7H), 1.78–1.86 (m, 1H), 1.90–1.97 (m, 1H), 2.07–2.17 (m, 1H), 2.25–2.36 (m, 2.3H), 2.48–2.60 (m, 2H), 2.72 (dd, $J=6$, 1.9Hz, 0.7H), 2.83–2.90 (m, 3H), 2.98–3.24 (m, 1.3H), 3.54 (d, $J=15$ Hz, 0.3H), 3.68 (d, $J=15$ Hz, 0.7H), 3.78–3.86 (m, 4H), 3.95–4.03 (m, 0.3H), 4.71–4.79 (m, 0.7H), 6.55 (dd, $J=3$, 8Hz, 0.7H), 6.63–6.82 (m, 3.3H), 7.03–7.09 (m, 1H), 7.42 (ddd, $J=2$, 8, 8Hz, 0.7H), 7.51 (ddd, $J=2$, 8, 8Hz, 0.3H), 8.37–8.40 (m, 0.7H), 8.42–8.45 (m, 0.3H).

[2669]

(실시예 341)

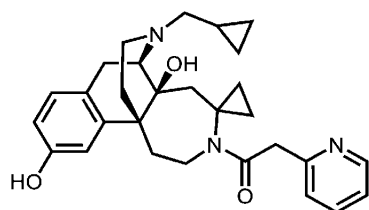
[2670]

1-((5a'S,6'R,11b'R)-14'-(시클로프로필메틸)-5a',10'-디하이드록시-1',2',5',5a',6',7'-헥사하이드로-3'H-스피로[시클로프로판-1,4'-[6,11b](에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀]-3'-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2671]

[화학식 417]

[2672]



[2673]

[2674] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 340 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

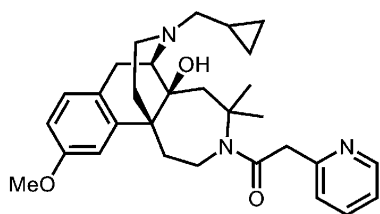
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.09 (m, 2H), 0.46–0.51 (m, 2H), 0.66–0.82 (m, 2H), 0.92–1.06 (m, 3H), 1.14–1.26 (m, 1H), 1.52–1.55 (m, 0.7H), 1.68–1.81 (m, 1H), 1.94–2.13 (m, 2.3H), 2.23–2.35 (m, 2H), 2.45–2.71 (m, 2.6H), 2.82–3.04 (m, 4.4H), 3.38 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3H), 3.61 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3H), 3.71 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.7H), 3.83 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.7H), 3.95–4.04 (m, 0.3H), 4.72–4.80 (m, 0.7H), 6.50 (dd, $J=3, 9\text{ Hz}$, 0.7H), 6.61–6.68 (m, 2.4H), 6.80 (d, $J=2\text{ Hz}$, 0.3H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.00–7.05 (m, 1H), 7.14–7.17 (m, 0.3H), 7.40 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.59 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 8.37–8.40 (m, 0.7H), 8.45–8.47 (m, 0.3H).

[2675]

[2676] (실시예 342)

[2677] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-4,4-디메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2678] [화학식 418]



[2679]

[2680] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 268 에서 얻어진 화합물 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

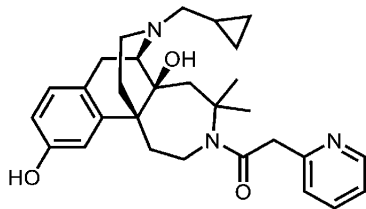
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07–0.13 (m, 2H), 0.48–0.54 (m, 2H), 0.80–0.87 (m, 1H), 1.02–1.05 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.38 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.95–1.98 (m, 2H), 2.11 (dd, $J=10, 15\text{Hz}$, 1H), 2.27–2.40 (m, 3H), 2.58–2.60 (m, 1H), 2.73–2.90 (m, 3H), 3.00 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.72–3.78 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.46 (br s, 1H), 6.67 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=3, 8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.16 (ddd, $J=1, 5, 8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$, 1H), 8.52–8.56 (m, 1H).

[2681]

[2682] (실시예 343)

[2683] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-4,4-디메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2684] [화학식 419]



[2685]

[2686] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 342 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

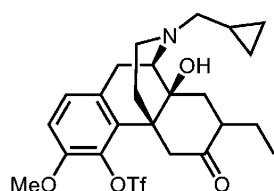
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.13 (m, 2H), 0.47–0.53 (m, 2H), 0.78–0.87 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 1.05–1.08 (m, 1H), 1.34 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.90–2.08 (m, 4H), 2.29 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (dd, $J=6, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.42 (dd, $J=7, 15\text{ Hz}$, 1H), 2.57 (dd, $J=4, 12\text{ Hz}$, 1H), 2.71 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.78 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 2.86 (dd, $J=10, 16\text{ Hz}$, 1H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.85 (dd, $J=7, 17\text{ Hz}$, 1H), 4.12 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 4.49 (br s, 1H), 6.67 (d, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (ddd, $J=1, 5, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 1H), 8.51–8.53 (m, 1H)

[2687] .

[2688] (참고예 59)

[2689] 트리플루오로메탄술폰산(4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-7-에틸-8a-하이드록시-3-메톡시-6-옥소-6,7,8,8a,9,10-헥사하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-4-일의 합성

[2690] [화학식 420]



[2691]

[2692] 참고예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 55 에서 얻어진 화합물 Z 로부터 표제 화합물을 얻었다.

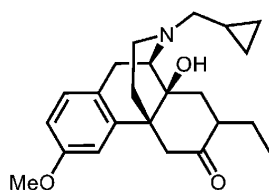
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.12–0.15 (m, 2H), 0.53–0.58 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7$ Hz, 3H), 0.83–1.00 (m, 2H), 1.39 (dd, $J=13, 13$ Hz, 1H), 1.60–1.71 (m, 2H), 1.92 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1H), 2.08 (ddd, $J=3, 12, 12$ Hz, 1H), 2.21 (ddd, $J=5, 13, 13$ Hz, 1H), 2.38–2.40 (m, 2H), 2.68–2.75 (m, 2H), 2.86 (dd, $J=7, 19$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J=19$ Hz, 1H), 3.13–3.17 (m, 2H), 3.50 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.83 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8$ Hz, 1H).

[2693]

[2694] (참고예 60)

[2695] (4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-7-에틸-8a-하이드록시-3-메톡시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온의 합성

[2696] [화학식 421]



[2697]

[2698] 참고예 2 에 기재한 방법에 따라, 참고예 59 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

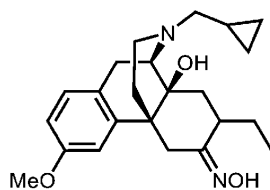
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.11–0.18 (m, 2H), 0.51–0.59 (m, 2H), 0.79 (t, $J=7$ Hz, 3H), 0.84–1.04 (m, 2H), 1.17–1.21 (m, 1H), 1.48 (dd, $J=13, 13$ Hz, 1H), 1.64–1.74 (m, 1H), 1.91 (dd, $J=6, 13$ Hz, 1H), 2.06–2.21 (m, 2H), 2.41–2.42 (m, 2H), 2.58–2.63 (m, 1H), 2.68–2.78 (m, 2H), 2.81 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J=14$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.68 (dd, $J=2, 8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8$ Hz, 1H).

[2699]

[2700] (참고예 61)

[2701] (4bR,8aS,9R)-11-(시클로프로필메틸)-7-에틸-8a-하이드록시-3-메톡시-8,8a,9,10-테트라하이드로-5H-9,4b-(에피미노에타노)페난트렌-6(7H)-온 옥심의 합성

[2702] [화학식 422]



[2703]

[2704] 참고예 3 에 기재한 방법에 따라, 참고예 60 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

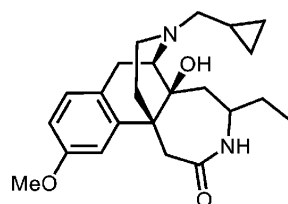
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.11–0.16 (m, 2H), 0.49–0.57 (m, 2H), 0.81–0.90 (m, 1H), 0.87 (t, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 0.99–1.10 (m, 1H), 1.15–1.18 (m, 1H), 1.30 (dd, $J=13$, 13 Hz, 1H), 1.71–1.80 (m, 2H), 2.07–2.16 (m, 2H), 2.32 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2.37–2.39 (m, 2H), 2.55–2.67 (m, 2H), 2.72 (dd, $J=6$, 18 Hz, 1H), 3.03 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.05 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=2$, 8 Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[2705]

[2706] (실시예 344)

[2707] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-4-에틸-5a-하이드록시-10-메톡시-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[2708] [화학식 423]



[2709]

[2710] 실시예 1 에 기재한 방법에 따라, 참고예 61 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

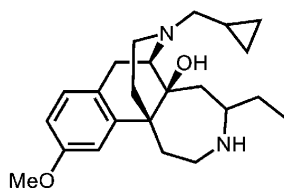
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.10–0.13 (m, 2H), 0.50–0.55 (m, 2H), 0.80–0.86 (m, 1H), 0.94 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 1.12–1.14 (m, 1H), 1.34–1.46 (m, 1H), 1.49 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.57–1.66 (m, 2H), 2.02–2.11 (m, 2H), 2.34–2.36 (m, 2H), 2.56–2.63 (m, 2H), 2.75 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J=18\text{ Hz}$, 1H), 3.49 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.82–3.89 (m, 1H), 5.22 (br s, 1H), 6.70 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

[2711]

[2712] (실시예 345)

[2713] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-4-에틸-10-메톡시-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-5a(1H)-올의 합성

[2714] [화학식 424]



[2715]

[2716] 실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 344 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

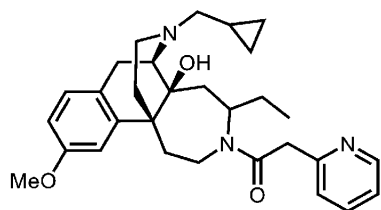
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09–0.12 (m, 2H), 0.47–0.55 (m, 2H), 0.79–0.89 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 1.04–1.08 (m, 1H), 1.24–1.35 (m, 3H), 1.48–1.61 (m, 2H), 1.95–2.08 (m, 3H), 2.31–2.39 (m, 3H), 2.49–2.58 (m, 1H), 2.81 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 1H), 2.89–3.04 (m, 4H), 3.08–3.15 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.59 (br s, 1H), 6.70–6.73 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H).

[2717]

[2718] (실시예 346)

[2719] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-4-에틸-5a-하이드록시-10-메톡시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-올의 합성

[2720] [화학식 425]



[2721]

[2722] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 345 에서 얻어진 화합물 및 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염으로부터 표제 화합물을 얻었다.

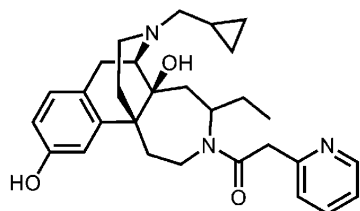
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.07-0.12 (m, 2H), 0.48-0.55 (m, 2H), 0.71 (t, $J=7$ Hz, 1.5H), 0.80 (t, $J=7$ Hz, 1.5H), 0.80-0.85 (m, 1H), 1.06-1.09 (m, 1H), 1.16-1.37 (m, 2.5H), 1.55-1.76 (m, 2.5H), 1.88-2.24 (m, 3.5H), 2.32-2.37 (m, 2.5H), 2.49-2.58 (m, 1.5H), 2.74-2.92 (m, 2.5H), 3.03 (dd, $J=6, 18$ Hz, 1H), 3.78 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.79-3.86 (m, 0.5H), 3.91-4.16 (m, 3H), 4.58-4.66 (m, 0.5H), 6.68-6.77 (m, 2H), 7.05 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.43 (d, $J=8$ Hz, 0.5H), 7.47 (d, $J=8$ Hz, 0.5H), 7.61-7.66 (m, 1H), 8.52-8.54 (m, 1H).

[2723]

[2724] (실시예 347)

[2725] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-4-에틸-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2726] [화학식 426]



[2727]

[2728] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 346 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

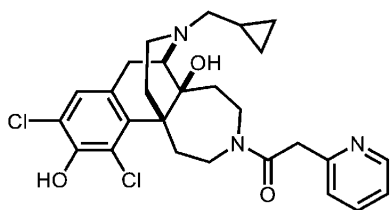
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08–0.12 (m, 2H), 0.48–0.52 (m, 2H), 0.63 (t, $J=7$ Hz, 0.9H), 0.78 (t, $J=7$ Hz, 2.1H), 0.82–0.91 (m, 1H), 1.07–1.34 (m, 3H), 1.50–1.77 (m, 2H), 1.85–1.98 (m, 1H), 2.03–2.17 (m, 2H), 2.29–2.40 (m, 3H), 2.47–2.51 (m, 1H), 2.63–2.86 (m, 3H), 2.95–3.02 (m, 1H), 3.83 (d, $J=14$ Hz, 0.3H), 3.87 (dd, $J=5$, 16 Hz, 0.3H), 3.98–4.27 (m, 3.1H), 4.49–4.57 (m, 0.3H), 6.59 (dd, $J=2$, 8 Hz, 0.3H), 6.64 (dd, $J=2$, 8 Hz, 0.7H), 6.70 (d, $J=2$ Hz, 0.3H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 0.3H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 0.7H), 7.00 (d, $J=2$ Hz, 0.7H), 7.15–7.18 (m, 0.7H), 7.21–7.24 (m, 0.3H), 7.43 (d, $J=8$ Hz, 0.7H), 7.54 (d, $J=8$ Hz, 0.3H), 7.66 (ddd, $J=2$, 8, 8 Hz, 0.7H), 7.71 (ddd, $J=2$, 8, 8 Hz, 0.3H), 7.85 (br s, 0.7H), 8.04 (br s, 0.3H), 8.51–8.56 (m, 1H).

[2729]

[2730] (실시예 348)

[2731] 1-((5aS,6R,11bR)-9,11-디클로로-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2732] [화학식 427]



[2733]

[2734] 실시예 26 에 기재한 방법에 따라, 실시예 325 에서 얻어진 화합물 UV 로부터 표제 화합물을 얻었다.

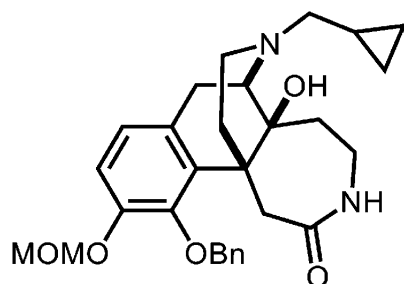
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.10 (m, 2H), 0.45–0.53 (m, 2H), 0.73–0.85 (m, 1H), 1.43–1.58 (m, 1H), 1.61–1.97 (m, 3H), 2.04–2.34 (m, 4H), 2.38–2.91 (m, 5.7H), 3.07–3.20 (m, 0.3H), 3.33–3.49 (m, 2H), 3.53–3.74 (m, 1.7H), 3.79–3.94 (m, 0.3H), 4.08–4.17 (m, 0.3H), 4.44 (br s, 1H), 4.60–4.75 (m, 0.7H), 6.69 (s, 0.7H), 6.74 (s, 0.3H), 6.79–7.02 (m, 1.7H), 7.09–7.15 (m, 0.3H), 7.36–7.45 (m, 0.7H), 7.50–7.57 (m, 0.3H), 8.26–8.32 (m, 1H).

[2735]

[2736] (실시예 349)

[2737] (5aS,6R,11bR)-11-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-(메톡시메톡시)-3,4,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-2(1H)-온의 합성

[2738] [화학식 428]



[2739]

[2740] 참고예 35 에 기재한 방법에 따라, 실시예 330 에서 얻어진 화합물 및 브롬화벤질로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.13 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H), 0.74–0.86 (m, 1H), 1.36–1.62 (m, 3H), 1.82–2.04 (m, 3H), 2.25–2.38 (m, 2H), 2.52–2.64 (m, 1H), 2.75–2.97 (m, 3H), 3.16–3.28 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.72–3.83 (m, 1H), 4.98 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 5.08 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 5.42–5.49 (m, 1H), 5.56 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.22–7.40 (m, 3H), 7.55–7.60 (m, 2H).

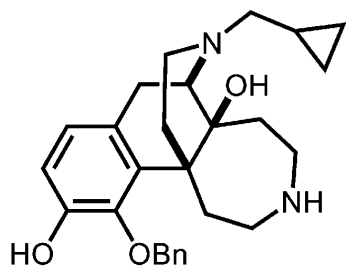
[2741]

[2742] (실시예 350)

[2743] (5aS,6R,11bS)-11-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토

[1,2-d]아제핀-5a,10(1H)-디올의 합성

[화학식 429]



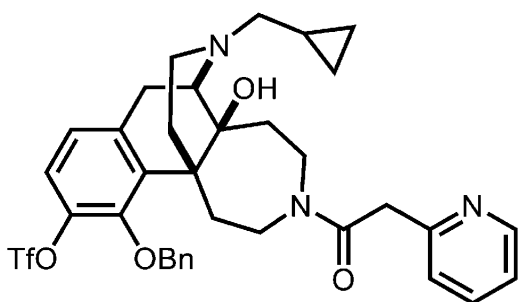
실시예 2 에 기재한 방법에 따라, 실시예 349 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.12 (m, 2H), 0.46–0.53 (m, 2H), 0.74–0.86 (m, 1H), 1.23–1.32 (m, 1H), 1.45–1.55 (m, 1H), 1.57–1.69 (m, 1H), 1.95 (ddd, $J=5$, 12, 12Hz, 1H), 2.04–2.22 (m, 2H), 2.26–2.38 (m, 3H), 2.54 (dd, $J=3$, 12Hz, 1H), 2.67–2.95 (m, 6H), 3.04 (dd, $J=12$, 12Hz, 1H), 4.69 (d, $J=11$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J=11$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.32–7.44 (m, 5H).

(실시예 351)

트리플루오로메탄술포산(5aS,6R,11bR)-11-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(피리딘-2-일)아세틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-일의 합성

[화학식 430]



실시예 350 에서 얻어진 화합물 (43.5 mg, 0.10 mmol), 2-(피리딘-2-일)아세트산염산염 (20.8 mg, 0.12 mmol) 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (45.6 mg, 0.12 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (52.3 μL , 0.30 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 합한 추출액을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

얻어진 조생성물의 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 용액에 탄산칼륨 (55.3 mg, 0.40 mmol) 및 N-페닐비스(트리플루오로메탄술포네이트) (143 mg, 0.40 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로

건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 0-30 % 메탄올/클로로포름) 로 정제하여, 표제 화합물 (56.1 mg, 82 %) 를 무색의 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.15 (m, 2H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.45-1.68 (m, 2H), 1.90-2.23 (m, 3H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.43-2.55 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.71-3.46 (m, 5H), 3.50-3.90 (m, 3H), 3.92-4.02 (m, 0.3H), 4.15-4.24 (m, 0.7H), 4.65 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.7H), 4.74 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.3H), 5.26 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.3H), 5.37 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.7H), 6.90 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.3H), 6.97 (d, $J=9\text{ Hz}$, 0.7H), 7.06-7.20 (m, 3H), 7.30-7.44 (m, 5H), 7.53 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.3H), 7.55 (ddd, $J=2, 8, 8\text{ Hz}$, 0.7H), 8.44-8.51 (m, 1H).

[2754]

(실시예 352)

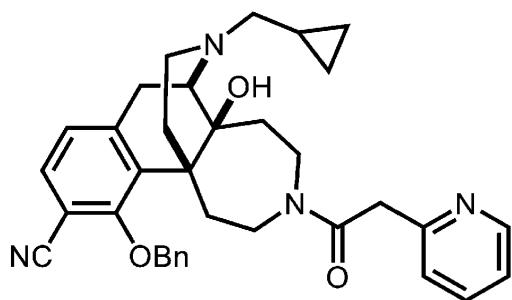
[2755]

(5aS,6R,11bR)-11-(벤질옥시)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-3-(2-(피리딘-2-일)아세틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르보닐의 합성

[2756]

[화학식 431]

[2757]



[2758]

실시예 241 에 기재한 방법에 따라, 실시예 351 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

[2759]

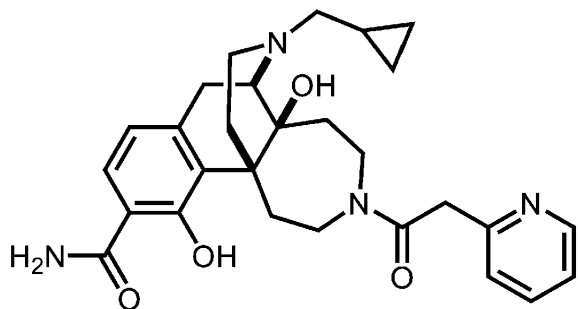
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06-0.14 (m, 2H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.75-0.92 (m, 1H), 1.20-4.40 (m, 19H), 5.01 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.7H), 5.12 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.3H), 5.52 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.3H), 5.54 (d, $J=11\text{ Hz}$, 0.7H), 6.85 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.93 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 7.00-7.22 (m, 2H), 7.32-7.60 (m, 7H), 8.42-8.54 (m, 1H).

[2760]

[2761] (실시예 353)

[2762] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,11-디하이드록시-3-(2-(피리딘-2-일)아세틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르복사미드의 합성

[2763] [화학식 432]



[2764]

[2765] 실시예 352 에서 얻어진 화합물 (5.0 mg, 0.0089 mmol), 아세트산팔라듐 (2.0 mg, 0.0089 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.3 mg, 0.0089 mmol) 을 톨루엔 (200 μ L) 에 용해하고, 아세트알데하이드 (1.6 μ L, 0.0267 mmol) 을 첨가하여, 80 $^{\circ}$ C 에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 방랭 후, 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[2766] 얻어진 조생성물의 메탄올 (0.5 mL) 용액에, 10 % 팔라듐-활성 탄소 (15.0 mg) 및 포름산칼륨 (15.0 mg, 0.178 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액에 28 % 암모니아 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 2 M 암모니아-메탄올 용액 = 10 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.7 mg, 39 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

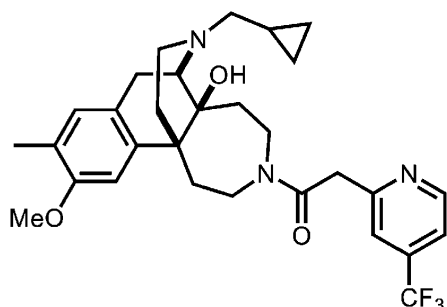
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.15 (m, 2H), 0.45-0.56 (m, 2H), 0.75-0.92 (m, 1H), 1.01-2.08 (m, 6H), 2.20-3.00 (m, 8H), 3.20-4.85 (m, 5.3H), 4.10-4.61 (m, 1.7H), 6.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.3H), 6.60 (d, $J=8\text{ Hz}$, 0.7H), 6.98-7.21 (m, 3H), 7.35-7.79 (m, 2H), 8.40-8.48 (m, 1H).

[2767]

[2768] (실시예 354)

[2769] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2770] [화학식 433]



[2771]

[2772] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 261 에서 얻어진 화합물 및 2-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아세

트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

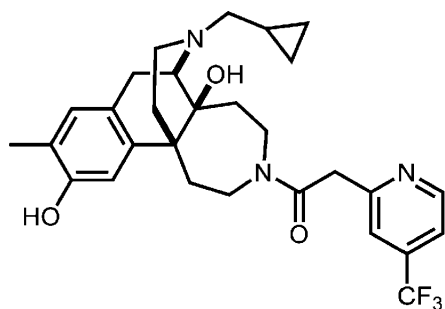
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04–0.17 (m, 2H), 0.44–0.56 (m, 2H), 0.75–0.91 (m, 1H), 1.01–1.11 (m, 1H), 1.59 (dddd, $J=4, 4, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.60–1.67 (m, 0.5H), 1.83 (dddd, $J=3, 12, 15\text{ Hz}$, 0.5H), 1.89–2.11 (m, 3H), 2.15 (s, 1.5H), 2.15 (s, 1.5H), 2.17–2.25 (m, 1H), 2.26–2.40 (m, 2H), 2.50–2.60 (m, 1.5H), 2.72 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.77 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.87 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.90 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.91 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.97 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 3.11 (ddd, $J=2, 10, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.46 (ddd, $J=4, 4, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 3.52 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.62 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.67–3.98 (m, 1.5H), 3.73 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.80 (s, 1.5H), 3.84 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5H), 3.93 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5H), 3.99 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5H), 4.20 (ddd, $J=2, 6, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 6.49 (s, 0.5H), 6.55 (s, 0.5H), 6.85 (s, 1H), 7.32–7.38 (m, 1.5H), 7.56–7.59 (m, 0.5H), 8.64 (d, $J=5\text{ Hz}$, 0.5H), 8.68 (d, $J=5\text{ Hz}$, 0.5H).

[2773]

[2774] (실시예 355)

[2775] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2776] [화학식 434]



[2777]

[2778] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 354 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

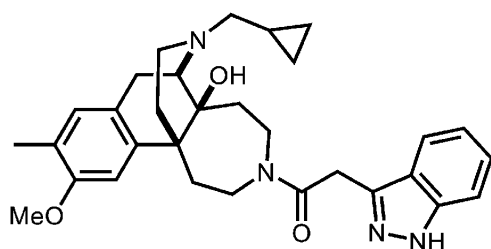
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.16 (m, 2H), 0.43–0.56 (m, 2H), 0.75–0.88 (m, 1H), 1.01–1.15 (m, 1H), 1.51–1.63 (m, 1H), 1.77–1.86 (m, 1H), 1.87–1.96 (m, 0.3H), 1.92 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 0.7H), 1.98–2.19 (m, 2H), 2.10 (s, 2.1H), 2.17 (s, 0.9H), 2.23–2.39 (m, 2.7H), 2.49–2.62 (m, 1.3H), 2.70 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.7H), 2.71–2.78 (m, 0.3H), 2.84 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.7H), 2.90 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.3H), 2.91 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.3H), 2.94–3.02 (m, 0.7H), 2.96 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.7H), 3.32–3.48 (m, 1.3H), 3.77–3.86 (m, 0.3H), 3.78 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3H), 3.81 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.3H), 3.89 (ddd, $J=3, 5, 14\text{ Hz}$, 0.3H), 3.97 (ddd, $J=4, 13, 13\text{ Hz}$, 0.7H), 4.01 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.7H), 4.03 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.7H), 4.27–4.34 (m, 0.7H), 4.42 (br s, 0.7H), 4.52 (br s, 0.3H), 6.63 (s, 0.3H), 6.79 (s, 1.4H), 6.81 (s, 0.3H), 7.35–7.43 (m, 1.3H), 7.58–7.61 (m, 0.7H), 8.64 (d, $J=5\text{ Hz}$, 0.3H), 8.70 (d, $J=5\text{ Hz}$, 0.7H).

[2779]

[2780] (실시예 356)

[2781] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-인다졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[2782] [화학식 435]



[2783]

[2784] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 261 에서 얻어진 화합물 및 2-(1H-인다졸-3-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.15 (m, 2H), 0.44–0.57 (m, 2H), 0.75–0.91 (m, 1H), 0.99–1.11 (m, 1H), 1.50–1.64 (m, 1H), 1.76 (ddd, $J=3, 9, 12\text{ Hz}$, 0.5H), 1.80 (ddd, $J=3, 8, 11\text{ Hz}$, 0.5H), 1.91–2.19 (m, 3H), 2.15 (s, 1.5H), 2.16 (s, 1.5H), 2.26–2.35 (m, 1.5H), 2.28 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 2.35 (dd, $J=6, 13\text{ Hz}$, 0.5H), 2.45–2.56 (m, 1.5H), 2.64 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.73 (dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.85 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.88 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 2.89 (d, $J=6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.92 (d, $J=18\text{ Hz}$, 0.5H), 3.27 (ddd, $J=2, 12, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.44–3.56 (m, 1H), 3.60 (ddd, $J=4, 4, 14\text{ Hz}$, 0.5H), 3.72–3.84 (m, 0.5H), 3.77 (s, 1.5H), 3.81 (s, 1.5H), 3.85–3.98 (m, 1H), 3.85 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5H), 3.92 (d, $J=15\text{ Hz}$, 0.5H), 4.03 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.06 (d, $J=16\text{ Hz}$, 0.5H), 4.07–4.14 (m, 0.5H), 4.50 (br s, 1H), 6.52 (s, 0.5H), 6.53 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.5H), 7.06 (ddd, $J=1, 6, 6\text{ Hz}$, 0.5H), 7.07 (ddd, $J=1, 6, 6\text{ Hz}$, 0.5H), 7.27–7.37 (m, 2H), 7.62–7.69 (m, 1H), 10.1 (br s, 1H).

[2785]

[2786]

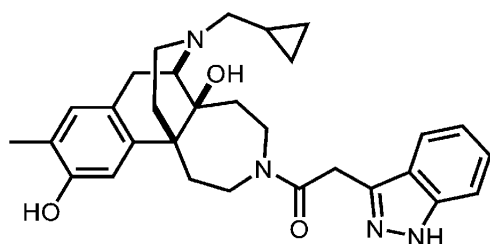
(실시예 357)

[2787]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(1H-인다졸-3-일)에탄-1-온의 합성

[2788]

[화학식 436]



[2789]

[2790] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 356 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

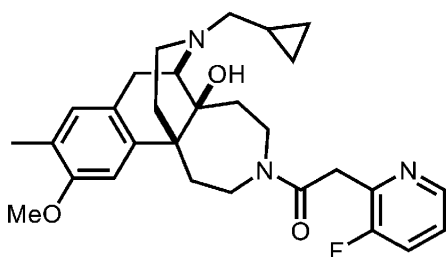
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.16 (m, 2H), 0.40-0.56 (m, 2H), 0.73-1.00 (m, 2H), 1.47-2.06 (m, 5.5H), 2.17 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H), 2.22-2.40 (m, 1H), 2.26 (dd, $J=7, 13\text{Hz}$, 0.5H), 2.31 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 2.33 (dd, $J=7, 13\text{Hz}$, 0.5H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.5H), 2.68 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.5H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.83 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.5H), 2.90 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.5H), 2.97-3.10 (m, 0.5H), 3.13-3.27 (m, 0.5H), 3.40-3.59 (m, 1H), 3.70-4.00 (m, 3.5H), 4.54 (br s, 1H), 6.63 (s, 0.5H), 6.69 (s, 0.5H), 6.74 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.5H), 6.93-7.06 (m, 1H), 7.16-7.35 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 0.5H), 7.60-7.69 (m, 0.5H) .

[2791]

[2792] (실시예 358)

[2793] 1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(3-플루오로피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2794] [화학식 437]



[2795]

[2796] 실시예 5 에 기재한 방법에 따라, 실시예 261 에서 얻어진 화합물 및 2-(3-플루오로피리딘-2-일)아세트산으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.17 (m, 2H), 0.46–0.54 (m, 2H), 0.76–0.88 (m, 1H), 1.03–1.11 (m, 1H), 1.56–1.65 (m, 1H), 1.84 (ddd, $J=2, 12, 15\text{Hz}$, 0.4H), 1.91–2.39 (m, 5.4H), 2.16 (s, 1.8H), 2.18 (s, 1.2H), 2.37 (dd, $J=7, 13\text{Hz}$, 0.6H), 2.50–2.59 (m, 0.8H), 2.61 (ddd, $J=4, 12, 16\text{Hz}$, 0.6H), 2.73–2.82 (m, 0.4H), 2.74 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.6H), 2.89 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.6H), 2.91 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.4H), 2.91 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.4H), 2.98 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.6H), 3.04–3.13 (m, 0.6H), 3.44 (ddd, $J=4, 4, 13\text{Hz}$, 0.6H), 3.45–3.54 (m, 0.4H), 3.57 (ddd, $J=4, 4, 14\text{Hz}$, 0.4H), 3.67 (dd, $J=2, 16\text{Hz}$, 0.4H), 3.68–3.82 (m, 0.6H), 3.77 (s, 1.8H), 3.80 (s, 1.2H), 3.81 (dd, $J=2, 16\text{Hz}$, 0.4H), 3.88–4.01 (m, 1H), 3.89 (dd, $J=2, 16\text{Hz}$, 0.6H), 3.98 (dd, $J=2, 16\text{Hz}$, 0.6H), 4.24 (ddd, $J=2, 6, 15\text{Hz}$, 0.6H), 6.52 (s, 0.4H), 6.55 (s, 0.6H), 6.86 (s, 1H), 7.16 (ddd, $J=4, 4, 9\text{Hz}$, 0.4H), 7.19 (ddd, $J=4, 4, 8\text{Hz}$, 0.6H), 7.32 (ddd, $J=1, 9, 10\text{Hz}$, 0.4H), 7.34 (ddd, $J=1, 8, 10\text{Hz}$, 0.6H), 8.29 (ddd, $J=1, 1, 4\text{Hz}$, 0.4H), 8.33 (ddd, $J=1, 1, 4\text{Hz}$, 0.6H).

[2797]

[2798]

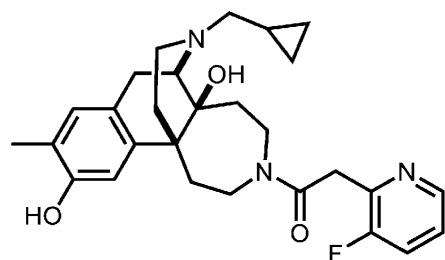
(실시예 359)

[2799]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(3-플루오로피리딘-2-일)에탄-1-온의 합성

[2800]

[화학식 438]



[2801]

[2802] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 358 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

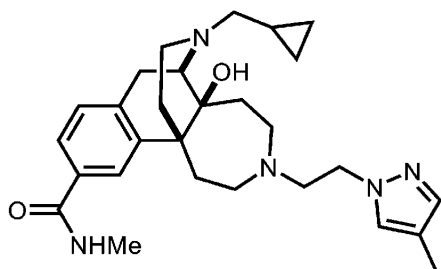
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03-0.16 (m, 2H), 0.44-0.57 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.01-1.11 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.79-2.07 (m, 2.7H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.09 (s, 2.1H), 2.19 (s, 0.9H), 2.29 (dd, $J=6, 12\text{Hz}$, 0.3H), 2.32-2.39 (m, 0.3H), 2.34 (d, $J=6\text{Hz}$, 1.4H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.59 (ddd, $J=5, 11, 16\text{Hz}$, 0.3H), 2.70 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.7H), 2.74 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 0.3H), 2.86 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.7H), 2.90 (d, $J=6\text{Hz}$, 0.3H), 2.90 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.3H), 2.94-3.03 (m, 0.7H), 2.95 (d, $J=18\text{Hz}$, 0.7H), 3.30-3.47 (m, 1.3H), 3.74 (dd, $J=2, 16\text{Hz}$, 0.3H), 3.78 (dd, $J=2, 16\text{Hz}$, 0.3H), 3.79-3.92 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 0.3H), 3.94 (dd, $J=2, 16\text{Hz}$, 0.7H), 4.01 (dd, $J=2, 16\text{Hz}$, 0.7H), 4.30 (ddd, $J=2, 6, 14\text{Hz}$, 0.7H), 4.48 (br s, 1H), 6.64 (s, 0.3H), 6.75 (s, 0.7H), 6.78 (s, 0.7H), 6.82 (s, 0.3H), 7.19 (ddd, $J=4, 4, 8\text{Hz}$, 0.3H), 7.21 (ddd, $J=4, 4, 8\text{Hz}$, 0.7H), 7.34 (ddd, $J=1, 8, 10\text{Hz}$, 0.3H), 7.37 (ddd, $J=1, 8, 10\text{Hz}$, 0.7H), 8.29 (ddd, $J=1, 1, 4\text{Hz}$, 0.3H), 8.35 (ddd, $J=1, 1, 4\text{Hz}$, 0.7H).

[2803]

[2804] (실시예 360)

[2805] (5aS,6R,11bS)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-N-메틸-3-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)-1,2,3,4,5,5a,6,7-옥타하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-10-카르복사미드의 합성

[2806] [화학식 439]



[2807]

[2808] 실시예 243 및 실시예 31 에 기재한 방법에 따라, 실시예 334 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.20 (m, 2H), 0.45–0.60 (m, 2H), 0.80–1.00 (m, 2H), 1.00–1.10 (m, 1H), 1.20–1.40 (m, 1H), 1.40–1.55 (m, 1H), 1.55–2.20 (m, 7H), 2.20–2.65 (m, 5H), 2.65–2.80 (m, 1H), 2.80–3.15 (m, 7H), 3.15–3.30 (m, 1H), 3.90–4.10 (m, 2H), 6.20–6.40 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=2, 8\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H).

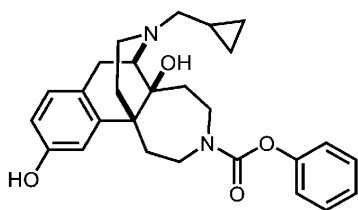
[2809]

(실시예 361)

[2810]

[2811] (5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복실산페닐의 합성

[2812] [화학식 440]



[2813]

[2814] 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (10 mg, 0.030 mmol) 을 테트라하이드로푸란 (2 mL) 에 용해하고, 트리에틸아민 (20 μL , 0.14 mmol) 및 클로로포름산페닐 (14 μL , 0.11 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 그 후 반응액에 2 M 수산화나트륨 수용액 (1 mL) 을 첨가하고, 다시 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (아미노기 담지 실리카겔, 40–100 % 아세트산에틸/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (12.2 mg, 89 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

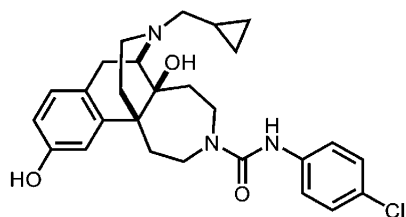
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.06–0.16 (m, 2H), 0.48–0.55 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.02–1.11 (m, 1H), 1.56–1.66 (m, 1H), 1.86–2.12 (m, 4H), 2.28–2.49 (m, 2.5H), 2.51–2.64 (m, 1.5H), 2.76–2.85 (m, 1H), 2.91–3.03 (m, 2H), 3.50–3.74 (m, 3H), 3.76–3.96 (m, 1H), 6.60–6.68 (m, 2H), 6.85–6.91 (m, 2H), 6.92–6.98 (m, 1H), 7.09–7.17 (m, 1H), 7.24–7.32 (m, 2H).

[2815]

[2816] (실시예 362)

[2817] (5aS,6R,11bR)-N-(4-클로로페닐)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복사미드의 합성

[2818] [화학식 441]



[2819]

[2820] 실시예 3 에서 얻어진 화합물 E (30 mg, 0.091 mmol) 을 클로로포름 (2 mL) 에 용해하고, 트리에틸아민 (25 μ L, 0.18 mmol) 및 이소시아산4-클로로페닐 (28 mg, 0.18 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 농축 잔류물을 테트라하이드로푸란 (3 mL) 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 (1 mL) 을 첨가하여, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 10 % 암모니아수-메탄올 용액 = 12 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (36.4 mg, 83 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

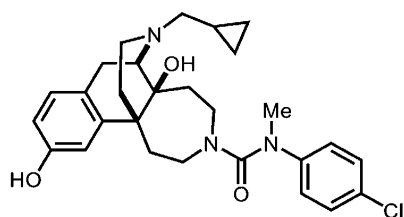
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.14 (m, 2H), 0.46–0.55 (m, 2H), 0.75–0.87 (m, 1H), 0.97–1.05 (m, 1H), 1.53–1.62 (m, 1H), 1.85–2.07 (m, 4H), 2.16–2.40 (m, 3H), 2.47–2.57 (m, 1H), 2.69–2.79 (m, 1H), 2.85–3.00 (m, 2H), 3.11–3.31 (m, 1H), 3.38–3.55 (m, 1H), 3.60–3.92 (m, 2H), 6.49 (br s, 1H), 6.58–6.68 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.11–7.20 (m, 4H).

[2821]

[2822] (실시예 363)

[2823] (5aS,6R,11bR)-N-(4-클로로페닐)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-N-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-카르복사미드의 합성

[2824] [화학식 442]



[2825]

[2826] 실시예 362 에서 얻어진 화합물 (29 mg, 0.060 mmol) 을 테트라하이드로푸란 (2 mL) 에 용해하고, 요오드화메틸 (15 μ L, 0.24 mmol) 및 수산화나트륨 (55 % 오일 디스퍼전) (11 mg, 0.24 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 17 시간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 얻어진 조생성물을 분취 박층 크로마토그래피 (클로로포름 : 10 % 암모니아수-메탄올 용액 = 12 : 1) 로 정제하여, 표제 화합물 (3.3 mg, 11 %) 를 무색 아모르퍼스로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.12 (m, 2H), 0.45–0.52 (m, 2H), 0.74–0.85 (m, 1H), 1.05–1.15 (m, 1H), 1.27–1.36 (m, 1H), 1.64–1.76 (m, 1H), 1.93–2.13 (m, 3H), 2.26–2.36 (m, 2H), 2.44–2.57 (m, 2H), 2.66 (dd, $J=6, 18\text{Hz}$, 1H), 2.77–2.83 (m, 1H), 2.89–3.00 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.21–3.33 (m, 2H), 3.51–3.63 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 6.66 (dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 1H), 6.79–6.88 (m, 3H), 6.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.16–7.22 (m, 2H).

[2827]

[2828]

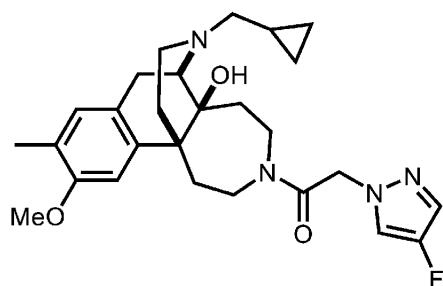
(실시예 364)

[2829]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a-하이드록시-10-메톡시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[2830]

[화학식 443]



[2831]

[2832]

실시예 132 에 기재한 방법에 따라, 실시예 261 에서 얻어진 화합물 및 4-플루오로-1H-피라졸로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.05–0.18 (m, 2H), 0.45–0.59 (m, 2H), 0.76–0.90 (m, 1H), 1.03–1.12 (m, 1H), 1.55–1.65 (m, 1H), 1.80–1.91 (m, 1H), 1.92–2.09 (m, 2.4H), 2.10–2.29 (m, 1.2H), 2.17 (s, 1.8H), 2.17 (s, 1.2H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.49–2.61 (m, 1.4H), 2.71 (dd, $J=6$, 18Hz, 0.6H), 2.77 (dd, $J=6$, 19Hz, 0.4H), 2.88 (d, $J=6$ Hz, 0.6H), 2.91 (d, $J=18$ Hz, 0.4H), 2.91 (d, $J=6$ Hz, 0.4H), 2.97 (d, $J=18$ Hz, 0.6H), 3.16 (ddd, $J=2$, 11, 14Hz, 0.6H), 3.34 (ddd, $J=4$, 4, 13Hz, 0.6H), 3.46–3.55 (m, 0.8H), 3.64 (ddd, $J=4$, 12, 14Hz, 0.4H), 3.76–3.88 (m, 1.2H), 3.79 (s, 1.8H), 3.82 (s, 1.2H), 4.10 (ddd, $J=3$, 6, 14Hz, 0.4H), 4.52 (d, $J=16$ Hz, 0.4H), 4.77 (d, $J=16$ Hz, 0.4H), 4.86 (s, 1.2H), 6.51 (s, 0.4H), 6.55 (s, 0.6H), 6.87 (s, 0.6H), 6.87 (s, 0.4H), 7.16 (dd, $J=1$, 4Hz, 0.4H), 7.27–7.29 (m, 0.6H), 7.31 (dd, $J=1$, 4Hz, 0.4H), 7.32–7.34 (m, 0.6H).

[2833]

[2834]

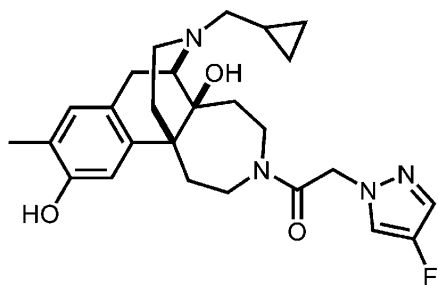
(실시예 365)

[2835]

1-((5aS,6R,11bR)-14-(시클로프로필메틸)-5a,10-디하이드록시-9-메틸-1,2,5,5a,6,7-헥사하이드로-6,11b-(에피미노에타노)나프토[1,2-d]아제핀-3(4H)-일)-2-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)에탄-1-온의 합성

[2836]

[화학식 444]



[2837]

[2838] 실시예 6 에 기재한 방법에 따라, 실시예 364 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.03–0.16 (m, 2H), 0.43–0.57 (m, 2H), 0.76–0.90 (m, 1H), 1.02–1.11 (m, 1H), 1.54–1.62 (m, 1H), 1.78–2.24 (m, 4.6H), 2.18 (s, 1.8H), 2.19 (s, 1.2H), 2.29 (dd, $J=6$, 13Hz, 0.4H), 2.30–2.39 (m, 1.2H), 2.39 (dd, $J=6$, 12Hz, 0.4H), 2.51–2.70 (m, 1.4H), 2.70 (dd, $J=6$, 18Hz, 0.6H), 2.74 (dd, $J=6$, 19Hz, 0.4H), 2.89 (d, $J=6$ Hz, 0.6H), 2.90 (d, $J=19$ Hz, 0.4H), 2.91 (d, $J=6$ Hz, 0.4H), 2.97 (d, $J=18$ Hz, 0.6H), 3.08–3.17 (m, 0.6H), 3.27–3.39 (m, 1.4H), 3.71 (ddd, $J=5$, 12, 14Hz, 0.4H), 3.79–3.89 (m, 1H), 4.08 (ddd, $J=2$, 5, 14Hz, 0.6H), 4.46 (br s, 0.4H), 4.52 (br s, 0.6H), 4.65 (d, $J=16$ Hz, 0.4H), 4.67 (d, $J=16$ Hz, 0.4H), 4.87 (d, $J=17$ Hz, 0.6H), 4.87 (d, $J=17$ Hz, 0.6H), 6.11 (br s, 0.4H), 6.26 (br s, 0.6H), 6.62 (s, 0.4H), 6.64 (s, 0.6H), 6.83 (s, 0.4H), 6.84 (s, 0.6H), 7.19 (d, $J=5$ Hz, 0.4H), 7.30 (d, $J=5$ Hz, 0.6H), 7.31 (d, $J=5$ Hz, 0.4H), 7.34 (d, $J=5$ Hz, 0.6H).

[2839]

(시험예 1)

[2840]

오피오이드 수용체 기능 시험

[2841]

본 발명 화합물의 κ 오피오이드 수용체에 대한 기능 활성을 조사하였다.

[2842]

방법 : Lance Ultra cAMP kit (퍼킨 엘머사) 를 사용하여, 소정의 방법에 따라서 실시하였다. 아고니스트 활성의 평가에서는, 인간 κ 오피오이드 수용체 발현 CHO 세포 (Catalog No.CT6606, accession No.NM_000912) 와 시험 화합물을 10 μM 포스콜린 존재하에서, 어세이 버퍼 (1 $\times$ HBSS, 5 mM HEPES, pH 7.4, 0.5 mM IBMX (Isobutylmethylxanthine), 0.1 % BSA) 중에서 30 분간 반응시켰다. 계속해서, 키트 중의 cAMP 검출 시약을 첨가하고, 1 시간 후에 EnVision 플레이트 리더 (퍼킨 엘머사) 를 사용하여 시간 분해 형광 측정을 실시하였다. 시험 화합물의 평가는, κ 오피오이드 수용체 기능 시험은 $10^{-14} \sim 10^{-7}$ M 의 농도 범위에서 실시하였다.

[2843]

표 1

실시예	EC ₅₀ 값 (nM)	실시예	EC ₅₀ 값 (nM)
실시예 3	0.83	실시예 84	0.47
실시예 22	0.13	실시예 88	0.75
실시예 27	0.13	실시예 90	0.87
실시예 31	0.11	실시예 100	0.26
실시예 32	0.13	실시예 102	0.13
실시예 33	0.92	실시예 105	0.088
실시예 34	0.040	실시예 108	0.066
실시예 36	0.025	실시예 112	0.037
실시예 37	0.051	실시예 113	0.56
실시예 41	0.13	실시예 114	0.043
실시예 45	0.17	실시예 115	0.15
실시예 47	0.23	실시예 116	0.021
실시예 49	0.089	실시예 117	0.40
실시예 50	0.027	실시예 118	0.016
실시예 52	0.15	실시예 120	0.053
실시예 54	0.36	실시예 122	0.15
실시예 56	0.97	실시예 123	0.064
실시예 58	0.14	실시예 124	0.040
실시예 60	0.056	실시예 126	0.74
실시예 61	0.028	실시예 128	0.10
실시예 66	0.14	실시예 130	0.36
실시예 69	0.28	실시예 132	0.16
실시예 77	0.026	실시예 133	0.033
실시예 83	0.37	실시예 137	0.14

[2844]

표 2

실시예	EC ₅₀ 값 (nM)	실시예	EC ₅₀ 값 (nM)
실시예 143	0.033	실시예 225	0.11
실시예 144	0.019	실시예 226	0.017
실시예 149	0.023	실시예 227 (I)	0.015
실시예 159	0.77	실시예 227 (II)	0.16
실시예 160	0.045	실시예 228	0.010
실시예 162	0.39	실시예 229	0.025
실시예 163	0.076	실시예 230	0.066
실시예 164	0.26	실시예 232	0.17
실시예 165	0.28	실시예 234	0.087
실시예 166	0.31	실시예 236	0.012
실시예 168	0.047	실시예 237	0.29
실시예 169	0.094	실시예 238	0.45
실시예 177	0.019	실시예 244	0.47
실시예 179	0.024	실시예 246	2.6
실시예 181	0.32	실시예 262	0.085
실시예 182	0.22	실시예 263	0.89
실시예 183	0.030	실시예 264	0.29
실시예 184	0.095	실시예 265	0.12
실시예 185	0.39	실시예 266	0.074
실시예 186	0.99	실시예 270	0.052
실시예 188	0.69	실시예 274	0.070
실시예 189	0.39	실시예 281	0.14
실시예 190	0.32	실시예 291	0.55
실시예 191	0.48	실시예 308	0.60
실시예 193	0.035	실시예 314	0.27
실시예 195	0.023	실시예 323	0.18
실시예 196	0.22	실시예 326	0.18
실시예 198	0.59	실시예 328	0.33
실시예 209	0.050	실시예 329	0.084
실시예 210	0.72	실시예 332	0.64
실시예 214	0.13	실시예 336	0.18
실시예 217	0.18	실시예 343	0.56
실시예 218	0.16	실시예 347	0.12
실시예 219	0.23	실시예 355	0.11
실시예 220	0.26	실시예 357	0.062
실시예 221	0.034		

[2845]

[2846]

표 1 및 표 2에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 κ 오피오이드 수용체에 대해 강력한 아고니스트 활성을 나타내는 것이 확인되었다.

[2847]

(시험예 2)

[2848]

대사 안정성 시험

[2849]

인간 간 마이크로솜과 시험 화합물을 소정 시간 (0 ~ 30 분) 반응시키고, 반응 시료 중의 시험 화합물의 미변화체 잔존율을 구하였다. 반응 시간 0 시간에 있어서의 미변화체 잔존율을 100 % 로 하고, 인큐베이션 후의 잔존율을 시간에 대해 log-linear 플롯하여, 회귀 직선 ($y = 100e^{-kt}$, k = 직선의 기울기 : 소실 속도 정수) 을 구하고, 이하의 식을 이용하여 대사 클리어런스 CL_{int} (mL/min/kg) 를 산출하였다.

[2850]

$$CL_{int}^* = k (-min) \times 45 \text{ (mg MS protein/g liver)} \times 21 \text{ (g liver/kg) / MS protein (mg MS protein/mL)}$$

[2851]

* : Yamazaki S. ; Skaptason J. ; Romero D, Vekich S. ; Jones HM. ; Tan W. ; Wilner KD. ; Koudriakova

T. Drug Metab. Dispos. 2011 Mar ; 39 (3) : 383-393.

표 3

시험 화합물 ¹⁾	C L _{i n t} (mL/분/kg)
실시예 2 0	3. 9
실시예 2 2	7. 2
실시예 3 1	7. 5
실시예 4 5	4. 5
실시예 5 0	8. 7
실시예 6 1	2 6. 0
실시예 7 7	6. 7
실시예 9 0	1 1. 6
실시예 1 2 4	1 4. 3
실시예 1 3 9	2 9. 7
실시예 1 7 6	8. 2
실시예 1 7 7	9. 5
실시예 2 2 9	5. 1
실시예 2 4 4	7. 7
실시예 2 4 7	4. 8
실시예 2 6 2	5. 8
실시예 2 6 3	1 8. 0
실시예 2 6 6	4. 4
실시예 2 7 7	6. 4
실시예 2 8 1	1 3. 7
실시예 2 9 1	8. 0
실시예 2 9 5	1 7. 2
실시예 2 9 8	2 2. 5
실시예 3 0 8	9. 0
실시예 3 2 0	2 2. 9
실시예 3 2 2	6. 6
실시예 3 2 6	1 0. 9
실시예 3 3 2	9. 2
실시예 3 5 3	7. 9

¹⁾ 염산염을 사용하였다

[2852]

[2853]

표 3 에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 우수한 대사 안정성을 나타내었다.

[2854]

(시험예 3)

[2855]

마우스 아세트산 라이딩 시험 (writhing test)

[2856]

시험 화합물의 진통 작용은, 아세트산 라이딩 시험에 의해 평가하였다. 실험에는, ICR 계 웅성 마우스를 사용하여, 시험 개시 전에 플라스틱제 오픈 필드에 30 분간 순화 (馴化) 시켰다. 순화 후, 마우스는, 시험 화합물 (30 ~ 3000 μ g/kg) 혹은 주사용수를 피하 혹은 경구로 투여하여, 한차례 오픈 필드로 되돌려졌다. 시험 화합물 투여 30 분 후, 0.6 % 아세트산 수용액을 복강내 투여로 동일 마우스에 추가 투여하였다. 0.6 % 아세트산 수용액 투여 10 분 후로부터, 마우스에 있어서 유발되는 라이딩 반응 (복강을 바닥에 짓누르며 기지개를 펴는 듯한 몸부림 반응) 횟수를 10 분간 측정하고, 이 라이딩 반응 횟수를 대조군 (주사용수 투여군) 과 비교하여, 시험 화합물의 진통 효과를 평가하였다. 그 결과를 표 4 에 기재한다.

표 4

시험 화합물 ¹⁾	투여 경로	라이딩 억제 작용		ED ₅₀ 값 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
		투여량	라이딩 억제율 ²⁾	
실시예 2 2	경구	3 0	+	1 5. 2
		3 0 0	++	
실시예 3 4	피하	3 0	++	N. C. ³⁾
실시예 4 5	피하	3 0	++	N. C. ³⁾
실시예 5 0	경구	3 0 0	+	2 1 0
		1 0 0 0	+++	
실시예 7 7	피하	3 0	+	1 2. 5
		3 0 0	+++	
실시예 3 0 8	경구	1 0 0 0	+	1 4 2 0
		3 0 0 0	++	

¹⁾ 염산염을 사용하였다

²⁾ 라이딩 억제 작용은 억제율에 따라서 이하와 같이 분류하였다

4 0 ≤ % < 6 0 : +, 6 0 ≤ % < 8 0 : ++, 8 0 ≤ % : +++

³⁾ N. C. : not calculated

[2857]

[2858]

표 4 에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 강력한 진통 작용을 나타내는 것이 확인되었다.

[2859]

(시험예 4)

[2860]

로타로드 시험 (rotarod test)

[2861]

시험 화합물의 진정 작용 (운동 협조성 장애 작용) 은, 로타로드 시험에 의해 평가하였다. 실험에는, ICR 계 웅성 마우스를 사용하고, 사전에 로타로드 훈련에 의해 운동 과제를 습득한 마우스를 사용하였다. 로타로드 훈련은, 마우스가, 3 rpm 으로 회전하는 회전축봉 상 (직경 3 cm, KN-75, 나즈메 제작소) 에 60초간 순화시켜 운동 학습을 획득할 때까지, 적당한 휴식 시간을 두면서 반복 훈련하고, 그 후, 3 rpm 180 초간, 4 rpm 180 초간, 및 5 rpm 180 초간의 합계 3 회의 트레이닝을 설정하였다. 모든 훈련 뒤, 90 분에서 120 분간의 휴식을 두어, 마우스의 부담을 경감시켰다. 또한, 훈련에 의해서도 운동 학습을 획득할 수 없었던 마우스는, 실험에는 사용하지 않았다.

[2862]

로타로드 시험에서는, 시험 화합물 투여 전에 프리값으로서 5 rpm 300 초간 (컷오프치 300 초) 에 있어서의 낙하 횟수를 측정하였다. 프리값의 측정 후, 시험 화합물 (3 ~ 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 혹은 주사용수를 마우스에 피하 투여 (s.c.) 혹은 경구 투여 (p.o.) 에 의해 처치하고, 시험 화합물 투여 후 30 분, 60 분, 90 분, 120 분의 4 시점에서, 프리값의 측정과 마찬가지로 각각 5 rpm 300 초간에 있어서의 낙하 횟수를 측정하였다. 이 4 시점에 있어서의 낙하 횟수의 합계를 총낙하 횟수 (Total falls) 로 하여, 시험 화합물의 진정 작용을 평가하였다. 그 결과를 도 1 ~ 5 에 기재한다. 또한, 시험 화합물은 염산염을 사용하였다. 또, 도 1 ~ 5 중, Mean $\pm$ SEM ns ; not significant (Welch's t test), Mean $\pm$ SEM * ; p < 0.05, *** ; p < 0.001 (Bonferroni's test) 이다.

[2863]

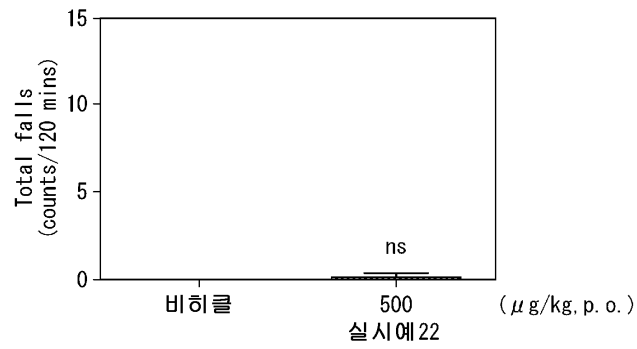
도 1 ~ 5 에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 비교 화합물인 날푸라핀보다 높은 용량에 있어서도 진정 작용을 나타내지 않고, 그 용량은 마우스 아세트산 라이딩 시험에 있어서의 ED₅₀ 값 (시험예 3) 의 30 배 이상 높은 용량이기 때문에, 치료역이 넓은 것이 확인되었다.

[2864]

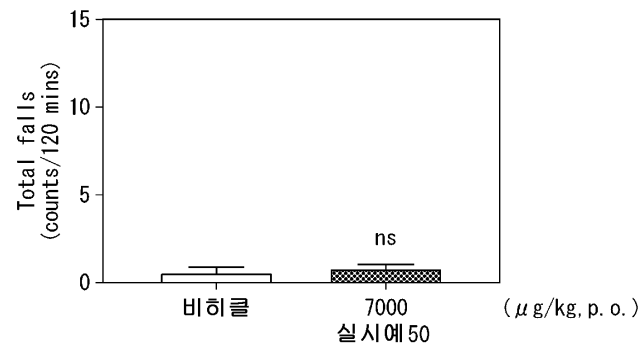
이상, 본 발명의 바람직한 실시예를 설명했지만, 본 발명은 이들 실시예로 한정되지 않는다. 본 발명의 취지를 일탈하지 않는 범위에서, 구성의 부가, 생략, 치환, 및 그 밖의 변경이 가능하다. 본 발명은 전술한 설명에 의해 한정되지 않고, 첨부한 클레임의 범위에 의해서만 한정된다.

도면

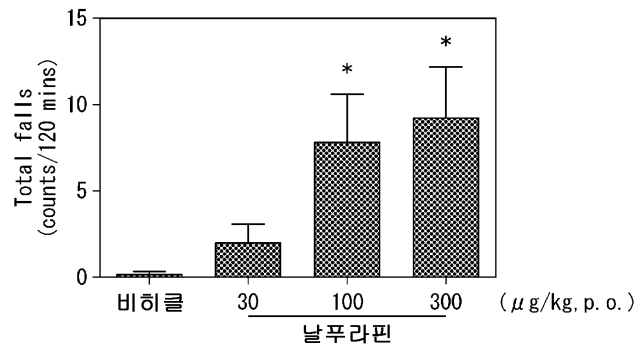
도면1



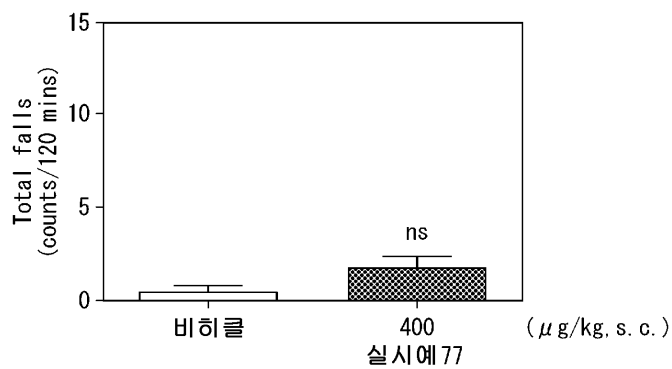
도면2



도면3



도면4



도면5

