



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년07월10일
 (11) 등록번호 10-1756570
 (24) 등록일자 2017년07월04일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 498/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/5383</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 9/16</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 9/48</i> (2006.01)
 <i>C07D 498/06</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 498/04</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/5383</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7021881
 (22) 출원일자(국제) 2013년12월30일
 심사청구일자 2015년08월13일
 (85) 번역문제출일자 2015년08월13일
 (65) 공개번호 10-2015-0105466
 (43) 공개일자 2015년09월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/CN2013/090833
 (87) 국제공개번호 WO 2014/110971
 국제공개일자 2014년07월24일</p> <p>(30) 우선권주장
 201310020040.8 2013년01월18일 중국(CN)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 CN102260277 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
 상하이 인스티튜트 오브 마테리아 메디카 차이나
 즈 아카데미 오브 싸이언스즈
 중국 상하이 201203 푸둥 쉹지양 주창치 로드 555
 저장 주타이 파마스티컬 컴퍼니 리미티드
 중국 저장 324002, 취저우, 쉹청 디스트릭트, 신
 신 스트리트, 차이홍 로드, 넘버 4</p> <p>(72) 발명자
 양, 유쉐
 중국 201203 푸둥 상하이, 장강, 조충지 로드 555
 쉹, 타오
 중국 201203 푸둥 상하이, 장강, 조충지 로드 555
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인 정안</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 11 항

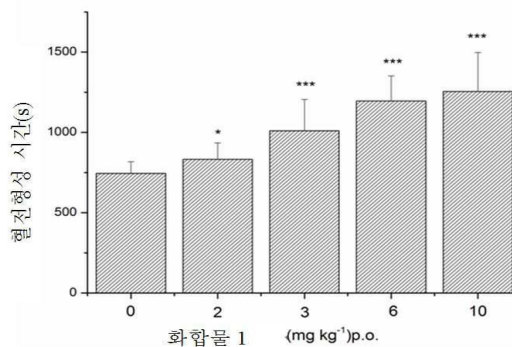
심사관 : 홍수민

(54) 발명의 명칭 옥사졸리돈계 화합물 및 이의 제조방법과 용도

(57) 요약

본 발명은 약물 화합물 분야에 관한 것이고, 더 구체적으로는 신규 옥사졸리돈계 화합물, 이의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체와 이의 혼합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 제조방법 및 이가 약물에서 생물학적 활성 물질로서의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 강한 항응고 활성을 구비하고, 또한 이는 트롬빈의 활성을 저해하지 않아 출혈의 위험을 감소할 수 있다. 약물동태학 실험을 거쳐 본 발명의 화합물은 이상적인 대사적 특징을 더 구비하고, 경구의 생체이용률은 양성 대조약물인 리바록사반보다 훨씬 우수한 것을 증명하였다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/16 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

C07D 498/06 (2013.01)

(72) 발명자

당, 시

중국 201203 푸둥 상하이, 장강, 조충지 로드 555

구오, 빈

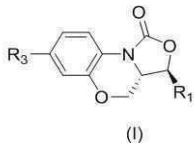
중국 201203 푸둥 상하이, 장강, 조충지 로드 555

명세서

청구범위

청구항 1

일반식(I)으로 표시되는 신규 옥사졸리돈계 화합물, 이의 거울상이성질체(enantiomer), 이의 부분입체이성질체(diastereoisomer), 이의 라세미체(racemate), 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서,

R₁은 -CH₂NHCOR₂, -CH₂CH₂NHCOR₂, -CH₂NHCONHR₂ 또는 -CH₂NHCOCONHR₂이고;

R₂는 치환 또는 비치환된 페닐기, 또는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 헤테로고리기(heterocyclic group)이며;

치환된 페닐기일 경우, 상기 페닐기의 치환기는 할로젠, -NO₂, -CHO, -CF₃, -CONR₄R₅, -COR₄, -NHR₅, -NHCOR₄, -OR₅, -SO₂R₄, -SO₂NHR₅ 및 C₁-C₃ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이며, 여기서 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이고, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이며;

상기의 5원 또는 6원 헤테로고리기는 N, O 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고;

치환된 5원 또는 6원 헤테로고리기일 경우, 상기 5원 또는 6원 헤테로고리기의 치환기는 할로젠, -NO₂, -CHO, -CF₃, -CONR₄R₅, -COR₄, -NHR₅, -NHCOR₄, -OR₅, -SO₂R₄, -SO₂NHR₅ 및 C₁-C₃ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이며, 여기서 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이고, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이며;

R₃은 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 아미도기, 치환 또는 비치환된 페닐기, 또는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로고리기이고;

치환된 C₁-C₃ 아미도기일 경우, 상기의 C₁-C₃ 아미도기의 N 상의 수소는 C₁-C₃ 알킬기에 의해 치환되며;

치환된 페닐기일 경우, 상기 페닐기의 치환기는 F, Cl, Br, CN, -NO₂, -CF₃, -CONR₄R₅, -COR₄, -NHR₅, -NHCOR₄, -OR₅, -SO₂R₄, -SO₂NHR₅ 및 C₁-C₃ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이고, 여기서 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이며, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이고;

상기의 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리기는 N, O 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며, 치환된 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리기일 경우, 상기 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리기의 치환기는 F, Cl, Br, CN, -NO₂, -CF₃, -CONR₄R₅, -COR₄, -NHR₅, -NHCOR₄, -OR₅, -SO₂R₄, -SO₂NHR₅ 및 C₁-C₃ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이고, 여기서 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이며, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이고;

상기의 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리기는 N, O 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로고리기는 또 다른 3-6원 헤테로고리와 복합화될 수도 있고, 또한 치환된 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리기일 경우, 상기 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리기의 치환기는 옥소기(oxo group), F, Cl, Br, CN, -NO₂, -CF₃, -CONR₄R₅, -COR₄, -COPh, -NHR₅, =NH, -NHCOR₄, -OR₅ 및 -SO₂NHR₅로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이며, 여기서 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이고, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R₁은 -CH₂NHCOR₂, -CH₂NHCONHR₂ 또는 -CH₂NHCOCONHR₂이고;

상기 R₂는 치환 또는 비치환된 페닐기, 또는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 헤테로고리기이며;

치환된 페닐기일 경우, 상기 페닐기의 치환기는 할로젠, 및 -OR₅로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이고, 상기의 R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이며;

상기의 5원 또는 6원 헤테로고리기는 N, O 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고;

치환된 5원 또는 6원 헤테로고리기일 경우, 상기 5원 또는 6원 헤테로고리기의 치환기는 할로젠 또는 -OR₅이며, 상기의 R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이고;

상기 R₃은 N-메틸아세트아미도(N-methylacetamido), 치환 또는 비치환된 페닐기, 또는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리기이며;

치환된 페닐기일 경우, 상기 페닐기의 치환기는 -SO₂R₄ 및 -SO₂NHR₅로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이고, 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이며, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이고;

상기의 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리기는 N, O 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며, 상기 헤테로고리기는 또 다른 5-6원 헤테로고리와 복합화될 수도 있고, 또한 그 중에서, 치환된 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리기일 경우, 상기 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리기의 치환기는 옥소기, F, Cl, Br, -COR₄, =NH, 및 -OR₅로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이며, 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이고, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기인 신규 옥사졸리돈계 화합물, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 라세미체, 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 R₁은 -CH₂NHCOR₂, -CH₂NHCONHR₂ 또는 -CH₂NHCOCONHR₂이고; 상기 R₂는 치환 또는 비치환된 페닐기, 또는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 헤테로고리기이며;

치환된 페닐기일 경우, 상기 페닐기의 치환기는 할로젠 및 -OR₅로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이고, 상기의 R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이며;

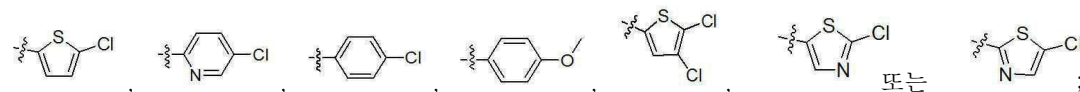
상기의 5원 또는 6원 헤테로고리기는 N, O 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고;

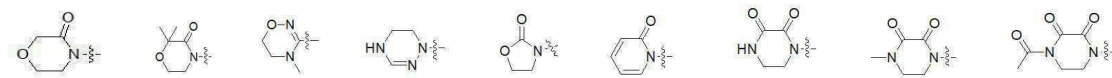
치환된 5원 또는 6원 헤테로고리기일 경우, 상기 5원 또는 6원 헤테로고리기의 치환기는 할로젠 또는 -OR₅이며, 상기의 R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기인 신규 옥사졸리돈계 화합물, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 라세미체, 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

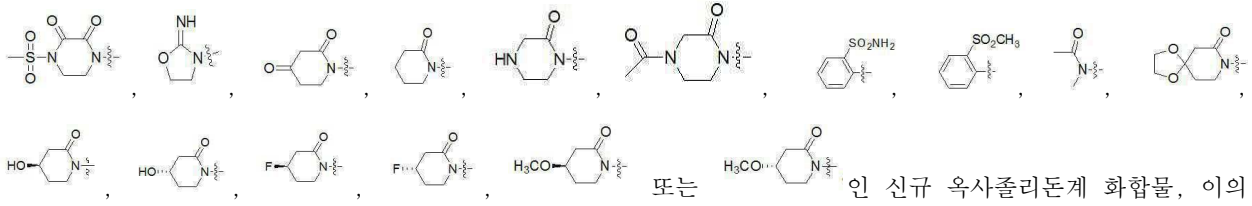
청구항 4

제1항에 있어서,

상기 R₁은 -CH₂NHCOR₂, -CH₂NHCONHR₂ 또는 -CH₂NHCOCONHR₂이고;

상기 R₂는  ; 및/또는

상기 R₃은 

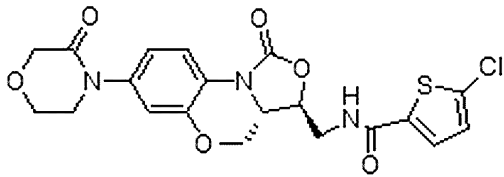


이러한 신규 옥사졸리돈계 화합물, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 라세미체, 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

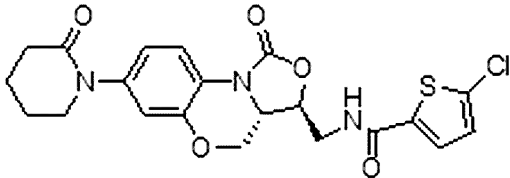
청구항 5

제1항에 있어서,

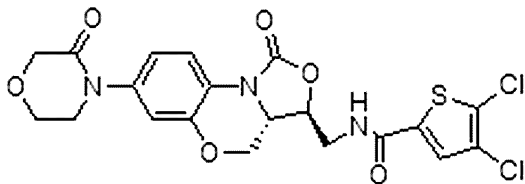
상기 화합물은 하기와 같은 화합물인 신규 옥사졸리돈계 화합물, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 라세미체, 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



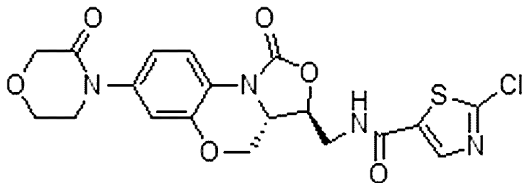
화합물 1



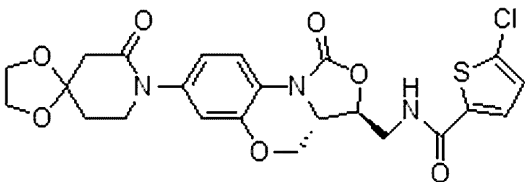
화합물 2



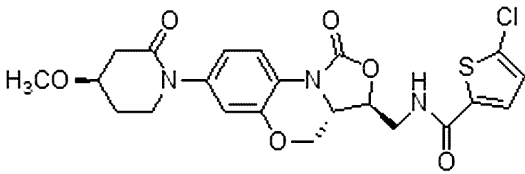
화합물 9



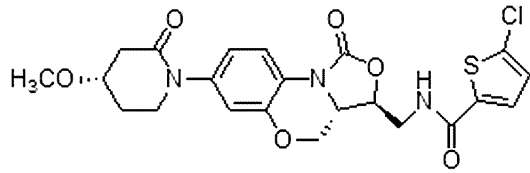
화합물 10



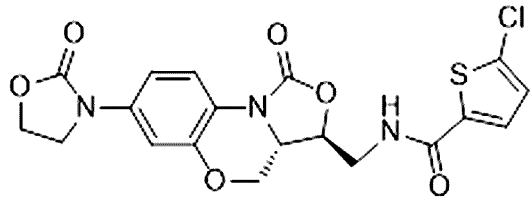
화합물 11



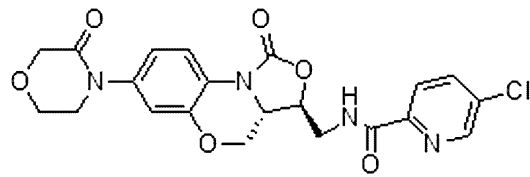
화합물 12



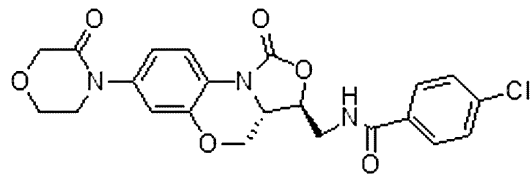
화합물 13



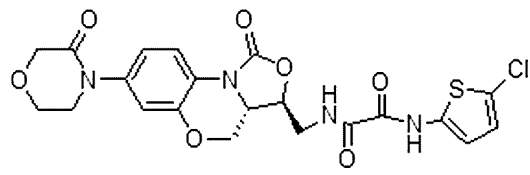
화합물 14



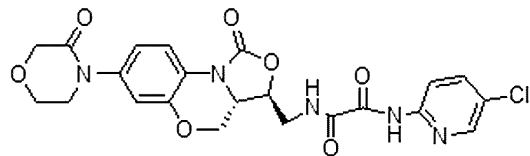
화합물 16



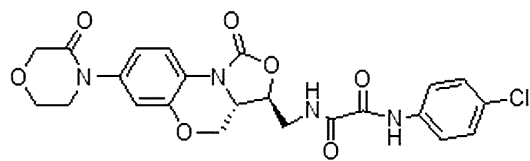
화합물 17



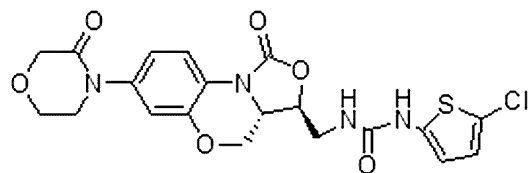
화합물 18



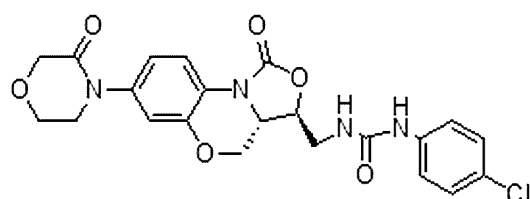
화합물 19



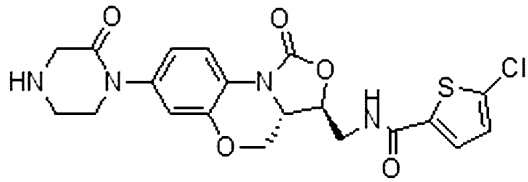
화합물 20



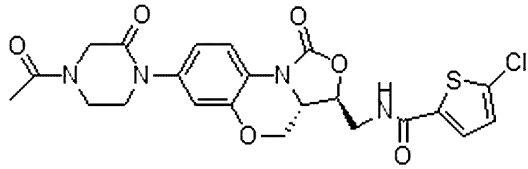
화합물 21



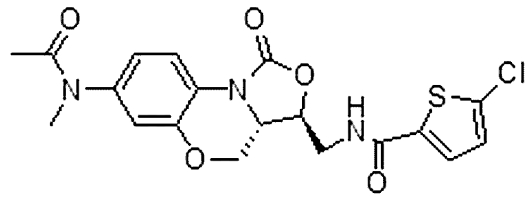
화합물 22



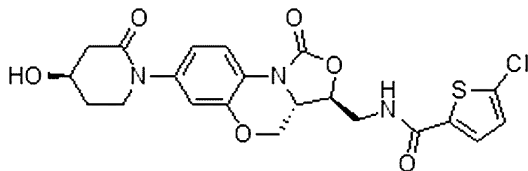
화합물 23



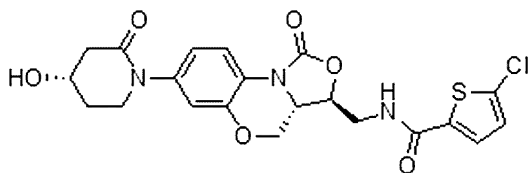
화합물 28



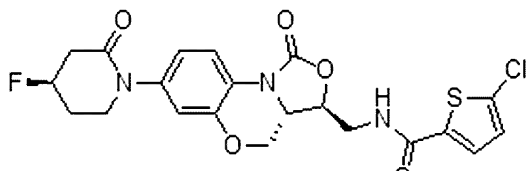
화합물 30



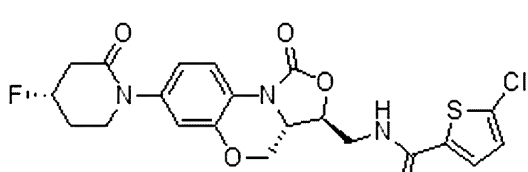
화합물 31



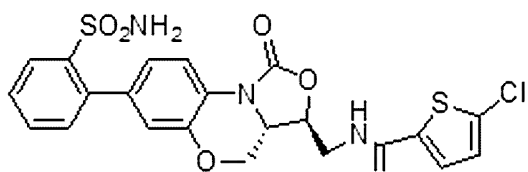
화합물 32



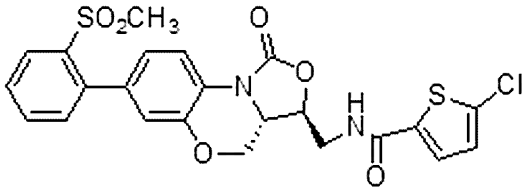
화합물 33



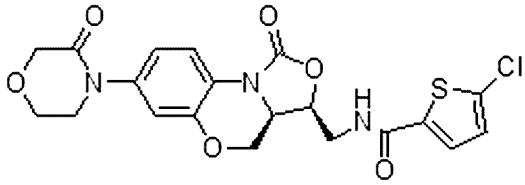
화합물 34



화합물 35



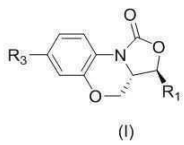
화합물 36



화합물 40

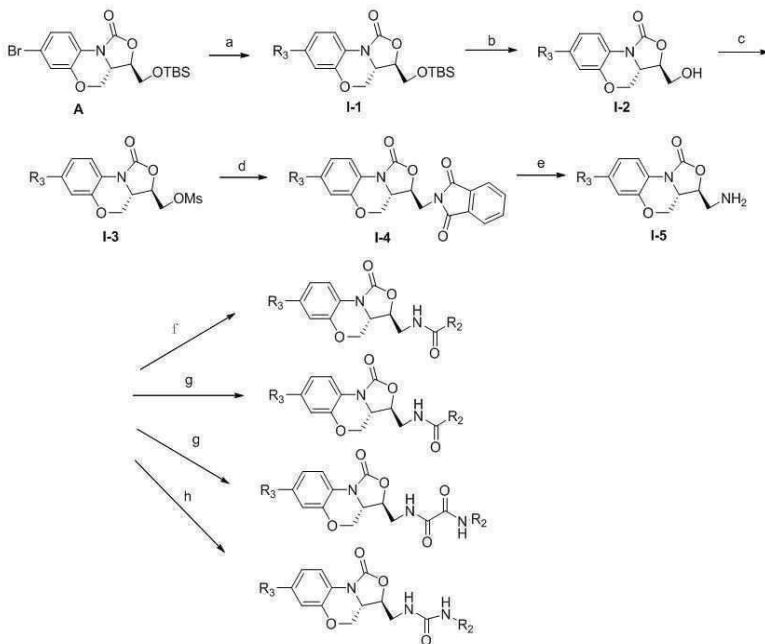
청구항 6

일반식(I)으로 표시되는 화합물의 제조방법으로서, 하기 방법들 중 어느 하나로부터 선택되는 방법:



방법1에 있어서,

반응 경로1



단계a에서, 화합물A와 화합물R₃H를 금속 팔라듐 함유 촉매의 촉매 작용과 포스핀(phosphine) 함유 리간드 (ligand)의 존재하에서, 염기성 조건과 극성 비양자성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 120 °C의 조건에서 2-48시간 동안 반응시켜 화합물I-1을 얻고;

단계b에서, 화합물I-1을 불소 함유 시약의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜, tert-부틸디메틸실릴(tert-butyldimethylsilyl, TBS) 보호기를 제거하여 화합물I-2를 생성하며;

단계c에서, 화합물I-2와 염화메탄술포닐(methanesulfonyl chloride, MsCl)을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10°C 내지 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물I-3을 얻으며;

단계d에서, 화합물I-3과 프탈이미드칼륨(phthalimide potassium)을 극성 비양자성 용매 중에서, 실온 내지 100

℃에서 1-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물I-4를 얻고;

단계e에서, 화합물I-4와 메틸아민알코올(Methylamine alcohol) 용액을 극성 용매 중에서, 실온 내지 80에서 1-12시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물I-5를 얻으며;

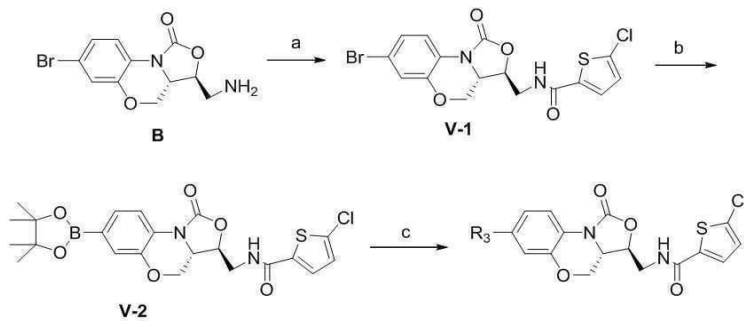
단계f에서, 화합물I-5와 R₂가 치환된 아실클로라이드(acyl chloride)를 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건에서, 1-3시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물을 얻으며;

단계g에서, 화합물I-5를 극성 용매 중에서 R₂가 치환된 카복실산(carboxylic acid) 또는 N부위가 R₂에 의해 치환된 아미노 옥살산(Amino oxalic acid)과 축합제와 유기염기의 존재하에서, 실온인 조건에서 1-6시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물을 얻으며;

단계h에서, 화합물I-5를 용매 중에서 R₂가 치환된 이소시아네이트(isocyanate)와 실온 내지 110℃의 조건에서 3-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 산물을 얻고,

방법2에 있어서,

반응 경로5



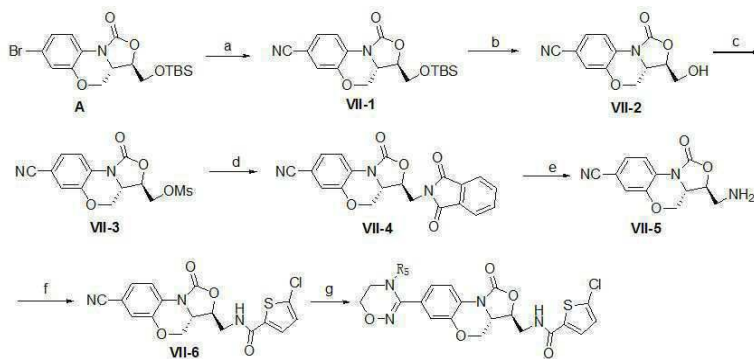
단계a에서, 화합물B와 2-클로로티오펜-5-염화포름일(2-Chlorothiophene-5-formylchloride)을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건에서 1-3시간 동안 반응시켜, 화합물V-1을 얻고;

단계b에서, 화합물V-1과 비스(피나콜라토)디보론(bis(pinacolato)diboron)을 금속 팔라듐 함유 촉매의 촉매 작용과 포스핀 함유 리간드의 존재하에서, 염기성 조건과 극성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 110℃의 조건에서 0.5-48시간 동안 반응시켜, 화합물V-2를 얻으며;

단계c에서, 화합물V-2와 브롬화물 R₃Br을 금속 팔라듐 함유 촉매와 염기성 조건에서, 극성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 120℃에서2-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물을 얻으며,

방법4에 있어서,

반응 경로7



단계a에서, 화합물A와 화합물 페로시안화칼륨 3수화물[KFe(CN)₆ · 3H₂O]을 금속 팔라듐 함유 촉매의 촉매 작용하에서, 염기성 조건과 극성 비양자성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 150℃의 조건에서 0.5-12시간 동안 반응시켜, 화합물VII-1을 얻고;

단계b에서, 화합물VII-1을 불소 함유 시약의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜, tert부틸디메틸실릴(TBS) 보호기를 제거하여 화합물VII-2를 생성하며;

단계c에서, 화합물VII-2와 염화메탄술포닐(MsCl)을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물VII-3을 얻고;

단계d에서, 화합물VII-3과 프탈이미드칼륨을 극성 비양자성 용매 중에서, 실온 내지 100℃에서 1-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물VII-4를 얻으며;

단계e에서, 화합물VII-4와 메틸아민알코올 용액을 극성 용매 중에서, 실온 내지 80℃에서 1-12시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물VII-5를 얻고;

단계f에서, 화합물VII-5와 R₂가 치환된 아실클로라이드를 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건에서 1-3시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물VII-6을 얻으며;

단계g에서, 화합물VII-6을 0℃인 조건에서, 알코올류 용매 중에서 염화수소 기체를 2-6h동안 통과시킨 다음, 실온에서 2-6h동안 교반하며, 화합물 VII-6이 완전히 반응한 후, 용매와 잔류한 산을 증발시켜 제거하고, 극성 양자성 용매 중에서, 2-아민옥시-N-R₅-일-에틸아민(2-amineoxy-N-R₅-YL-ethylamine)과 10-24h동안 환류 반응시켜, 대응하는 화합물을 얻으며;

상기 식에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₅는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 7

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물을 주요 활성 성분으로 포함하고, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 보조재료를 포함하는 FXa 타깃(target) 관련 질환 치료용 약학 조성물로서, 상기 FXa 타깃 관련 질환이 혈관 색전성 질환인 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 약학 조성물이 경구 투여용 정제, 캡슐제, 과립제 또는 시럽제로 조제되는 약학 조성물.

청구항 9

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 FXa 타깃(target) 관련 질환을 치료용 약물을 제조하는데 사용하는 방법으로서, 상기 FXa 타깃 관련 질환이 혈관 색전성 질환인 방법.

청구항 10

제 2항에 있어서,

상기 R₃이 치환된 페닐기일 경우, 상기 페닐기의 치환기는 -SO₂R₄ 및 -SO₂NHR₅로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이고, 상기 R₄는 메틸기인 신규 옥사졸리돈계 화합물, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 라세미체, 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제 2항에 있어서,

상기 R₃이 치환된 페닐기일 경우, 상기 페닐기의 치환기는 -SO₂R₄ 및 -SO₂NHR₅로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼이고, R₅는 수소인 신규 옥사졸리돈계 화합물, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 라세미체, 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약물 화합물 분야에 관한 것이고, 더 구체적으로는 신규 옥사졸리돈(oxazolidone)계 화합물, 이의 거울상이성질체(enantiomer), 부분입체이성질체(diastereoisomer), 라세미체(racemate)와 이의 혼합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 제조방법 및 이가 약물에서 생물학적 활성 물질로서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 비록 와파린(warfarin), 헤파린(heparin), 아스피린(aspirin), 클로피도그렐(Clopidogrel) 등 항응혈 약물이 있지만, 혈전성 질환은 여전히 선진국의 주요 사망원인이다[J. Med. Chem. 2007, 50, 5339]. 동맥순환 계통이 형성한 혈전은 급성 심근경색 또는 허혈성 뇌졸중을 유발할 수 있고, 정맥순환 계통이 형성한 심부정맥 혈전증은 만성 하체통증과 폐색전증 등 질환을 유발할 수 있다. 미국에서만 매년 심부정맥 혈전증과 폐색전증에 의해 10만명이 사망하는 것으로 추정된다[J. Med. Chem. 2010, 53, 5339].

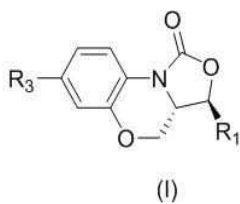
[0003] 기존의 항혈전 형성약물은 항혈소판 약물, 항응혈 약물과 섬유소용해 약물로 구분된다. 그 중에서, 항응혈 약물은 항혈전 치료의 주요 약물이고, 주로 트롬빈(thrombin) 억제제와 비타민K 길항제가 있다. 헤파린과 저분자 헤파린이 대표적인 트롬빈 억제제에는 경구 무효, 비선택적 억제와 높은 출혈 위험 등 단점이 있다. 와파린이 대표적인 비타민K 길항제는 비록 경구할 수 있지만, 낮은 치료지수, 높은 출혈 위험 등 단점이 있다.

[0004] 활성화한 세린단백질가수분해효소(serine protease) 인자Xa(FXa)는 촉매 작용을 통하여 프로트롬빈(prothrombin)을 트롬빈으로 전화하고, 혈액응고 캐스케이드 시스템(blood coagulation cascade system)에서 중심적 역할을 한다. 트롬빈은 피브리노겐(fibrinogen)을 피브린(fibrin)으로 전화하고, 혈소판을 활성화하며, 기타 응혈인자를 활성화하고, FXa의 작용을 확대하는 등을 포함하는 다중 응혈 기능을 구비한다. FXa를 억제하는 것은 이미 존재하는 트롬빈 활성화에 영향을 주지 않아, 출혈의 위험을 낮출 수 있고, 안전성을 향상시킬 수 있으며, 이것은 직접 트롬빈 억제제(direct thrombin inhibitor)보다 우수하다. 따라서 FXa 억제제는 이미 신규 항응혈(혈전) 약물을 연구개발하는 중요한 분야로 되고, 이의 대표적인 약물인 리바록사반(rivaroxaban)과 아픽사반(apixaban)은 이미 출시되었으며, 또한 일부 약물은 임상연구 단계에 처해있다[Drugs, 2011, 7(12), 1503; Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 257-269; Nature Reviews, 2011, 10, 61].

발명의 내용

[0005] 본원 발명의 발명자는 광범위한 연구를 거쳐, 일련의 화합물을 합성하였고, FXa효소의 활성 억제 선별, 대사 선별, 항응혈 활성 실험 및 기타 실험을 통하여, 하기와 같은 일반식(I)으로 표시되는 화합물이 강한 항FXa 활성, 우수한 약물 대사성질 및 물리화학적 성질을 구비하고, 특히 혈전 관련성 질환을 치료하기 위한 항응혈 약물로 사용되는 것이 적합하다는 것을 최초로 발견하였다. 발명자는 상기 내용의 기초상에서 본 발명을 완성하였다.

[0006] 본 발명은 하기와 같은 일반식(I)으로 표시되는 신규 옥사졸리돈계 화합물, 이의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체와 이의 혼합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.



[0007] 상기 식에서,
 [0008]

[0009] R₁은 -CH₂NHCOR₂, -CH₂CH₂NHCOR₂, -CONHR₂, -CONHCH₂R₂, -CH₂NHCONHR₂ 또는 -CH₂NHCOCONHR₂이고, 바람직하게는 -CH₂NHCOR₂, -CONHR₂, -CH₂NHCONHR₂ 또는 -CH₂NHCOCONHR₂이며;

[0010] R₂는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬기(alkyl group), 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}, 치환 또는 비치환된 페닐기(phenyl group), 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 헤테로고리기(heterocyclic group), 또는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 벤조 헤테로고리기이고;

[0011] 상기의 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}에서, X는 NH, O 또는 S이고, n과 m은 각각 정수이며, n+m<6이고;

[0012] 치환된 C₁-C₆ 알킬기 또는 치환된 -(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}일 경우, 상기 C₁-C₆ 알킬기 또는 -(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}의 치환기는

할로젠(halogen), 시아노기(cyano group), 니트로기(nitro group), 아미노기(amino group), 아미노메틸기(aminomethyl group), C₁-C₈ 알콕시기(alkoxy group), C₃-C₇ 시클로알킬기(cycloalkyl group) 또는 카르바모일기(carbamoyl group)와 같은 관능기이고;

[0013] 치환된 페닐기일 경우, 상기 페닐기의 치환기는 할로젠, -NO₂, -CHO, -CF₃, -CONR₄R₅, -COR₄, -NHR₅, -NHCOR₄, -OR₅, -SO₂R₄, -SO₂NHR₅ 또는 C₁-C₃ 알킬기와 같은 관능기이며, 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이고, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이며;

[0014] 상기의 5원 또는 6원 헤테로고리기, 또는 5원 또는 6원 벤조 헤테로고리기는 N, O, S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고;

[0015] 치환된 5원 또는 6원 헤테로고리기, 또는 치환된 5원 또는 6원 벤조 헤테로고리기일 경우, 상기 5원 또는 6원 헤테로고리기, 또는 5원 또는 6원 벤조 헤테로고리기의 치환기는 할로젠, -NO₂, -CHO, -CF₃, -CONR₄R₅, -COR₄, -NHR₅, -NHCOR₄, -OR₅, -SO₂R₄, -SO₂NHR₅, C₁-C₃ 알킬기와 같은 관능기이며, 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이고, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이며;

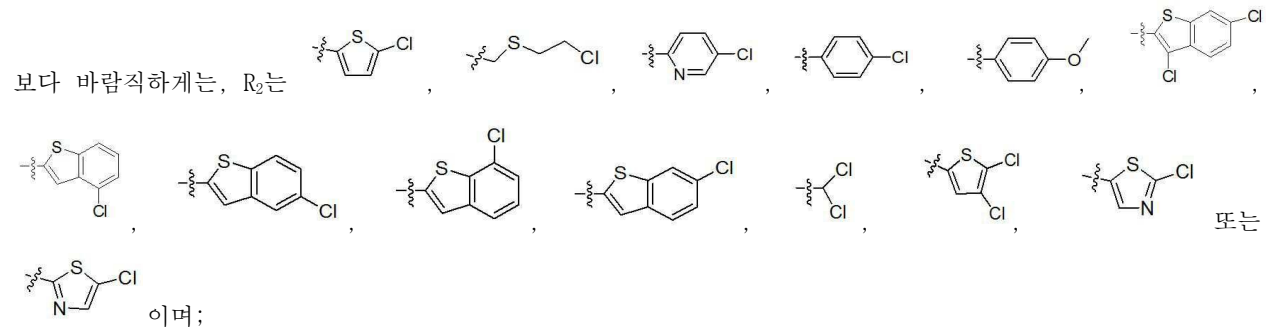
[0016] 바람직하게는, R₂는 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}, 치환 또는 비치환된 페닐기, 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 헤테로고리기, 또는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 벤조 헤테로고리기이고;

[0017] 치환된 -(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}일 경우, 상기 -(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}의 치환기는 할로젠이며;

[0018] 치환된 페닐기일 경우, 상기 페닐기의 치환기는 할로젠, -OR₅와 같은 관능기이고, 상기의 R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이며;

[0019] 상기의 5원 또는 6원 헤테로고리기, 또는 5원 또는 6원 벤조 헤테로고리기는 N, O, S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고;

[0020] 치환된 5원 또는 6원 헤테로고리기, 또는 치환된 5원 또는 6원 벤조 헤테로고리기일 경우, 상기 5원 또는 6원 헤테로고리기, 또는 5원 또는 6원 벤조 헤테로고리기의 치환기는 할로젠과 -OR₅이며, 상기의 R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이고;

[0021] 보다 바람직하게는, R₂는 이며;

[0022] R₃은 치환 또는 비치환된 C₁-C₃아미도기(amido group), 치환 또는 비치환된 페닐기, 또는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족(aromatic) 헤테로고리기이고;

[0023] 치환된 C₁-C₃ 아미도일 경우, 상기의 C₁-C₃ 아미도의N 상의 수소는 C₁-C₃ 알킬기에 치환될 수 있으며;

[0024] 치환된 페닐기일 경우, 상기 페닐기의 치환기는 F, Cl, Br, CN, -NO₂, -CF₃, -CONR₄R₅, -COR₄, -NHR₅, -NHCOR₄, -OR₅, -SO₂R₄, -SO₂NHR₅ 또는 C₁-C₃ 알킬기와 같은 관능기이고, 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이며, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이고;

[0025] 상기의 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리기는N, O, S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며, 치환된 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리기일 경우, 상기 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리기의 치환기는 F, Cl, Br, CN, -NO₂, -CF₃, -CONR₄R₅, -COR₄, -NHR₅, -NHCOR₄, -OR₅, -SO₂R₄, -SO₂NHR₅ 또는 C₁-C₃ 알킬기와 같은 관능기이고, 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이며, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이고;

[0026] 헤테로고리기일 경우, 상기 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리기의 치환기는 F, Cl, Br, CN, -NO₂, -CF₃, -CONR₄R₅, -COR₄, -NHR₅, -NHCOR₄, -OR₅, -SO₂R₄, -SO₂NHR₅ 또는 C₁-C₃ 알킬기과 같은 관능기이고, 상기의 R₄는 C₁-C₃ 알킬기이며, R₅는 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이고;

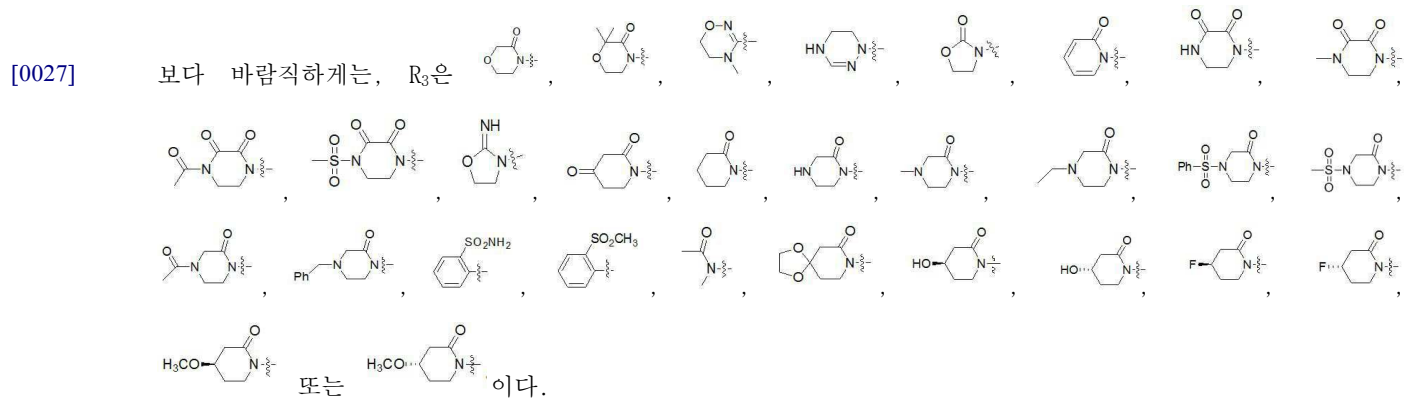

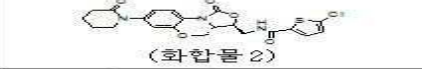

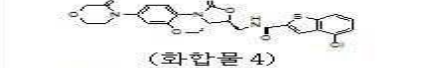
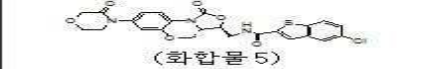
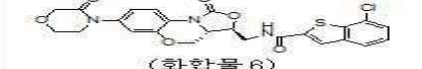
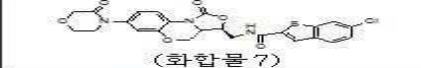
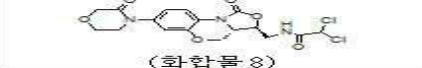
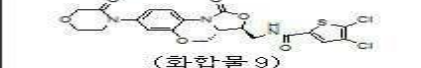
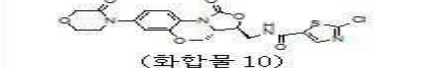
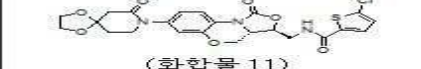
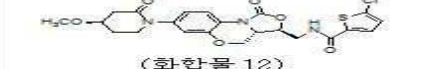
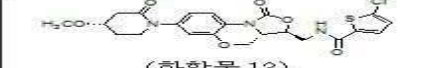
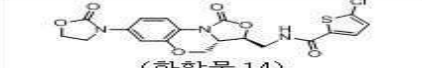
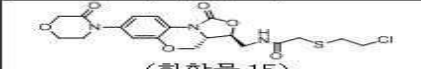
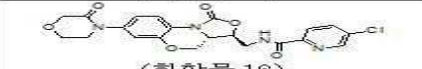
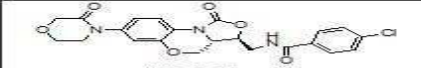
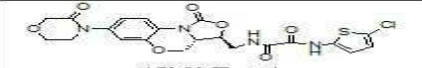
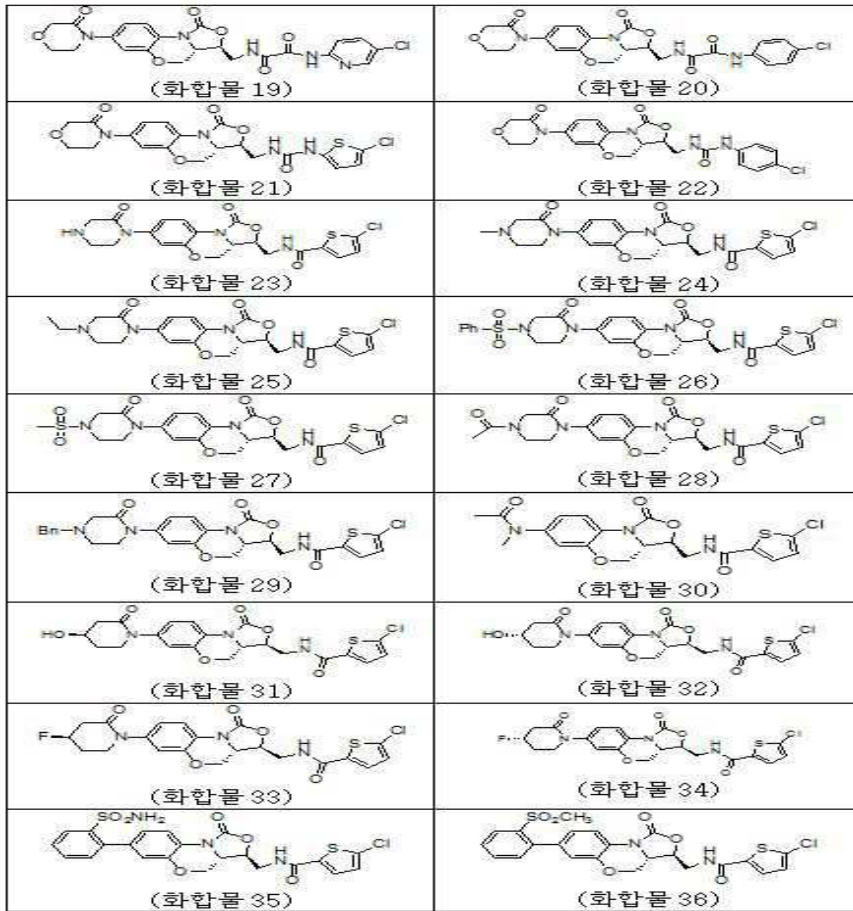


표 1

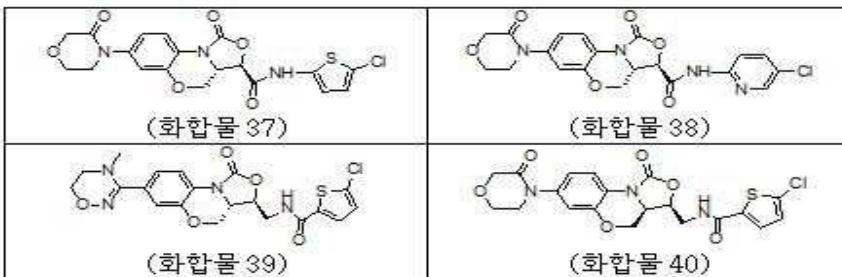
본 발명이 구비한 대표적인 화합물

 (화합물 1)	 (화합물 2)
 (화합물 3)	 (화합물 4)
 (화합물 5)	 (화합물 6)
 (화합물 7)	 (화합물 8)
 (화합물 9)	 (화합물 10)
 (화합물 11)	 (화합물 12)
 (화합물 13)	 (화합물 14)
 (화합물 15)	 (화합물 16)
 (화합물 17)	 (화합물 18)

[0028]



[0029]



[0030]

[0031]

상기의 화합물, 이의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체와 이의 혼합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 상기 화합물 중의 카이랄성 탄소원자의 배열은 R형 또는 S형이다.

[0032]

본 발명은 일반식(I)으로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공하는 것을 다른 목적으로 하고;

[0033]

이하, 본 발명의 일반식(I)으로 표시되는 신규 옥사졸리돈계 화합물의 제조방법을 구체적으로 설명하지만, 이러한 구체적인 방법은 본 발명의 범위를 한정하려는 것이 아니다.

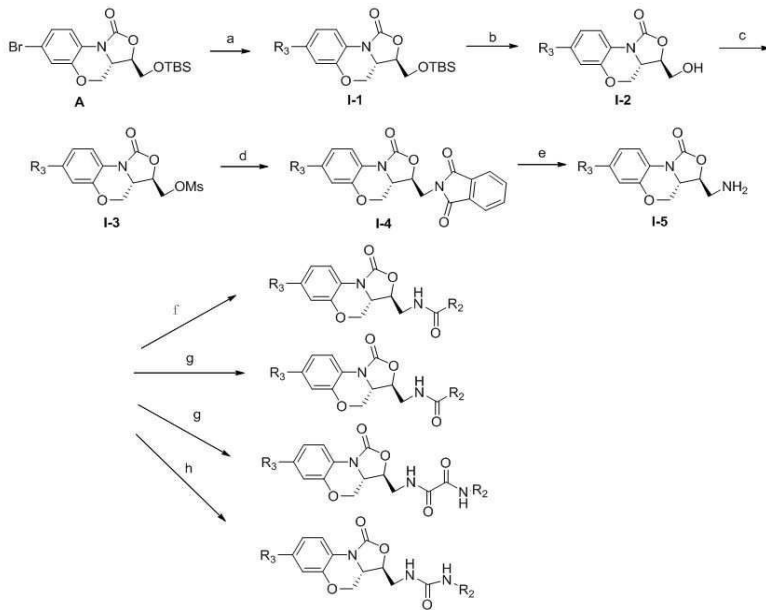
[0034]

본 발명의 화합물은 하기와 같은 방법으로 제조할 수 있지만, 상기 방법의 조건은 하기의 설명에 한정되는 것이 아니다. 예를 들면, 반응물, 용매, 산, 염기, 사용되는 화합물의 양, 반응온도, 반응시간 등이다. 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 설명한 또는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 각종 합성 방법의 조합을 임의로 선택하여 편리하게 얻을 수도 있고, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 상기 조합을 용이하게 진행할 수 있다.

[0035]

방법1

[0036] 반응 경로1



[0037]

[0038] R₂, R₃의 정의는 상기와 같다.

[0039] 단계a에서, 화합물A[Journal of Medicinal Chemistry, 54(21), 7493-7502; 2011]와 화합물R₃H를 금속 팔라듐 함유 촉매의 촉매 작용과 포스핀(phosphine) 함유 리간드(ligand)의 존재하에서, 염기성 조건과 극성 비양자성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 120℃의 조건하에서 2-48시간 동안 반응시켜, 화합물I-1을 얻는다. 상기 금속 팔라듐 함유 촉매는 팔라듐 아세테이트(palladium acetate)[Pd(OAc)₂], 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0))[Pd₂(dba)₃], 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(bis(dibenzylideneacetone)palladium)[Pd(dba)₂]일 수 있고, 상기 포스핀 함유 리간드는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐(4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene)[Xantphos], (±)-2,2'-비스-(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸((±)-2,2'-bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)[BINAP] 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)[dppf]일 수 있으며, 상기의 염기성 조건에서 사용되는 염기는 탄산세슘(cesium carbonate)(Cs₂CO₃), 소듐 터트부틸레이트(sodium-tert-butylate)(Na^tBu), 인산칼륨(potassium phosphate)(K₃PO₄), 탄산칼륨(potassium carbonate)(K₂CO₃)일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 1,4-디옥산(1,4-dioxane), 톨루엔(toluene), 디메틸포름아미드(dimethylformamide, DMF)일 수 있으며, 상기 불활성 기체는 질소 기체 또는 아르곤 기체일 수 있다.

[0040] 단계b에서, 화합물I-1을 불소 함유 시약의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜, 터트부틸디메틸실릴(TBS) 보호기를 제거하여 화합물I-2를 생성하며, 상기 불소 함유 시약은 테트라부틸 암모늄 플루오라이드(tetrabutylammonium fluoride)(ⁿBu₄NF)일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란(tetrahydrofuran) 또는 디메톡시에탄(dimethoxyethane)이다.

[0041] 단계c에서, 화합물I-2와 염화메탄술포닐(MsCl)을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물I-3을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민(triethylamine) 또는 피리딘(pyridine)일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 디클로로메테인(dichloromethane)일 수 있다.

[0042] 단계d에서, 화합물I-3과 프탈이미드칼륨(phthalimide potassium)을 극성 비양자성 용매 중에서, 실온 내지 100℃에서 1-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물I-4를 얻는다. 상기의 극성 비양자성 용매는 N,N-디메틸포름아미드, 아세토나이트릴(acetonitrile)일 수 있다.

[0043] 단계e에서, 화합물I-4와 메틸아민알코올(Methylamine alcohol) 용액을 극성 용매 중에서, 실온 내지 80℃에서 1-12시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물I-5를 얻는다. 상기의 극성 용매는 메탄올(methanol) 또는 에탄올

(ethanol)이다.

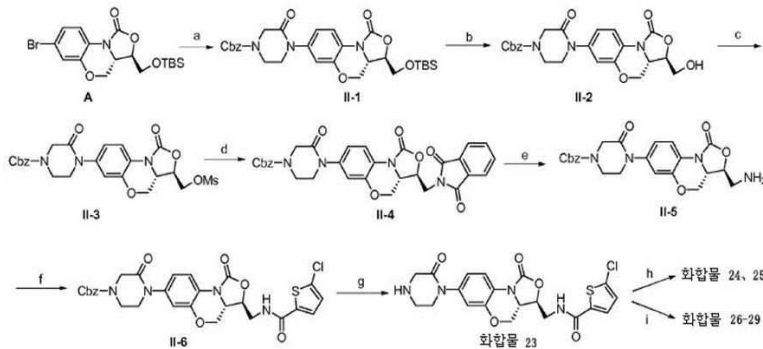
[0044] 단계f에서, 화합물I-5와 R₂가 치환된 아실클로라이드(acyl chloride)를 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건하에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0045] 단계g에서, 화합물I-5를 극성 용매 중에서 R₂가 치환된 카복실산(carboxylic acid) 또는 N부위가 R₂에 의해 치환된 아미노 옥살산(Amino oxalic acid)과, 축합제와 유기염기의 존재하에서, 실온인 조건하에서 1-6시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물을 얻는다. 상기의 축합제는 2-(7-아자벤조트리아졸)-N,N,N',N'-테트라메틸루로늄 헥사플루오로포스페이트(O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate, HATU), 1-히드록시벤조트리아졸(1-Hydroxybenzotriazole, HOBt)일 수 있다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민(diisopropylethylamine)일 수 있고, 극성 용매는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0046] 단계h에서, 화합물I-5를 용매 중에서 R₂가 치환된 이소시아네이트(isocyanate)와 실온 내지 110℃의 조건에서 3-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 산물을 얻는다. 상기의 용매는 톨루엔 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0047] 반응 경로2

[0048] 단계II로 화합물23-화합물29를 제조



[0049]

[0050] 단계a에서, 화합물A와 화합물3-옥소피퍼라진-1-벤질카르복실레이트(3-oxopiperazine-1-benzyl carboxylate)를 금속 팔라듐 함유 촉매 작용과 포스핀 함유 리간드의 존재하에서, 염기성 조건과 극성 비양자성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 120℃의 조건에서 2-48시간 동안 반응시켜 화합물II-1을 얻는다. 상기 금속 팔라듐 함유 촉매는 팔라듐 아세테이트, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐일 수 있고, 상기 포스핀 함유 리간드는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐, (±)-2,2'-비스-(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센일 수 있으며, 상기의 염기성 조건에서 사용되는 염기는 탄산세슘, 소듐 터트부틸레이트, 인산칼륨, 탄산칼륨일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 1,4-디옥산, 톨루엔, 디메틸포름아미드일 수 있으며, 상기 불활성 기체는질소 기체 또는 아르곤 기체일 수 있다.

[0051] 단계b에서, 화합물II-1을 불소 함유 시약의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜, 터트부틸디메틸실릴 보호기를 제거하여 화합물II-2를 생성한다. 상기 불소 함유 시약은 테트라부틸암모늄 플루오라이드일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인이다.

[0052] 단계c에서, 화합물II-2와 염화메탄술포닐을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물II-3을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0053] 단계d에서, 화합물II-3과 프탈이미드칼륨을 극성 비양자성용매 중에서, 실온 내지 100℃에서 1-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물II-4를 얻는다. 상기의 극성 비양자성 용매는 N,N-디메틸포름아미드, 아세트나이트릴일 수 있다.

[0054] 단계e에서, 화합물II-4와 메틸아민알코올 용액을 극성 용매 중에서, 실온 내지 80℃에서 1-12시간 동안 반응시

켜, 대응하는 화합물II-5를 얻는다. 상기의 극성 용매는 메탄올 또는 에탄올이다.

[0055] 단계f에서, 화합물II-5와 2-클로로티오펜-5-염화포르밀을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건하에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물II-6을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

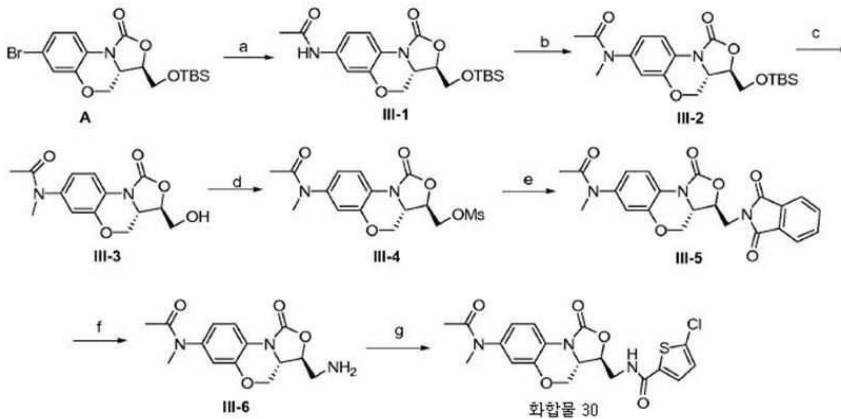
[0056] 단계g에서, 화합물II-6과 탈보호 시약을 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건하에서 1-6시간 동안 반응시켜, 화합물23을 얻는다. 상기의 탈보호 시약은 디메틸설파이드(dimethyl sulfide)와 붕소 트라이플루오라이드에테레이트(boron trifluoride etherate)이고, 상기의 극성 비양자성 용매는 다이클로로메테인이다.

[0057] 단계h에서, 화합물23과 알데하이드(aldehyde)를 극성 양자성 용매 중에서, 환원제가 존재하는 조건하에서, 0 내지 실온에서 3-10시간 동안 반응시켜, 화합물24, 화합물25를 얻는다. 상기의 극성 양자성 용매는 메탄올이고, 상기의 환원제는 트리아세톡시수소화붕소 나트륨(sodium triacetoxyborohydride) 또는 시아노수소화붕소 나트륨(sodium cyanoborohydride)일 수 있다.

[0058] 단계i에서, 화합물23과 염화설퍼릴(sulfonyl chloride), 알킬아실클로라이드(alkyl acyl chloride), 벤질브로마이드(benzyl bromide)를 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건하에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물26-29를 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민일 수 있고, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0059] 반응 경로3

[0060] 단계III으로 화합물30을 제조



[0061]

[0062] 단계a에서, 화합물A와 화합물 아세트아미드(acetamide)를 금속 팔라듐 함유 촉매의 촉매 작용과 포스핀 함유 리간드의 존재하에서, 염기성 조건과 극성 비양자성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 120℃의 조건에서 2-48시간 동안 반응시켜 화합물III-1을 얻는다. 상기 금속 팔라듐 함유 촉매는 팔라듐 아세테이트, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐일 수 있고, 상기 포스핀 함유 리간드는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐, (±)-2,2'-비스-(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센일 수 있으며, 상기의 염기성 조건에서 사용되는 염기는 탄산세슘, 소듐 터트부틸레이트, 인산칼륨, 탄산칼륨일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 1,4-디옥산, 톨루엔, 디메틸포름아미드일 수 있으며, 상기 불활성 기체는 질소 기체 또는 아르곤 기체일 수 있다.

[0063] 단계b에서, 화합물III-1과 메틸화 시약을 염기성 조건과 극성 비양자성 용매 중에서, 아이스 솔트 베스(ice-salt bath)의 냉각하에서 1-6시간 동안 반응시켜, 화합물III-2를 얻고, 상기의 메틸화 시약은 아이오딘화메틸(iodomethane) 또는 황산다이메틸(dimethyl sulfate)일 수 있으며, 상기의 염기는 수소나트륨(sodium hydrogen), 포타슘 터트부틸레이트(potassium tert-butylate) 또는 소듐 터트부틸레이트일 수 있고, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드일 수 있다.

[0064] 단계c에서, 화합물III-2를 불소 함유 시약의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜, 터트부틸디메틸실릴 보호기를 제거하여 화합물III-3을 생성하며, 상기 불소 함유 시약은 테트라부틸암모늄 플루오라이드일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인이다.

[0065] 단계d에서, 화합물III-3과 염화메탄술포닐을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물III-4를 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

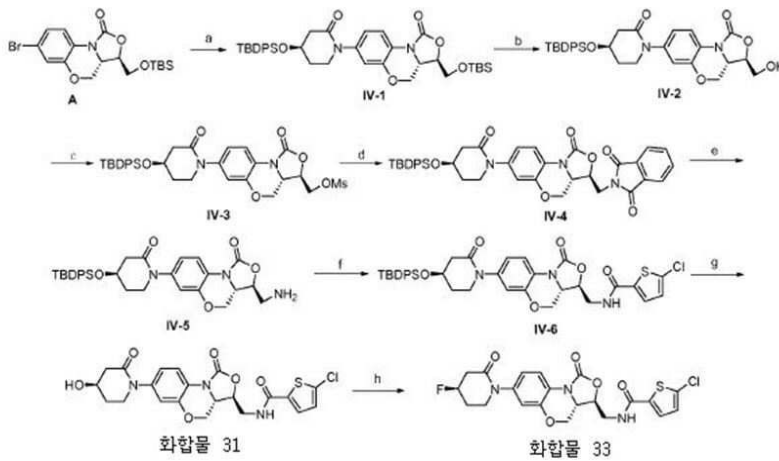
[0066] 단계e에서, 화합물III-4와 프탈이미드칼륨을 극성 비양자성 용매 중에서, 실온 내지 100℃에서 1-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물III-5를 얻는다. 상기의 극성 비양자성 용매는 N,N-디메틸포름아미드 또는 아세트나이트릴일 수 있다.

[0067] 단계f에서, 화합물III-5와 메틸아민알코올 용액을 극성 용매 중에서, 실온 내지 80℃에서 1-12시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물III-6을 얻는다. 상기의 극성 용매는 메탄올 또는 에탄올일 수 있다.

[0068] 단계g에서, 화합물III-6과 2-클로로티오펜-5-염화포르밀을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건하에서 1-3시간 동안 반응시켜, 화합물30을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0069] 반응 경로4

[0070] 단계IV로 화합물31-34를 제조



[0071]

[0072] 단계a에서, 화합물A와 (±)4-(tert부틸디페닐옥시)피페리딘-2-온((±)4-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)piperidine-2-one)을 금속 팔라듐 함유 촉매의 촉매 작용과 포스핀 함유 리간드의 존재하에서, 염기성 조건과 극성 비양자성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 120℃의 조건에서 2-48시간 동안 반응시켜 칼럼크로마토그래피를 진행하여 화합물IV-1을 얻는다. 상기 금속 팔라듐 함유 촉매는 팔라듐 아세테이트, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐일 수 있고, 상기 포스핀 함유 리간드는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐, (±)-2,2'-비스-(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센일 수 있으며, 상기의 염기성 조건에서 사용하는 염기는 탄산세슘, 소듐 터트부틸레이트, 인산칼륨, 탄산칼륨일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 1,4-디옥산, 톨루엔, 디메틸포름아미드일 수 있으며, 상기 불활성 기체는질소 기체 또는 아르곤 기체일 수 있다.

[0073] 단계b에서, 화합물IV-1과 선택적 탈보호 시약을 극성 비양자성 용매 중에서, 0 내지 실온에서 24-48시간 동안 반응시켜, 화합물IV-2를 얻고, 상기의 선택적 탈보호 시약은 삼염화붕소 다이클로로메테인 용액(boron trichloride dichloromethane)이며, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란이다.

[0074] 단계c에서, 화합물IV-2와 염화메탄술포닐을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물IV-3을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0075] 단계d에서, 화합물IV-3과 프탈이미드칼륨을 극성 비양자성 용매 중에서, 실온 내지 100℃에서 1-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물IV-4를 얻는다. 상기의 극성 비양자성 용매는 N,N-디메틸포름아미드, 아세트나이트릴일 수 있다.

[0076] 단계e에서, 화합물IV-4와 메틸아민알코올 용액을 극성 용매 중에서, 실온 내지 80℃에서 1-12시간 동안 반응시

켜, 대응하는 화합물IV-5를 얻는다. 상기의 극성 용매는 메탄올 또는 에탄올이다.

[0077] 단계f에서, 화합물IV-5와 2-클로로티오펜-5-염화포르밀을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건하에서 1-3시간 동안 반응시켜, 화합물IV-6을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

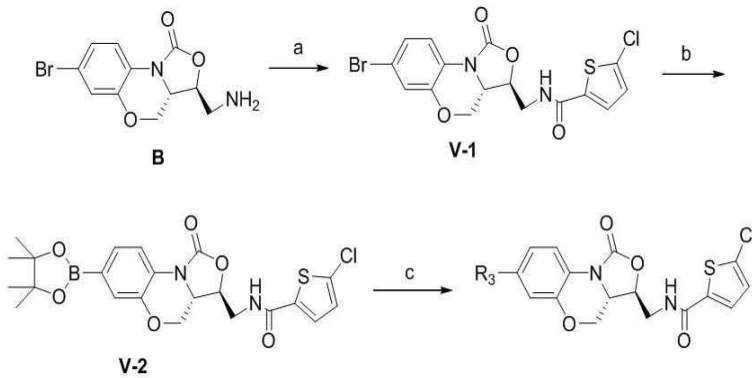
[0078] 단계g에서, 화합물IV-6을 불소 함유 시약의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜, tert부틸디페닐실릴(tert-butyl diphenylsilyl) 보호기를 제거하여 화합물31을 생성하며, 상기 불소 함유 시약은 테트라부틸암모늄 플루오라이드일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인이다.

[0079] 단계h에서, 화합물31과 플루오르화 시약을 극성 비양자성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, -10℃ 내지 실온의 조건하에서 1-3시간 동안 반응시켜, 화합물33을 얻는다. 상기의 플루오르화 시약은 디메틸아미노 삼불화유황(Diethylaminosulfurtrifluoride, DAST)이고, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있으며, 상기의 불활성 기체는 질소 기체 또는 아르곤 기체일 수 있다.

[0080] * 화합물32의 제조방법은 화합물31의 제조방법과 동일하고, 화합물34의 제조방법은 화합물33의 제조방법과 동일하다.

[0081] 방법2

[0082] 반응 경로5



[0083]

[0084] R₃의 정의는 상기와 같다.

[0085] 단계a에서, 화합물B[Journal of Medicinal Chemistry, 54(21), 7493-7502; 2011]와 2-클로로티오펜-5-염화포르밀을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건에서 1-3시간 동안 반응시켜, 화합물V-1을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘이고, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

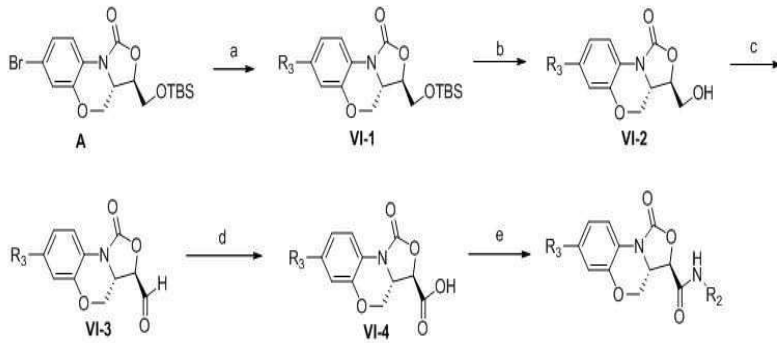
[0086] 단계b에서, 화합물V-1과 비스피나콜라토디보론을 금속 팔라듐 함유 촉매의 촉매 작용과 포스핀 함유 리간드의 존재하에서, 염기성 조건과 극성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 110℃의 조건에서 0.5-48시간 동안 반응시켜, 화합물V-2를 얻으며, 상기 금속 팔라듐 함유 촉매는 Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)Cl₂, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, 또는 Pd(dba)₂이고, 상기 포스핀 함유 리간드는 비페닐-2-일-디-tert부틸포스피노(biphenyl-2-yl-di-tert-butylphosphino)이고, 상기 염기성 조건에서 사용되는 염기는 아세트산칼륨(potassium acetate), 아세트산나트륨(sodium acetate), 포타슘 tert부틸레이트 또는 소듐 tert부틸레이트이며, 상기 극성 용매는 디메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide), N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산(dioxane), 테트라히드로푸란 또는 톨루엔이고, 상기 불활성 기체는 질소 기체 또는 아르곤 기체이다.

[0087] 단계c에서, 화합물V-2와 브롬화물R₃Br을 금속 팔라듐 함유 촉매와 염기성 조건에서, 극성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 120℃에서2-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물35, 화합물36을 얻으며, 상기 금속 팔라듐 함유 촉매는 Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)Cl₂, 또는 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂이고, 상기 염기성 조건에서 사용되는 염기는 탄산세슘, 탄산칼륨 또는 플루오르화칼륨(potassium fluoride)이며, 상기 극성 용매는 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 물, 에틸렌글리콜디메틸에테르(ethylene glycol dimethyl ether), 에탄올, N,N-디메틸포름아

미드 또는 톨루엔 또는 이의 혼합물이고, 상기 불활성 기체는 질소 기체 또는 아르곤 기체이다.

[0088] 방법3

[0089] 반응 경로6



[0090]

[0091] R₂, R₃의 정의는 상기와 같다

[0092] 단계a에서, 화합물A와 R₃H를 금속 팔라듐 함유 촉매의 촉매 작용과 포스핀 함유 리간드의 존재하에서, 염기성 조건과 극성 비양자성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 120℃의 조건에서 2-48시간 동안 반응시켜 화합물VI-1을 얻는다. 상기 금속 팔라듐 함유 촉매는 팔라듐 아세테이트, 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0), 비스(디벤질리텐아세톤)팔라듐일 수 있고, 상기 포스핀 함유 리간드는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐, (±)-2,2'-비스-(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센일 수 있으며, 상기의 염기성 조건에서 사용되는 염기는 탄산세슘, 소듐 터트부틸레이트, 인산칼륨, 탄산칼륨일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 1,4-디옥산, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드일 수 있으며, 상기 불활성 기체는 질소 기체 또는 아르곤 기체일 수 있다.

[0093] 단계b에서, 화합물VI-1을 불소 함유 시약의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜, 터트부틸디메틸실릴 보호기를 제거하여 화합물VI-2를 생성하며, 상기 불소 함유 시약은 테트라부틸암모늄 플루오라이드일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 디메톡시에탄이다.

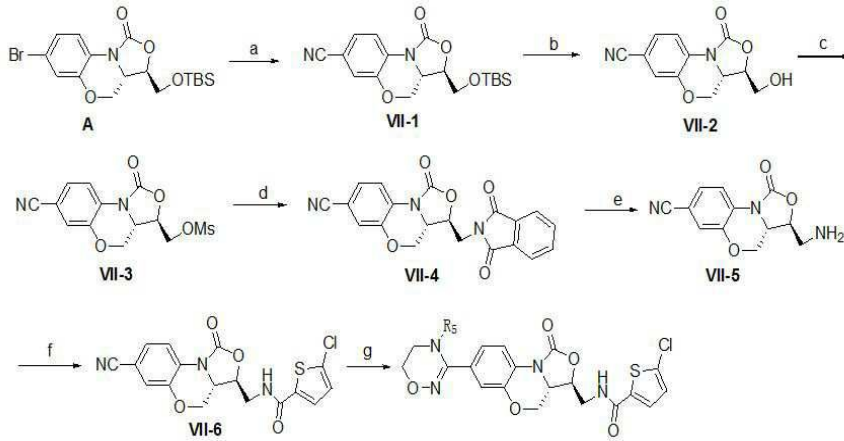
[0094] 단계c에서, 화합물VI-2를 극성 비양자성 용매 중에서 산화제로 0-실온인 조건하에서 1-6시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물VI-3을 얻는다. 상기의 산화제는 데스마틴 퍼아이오디난((1,1,1-triacetoxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one)(Dess-Martin periodinane, DMP)이고, 상기의 극성 용매는 다이클로로메테인 또는 디메틸술폭시드일 수 있다.

[0095] 단계d에서, 화합물VI-3을 극성 비양자성 용매 및 완충 용액 중에서, 산화제로 실온에서 1-24시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물VI-4를 얻는다. 상기의 극성 비양자성 용매는 다이클로로메테인 또는 디메틸술폭시드일 수 있고, 상기의 완충 용액은 아인산 이수소나트륨(sodium dihydrogen phosphate) 완충 용액이며, 상기의 산화제는 아염소산나트륨(sodium chlorite), 과산화수 소수 또는 이의 혼합물일 수 있다.

[0096] 단계e에서, 화합물VI-4를 극성 비양자성 용매 중에서 R₂가 치환된 아민(amine)과 축합제와 유기염기의 존재하에서, 실온인 조건하에서 1-6시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물37, 화합물38을 얻는다. 상기의 축합제는 HATU, HOBT일 수 있다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민일 수 있고, 상기의 극성 비양자성 용매는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0097] 방법4

[0098] 반응 경로7



[0099]

[0100] R₅의 정의는 상기와 같다.

[0101] 단계a에서, 화합물A[Journal of Medicinal Chemistry, 54(21), 7493-7502; 2011]와 화합물 페로시아노화칼륨 3수화물[KFe(CN)₆ · 3H₂O]을 금속 팔라듐 함유 촉매가 촉매작용을 하고, 염기성 조건과 극성 비양자성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 150℃의 조건에서 0.5-12시간 동안 반응시켜, 화합물VII-1을 얻는다. 상기 금속 팔라듐 함유 촉매는 팔라듐 아세테이트[Pd(OAc)₂]일 수 있고, 상기의 염기성 조건에서 사용되는 염기는 탄산세슘(Cs₂CO₃), 소듐 터트부틸레이트(NaO^tBu), 인산칼륨(K₃PO₄), 탄산칼륨(K₂CO₃), 탄산나트륨(Na₂CO₃)일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 N-메틸피롤리돈(N-Methyl pyrrolidone, NMP), 1,4-디옥산, 톨루엔, 디메틸포름아미드(DMF)일 수 있으며, 상기 불활성 기체는 질소 기체 또는 아르곤 기체일 수 있다.

[0102] 단계b에서, 화합물VII-1을 불소 함유 시약의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜, 터트부틸디메틸실릴(TBS) 보호기를 제거하여 화합물VII-2를 얻으며, 상기 불소 함유 시약은 테트라부틸암모늄 플루오라이드(^tBu₄NF)일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 디메톡시에탄이다.

[0103] 단계c에서, 화합물VII-2와 염화메탄술폰닐(MsCl)을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물VII-3을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0104] 단계d에서, 화합물VII-3과 프탈이미드칼륨을 극성 비양자성 용매 중에서, 실온 내지 100℃에서 1-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물VII-4를 얻는다. 상기의 극성 비양자성 용매는 N,N-디메틸포름아미드, 아세트나이트릴일 수 있다.

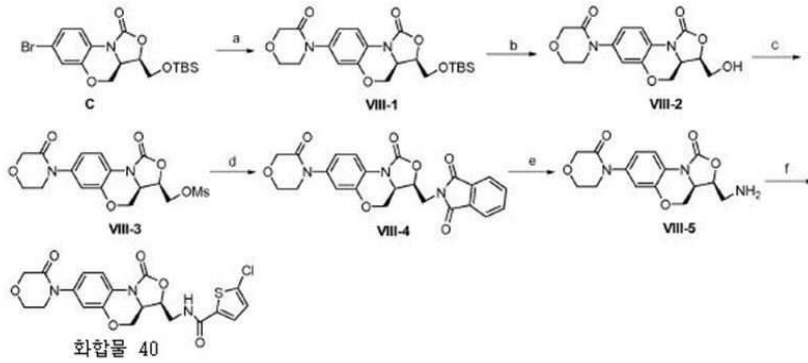
[0105] 단계e에서, 화합물VII-4와 메틸아민알코올 용액을 극성 용매 중에서, 실온 내지 80℃에서 1-12시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물VII-5를 얻는다. 상기의 극성 용매는 메탄올 또는 에탄올이다.

[0106] 단계f에서, 화합물VII-5와 R₅가 치환된 아실클로라이드를 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온의 조건에서 1-3시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물VII-6을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리 에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0107] 단계g에서, 화합물VII-6을 0℃인 조건에서, 알코올류 용매 중에서 염화수소 기체를 2-6h동안 통과시킨 다음, 실온에서 2-6h동안 교반하며, 화합물VII-6의 반응이 완성된 후, 용매와 잔류한 산을 증발시켜 제거하고, 극성 양자성 용매 중에서, 2-아민옥시-N-R₅-일-에틸아민과10-24h동안 환류 반응시켜, 대응하는 화합물39를 얻는다. 상기의 알코올류 용매는 메탄올, 에탄올일 수 있고, 상기의 극성 양자성 용매는 메탄올, 에탄올, 초산일 수 있다.

[0108] 방법5

[0109] 반응 경로8



[0110]

[0111]

단계a에서, 화합물C[Journal of Medicinal Chemistry, 54(21), 7493-7502; 2011]와 모폴리논(morpholinone)을 금속 팔라듐 함유 촉매의 촉매 작용과 포스핀 함유 리간드의 존재하에서, 염기성 조건과 극성 비양자성 용매 중에서, 불활성 기체의 보호하에서, 실온 내지 120℃의 조건하에서 2-48시간 동안 반응시켜, 화합물VIII-1을 얻는다. 상기 금속 팔라듐 함유 촉매는 팔라듐 아세테이트[Pd(OAc)₂], 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0)[Pd₂(dba)₃], 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐[Pd(dba)₂]일 수 있고, 상기 포스핀 함유 리간드는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐[Xantphos], (±)-2,2'-비스-(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸[BINAP] 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센[dppf]일 수 있으며, 상기의 염기성 조건에서 사용되는 염기는 탄산세슘(Cs₂CO₃), 소듐 터트부틸레이트(NaO^tBu), 인산칼륨(K₃PO₄), 탄산칼륨(K₂CO₃)일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 1,4-디옥산, 톨루엔, 디메틸포름아미드(DMF)일 수 있으며, 상기 불활성 기체는 질소 기체 또는 아르곤 기체일 수 있다.

[0112]

단계b에서, 화합물VIII-1을 불소 함유 시약의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜, 터트부틸디메틸실릴(TBS) 보호기를 제거하여 화합물VIII-2를 얻고, 상기 불소 함유 시약은 테트라부틸암모늄 플루오라이드(^tBu₄NF)일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 디메톡시에탄이다.

[0113]

단계c에서, 화합물VIII-2와 염화메탄술포닐(MsCl)을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜 대응하는 화합물VIII-3을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0114]

단계d에서, 화합물VIII-3과 프탈이미드칼륨을 극성 비양자성 용매 중에서, 실온 내지 100℃에서 1-24시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물VIII-4를 얻는다. 상기의 극성 비양자성 용매는 N,N-디메틸포름아미드, 아세트나이트릴일 수 있다.

[0115]

단계e에서, 화합물VIII-4와 메틸아민알코올 용액을 극성 용매 중에서, 실온 내지 80℃에서 1-12시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물VIII-5를 얻는다. 상기의 극성 용매는 메탄올 또는 에탄올이다.

[0116]

단계f에서, 화합물VIII-5와 2-클로로티오펜-5-염화포르밀을 유기염기의 존재하에서, 극성 비양자성 용매 중에서, -10℃ 내지 실온에서 1-3시간 동안 반응시켜, 대응하는 화합물40을 얻는다. 상기의 유기염기는 트리에틸아민 또는 피리딘일 수 있고, 상기의 극성 비양자성 용매는 테트라히드로푸란 또는 다이클로로메테인일 수 있다.

[0117]

본 발명은 일반식(I)으로 표시되는 화합물 중의 하나 또는 여러가지를 포함하여 주요 활성 성분으로 하는 약학 조성물을 제공하는 것을 다른 목적으로 한다.

[0118]

본 발명은 일반식(I)으로 표시되는 화합물, 및 일반식(I)으로 표시되는 화합물을 포함하여 주요 활성 성분으로 하는 약학 조성물이 FXa 타겟 관련 질환, 특히 혈관 색전성 질환을 치료하는 약물의 제조 중에서의 응용을 제공하는 것을 또 다른 목적으로 한다.

[0119]

본 발명의 일반식(I)으로 표시되는 화합물에는 거울상이성질체와 부분입체이성질체에 존재하는 적어도 2개의 키랄 중심(chiral center)을 포함한다. 거울상이성질체에 있어서, 일반적인 키랄 분리(chiral separation) 방법

또는 비대칭 합성 방법으로 2개의 거울상체를 얻을 수 있다. 부분입체이성질체에 있어서, 단계별로 재결정화를 진행하거나 또는 크로마토그래피분리 등 방법으로 분리 할 수 있다. 본 발명의 일반식(I)으로 표시되는 화합물은 상기 이성질체 중의 어느 하나 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0120] 본 발명의 일반식(I)으로 표시되는 화합물을 항혈전(응혈) 약물의 제조에 사용할 경우, 단독으로 사용하거나 이와 의학적으로 허용 가능한 보조재료(예를 들면 부형제, 희석제 등)를 혼합하여, 경구 투여되는 정제, 캡슐제, 과립제 또는 시럽제 등으로 조제할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0121] 도1은 상이한 조제량을 사용한 본 발명의 화합물1이 혈전 형성 시간에 대한 영향을 나타내는 도이다.
 도2는 상이한 조제량을 사용한 양성 대조약물인 리바록사반이 혈전 형성 시간에 대한 영향을 나타내는 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0122] 실시예

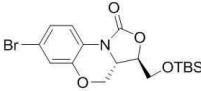
[0123] 이하, 실시예를 결부하여 본 발명을 진일보로 설명한다. 하지만, 이들 실시예는 본 발명을 예를 들어 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명에 대하여 어떠한 한정을 하기 위한 것이 아님을 이해해야만 할 것이다. 모든 실시예에서, ¹H-NMR는 Varian Mercury 300 핵자기공명분광기로 기록하고, 화학 시프트는 δ (ppm)으로 나타내며, 실리카겔로 분리를 진행하고, 설명하지 아니할 경우 모두 200-300메시(mesh)이며, 용출액의 배합율은 모두 체적 비이다.

[0124] 제조 실시예

[0125] 실시예1, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-YL)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-YL)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물 1)의 제조

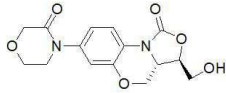
[0126] 단계(a), (3R,3aS)-3-((tert부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-7-(3-oxomorpholine-4-YL)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)

[0127] 

[0128] 화합물A  [Journal of Medicinal Chemistry, 54(21), 7493-7502; 2011](5g, 12.08mmol)을 100ml의 건조한 1,4-디옥산에 용해시키고, 모르폴리논(1.83g, 18.12mmol), 탄산세슘(9.84g, 30.19mmol)을 첨가하며, 아르곤 기체가 보호하고, Pd₂(dba)₃(0.55g, 0.604mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(Xantphos)(0.489g, 0.845mmol)을 첨가하며, 아르곤 기체의 보호하에서 3h동안 환류 반응시키고, TLC(PE/EA=10/1)로 반응을 모니터링하며, 원료가 완전히 반응된 후, 반응을 정지하고, 침출하며, 1,4-디옥산을 증발해 내서, 칼럼크로마토그래피(PE/EA=3/1, 2/1, 1/1)를 진행하여 3.216g의 백색 고체류를 얻고, 수율은 61.4%이다.

[0129] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 4.55 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.95 (ddd, J = 17.0, 16.6, 6.1 Hz, 6H), 3.68 (dd, J = 5.9, 4.3 Hz, 2H), 0.88-0.83 (m, 9H), 0.08 (d, J = 0.5 Hz, 6H).MS(EI) m/z : (M⁺, 434).

[0130] 단계(b), (3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-(hydroxymethyl)-7-(3-oxomorpholine-4-YL)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)

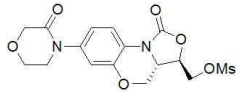


[0131]

[0132] 상기 단계(a)에서 제조한 화합물 (3R,3aS)-3-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-7-(3-oxomorpholin-4-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one(3.6g, 8.295mmol)을 50ml의 THF에 용해시키고, 0까지 냉각시키며, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(Tetrabutylammonium fluoride)(1M,10ml)을 천천히 첨가하고, 실온까지 가열하며, 2h동안 반응시키고, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하며, 원료가 완전히 반응된 후, THF를 증발해 내고, 아세트산에틸(ethyl acetate)/ 노멀헥산(n-hexane)=1/1로 교반 세척하며, 침출하고, 건조시켜, 1.88g의 백색 고체를 얻고, 수율은 70.86%이다.

[0133] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91-7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09-7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03-6.96 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.37-5.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.48-4.41 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 4.25-4.12 (s, 2H), 4.07-3.99 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.83-3.62 (m, 4H). MS(EI) m/z : (M $^+$, 320).

[0134] 단계(c), ((3R,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포산염(((3R,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methylmethanesulfonate)

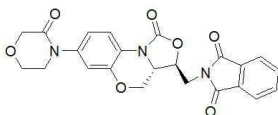


[0135]

[0136] 상기 단계(b)에서 제조한 화합물(3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(4g, 12.5mmol)을 50ml의 DMF에 용해시키고, 아이스 솔트 베스로 0까지 냉각시키며, TEA 3.5ml을 첨가하고, 염화메탄술포닐(1.72g, 15mmol)을 천천히 떨궈 넣으며, 떨궈 넣은 후, 아이스 솔트 베스를 제거하고, 실온에서 3h동안 교반하며, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하고, 원료가 완전히 반응된 후, 물(80ml)을 넣어 희석시키고, 백색 고체가 석출되며, 여과시키고, 얻은 백색 고체를 건조시키며, 여과액용EA로 추출(50mlx3)하고, 유기상을 합병시키며, 유기상을 순차적으로 물(30ml), 포화 NaCl 용액(30ml)으로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하며, 여과시키고, 용매를 증발해 내서, 백색 고체를 총 3.92g 얻으며, 수율은 78.6%이다.

[0137] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.67-4.53 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.29 (s, 3H). MS(EI) m/z : (M $^+$, 398).

[0138] 단계(d), 2-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아이소인돌린-1,3-디온(2-(((3R,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione)

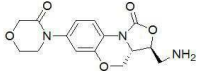


[0139]

[0140] 상기 단계(c)에서 제조한 화합물((3R,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포산염(3.91g, 9.81mmol)을 50ml의 DMF에 용해시키고, 프탈이미드칼륨(phthalimide potassium)(2.72g, 14.72mmol)에 첨가하며, 80에서 2h동안 반응시키고, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하며, 반응이 완성된 후, 물(80ml)을 첨가하여 희석시키고, 백색 고체가 석출되며, 여과시키고, 얻은 백색 고체를 건조시키며, 여과액용 EA로 추출(50mlx3)하고, 유기상을 합병시키며, 유기상을 순차적으로 물(30ml), 포화 NaCl 용액(30ml)으로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하며, 여과시키고, 용매를 증발해 내서, 백색 고체를 총 3.71g 얻으며, 수율은 84.2%이다.

[0141] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 12.1, 6.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 4H), 3.88 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H). MS(EI) m/z : (M^+ , 449).

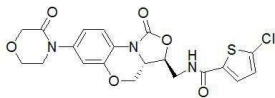
[0142] 단계(e), (3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-aminomethyl-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



[0143]

[0144] 상기 단계(d)에서 제조한 화합물2-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아이소인돌린-1, 3-디온(3.71g, 8.263mmol)의 일부를 50ml의 에탄올에 용해시키고, 60ml의 메틸아민알코올 용액을 첨가하며, 78에서 3h동안 환류 반응시키고, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하며, 반응이 완성된 후, 용매를 증발해 내고, 직접적으로 다음 단계의 반응에 넣는다.

[0145] 단계(f), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드



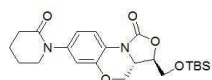
[0146]

[0147] 미정제된 상기 단계(e)에서 제조한 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온의 조품을 20ml의 DMF에 용해시키고, 아이스 솔트 베스로 0까지 냉각시키며, TEA(2.3ml, 16.51mmol)을 첨가하고, 5-클로로티오펜-2-염화포름일(5-chlorothiophene-2-formyl chloride)(1.79g, 9.91mmol)을 천천히 떨어 넣으며, 아이스 솔트 베스를 제거하고, 실온에서 3h동안 반응시키며, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, 물(40ml)을 첨가하여 희석시키며, EA로 추출(30mlx4)하고, 유기상을 합병시키며, 상기 유기상을 각각 물, 포화 식염수로 2번 세척하고, 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하며, 여과하고, 용매를 증발해 내서, 칼럼크로마토그래피(DCM/MeOH=50/1)를 진행하여, 2.75g의 백색 고체를 얻고, 두 단계에서의 수율은 71.9%이다.

[0148] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H). MS(ESI) m/z : [($M+23$) $^+$, 486.3].

[0149] 실시예2, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-oxopiperidine-1-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물2)의 제조

[0150] 단계(a), (3R,3aS)-3-(((tert부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-7-(2-oxopiperidine-1-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)

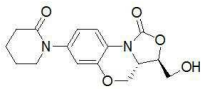


[0151]

[0152] 화합물A(실시예1과 동일함)(2g, 4.83mmol), 피페리딘-2-온(0.717g, 7.25mmol), 탄산세슘(3.935g, 0.012mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.31g, 0.338mmol), Xantphos(0.28g, 0.483mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(a)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 1.016g의 백색 고체를 얻고, 수율은 48.6%이다.

[0153] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 2H), 4.45 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.27 (td, $J = 5.6, 4.0$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 9.8, 6.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.99-1.87 (m, 4H), 0.89 (d, $J = 2.9$ Hz, 9H), 0.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H). MS(EI) m/z : (M^+ , 432).

[0154] 단계(b), (3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-(hydroxymethyl)-7-(2-oxopiperidine-1-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)

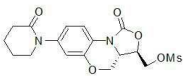


[0155]

[0156] 화합물(3R,3aS)-3-(((tert부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(1.016g, 2.352mmol), 테트라부틸암모늄플루오라이드(1M, 4.7ml)를 원료로, 실시예1 중의 단계(b)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.642g의 백색 고체를 얻고, 수율은 85.8%이다.

[0157] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.63 - 4.36 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.71 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.82 (s, 4H). MS(EI) m/z : (M^+ , 318).

[0158] 단계(c), ((3R,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포산염(((3R,3aS)-1-oxo-7-(2-oxopiperidine-1-yl)-1,3,3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)methylmethanesulfonate)

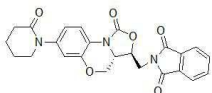


[0159]

[0160] 화합물(3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(0.642g, 2.02mmol), 염화메탄설포닐(0.347g, 3.03mmol), TEA(0.408g, 4.04mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(c)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.774g의 백색 고체를 얻고, 수율은 96.8%이다.

[0161] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.97-6.84 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 3H), 4.06 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.36 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 3.1$ Hz, 4H). MS(EI) m/z : (M^+ , 396).

[0162] 단계(d), 2-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아이소인돌린-1,3-디온(2-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-oxopiperidine-1-yl)-1,3,3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)Isoindoline-1,3-dione)



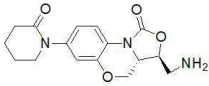
[0163]

[0164] 화합물((3R,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포산염(0.774g, 1.95mmol), 프탈이미드칼륨(0.542g, 2.93mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(d)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.693g의 백색 고체를 얻고, 수율은 79.3%이다.

[0165] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95-7.84 (m, 4H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.63 (dd, $J = 10.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.17 (td, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 3H), 3.54 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 3.1$ Hz, 4H). MS(EI) m/z : (M^+ , 447).

[0166] 단계(e), (3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-

1(3H)-온(((3S,3aS)-3-aminomethyl-7-(2-oxopiperidine-1-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



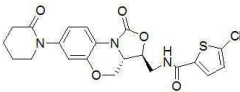
[0167]

[0168]

2-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-1,3,3a,-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아이소인돌린-1,3-디온(0.693g, 1.55mmol), 28ml의 메틸아민알코올 용액을 원료로, 실시예1 중의 단계(e)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 정제를 거치지 않은 조품을 얻고, 직접적으로 다음 단계의 반응에 넣는다.

[0169]

단계(f), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-oxopiperidine-1-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)



[0170]

[0171]

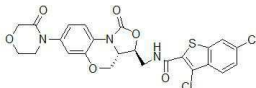
조품(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온,5-클로로티오펜-2-염화포르미(0.337g, 1.86mmol), TEA(0.313g, 3.10mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.518g의 백색 화합물을 얻고, 두 단계에서의 수율은 72.3%이다.

[0172]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 4.5, 2.3 Hz, 3H), 4.54-4.41 (m, 2H), 3.96 (ddd, J = 10.1, 7.0, 3.1 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.97-1.89 (m, 4H). MS(EI) m/z : (M⁺, 461).

[0173]

실시예3, 3,6-디클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)벤조[b]티오펜-2-포름아미드(3,6-dichloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)benzo[b]thiophene-2-formamide)(화합물3)의 제조



[0174]

[0175]

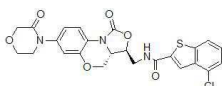
화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e) 중의 산물)(80mg, 0.251mmol), 3,6-디클로로벤조[b]티오펜-2-염화포르미(3,6-dichlorobenzo[b]thiophene-2-formamide)(99.9mg, 0.376mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 25mg의 황색 고체를 얻고, 수율은 28.2%이다.

[0176]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98-8.85 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.44-8.29 (s, 1H), 7.99-7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89-7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75-7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11-6.95 (m, 2H), 4.78-4.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.67-4.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.29-4.15 (s, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 4.02-3.92 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.76-3.64 (t, J = 5.0 Hz, 2H).MS(EI) m/z : (M⁺, 547).

[0177]

실시예4, 4-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)벤조[b]티오펜-2-포름아미드(4-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물4)의 제조



[0178]

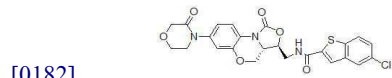
[0179]

화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-

1(3H)-온(실시예1의 단계(e) 중의 산물)(40mg, 0.125mmol), 4-클로로벤조[b]티오펜-2-염화포르밀(4-chlorobenzo[b]thiophene-2-formamide)(60mg, 0.26mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 20mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 31%이다.

[0180] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47-9.29 (s, 1H), 8.40-8.19 (s, 1H), 8.13-7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96-7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 1H), 7.11-7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06-6.99 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.73-4.54 (dd, J = 16.6, 7.9 Hz, 2H), 4.22-4.16 (s, 2H), 4.12-4.06 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 4.01-3.93 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.88-3.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74-3.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.21-3.16 (dd, J = 5.2, 1.1 Hz, 1H).MS(ESI) m/z :[(M+1) $^+$,514].

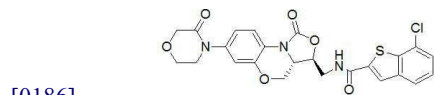
[0181] 실시예5, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)벤조[b]티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물 5)의 제조방법



[0183] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e) 중의 산물)(56.8mg, 0.178mmol), 5-클로로벤조[b]티오펜-2-염화포르밀(5-chloro[b]thiophene-2-formamide)(61.7mg, 0.267mmol)을 원료로, 실시예1 중의 (f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 25mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 21.8%이다.

[0184] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31-9.16 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.13-8.03 (m, 3H), 7.90-7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54-7.43 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.09-7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02-6.94 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.66-4.59 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.59-4.48 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.19-4.13 (s, 2H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.97-3.88 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.81-3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70-3.61 (dd, J = 6.1, 4.2 Hz, 2H).MS(ESI) m/z :[(M+1) $^+$,514].

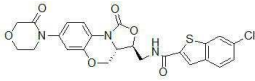
[0185] 실시예6, 7-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)벤조[b]티오펜-2-포름아미드(7-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물6)의 제조



[0187] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e) 중의 산물)(40mg, 0.178mmol), 7-클로로벤조[b]티오펜-2-염화포르밀(7-chloro[b]thiophene-2-formamide)(61.7mg, 0.267mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 30mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 46.55%이다.

[0188] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37-9.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 -8.18 (s, 1H), 8.05-7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92-7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66-7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 -6.99 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.77-4.61 (m, 1H), 4.62-4.54 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 4.29-4.15 (s, 2H), 3.76-3.59 (m, 2H), 4.14-4.00 (m, 2H), 4.00-3.87 (dd, J = 5.8, 4.0 Hz, 2H), 3.88-3.73 (m, 2H).MS(EI) m/z :[(M $^+$,513).

[0189] 실시예7, 6-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)벤조[b]티오펜-2-포름아미드(6-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)benzo[b]thiophene-2-formamide)(화합물7)의 제조

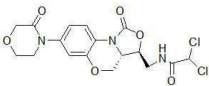


[0190]

[0191] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e) 중의 산물)(40mg, 0.178mmol), 6-클로로벤조[b]티오펜-2-염화포르밀(6-chlorobenzo[b]thiophene-2-formamide)(61.7mg, 0.267mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 35mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 54.31%이다.

[0192] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98-8.85 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.44-8.29 (s, 1H), 7.99-7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89-7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75-7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11-6.95 (m, 2H), 4.78-4.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.67-4.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.29-4.15 (s, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 4.02-3.92 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.76-3.64 (t, J = 5.0 Hz, 2H).MS(EI) m/z : (M^+ , 513).

[0193] 실시예8, 2,2-디클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아세트아미드(2,2-dichloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)acetamide)(화합물8)의 제조

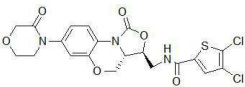


[0194]

[0195] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e) 중의 산물)(40mg, 0.178mmol), 2,2-디클로로아세틸클로라이드(2,2-dichloroacetyl chloride)(27.6mg, 0.188mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 20mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 37%이다.

[0196] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07-8.94 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.94-7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07-7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04-6.99 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.55-6.50 (s, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.24-4.10 (s, 2H), 4.07-3.98 (q, J = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 3.97-3.88 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.71-3.68 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H).MS(EI) m/z : (M^+ , 429).

[0197] 실시예9, 4,5-디클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(4,5-dichloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물9)의 제조

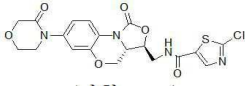


[0198]

[0199] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e) 중의 산물)(80mg, 0.251mmol), 4,5-디클로로티오펜-2-염화포르밀(4,5-dichlorothiophene-2-formamide)(81mg, 0.301mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 50mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 40%이다.

[0200] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18-9.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95-7.89 (s, 1H), 7.89-7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08-7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 4.71-4.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.22-4.12 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 4.00-3.90 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.87-3.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.71-3.63 (t, J = 5.3 Hz, 2H).MS(ESI) m/z : [($M-1$) $^+$, 496].

[0201] 실시예10, 2-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티아졸-5-포름아미드(2-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiazole-5-formamide)(화합물10)의 제조



[0202]

[0203]

화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e) 중의 산물)(80mg, 0.251mmol), 2-클로로티아졸-5-염화포르밀(2-chlorothiazole-5-formamide)(55mg, 0.301mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 60mg의 담황색 고체를 얻고, 수율은 51.5%이다.

[0204]

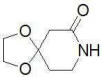
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31-9.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.41-8.33 (s, 1H), 7.94-7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08-7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04-6.99 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.73-4.46 (m, 2H), 4.23-4.13 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 4.00--3.87 (dd, J = 5.9, 4.0 Hz, 2H), 3.85-3.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.72-3.60 (dd, J = 6.0, 4.3 Hz, 2H).MS(EI) m/z : (M^+ ,464).

[0205]

실시예11, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(7-oxo-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]heptan-8-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물11)의 제조

[0206]

단계(a), 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-7-온(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]heptan-7-one)



[0207]

[0208]

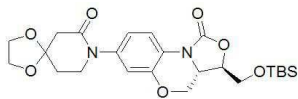
2,4-피페리딘디온(2,4-piperidine dione)(300mg, 2.65mmol)를 25ml의 톨루엔에 현탁시키고, 에틸렌글리콜(ethylene glycol)(329mg, 5.3mmol), 파라톨루엔설포산 1수화물(p-toluenesulfonic acid monohydrate)(100mg, 0.53mmol)을 첨가하며, 110에서 환류시켜 물을 제거하고, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하며, 반응이 완성된 후, 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, EA로 추출(30mlx4)하며, 유기상을 합병시키고, 상기 유기상을 각각 물, 포화 식염수로 2번 세척하며, 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 용매를 증발해 내서, 칼럼크로마토그래피(DCM/MeOH=50/1)를 진행하여, 220mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 52.8%이다.

[0209]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.88-6.57 (s, 1H), 4.07-3.79 (dt, J = 6.4, 3.1 Hz, 4H), 3.46-3.25 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67-2.52 (s, 2H), 1.96-1.81 (t, J = 6.1 Hz, 2H). MS(ESI) m/z : [($M+23$) $^+$,180.2].

[0210]

단계(b), (3R,3aS)-3-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온-(((3R,3aS)-3-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-7-(7-oxo-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]heptan-8-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



[0211]

[0212]

1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-7-온(0.46g, 2.899mmol), 화합물A(실시예1 중의 화합물A와 동일함)(1.00g, 2.415mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.15g, 0.169mmol), Xantphos(0.14g,0.242mmol), 탄산세슘(1.96g, 6.038mmol)를 원료로, 디옥산을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(a)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.43g의 황금색 고체를 얻고, 수율은 36.3%이다.

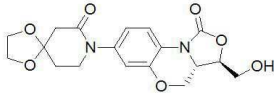
[0213]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.98 (m, 1H), 6.92-6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.31-4.23 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.07-3.98 (q, J = 5.3 Hz, 4H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.72-3.64 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.80-2.76 (s, 2H), 2.14-2.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.94-0.85 (d, J = 1.3 Hz, 9H), 0.13-0.06 (m, 6H).MS(ESI) m/z : [($M+1$) $^+$,491.4].

[0214]

단계(c), (3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-3a,4-디히드로벤조

[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-(hydroxymethyl)-7-(7-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]heptan-8-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



[0215]

[0216]

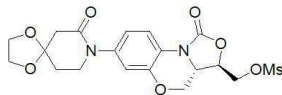
화합물(3R,3aS)-3-((tert부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(0.43g, 0.876mmol), TBAF(0.46g, 1.753mmol)를 원료로, DCM를 용매로, 실시예1 중의 단계(b)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.31g의 백색 고체를 얻고, 수율은 94.0%이다.

[0217]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08-7.97 (m, 1H), 6.91-6.90 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 4.50-4.42 (dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 4.38-4.27 (dt, J = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H), 4.08-3.97 (tdd, J = 7.0, 3.9, 1.9 Hz, 4H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.81-2.73 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 1.01-0.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H). MS(ESI) m/z : [(M+1) $^+$, 377.3].

[0218]

단계(d), ((3R,3aS)-1-옥소-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포산염((3R,3aS)-1-oxo-7-(7-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]heptan-8-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methylmethanesulfonate)



[0219]

[0220]

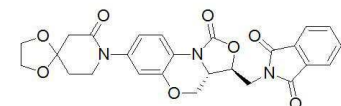
화합물(3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(0.31g, 0.824mmol), MsCl (0.14g, 1.235mmol), Et_3N (0.17g, 1.648mmol)을 원료로, DCM을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(c)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.31g의 백색 고체를 얻고, 수율은 82.8%이다.

[0221]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.96 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.96-6.87 (m, 4H), 4.58-4.47 (m, 8H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 7H), 3.97-3.86 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 3.72-3.63 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.17-3.11 (s, 6H), 2.81-2.76 (s, 4H), 2.16-2.06 (t, J = 6.2 Hz, 4H). MS(ESI) m/z : [(M+23) $^+$, 477.3].

[0222]

단계(e), 2-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아이소인돌린-1,3-디온(2-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(7-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]heptan-8-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione)



[0223]

[0224]

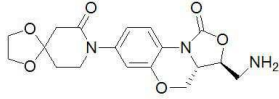
화합물((3R,3aS)-1-옥소-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포산염(0.31g, 0.682mmol), 프탈이미드칼륨(0.19g, 1.023mmol)을 원료로, DMF를 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(d)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.22g의 백색 고체를 얻고, 수율은 63.8%이다.

[0225]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.94 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.83-7.73 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 6.93-6.89 (s, 1H), 6.89-6.86 (s, 1H), 4.70-4.59 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.51-4.41 (dt, J = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 4.11-4.06 (s, 1H), 4.05-3.96 (m, 4H), 3.93-3.82 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.82-

3.74 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70-3.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79-2.75 (s, 2H), 2.14-2.06 (t, J = 6.2 Hz, 2H).MS(EI) m/z : (M⁺, 505).

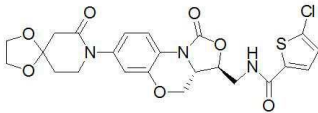
[0226] 단계(f), (3S,3aS)-3-(아미노메틸)-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3S,3aS)-3-(aminomethyl)-7-(7-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]heptan-8-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



[0227]

[0228] 화합물2-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아이소인돌린-1,3-디온(0.21g, 0.415mmol), 메틸아민 알코올(methylamine alcohol)(0.03g, 0.830mmol)을 원료로, 에탄올을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(e)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.12g의 백색 고체를 얻고, 수율은 76.9%이다.

[0229] 단계(g), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(7-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]heptan-8-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)



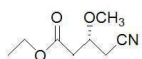
[0230]

[0231] 화합물(3S,3aS)-3-(아미노메틸)-7-(7-옥소-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]헵탄-8-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(0.12g, 0.320mmol)을 DCM(10ml)와 DMF(2ml)의 혼합용매에 용해시키고, 5-클로로티오펜-2-카복실산(5-chlorothiophene-2-carboxylic acid)(0.08g, 0.480mmol), Et₃N(0.10g, 0.960mmol)을 첨가하며, 아이스 베스(icebath)의 조건하에서 HATU(0.22g, 0.576mmol)를 첨가하고, 실온에서 3h동안 교반시키며, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, 20ml의 물을 첨가하며, EA로 추출(20mlx3)하고, 유기상을 합병시키며, 상기 유기상을 각각 물, 포화 식염수로 2번 세척하고, 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하며, 여과하고, 용매를 증발해 내서, 칼럼크로마토그래피(DCM/MeOH=50/1)를 진행하여, 0.11g의 백색 고체를 얻고, 수율은 66.2%이다.

[0232] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06-8.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.74-7.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.24-7.19 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.91-6.85 (h, J = 2.3 Hz, 2H), 4.64-4.57 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 4H), 3.75-3.70 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.63-3.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64-2.62 (s, 2H), 2.09-2.01 (t, J = 6.3 Hz, 2H). MS(ESI) m/z : [(M+23)⁺, 542.4].

[0233] 실시예12, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-methoxy-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물12)의 제조

[0234] 단계(a), (R)-4-시아노-3-메톡시에틸부티레이트((R)-4-cyano-3-methoxyethylbutyrate)

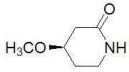


[0235]

[0236] (R)-4-시아노-3-히드록시부티레이트((R)-4-cyano-3-hydroxybutyrate)(1.5g, 9.54mmol)을 아이오딘화메틸(20ml)에 용해시키고, 산화는 고체(3.3g, 14.32mmol)를 첨가하며, 실온에서 하룻밤 교반시키며, TLC(PE/EA=2/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, 산화는 고체를 여과시켜 제거하며, 용매를 증발해 내고, 칼럼크로마토그래피(PE/EA=10/1)를 진행하여, 1.0g의 무색 투명한 액체를 얻고, 수율은 63.1%이다.

[0237] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.22-4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.00-3.86 (tt, $J = 6.3, 5.4$ Hz, 0H), 3.49-3.40 (s, 2H), 2.80-2.54 (m, 2H), 1.34-1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).MS(ESI) m/z : $[(M+1)^+]$, 172.2].

[0238] 단계(b), (R)-4-메톡시피페리딘-2-온((R)-4-methoxypiperidin-2-one)

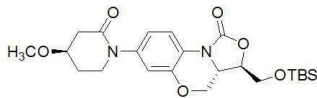


[0239]

[0240] (R)-4-시아노-3-메톡시에틸부티레이트(1.0g, 5.84mmol)를 메탄올(20ml)에 용해시키고, $\text{PtO}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.16g, 0.584mmol)를 첨가하며, 수소가스(50psi)를 가압하여 20h동안 반응시키고, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하며, 반응이 완성된 후, 여과하고, 스핀 건조시키며, 칼럼크로마토그래피(DCM/MeOH=50/1)를 진행하여, 0.5g의 무색 투명한 액체를 얻고, 수율은 66.3%이다.

[0241] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.15 (s, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.35-3.30 (s, 3H), 3.24-3.13 (dddd, $J = 11.9, 6.7, 5.2, 2.3$ Hz, 1H), 2.61-2.33 (m, 2H), 1.98-1.77 (m, 2H).MS(ESI) m/z : $[(M+23)^+]$, 152.2].

[0242] 단계(c), (3R,3aS)-3-((tert부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-7-((R)-methoxy-2-oxopiperidine-1-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)

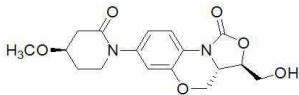


[0243]

[0244] 화합물(R)-4-메톡시피페리딘-2-온(0.98g, 7.62mmol), 화합물A(실시예1 중의 화합물과 동일함)(2.63g, 6.35mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.29g, 0.318mmol), Xantphos (0.29g, 0.508mmol), 탄산세슘(4.14g, 12.7mmol)을 원료로, 디옥산을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(a)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 1.5g의 황금색 유성 액체를 얻고, 수율은 51.1%이다.

[0245] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12-7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97- 6.79 (m, 2H), 4.51-4.40 (dd, $J = 10.5, 3.1$ Hz, 1H), 4.34-4.21 (q, $J = 5.0, 4.3$ Hz, 1H), 4.21-4.07 (ddd, $J = 9.8, 6.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.00-3.68 (m, 5H), 3.65-3.47 (dd, $J = 12.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.45-3.33 (s, 3H), 2.89-2.54 (m, 2H), 2.33-1.92 (m, 2H), 1.02-0.82 (s, 9H), 0.21-0.05 (s,6H).MS(ESI) m/z : $[(M+1)^+]$, 463.5].

[0246] 단계(d), (3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-(hydroxymethyl)-7-((R)-4-methoxy-2-oxopiperidine-1-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)

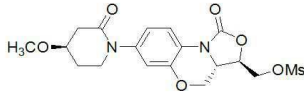


[0247]

[0248] 화합물(3R,3aS)-3-((tert부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(1.5g, 3.24mmol), TBAF(1.27g, 4.86mmol)을 원료로, DCM을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(b)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.85g의 백색 고체를 얻고, 수율은 75.0%이다.

[0249] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10-7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.99-6.77 (m, 2H), 4.52-4.39 (dd, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.32-4.21 (dd, $J = 7.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.96-3.68 (m,5H), 3.58-3.45 (dt, $J = 11.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.46-3.34 (s, 3H), 3.00-2.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.80-2.61 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H).MS(ESI) m/z : $[(M+1)^+]$,349.4].

[0250] 단계(e), (3R,3aS)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸-메탄설포네이트((3R,3aS)-7-((R)-4-methoxy-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl-methanesulfonate)

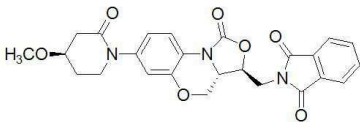


[0251]

[0252] 화합물(3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(0.85g, 2.440mmol), MsCl(0.42g, 3.660mmol), Et₃N(4.93g, 4.880mmol)을 원료로, DCM을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(c)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.89g의 백색 고체를 얻으며, 수율은 85%이다.

[0253] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 4.59-4.44 (m, 3H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.84-3.75 (tq, J = 8.5, 4.8, 4.0 Hz, 2H), 3.56-3.47 (dt, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 3.44-3.40 (s, 3H), 3.17-3.12 (s, 3H), 2.83-2.62 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 1H). MS(ESI) m/z : [(M+1)⁺, 427.4].

[0254] 단계(f), 2-(((3S,3aS)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-아이소인돌린-1,3-디온(2-(((3R,3aS)-1-oxo-7-((R)-4-methoxy-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)isindoline-1,3-dione)

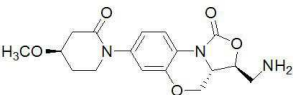


[0255]

[0256] 화합물(3R,3aS)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸-메탄설포네이트(0.89g, 2.087mmol), 프탈이미드칼륨(0.58g, 3.130mmol)을 원료로, DMF를 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(d)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.79g의 백색 고체를 얻고, 수율은 80%이다.

[0257] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94-7.90 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.82-7.78 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.69-4.63 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.51-4.45 (dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 3H), 3.93-3.86 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.83-3.74 (dt, J = 12.2, 4.3 Hz, 2H), 3.55-3.47 (dt, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 3.44-3.39 (s, 3H), 2.83-2.62 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H). MS(ESI) m/z : [(M+1)⁺, 478.2].

[0258] 단계(g), (3S,3aS)-3-(아미노메틸)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-3,3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3S,3aS)-3-(aminomethyl)-7-((R)-4-methoxy-2-oxopiperidine-1-yl)-3,3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



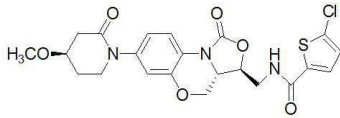
[0259]

[0260] 화합물2-(((3S,3aS)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-아이소인돌린-1,3-디온(0.79g, 1.655mmol), 메틸아민 알코올(0.15g, 4.963mmol)을 원료로, 에탄올을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(e)에 따라 조작하여, 0.45g의 백색 고체를 얻고, 수율은 78.0%이다.

[0261] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.54-4.48 (dd, J = 10.5, 3.1 Hz, 1H), 4.34-4.27 (q, J = 5.8, 5.0 Hz, 1H),

4.10-4.02 (ddd, J = 10.0, 6.9, 3.1 Hz, 1H), 3.96-3.87 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.85-3.74 (ddt, J = 12.3, 8.5, 4.2 Hz, 2H), 3.22-3.06 (qd, J = 13.7, 5.0 Hz, 2H), 2.83-2.61 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H). MS(ESI) m/z : [(M+1)⁺, 348.4].

[0262] 단계(h), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-methoxy-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)

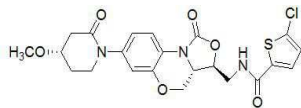


[0263]

[0264] 화합물(3S,3aS)-3-(아미노메틸)-7-((R)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-3,3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(0.45g, 1.295mmol), 5-클로로티오펜-2-카복실산(0.32g, 1.943mmol), HATU(0.98g, 2.590mmol), Et₃N(0.39g, 3.885mmol)을 원료로, DCM을 용매로 하고, 실시예11 중의 단계(g)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.43g의 백색 고체를 얻고, 수율은 67.8%이다.

[0265] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63-7.50 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.44-7.36 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.97-6.78 (m, 3H), 4.51-4.30 (m, 2H), 4.05-3.89 (ddd, J = 10.2, 7.2, 3.1 Hz, 1H), 3.84-3.66 (m, 5H), 3.57-3.45 (dt, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 3.44-3.38 (s, 3H), 2.89-2.53 (m, 2H), 2.23-1.95 (m, 2H).MS(ESI) m/z : [(M+1)⁺, 492.4].

[0266] 실시예13, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-methoxy-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)-thiophene-2-formamide)(화합물13)의 제조



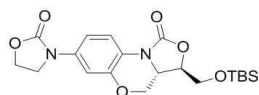
[0267]

[0268] 화합물(S)4-시아노-3-메톡시에틸부티레이트((S)4-cyano-3-methoxyethylbutyrate)를 원료로, 실시예12에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 화합물5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-메톡시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-티오펜-2-포름아미드를 얻는다.

[0269] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22-7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.45 (s, 1H), 7.44-7.35 (s, 1H), 7.00-6.68 (m, 3H), 4.50-4.35 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 4.04-3.94 (s, 1H), 3.88-3.69 (m, 5H), 3.46-3.38 (s, 3H), 2.88-2.56 (m, 2H), 2.23-2.09 (d, J = 6.7 Hz, 2H). MS(ESI) m/z : [(M+1)⁺, 492.4].

[0270] 실시예14, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-oxooxazole-3-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물14)의 제조

[0271] 단계(a), (3R,3aS)-3-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-7-(2-oxooxazole-3-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



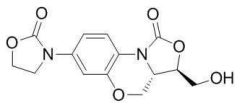
[0272]

[0273] 화합물A(실시예1 중의 화합물A와 동일함)(0.53g, 1.276mmol), 옥사졸-2-온(0.20g, 2.297mmol),

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3(0.06\text{g}, 0.0638\text{mmol})$, $\text{Xantphos}(0.06\text{g}, 0.1021\text{mmol})$, 탄산세슘($0.83\text{g}, 2.552\text{mmol}$)을 원료로, 디옥산을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(a)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.41g의 담황색 고체를 얻고, 수율은 80.8%이다.

[0274] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.47-7.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.12-6.91 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 3H), 4.38-4.28 (ddd, $J = 6.5, 5.6, 4.0$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (ddd, $J = 9.9, 6.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 3H), 1.02-0.83 (s, 9H), 0.29-0.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 6H). MS(EI) m/z : (M^+ , 420).

[0275] 단계(b), (3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-(hydroxymethyl)-7-(2-oxooxazole-3-YL)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)

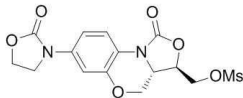


[0276]

[0277] 화합물(3R,3aS)-3-((tert부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(0.38g, 0.904mmol), TBAF(0.47g, 1.807mmol)를 원료로, THF를 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(b)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.29g의 백색 고체를 얻고, 수율은 99.9%이다.

[0278] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89-7.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.37-7.22 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.19-7.08 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.38-5.25 (s, 1H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 3H), 4.15-3.93 (m, 4H), 3.85-3.59 (m, 2H). MS(EI) m/z : (M^+ , 306).

[0279] 단계(c), ((3R,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포산염(((3R,3aS)-1-oxo-7-(2-oxooxazole-3-YL)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-YL)methylmethanesulfonate)

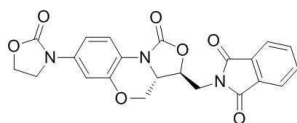


[0280]

[0281] 화합물(3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(0.29g, 0.947mmol), MsCl (0.16g, 1.420mmol), Et_3N (0.19g, 1.894mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(c)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.36g의 백색 고체를 얻고, 수율은 98.9%이다.

[0282] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88-7.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.37-7.28 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.22-7.10 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.88-4.71 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.69-4.52 (m, 3H), 4.52-4.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.17-3.96 (m, 4H), 3.39-3.33 (s, 3H). MS(EI) m/z : (M^+ , 384).

[0283] 단계(d), 2-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아이소인돌린-1,3-디온(2-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-oxooxazole-3-YL)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-YL)methyl)isoindoline-1,3-dione)

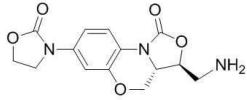


[0284]

[0285] 화합물((3R,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포산염(0.36g, 0.947mmol), 프탈이미드칼륨(0.26g, 185.22mmol)을 원료로, DMF를 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(d)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.26g의 백색 고체를 얻으며, 수율은 63.8%이다.

[0286] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05-7.85 (m, 4H), 7.83-7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.24 (s, 1H), 7.20-7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79-4.59 (m, 2H), 4.51-4.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.24-3.92 (m, 6H). MS(EI) m/z : (M^+ , 435).

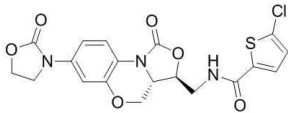
[0287] 단계(e), (3S,3aS)-3-(아미노메틸)-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(((3S,3aS)-3-(aminomethyl)-7-(2-oxooxazole-3-YL)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



[0288]

[0289] 화합물2-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아이소인돌린-1, 3-디온(0.26g, 0.586mmol), 메틸아민 알코올(0.15g, 4.686mmol)을 원료로, 에탄올을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(e)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 정제를 거치지 않은 조품을 얻으며, 직접적으로 다음 단계의 반응에 넣는다.

[0290] 단계(f), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-oxooxazole-3-YL)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-YL)methyl)thiophene-2-formamide)

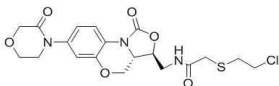


[0291]

[0292] 화합물(3S,3aS)-3-(아미노메틸)-7-(2-옥소옥사졸-3-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온, 5-클로로티오펜-2-카복실산(0.12g, 0.737mmol), HATU(0.38g, 0.982mmol), Et₃N(0.15g, 1.473mmol)을 원료로, DCM(10ml)과 DMF(2ml)를 혼합용매로 하고, 실시예11 중의 단계(g)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.17g의 백색 고체를 얻으며, 수율은 76.9%이다.

[0293] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21-8.83 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95-7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77-7.63 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.31-7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24-7.20 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.18-7.11 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.65-4.51 (m, 2H), 4.48-4.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.13-3.96 (m, 4H), 3.78-3.68 (d, J = 5.7 Hz, 2H). MS(EI) m/z : (M^+ , 449).

[0294] 실시예15, 2-((2-클로로에틸)티오)-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아세트아미드(2-((2-chloroethyl)thio)-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-YL)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-YL)methyl)acetamide)(화합물15)의 제조

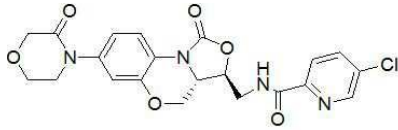


[0295]

[0296] 화합물2-((2-클로로에틸)티오)아세트산(2-((2-chloroethyl)thio)acetic acid)(58mg, 0.377mmol), 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e)의 산물)(80mg, 0.251mmol), TEA(76.2mg, 0.753mmol), HATU(171mg, 0.452mmol)를 원료로, 실시예11 중의 단계(g)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 70mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 61.3%이다.

[0297] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56-8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90-7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.04 (s, 1H), 7.04-6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.23-4.13 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.97-3.90 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.82-3.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.71-3.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.64-3.52 (qd, J = 10.3, 7.2, 5.3 Hz, 2H), 3.27-3.19 (s, 2H), 2.97-2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H).MS(EI) m/z : (M^+ , 455).

[0298] 실시예16, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)카르바모일피리딘(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)carbamoylpyridine)(화합물16)의 제조

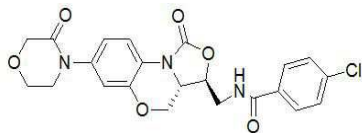


[0299]

[0300] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(60mg, 0.188mmol)(실시예1의 단계(e)의 산물), 5-클로로피리딘-2-카복실산(5-chloropyridine-2-carboxylic acid)(36mg, 0.225mmol), HATU(107mg, 0.282mmol), TEA(38mg, 0.376mmol)를 원료로, 실시예11 중의 단계(g)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 74mg의 백색 고체인 화합물을 얻고, 수율은 85.85%이다.

[0301] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 4.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.05 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (s, 2H).MS(EI) m/z : (M $^+$, 458).

[0302] 실시예17, 4-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)벤즈아미드(4-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)benzamide)(화합물17)의 제조



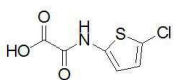
[0303]

[0304] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e)의 산물)(60mg, 0.188mmol), 파라-클로로벤조산(p-chlorobenzoic acid)(35mg, 0.225mmol), HATU(107mg, 0.282mmol), TEA(38mg, 0.376mmol)를 원료로, 실시예11 중의 단계(g)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 72mg의 백색 고체인 화합물을 얻고, 수율은 83.68%이다.

[0305] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 13.0, 8.6 Hz, 3H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11-6.96 (m, 2H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (dt, J = 19.5, 6.2 Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H).MS(ESI) m/z : [(M+23) $^+$, 480.1].

[0306] 실시예18, N 1 -(5-클로로티오펜-2-일)-N 2 -(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)옥사아미드(N 1 -(5-chlorothiophene-2-yl)-N 2 -(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)oxamide)(화합물18)의 제조

[0307] 단계(a), 2-(5-클로로티오펜-2-아미노)-2-옥살산(2-(5-chlorothiophene-2-amino)-2-oxalic acid)



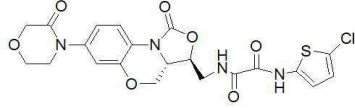
[0308]

[0309] 화합물2-(5-클로로티오펜-2-아미노)-2-메틸 옥살레이트(2-(5-chlorothiophene-2-amino)-2-methyl oxalate)(108mg, 0.492mmol)를 10ml의 DCM에 용해시키고, 5ml의 KOH(42mg, 0.738mmol)의 메탄올 용액을 첨가하며, 실온에서 2h동안 교반하고, 1N의 염산을 산화시킨 후, EA로 추출(15mlx3)하며, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 스핀 건조시켜, 82mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 81.2%이다.

[0310] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (s, 1H), 6.94 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.2 Hz, 1H). MS(EI)

m/z : [M⁺, 205].

[0311] 단계(b), N¹-(5-클로로티오펜-2-일)-N²-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)옥사아미드(N¹-(5-chlorothiophene-2-yl)-N²-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)oxamide)

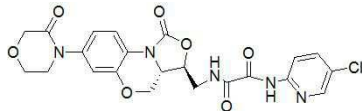


[0312]

[0313] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e)의 산물)(60mg, 0.188mmol), 2-(5-클로로-티오펜-2-아미노)-2-옥살산(2-(5-chlorothiophene-2-amino)-2-oxalic acid)(47mg, 0.225mmol), HATU(107mg, 0.282mmol), TEA(38mg, 0.376mmol)를 원료로, DCM을 용매로 하고, 실시예11 중의 단계(g)에서 서술한 방법에 따라, 71mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 74.54%이다.

[0314] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 9.41 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.03 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 4H). MS(EI) m/z : (M⁺, 506).

[0315] 실시예19, N¹-(5-클로로피리딘-2-일)-N²-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)옥사아미드(N¹-(5-chloropyridine-2-yl)-N²-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)oxamide)(화합물19)의 제조

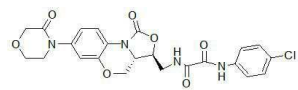


[0316]

[0317] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e)의 산물)(60mg, 0.188mmol), 2-(5-클로로피리딘-2-아미노)-2-옥살산(5-chloropyridine-2-amino)-2-oxalic acid)(45mg, 0.225mmol), HATU(107mg, 0.282mmol), TEA(38mg, 0.376mmol)를 원료로, DCM을 용매로 하고, 실시예11 중의 단계(g)에서 서술한 방법을 따라, 76mg의 백색 고체를 얻으며, 수율은 80.59%이다.

[0318] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.46 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.53-8.44 (m, 1H), 8.14-7.98 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 6.0, 4.3 Hz, 1H), 7.12-6.97 (m, 2H), 4.67-4.54 (m, 2H), 4.22-4.11 (m, 3H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 5.9, 4.2 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 11.2, 7.5 Hz, 4H). MS(ESI) m/z : [(M-1)⁺, 499.9].

[0319] 실시예20, N¹-(4-클로로페닐)-N²-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)옥사아미드(N¹-(4-chlorophenyl)-N²-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)oxamide)(화합물20)의 제조



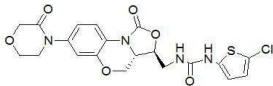
[0320]

[0321] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e)의 산물)(60mg, 0.188mmol), 2-(4-클로로페닐아미노)-2-옥살산(2-(4-

chlorophenylamino)-2-oxalic acid)(45mg, 0.225mmol), HATU(107mg, 0.282mmol), TEA(38mg, 0.376mmol)를 원료로, DCM을 용매로 하고, 실시예11 중의 단계(g)의 상기 방법에 따라, 68mg의 백색 고체를 얻으며, 수율은 72.26%이다.

[0322] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.60 (dd, J = 14.2, 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.11-3.91 (m, 3H), 3.70 (t, J = 5.1 Hz, 4H).MS(ESI) m/z :[(M+1) $^+$,501.2].

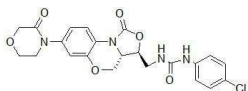
[0323] 실시예21, 1-(5-클로로티오펜-2-일)-3-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)우레아(1-(5-chlorothiophene-2-yl)-3-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)urea)(화합물21)의 제조



[0324] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e)의 산물)(98mg, 0.307mmol)을 10ml의 DCM에 용해시키고, TEA(46mg, 0.45mmol)를 첨가하며, Ar 치환하고, 아이스 베스의 조건하에서 2-클로로-5-티에닐이소시아네이트(2-chloro-5-thienylisocyanate)(58.8mg, 0.368mmol)을 첨가하며, 실온에서 하룻밤 교반시키며, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, 감압하여 저비점 용매를 증발해 내며, 칼럼크로마토그래피(DCM/MeOH=100/1)를 진행하여, 87mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 59.2%이다.

[0326] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.25 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 12.1, 6.2 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.58 (t, J = 5.4 Hz, 2H).MS(ESI) m/z :[(M+23) $^+$,501.3].

[0327] 실시예22, 1-(4-클로로페닐)-3-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)우레아(1-(4-chlorophenyl)-3-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)urea)(화합물22)의 제조

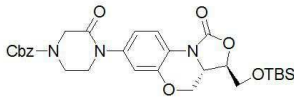


[0328] 화합물(3S,3aS)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(e)의 산물)(60mg, 0.188mmol), 파라-클로로페닐이소시아네이트(P-chlorophenylisocyanate)(35mg, 0.225mmol), TEA(28mg, 0.282mmol)를 원료로, DCM을 용매로 하고, 실시예21에서 서술한 방법에 따라, 75mg의 백색 화합물을 얻으며, 수율은 84.4%이다.

[0330] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.57 (s, 2H). MS(ESI) m/z :[(M+23) $^+$,495.3].

[0331] 실시예23, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소피퍼라진-1-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-oxopiperazine-1-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물23)의 제조

[0332] 단계(a), 4-((3R,3aS)-3-((tert부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소피퍼라진-1-벤질카르복실레이트(4-((3R,3aS)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-3-oxopiperazine-1-benzyl carboxylate)

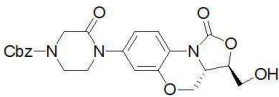


[0333]

[0334] 화합물A(실시예1 중의 화합물과 동일함)(2g, 4.83mmol), 3-옥소파이퍼라진벤질포르메이트(3-oxopiperazinebenzylformate)(1.7g, 7.25mmol), 탄산세슘(3.935g, 0.012mol), Pd₂(dba)₃(0.31g, 0.338mmol), Xantphos(0.28g, 0.483mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(a)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 1.049g의 백색 고체를 얻고, 수율은 38.2%이다.

[0335] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 5H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.46 (dd, J = 10.5, 3.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (d, J = 2.6 Hz, 6H). MS(EI) m/z : (M⁺, 567).

[0336] 단계(b), 4-((3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소파이퍼라진-1-벤질카르복실레이트(4-((3R,3aS)-3-(hydroxymethyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-3-oxopiperazine-1-benzyl carboxylate)

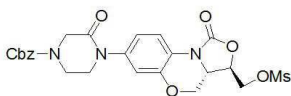


[0337]

[0338] 화합물4-((3R,3aS)-3-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소파이퍼라진-1-벤질카르복실레이트(1.049g, 1.85mmol), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1M, 3.7ml)를 원료로, 실시예1 중의 단계(b)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.81g의 백색 고체를 얻고, 수율은 96.68%이다.

[0339] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.47 (dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 3H), 4.14 (ddd, J = 10.1, 7.0, 3.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 16.2, 13.6, 7.2 Hz, 4H), 3.71 (s, 2H). MS(EI) m/z : (M⁺, 453).

[0340] 단계(c), 4-((3R,3aS)-3-((메틸술포닐옥시)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소파이퍼라진-1-벤질카르복실레이트(4-((3R,3aS)-3-((methylsulfonyloxy)methyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-3-oxopiperazine-1-benzyl carboxylate)



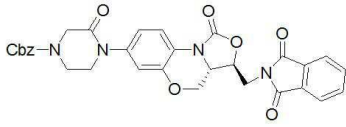
[0341]

[0342] 화합물4-((3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소파이퍼라진-1-벤질카르복실레이트(0.946g, 2.088mmol), 염화메탄술포닐(0.359g, 3.13mmol), TEA(0.422g, 4.18mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(c)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.916g의 백색 고체를 얻고, 수율은 82.52%이다.

[0343] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.47 (dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 3H), 4.14 (ddd, J = 10.1, 7.0, 3.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 16.2, 13.6, 7.2 Hz, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.28 (s, 3H). MS(EI) m/z : (M⁺, 531).

[0344] 단계(d), 4-((3S,3aS)-3-((1,3-디옥사-아이소인돌-2-일)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소파이퍼라진-1-벤질카르복실레이트(4-((3S,3aS)-3-((1,3-dioxo-isoindol-2-yl)methyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-3-oxopiperazine-1-benzyl

carboxylate



[0345]

[0346]

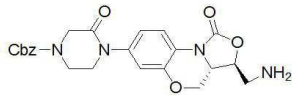
화합물 4-((3R,3aS)-3-((메틸술폰닐옥시)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소파이퍼라진-1-벤질카르복실레이트(0.916g, 1.725mmol), 프탈이미드칼륨 (0.479g, 2.558mmol)을 원료로, 실시예 1 중의 단계(d)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.794g의 백색 고체를 얻고, 수율은 79.1%이다.

[0347]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.3, 3.1 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 5H), 6.95-6.86 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.64 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 4.06 (ddd, J = 11.7, 8.7, 4.3 Hz, 2H), 3.92-3.81 (m, 3H), 3.70 (s, 2H). MS(EI) m/z : (M^+ , 582).

[0348]

단계(e), 4-((3S,3aS)-3-(아미노메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소파이퍼라진-1-벤질카르복실레이트(4-((3S,3aS)-3-(aminomethyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-3-oxopiperazine-1-benzyl carboxylate)



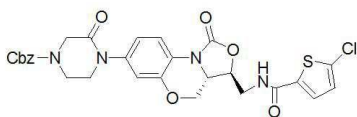
[0349]

[0350]

화합물 4-((3S,3aS)-3-((1,3-디옥사-아이소인돌-2-일)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소파이퍼라진-1-벤질카르복실레이트(0.729g, 1.25mmol), 21ml의 메틸아민알코올 용액을 원료로, 실시예 1 중의 단계(e)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 정제를 거치지 않은 조품을 얻고, 직접적으로 다음 단계의 반응에 넣는다.

[0351]

단계(f), 4-((3S,3aS)-3-((5-클로로티오펜-2-아미드)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소파이퍼라진-1-벤질카르복실레이트(4-((3S,3aS)-3-((5-chlorothiophene-2-amide)methyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-3-oxopiperazine-1-benzyl carboxylate)



[0352]

[0353]

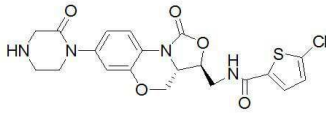
이전 단계의 조품 4-((3S,3aS)-3-(아미노메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소파이퍼라진-1-벤질카르복실레이트, 5-클로로티오펜-2-염화포르미일(0.2g, 1.1mmol), TEA(0.186g, 1.84mmol)를 원료로, 실시예 1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.44g의 백색 화합물을 얻고, 2 단계의 수율은 58.9%이다.

[0354]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 6H), 6.92 - 6.85 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.53 (dd, J = 10.5, 3.1 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 5H), 3.70 (s, 2H). MS(ESI) m/z : (M^+ , 597).

[0355]

단계(g), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소파이퍼라진-1-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-oxomorpholine-1-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)



[0356]

[0357]

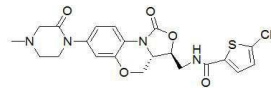
화합물4-((3S,3aS)-3-((5-클로로티오펜-2-아미드)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-3-옥소피페라진-1-벤질카복실레이트(0.86g, 1.45mmol)를 20ml의 DCM에 용해시키고, 아이스 베스로 냉각시키며, 6.5ml의 디메틸설파이드를 첨가하고, 붕소 트라이플루오라이드에테레이트(1.84ml, 14.47mmol)를 덜컹 넣으며, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, 20ml의 물을 첨가하며, 분액시키고, 수상용 DCM로 추출(10mlx3)하며, 유기상을 합병시키고, 무수황산나트륨으로 건조시키며, 흡인 여과시키고, 용매를 증발해 내며, 칼럼크로마토그래피(DCM/MeOH=30/1)를 진행하여, 0.55g의 백색 고체를 얻고, 수율은 82.6%이다.

[0358]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.00 (t, J = 5.4 Hz, 2H). MS(ESI) m/z : [(M+1) $^+$, 463.3].

[0359]

실시예24, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-(4-methyl-2-oxopiperazine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물24)의 제조



[0360]

[0361]

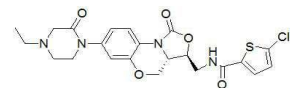
화합물22(78mg, 0.168mmol)를 10ml의 메탄올에 용해시키고, 37%의 포름알데히드(formaldehyde) 수용액(21mg, 0.253mmol), 트리아세톡시수소화붕소 나트륨(0.143g, 0.674mmol) 을 첨가하며, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, 10ml의 물을 첨가하며, EA로 추출(10mlx3)하고, 유기상을 합병시키며, 무수황산나트륨으로 건조하며, 용매를 증발해 내고, 칼럼크로마토그래피(DCM/MeOH=30/1)를 진행하여, 56g의 백색 고체를 얻으며, 수율은 69.8%이다.

[0362]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 3H), 6.79 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.49 (ddd, J = 16.7, 10.4, 4.5 Hz, 2H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.44 (s, 3H) MS(EI) m/z : (M $^+$, 476).

[0363]

실시예25, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-(4-에틸-2-옥소피페라진-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-(4-ethyl-2-oxopiperazine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물 25)의 제조



[0364]

[0365]

화합물22(40mg, 0.086mmol), 아세트알데히드(acetaldehyde)(5.7mg, 0.13mmol), 트리아세톡시수소화붕소 나트륨(74mg, 0.35mmol)을 실시예24에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 26mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 62.3%이다.

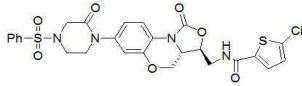
[0366]

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 4.45 (dd, J = 13.7, 8.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.88-3.72 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.53 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 3H). MS(EI) m/z : (M $^+$, 490).

[0367]

실시예26, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소-4-(포름알데히드)피페라진-1-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-oxo-4-

(formaldehyde)piperazine-1-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물 26)의 제조



[0368]

[0369]

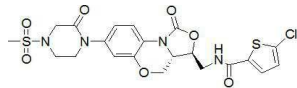
화합물22(40mg, 0.086mmol)를 5ml의 DMF에 용해시키고, 아이스 배스로 냉각시키며, TEA(16.7mg, 0.156mmol)를 첨가하고, 염화벤젠술포닐(benzenesulfonyl chloride)(18.3mg, 0.104mmol)을 천천히 떨궈 넣으며, 아이스 배스를 제거하고 3h동안 반응시키며, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, 10ml의 물을 첨가하며, EA로 추출(8mlx3)하고, 유기상을 합병시키며, 무수황산나트륨으로 건조하고, 용매를 증발해 내며, 칼럼크로마토그래피(DCM/MeOH=50/1)를 진행하여, 30mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 57.6%이다.

[0370]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 27.8, 19.6 Hz, 7H), 7.19 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.73 (s, 5H), 3.60 (s, 3H). MS(EI) m/z : (M^+ , 490).

[0371]

실시예27, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-옥소-4-(메탄술포닐)피페라진-1-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-oxo-4-(methanesulfonyl)piperazine-1-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물 27)의 제조



[0372]

[0373]

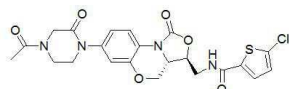
화합물22(40mg, 0.086mmol)를 5ml의 DMF에 용해시키고, 아이스 배스로 냉각시키며, TEA(16.7mg, 0.156mmol)를 첨가하고, 염화메탄술포닐(11.9mg, 0.104mmol)을 천천히 떨궈 넣으며, 실시예26에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 40mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 85.6%이다.

[0374]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 15.7, 7.0 Hz, 2H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.73 (q, J = 4.9 Hz, 4H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.05 (s, 3H). MS(EI) m/z : (M^+ , 540).

[0375]

실시예28, N-(((3S,3aS)-7-(4-아세틸-2-옥소피페라진-1-일)1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)5-클로로티오펜-2-포름아미드(N-(((3S,3aS)-7-(4-acetyl-2-oxopiperazine-1-yl)1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)5-chlorothiophene-2-carboxamide)(화합물28)의 제조



[0376]

[0377]

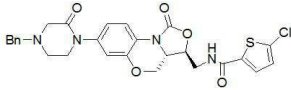
화합물22(40mg, 0.086mmol)를 5ml의 DMF에 용해시키고, TEA(16.7mg, 0.156mmol), 염화아세틸(acetyl chloride)(18.3mg, 0.104mmol)를, 실시예26에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 27mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 62%이다.

[0378]

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.99 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.04-6.82 (m, 4H), 4.59-4.44 (m, 2H), 4.34 (d, J = 38.9 Hz, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.85 (d, J = 10.5 Hz, 4H), 3.71 (dd, J = 20.5, 15.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H). MS(EI) m/z : (M^+ , 504).

[0379]

실시예29, N-(((3S,3aS)-7-(4-벤질-2-옥소피페라진-1-일)1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)5-클로로티오펜-2-포름아미드(N-(((3S,3aS)-7-(4-benzyl-2-oxopiperazine-1-yl)1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)5-chlorothiophene-2-formamide)(화합물29)의 제조



[0380]

[0381]

화합물22(30mg, 0.065mmol)를 5ml의 DMF에 용해시키고, TEA(13mg, 0.13mmol), 벤질브로마이드(11.1mg, 0.065mmol)를, 실시예26에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 28mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 78%이다.

[0382]

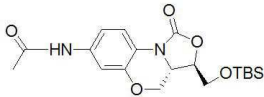
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 4.2$ Hz, 5H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 3H), 4.45 (ddd, $J = 17.0, 10.9, 4.3$ Hz, 2H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.86-3.69 (m, 3H), 3.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.80 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H). MS(EI) m/z : (M^+ , 552).

[0383]

실시예30, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-(N-메틸아세트아미드)1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-(N-methylacetamide)1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물30)의 제조

[0384]

단계(a), N-((3R,3aS)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-아세트아미드(N-((3R,3aS)-3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-acetamide)



[0385]

[0386]

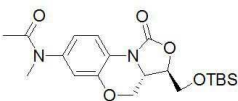
화합물A(실시예1 중의 화합물과 동일함)(1g, 2.42mmol), 아세트아미드(0.214g, 3.62mmol), 탄산세슘(1.967g, 6.04mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.155g, 0.169mmol), Xantphos(0.14g, 0.242mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(a)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.687g의 백색 고체를 얻고, 수율은 72.56%이다.

[0387]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.27 (td, $J = 6.0, 4.1$ Hz, 1H), 4.09 (ddd, $J = 9.8, 6.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 2.9$ Hz, 9H), 0.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H). MS(EI) m/z : (M^+ , 392).

[0388]

단계(b), N-((3R,3aS)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-N-메틸아세트아미드(N-((3R,3aS)-3-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-N-methylacetamide)



[0389]

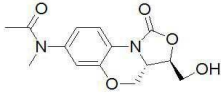
[0390]

화합물N-((3R,3aS)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-아세트아미드(0.685g, 1.747mmol)를 20ml의 THF에 용해시키고, 아이스 솔트 베스로 냉각시키며, 60%의 NaH(0.14g, 3.495mmol)를 첨가하고, 아이스 베스를 제거하여, 실온에서 30min 교반하며, 아이스 솔트 베스로 냉각시키고, 아이오딘화메틸(0.496g, 3.495mmol)를 천천히 떨궈 놓으며, 얼음 욕을 제거하고, 실온에서 3h동안 교반시키며, TLC(PE/EA=1/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, 10ml의 물을 첨가하여 담금질하며, EA로 추출(10mlx3)하고, 유기상을 합병시키며, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증발해 내며, 칼럼크로마토그래피(PE/EA=3/1)를 진행하여, 0.618g의 백색 고체를 얻고, 수율은 87.11%이다.

[0391]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 10.1, 5.8$ Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J = 9.8, 6.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H). MS(EI) m/z : (M^+ , 406).

[0392] 단계(c), N-((3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-N-메틸아세트아미드(N-((3R,3aS)-3-(hydroxymethyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-N-methylacetamide)

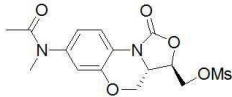


[0393]

[0394] N-((3R,3aS)-3-(((tert부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-N-메틸아세트아미드(0.617g, 1.52mmol), TBAF(1M, 2ml)를 원료로, 실시예1 중의 단계(b)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.384g의 백색 고체를 얻고, 수율은 86.53%이다.

[0395] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 2H), 5.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). MS(EI) m/z : (M $^+$, 292).

[0396] 단계(d), ((3R,3aS)-7-(N-메틸아세트아미드)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포네이트(((3R,3aS)-7-(N-methylacetamide)1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methylmethanesulfonate)

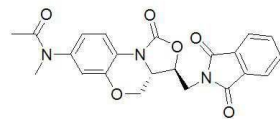


[0397]

[0398] 화합물N-((3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-N-메틸아세트아미드(0.384g, 1.315mmol), 염화메탄설포닐(0.181g, 1.578mmol), TEA(0.266g, 2.63mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(c)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.45g의 백색 고체를 얻고, 수율은 92.48%이다.

[0399] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 4.61-4.53 (m, 4H), 4.16 (s, 1H), 3.95 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).MS(EI) m/z : (M $^+$, 370).

[0400] 단계(e), N-((3S,3aS)-3-((1,3-디옥사-아이소인돌-2-일)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-N-메틸아세트아미드(N-((3S,3aS)-3-((1,3-dioxo-isoindol-2-yl)methyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-N-methylacetamide)

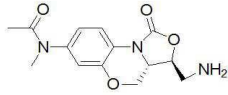


[0401]

[0402] 화합물((3R,3aS)-7-(N-메틸아세트아미드)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포네이트(0.45g, 1.216mmol), 프탈이미드칼륨(0.338g, 1.824mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(d)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.4g의 백색 고체를 얻고, 수율은 78.13%이다.

[0403] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (ddd, J = 17.8, 10.0, 7.3 Hz, 5H), 7.09-6.91 (m, 2H), 4.70 (dd, J = 18.5, 8.4 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 18.0, 7.4 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).MS(EI) m/z : (M $^+$, 421).

[0404] 단계(f), N-((3S,3aS)-3-(아미노메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-N-메틸아세트아미드(N-((3S,3aS)-3-(aminomethyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-yl)-N-methylacetamide)



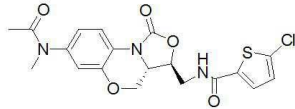
[0405]

[0406]

화합물N-((3S,3aS)-3-((1,3-디옥사-아이소인돌-2-일)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-N-메틸아세트아미드(0.4g, 0.95mmol), 10ml의 메틸아민알코올 용액을 원료로, 실시예1 중의 단계(e)에서 서술한 방법에 따라 제조하여 얻은 조품을 직접적으로 다음 단계의 반응에 넣는다.

[0407]

단계(g), 5-클로로-N-((3S,3aS)-7-(N-메틸아세트아미드)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드



[0408]

[0409]

이전 단계의 조품N-((3S,3aS)-3-(아미노메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-일)-N-메틸아세트아미드, 5-클로로-티오펜-2-염화포름일(5-chloro-thiophene-2-formamide)(0.206g, 1.14mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.316g의 화합물을 얻고, 수율은 76.33%(2단계에서 함께)이다.

[0410]

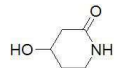
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (ddd, J = 17.8, 10.0, 7.3 Hz, 5H), 7.09-6.91 (m, 2H), 4.70 (dd, J = 18.5, 8.4 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 18.0, 7.4 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).MS(EI) m/z : (M^+ , 435).

[0411]

실시예31, 5-클로로-N-((3S,3aS)-7-((R)-4-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-((3S,3aS)-7-((R)-4-hydroxy-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물31)의 제조

[0412]

단계(a), (±)4-히드록시피페리딘-2-온((±)4-hydroxypiperidine-2-one)



[0413]

[0414]

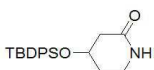
2,4-피페리딘디온(1.0g, 8.84mmol)을 MeOH에 용해시키고, 0에서 NaBH_4 (0.5g, 13.26mmol)를 첨가하며, 0에서 30min 교반한 후, 실온에 놓고 1h동안 교반하고, TLC(DCM/MeOH)로 반응을 추적하며, 반응이 완성된 후, 물을 넣어 담금질하고, 스핀 건조시키며, 칼럼크로마토그래피를 진행하여, 0.8g의 백색 고체분말을 얻고, 수율은 80.0%이다.

[0415]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52-7.28 (s, 1H), 5.06-4.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.03-3.78 (dp, J = 7.2, 3.9, 3.3 Hz, 1H), 3.28-3.14 (m, 1H), 3.09-2.91 (dtt, J = 7.4, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 2.42-2.25 (dd, J = 17.1, 4.7 Hz, 1H), 2.13-1.93 (dd, J = 17.1, 6.1 Hz, 1H), 1.83-1.66 (ddt, J = 12.7, 7.9, 3.6 Hz, 1H), 1.69-1.47 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H).MS(ESI) m/z : [($M+1$) $^+$, 117.1].

[0416]

단계(b), (±)4-(tert부틸디페닐옥시)피페리딘-2-온



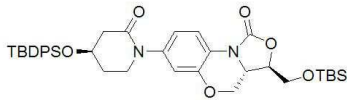
[0417]

[0418]

(±)4-히드록시피페리딘-2-온(0.80g, 6.94mmol)을 DMF에 용해시키고, DMAP(0.085g, 0.694mmol)와 이미다졸(imidazole)(0.92g, 13.88mmol)을 첨가하며, 충분히 교반한 후 TBDPS-Cl(2.3g, 8.33mmol)가 용해된 THF 용액을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반시킨다. 반응이 완성된 후, 스핀 건조시키고, 칼럼크로마토그래피를 진행하여, 0.65g의 무색의 유성 액체를 얻고, 수율은 60%이다.

[0419] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.49 (m, 4H), 7.53-7.30 (m, 6H), 4.24-4.09 (dt, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.62-3.49 (dt, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.20-3.08 (dtd, $J = 11.7, 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.51-2.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.83-1.69(m, 2H), 1.17-1.00 (s, 9H). MS(ESI) m/z : [(M+1) $^+$, 158.3]

[0420] 단계(c), (3R,3aS)-3-((tert-butylidimethylsilyloxy)methyl)-7-((R)-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-oxopiperidin-1-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazol[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one((3R,3aS)-3-((tert-butylidimethylsilyloxy)methyl)-7-((R)-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-oxopiperidine-1-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)

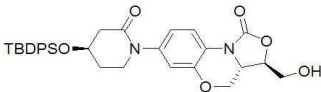


[0421]

[0422] 화합물A(실시예1 중의 화합물과 동일함)(0.91g, 2.21mmol), (\pm)4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)piperidin-2-one(0.65g, 1.84mmol), 탄산세슘(1.50g, 4.60mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.12g, 0.129mmol), Xantphos(0.106g, 0.184mmol)를 원료로, 1,4-디옥산을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(a)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.78g의 황금색 고체를 얻고, 수율은 61.4%이다.

[0423] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.99 (m, 1H), 7.72-7.63 (ddt, $J = 8.1, 6.3, 1.7$ Hz, 4H), 7.49-7.35 (m, 6H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.89-6.86 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 9H), 0.16-0.06 (m, 6H), 4.51-4.39 (ddd, $J = 10.3, 3.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 4.17-4.05 (ddt, $J = 8.1, 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 3.94-3.90 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.67-2.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.12-1.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 9H). MS(ESI) m/z : [(M+1) $^+$, 687.4].

[0424] 단계(d), (3R,3aS)-7-((R)-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-oxopiperidin-1-yl)-3-(hydroxymethyl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazol[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one

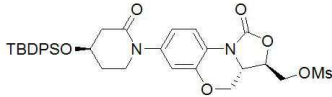


[0425]

[0426] 화합물(3R,3aS)-3-((tert-butylidimethylsilyloxy)methyl)-7-((R)-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-oxopiperidin-1-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazol[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one(0.78g, 1.135mmol)을 THF에 용해시키고, BCl_3 의 다이클로로메테인 용액(1M, 6.81ml, 6.81mmol)을 첨가하며, 실온에서 24h동안 교반하고, 스핀 건조시키며, 칼럼크로마토그래피를 진행하여, 0.56g의 담황색 고체를 얻고, 수율은 86.0%이다.

[0427] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06-8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73-7.60 (ddd, $J = 8.0, 4.9, 1.7$ Hz, 4H), 7.50-7.35 (ddd, $J = 12.5, 8.4, 6.6$ Hz, 6H), 6.91-6.84 (m, 2H), 4.51-4.44 (dd, $J = 10.5, 3.1$ Hz, 1H), 4.37-4.30 (dt, $J = 8.1, 4.0$ Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.19-4.09 (ddd, $J = 10.1, 6.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.47-3.37 (dt, $J = 11.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.67-2.56 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 1.95-1.87 (q, $J = 5.7, 5.2$ Hz, 2H), 1.13-0.98 (s, 9H). MS(ESI) m/z : [(M+1) $^+$, 573.2].

[0428] 단계(e), ((3R,3aS)-7-((R)-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-oxopiperidin-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazol[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl-methanesulfonate



[0429]

[0430]

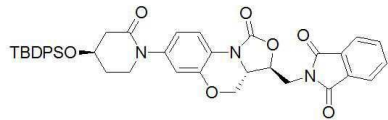
화합물(3R,3aS)-7-((R)-4-(tert부틸디페닐옥시)-2-옥소피페리딘-1-일)-3-(히드록시메틸)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(0.56g, 1.002mmol), MsCl(0.14g, 1.203mmol), Et₃N(0.20g, 2.004mmol)을 원료로, DCM을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(c)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.61g의 백색 고체를 얻고, 산율은 96.2%이다.

[0431]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13-7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.79-7.58 (ddd, J = 7.9, 5.0, 1.7 Hz, 4H), 7.55-7.31 (dq, J = 8.3, 6.6 Hz, 6H), 7.02-6.78 (m, 2H), 4.69-4.44 (m, 4H), 4.34-4.19 (s, 1H), 4.13-4.01 (s, 1H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.18-3.05 (s, 3H), 2.71-2.55 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.11-1.84 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.20-0.98 (s, 9H).MS(ESI) m/z :[(M+1)⁺, 651.4].

[0432]

단계(f), 2-(((3S,3aS)-7-((R)-4-(tert부틸디페닐옥시)-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-아이소인돌린-1,3-디온(2-(((3S,3aS)-7-((R)-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)-isoindoline-1,3-dione)



[0433]

[0434]

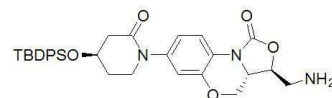
화합물((3R,3aS)-7-((R)-4-(tert부틸디페닐옥시)-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸-메탄설포네이트(0.61g, 1.342mmol), 프탈이미드칼륨(0.37g, 2.013mmol)을 원료로, DMF를 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(d)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.38g의 백색 고체를 얻고, 산율은 58.7%이다.

[0435]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.93 (m, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.81-7.73 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.71-7.63 (tt, J = 6.6, 1.5 Hz, 4H), 7.55-7.35 (m, 6H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.87-6.85 (s, 1H), 4.69-4.59 (td, J = 6.6, 5.1 Hz, 1H), 4.51-4.42 (dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 4.29-4.24 (dt, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 4.24-4.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.67-2.52 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.13-1.02 (s, 9H), 1.94-1.83 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.45-3.36 (dt, J = 12.1, 5.2 Hz, 1H).MS(ESI) m/z :[(M+1)⁺, 702.5].

[0436]

단계(g), (3S,3aS)-3-(아미노메틸)-7-((R)-4-(tert부틸디페닐옥시)-2-옥소피페리딘-1-일)-3,3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3S,3aS)-3-(aminomethyl)-7-((R)-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-oxopiperidine-1-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



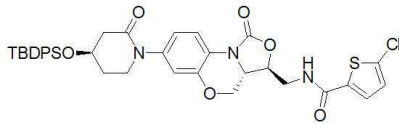
[0437]

[0438]

화합물2-(((3S,3aS)-7-((R)-4-(tert부틸디페닐옥시)-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-아이소인돌린-1,3-디온(0.38g, 0.541mmol), 메틸아민알코올 용액(0.034g, 1.083mmol)을 원료로, 에탄올을 용매로 하고, 실시예1 중의 단계(e)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.24g의 백색 고체를 얻고, 수율은 77.7%이다.

[0439]

단계(h), N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-(tert부틸디페닐옥시)-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-5-클로로티오펜-2-포름아미드(N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)-5-chlorothiophene-2-formamide)



[0440]

[0441]

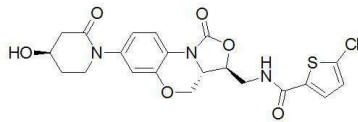
화합물(3S,3aS)-3-(아미노메틸)-7-((R)-4-(tert부틸디페닐옥시)-2-옥소피페리딘-1-일)-3,3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(0.24g, 0.420mmol), 5-클로로티오펜-2-카복실산(0.10g, 0.630mmol), HATU(0.32g, 0.840mmol), Et₃N(0.13g, 1.260mmol)을 원료로, DCM을 용매로 하고, 실시예11 중의 단계(g)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.36g의 백색 고체를 얻고, 수율은 70.6%이다.

[0442]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07-7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.61(ddd, J = 7.8, 6.1, 1.6 Hz, 4H), 7.49-7.44(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.16-7.06 (s, 1H), 6.88-6.84 (m, 3H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.30-4.24 (s, 1H), 4.0-3.93 (s, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.80-3.68 (s, 2H), 3.46-3.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.62-2.57 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.94-1.88 (s, 2H), 1.11-1.06 (s, 9H). MS(ESI) m/z :[(M+1)⁺, 716.3].

[0443]

단계(i), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-hydroxy-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)-thiophene-2-formamide)



[0444]

[0445]

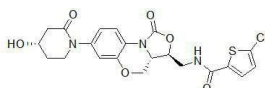
화합물N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-(tert부틸디페닐옥시)-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-5-클로로티오펜-2-포름아미드(0.36g, 0.502mmol)를 THF에 용해시키고, TBAF(1M/L, 0.50ml)를 첨가하며, 실온에서 2h동안 교반하여 반응이 완성된 후, 물로 세척하고, EA로 추출(20mlx4)하며, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 스핀 건조시키며, 칼럼크로마토그래피를 진행하여, 0.13g의 백색 고체를 얻고, 수율은 56.2%이다.

[0446]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11-8.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86-7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74-7.69 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.26-7.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.93-6.88 (s, 2H), 5.09-5.05 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.64-4.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.57-4.51 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.16-4.05 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 4.04-3.98 (s, 1H), 3.76-3.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.68-3.60 (s, 1H), 3.55-3.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.34-2.20 (dd, J = 17.0, 6.0 Hz, 1H), 2.08-1.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H).MS(ESI) m/z :[(M+23)⁺, 500.4].

[0447]

실시예32, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-hydroxy-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)-thiophene-2-formamide)(화합물32)의 제조



[0448]

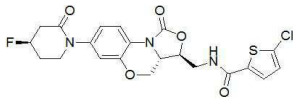
[0449]

출발원료는 실시예31과 동일하고, 실시예31 중의 단계(c)에서, 칼럼크로마토그래피를 진행하여 분리시켜 다른 배열의 화합물(3R,3aS)-3-((tert부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-((S)-4-(tert부틸디페닐옥시)-2-옥소피페리딘-1-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aS)-3-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-7-((S)-4-(tert-butyl diphenylsilyloxy)-2-oxopiperidine-1-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-

d[1,4]oxazine-1(3H)-one)을 얻고, 다음 실시예31 중의 단계(d-i)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 화합물 31을 얻는다.

[0450] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05-8.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.87-7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77 -7.67 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.25-7.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.12 - 5.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.55 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 4.13 - 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.36 - 2.19 (dd, J = 17.0, 6.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (s, 1H). MS(EI) m/z :[M⁺, 477].

[0451] 실시예33, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-플루오로-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-fluoro-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물33)의 제조

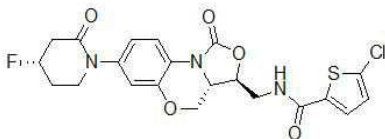


[0452]

[0453] 화합물31(50mg, 0.105mmol)을 DCM에 용해시키고, 아이스 베스로 냉각시키며, Ar의 보호하에서 DAST의 DCM액(34mg, 0.210mmol)을 첨가하고, 실온에서 2h동안 교반하여, 반응을 완성한다. 스핀 건조시키고, 칼럼크로마토그래피를 진행하여, 43mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 85.0%이다.

[0454] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08-8.88 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91-7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75-7.66 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.25-7.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.96-6.78 (m, 1H), 5.29-5.08 (s, OH), 4.63-4.42 (m, 2H), 4.12-3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80-3.66 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.60-3.44 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.20-2.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.05-1.91 (t, J = 7.1 Hz, 1H). MS(ESI) m/z :[(M-1)⁺, 477.8].

[0455] 실시예34, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-플루오로-2-옥소피페리딘-1-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)-티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-fluoro-2-oxopiperidine-1-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)-thiophene-2-formamide)(화합물34)의 제조



[0456]

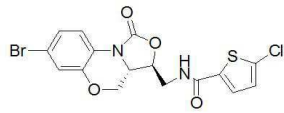
[0457] 화합물32(50mg, 0.105mmol)을 DCM에 용해시키고, 아이스 베스로 냉각시키며, Ar의 보호하에서 DAST의 DCM액(34mg, 0.210mmol)을 첨가하고, 실온에서 2h동안 교반하여, 반응을 완성한다. 스핀 건조시키고 칼럼크로마토그래피를 진행하여, 40mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 79.1%이다.

[0458] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08-8.88 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91-7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75-7.66 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.25-7.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.96-6.78 (m, 1H), 5.29 - 5.08 (s, OH), 4.63 - 4.42 (m, 2H), 4.12 - 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80-3.66 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.60-3.44 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.20-2.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.05-1.91 (t, J = 7.1 Hz, 1H). MS(ESI) m/z :[(M-1)⁺, 477.9].

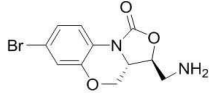
[0459] 실시예35, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-아미노술폰닐페닐)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-aminosulfonylphenyl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물35)의 제조

[0460] 단계(a), N-(((3S,3aS)-7-브롬-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오

펜-2-포름아미드(N-(((3S,3aS)-7-bromomethyl-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-YL)methyl)thiophene-2-formamide)



[0461]



[0462]

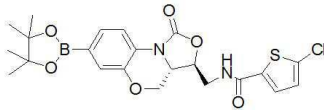
화합물B [Journal of Medicinal Chemistry, 54(21), 7493-7502; 2011] (1g, 3.36mmol), 5-클로로티오펜-2-염화포름일(0.91g, 5.03mmol), TEA(0.678g, 6.71mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 1.208g의 백색 고체를 얻고, 수율은 81.2%이다.

[0463]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 4.64-4.51 (m, 2H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 8.2, 3.7 Hz, 2H). MS(EI) m/z : (M⁺, 444).

[0464]

단계(b), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼롤란-2-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-YL)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-YL)methyl)thiophene-2-formamide)



[0465]

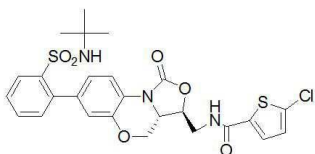
화합물N-(((3S,3aS)-7-브롬-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(153mg, 0.345mmol)를 20ml의 DMSO에 용해시키고, 비스(피나콜라토)디보론(bis(pinacolato)diboron)(132mg, 0.517mmol), 아세트산칼륨(102mg, 1.035mmol)을 첨가하며, Ar의 보호하에서, Pd₂(dppf)CH₂Cl₂(29mg, 0.034mmol)을 첨가하고, 80에서 1h동안 반응시키며, TLC(PE/EA=1/1)로 반응을 모니터링 하고, 반응이 완성된 후, EA를 첨가(50ml)하여 회석시키며, 다음 물, 포화 식염수로 세척하고, 흡인 여과시키며, 스핀 건조시키고, 칼럼크로마토그래피(PE/EA=2/1)를 진행하여 64mg의 백색 고체류를 얻고, 수율은 37.8%이다.

[0466]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.94 (ddd, J = 14.8, 6.4, 3.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 16.9, 6.6 Hz, 1H), 3.79 (dt, J = 14.9, 6.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H). MS(EI) m/z : (M⁺, 490).

[0468]

단계(c), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-tert부틸아미노술폰페닐)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-(2-tert-butylaminosulfonylphenyl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-YL)methyl)thiophene-2-formamide)



[0469]

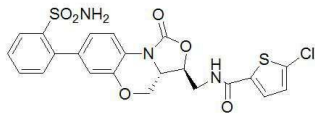
[0470]

화합물5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼롤란-2-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(60mg, 0.122mmol), N-tert부틸-O-브로모벤젠술폰아미드(N-tert-butyl-O-bromobenzenesulfonamide)(43mg, 0.147mmol)를 디옥산(5ml)과 물(0.5ml)의 혼합

용매에 용해시키고, 탄산세슘(80mg, 0.245mmol)을 첨가하며, Ar의 보호하에서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(tetrakis(triphenylphosphine)palladium)(15mg, 0.012mmol)을 첨가하고, 80에서 하룻밤 교반시키며, TLC(PE/EA=1/1)로 반응을 모니터링하며, 반응이 완성된 후, 흡인 여과시키고, 용매를 증발해 내며, 칼럼크로마토그래피(PE/EA=2/1)를 진행하여, 25mg의 백색 고체류를 얻고, 수율은 35.2%이다.

[0471] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.15--7.06 (m, 2H), 6.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.59 (dd, J = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 4.01-3.78 (m, 3H), 1.05 (s, 9H). MS(EI) m/z : (M^+ , 575).

[0472] 단계(d), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-아미노술폰일페닐)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-1-oxo-7-2-aminosulfonylphenyl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)

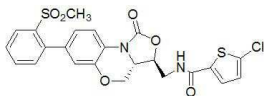


[0473]

[0474] 화합물5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(2-tert부틸아미노술폰일페닐)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜2-포름아미드(124mg, 0.215mmol)를 2ml의 TFA에 용해시키고, 40까지 가열하여 교반시키면서 2h동안 반응시키며, TLC(PE/EA=1/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, TFA를 증발해 내며, 20ml의 EA를 첨가해 희석시키고, 8ml의 물, 8ml의 포화 식염수로 각각 한번씩 세척하며, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증발해 내며, 칼럼크로마토그래피(PE/EA=2/1)를 진행하여, 91mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 81.22%이다.

[0475] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 16.6, 6.9 Hz, 2H), 4.20-4.01 (m, 2H), 3.75 (d, J = 5.0 Hz, 2H). MS(EI) m/z : (M^+ , 519).

[0476] 실시예36, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-(2-(메탄술폰일)페닐)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-(2-(methanesulfonyl)phenyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물36)의 제조



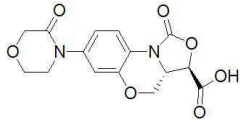
[0477]

[0478] 화합물5-클로로-N-(((3S,3aS)-1-옥소-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼롤란-2-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜2-포름아미드(실시예35 중의 단계(b)의 산물)(50mg, 0.102mmol), 0-메탄술폰일브로모벤젠(0-methanesulfonylbromobenzene)(29mg, 0.122mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(12mg, 0.010mmol), 탄산세슘(66mg, 0.204mmol)을 원료로, 실시예35 중의 단계(c)에서 서술한 방법에 따라, 19mg의 백색 고체류를 얻고, 수율은 35.2%이다.

[0479] ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 4.67-4.54 (m, 2H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H).MS(EI) m/z : (M^+ , 518).

[0480] 실시예37, (3R,3aS)-N-(5-클로로티오펜-2-일)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-포름아미드((3R,3aS)-N-(5-chlorothiophene-2-yl)-1-oxo-7-(3-oxopiperidine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-formamide)(화합물37)의 제조

[0481] 단계(a), (3R,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-카복실산((3R,3aS)-1-oxo-7-(3-oxopiperidine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-carboxylic acid)



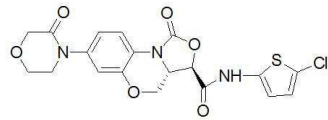
[0482]

[0483] 화합물(3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(실시예1의 단계(b)의 산물)(0.38g, 1.188mmol)을 15ml의 DMSO에 용해시키고, 아이스 베스로 냉각시키며, DMP(0.856g, 2.019mmol)을 첨가하고, 실온에서 1h동안 교반시키며, TLC(DCM/MeOH=10/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, 10ml의 포화 티오황산나트륨(sodium thiosulfate) 수용액을 첨가하여 담금질하며, 10ml의 물을 첨가하여 희석시키고, DCM(10mlx3)로 추출하며, 유기상을 합병시키고, 각각 탄산수소 나트륨 포화용액, 염화나트륨 포화용액으로 세척하며, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증발해 내며, 직접적으로 다음 단계의 반응에 넣는다.

[0484] 이전 단계의 조품을 10ml의 아세트나이트릴에 용해시키고, NaH₂PO₄(37mg, 0.309mmol, 0.15ml의 물에 용해됨), 아염소산나트륨(0.151g, 1.664mmol, 0.3ml의 물에 용해됨), 과산화수 소수(0.15ml)를 첨가하며, 실온에서 하룻밤 교반시키며, TLC(DCM/MeOH=5/1)로 반응을 모니터링하고, 반응이 완성된 후, 10%의 NaOH 수용액으로 pH를 10으로 조정하며, EA로 세척(10mlx3)하고, 수상용 1M 염산 수용액으로 pH를 3으로 조정하며, EA로 추출(15mlx5)하고, 무수황산나트륨으로 건조시키며, 용매를 증발해 내고, 173mg의 백색 고체를 얻고, 두 단계에서의 수율은 43.6%이다.

[0485] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 5.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 4.36 (ddd, J = 10.1, 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.12 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H).MS(EI) m/z : (M⁺,334).

[0486] 단계(b), (3R,3aS)-N-(5-클로로티오펜-2-일)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-포름아미드((3R,3aS)-N-(5-chlorothiophene-2-yl)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-formamide)

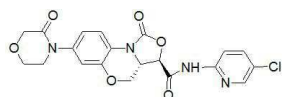


[0487]

[0488] 화합물(3R,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-카복실산(90mg, 0.269mmol), 5-클로로티오펜-2-아민히드로클로라이드(5-chlorothiophene-2-aminehydrochloride)(55mg, 0.323mmol), HATU(154mg, 0.404mmol), TEA(95.3mg, 0.943mmol)를 원료로, 실시예 11 중의 단계(g)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 73mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 60.34%이다.

[0489] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 4.49-4.34 (m, 1H), 4.30-4.13 (m, 3H), 4.04-3.91 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H). MS(EI) m/z : (M⁺,449).

[0490] 실시예38, (3R,3aS)-N-(5-클로로피리딘-2-일)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-포름아미드((3R,3aS)-N-(5-chloropyridine-2-yl)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-formamide)(화합물38)의 제조



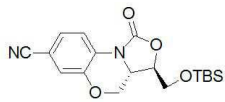
[0491]

[0492] 화합물(3R,3aS)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-카복실산(실시예36의 단계(b)의 산물)(90mg, 0.24mmol), 5-클로로피리딘-2-아민(5-chloropyridine-2-amine)(37mg, 0.287mmol), HATU(137mg, 0.36mmol), TEA(48.4mg, 0.48mmol)를 원료로, 실시예11 중의 단계(g)에서 서술한 방법에 따라, 56mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 52.65%이다.

[0493] ¹H NMR (3400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 4.81-4.72 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 3H), 4.06-3.96 (m, 3H), 3.77-3.71 (m, 2H). MS(EI) m/z : (M⁺, 444).

[0494] 실시예39, 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-(4-메틸-5,6-디히드로-4H-1,2,4-옥사디아진-3-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-(4-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazine-3-yl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물 39)의 제조

[0495] 단계(a), (3R,3aS)-3-((tert부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-카르보니트릴((3R,3aS)-3-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-carbonitrile)

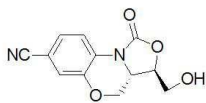


[0496]

[0497] 화합물A(1g, 2.42mmol)을 20ml의 건조한 NMP에 용해시키고, 탄산나트륨(0.256g, 2.42mmol)을 첨가하며, 아르곤 기체가 보호하고, Pd(OAc)₂(54mg, 0.242mmol), KFe(CN)₆·3H₂O(0.816g, 1.93mmol)를 첨가하며, 아르곤 기체의 보호하에서 140℃에서 1.5h동안 반응시키며, TLC(PE/EA=10/1)로 반응을 모니터링하고, 반응액을 실온까지 냉각시키며, 20ml의 물을 첨가하고, EA로 추출(15ml×3)하며, 유기상을 합병시키고, 무수황산나트륨으로 건조시키며, 감압하고 용매를 증발해 내서 조품을 얻고, 칼럼크로마토그래피(PE/EA=8/1)를 진행하여, 0.271g의 백색 고체를 얻고, 수율은 31.2%이다.

[0498] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J = 7.0, 5.5, 3.9 Hz, 1H), 4.19 (ddd, J = 10.2, 7.0, 3.3 Hz, 1H), 4.02-3.89 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (d, J = 2.1 Hz, 6H). MS(EI) m/z : (M⁺, 360).

[0499] 단계(b), (3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-카르보니트릴((3R,3aS)-3-(hydroxymethyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-carbonitrile)

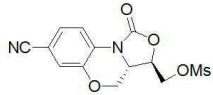


[0500]

[0501] 화합물(3R,3aS)-3-((tert부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-카르보니트릴(0.538g, 1.494mmol), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1M, 2.99ml)를 원료로, 실시예1 중의 단계(b)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.24g의 백색 고체를 얻고, 수율은 65.3%이다.

[0502] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.73 (dddd, J = 12.4, 10.1, 5.7, 3.9 Hz, 2H). MS(EI) m/z : (M⁺, 246).

[0503] 단계(c), ((3R,3aS)-7-시아노-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포산염(((3R,3aS)-7-cyano-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methylmethanesulfonate)

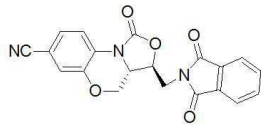


[0504]

[0505] 화합물(3R,3aS)-3-(히드록시메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-카르보니트릴(0.255g, 0.98mmol), 염화메탄술포닐(0.168g, 1.46mmol), TEA(0.197g, 1.95mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(c)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.314g의 백색 고체를 얻고, 수율은 93.5%이다.

[0506] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 3H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.29 (s, 3H). MS(EI) m/z : (M^+ , 324).

[0507] 단계(d), (3S,3aS)-3-((1,3-디옥사아이소인돌린-2-일)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-카르보니트릴((3S,3aS)-3-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-carbonitrile)

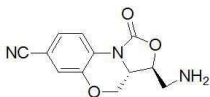


[0508]

[0509] 화합물((3R,3aS)-7-시아노-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포닐산염(0.31g, 0.957mmol), 프탈이미드칼륨(0.266g, 1.435mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(d)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.286g의 백색 고체를 얻고, 수율은 79.71%이다.

[0510] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 6.6, 3.5 Hz, 2H), 7.87 (dt, J = 5.1, 3.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 3H). MS(EI) m/z : (M^+ , 375).

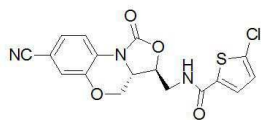
[0511] 단계(e), (3S,3aS)-3-(아미노메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-카르보니트릴((3S,3aS)-3-(aminomethyl)-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-7-carbonitrile)



[0512]

[0513] (3S,3aS)-3-((1,3-디옥사아이소인돌린-2-일)메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-카르보니트릴(0.286g, 0.763mmol), 1ml의 메틸아민알코올 용액을 원료로, 실시예1 중의 단계(e)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 정제를 거치지 않은 조품을 얻고, 직접적으로 다음 단계의 반응에 넣는다.

[0514] 단계(f), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-시아노-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-폼아미드(5-chloro-N-(((3S,3aS)-7-cyano-1-oxo-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)



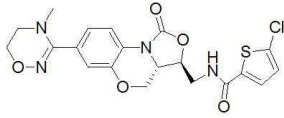
[0515]

[0516] 조품(3S,3aS)-3-(아미노메틸)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-7-카르보니트릴, 5-클로로티오펜-2-염화포르밀(0.166g, 0.915mmol), TEA(0.154g, 1.525mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.225g의 백색 화합물을 얻고, 두 단계에서의 수율은 75.68%이다.

[0517] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.62 (t, J =

7.0 Hz, 2H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.1 Hz, 2H). MS(ESI) m/z : [(M+35)⁺, 423.9].

[0518] 단계(g), 5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-(4-메틸-5,6-디히드로-4H-1,2,4-옥사디아진-3-일)-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드

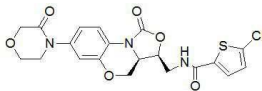


[0519]

[0520] 화합물5-클로로-N-(((3S,3aS)-7-시아노-1-옥소-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(85mg, 0.218mmol)를 7ml의 무수메탄올에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키며, 염화수소 기체를 2h동안 통과시킨 다음, 점차적으로 실온까지 가열하면서 원료가 완전히 소멸될 때까지 교반하고, 감압하여 용매를 증발해 내며, 잔여물을 8ml의 빙초산에 용해시키고, 2-(아민옥시)-N-메틸에틸아민(98mg, 1.09mmol)을 첨가하며, 120℃에서 16h동안 환류시키고, 반응이 완성된 후 용매를 증발해 내며, 칼럼크로마토그래피(DCM/MeOH=80/1, 50/1, 30/1)로, 13mg의 백색 고체를 얻고, 수율은 12.88%이다.

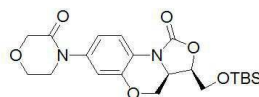
[0521] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 3.84-3.70 (m, 3H), 3.45 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H). MS(EI) m/z : (M⁺, 462).

[0522] 실시예40, 5-클로로-N-(((3S,3aR)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aR)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)(화합물 40)의 제조



[0523]

[0524] 단계(a), (3R,3aR)-3-((tert부틸디메틸실릴옥시)메틸)-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aR)-3-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)

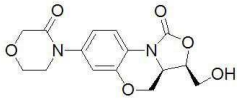


[0525]

[0526] 화합물C [Journal of Medicinal Chemistry, 54(21), 7493-7502; 2011](1g, 12.08mmol), 모르폴리논(0.336g, 3.62mmol), 탄산세슘(1.97g, 6.04mmol), Pd₂(dba)₃(0.155g, 0.169mmol), Xantphos(0.14g, 0.242mmol)를 원료로, 실시예1 중의 단계(a)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.597g의 백색 고체류를 얻고, 수율은 56.95%이다.

[0527] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09-6.92 (m, 2H), 4.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (ddd, J = 16.0, 15.6, 5.9 Hz, 6H), 3.77 (dd, J = 5.9, 4.3 Hz, 2H), 0.88-0.83 (m, 9H), 0.08 (d, J = 0.5 Hz, 6H).MS(EI) m/z : (M⁺, 434).

[0528] 단계(b), (3R,3aR)-3-(히드록시메틸)-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3R,3aR)-3-(hydroxymethyl)-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



[0529]

[0530]

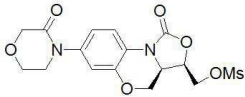
상기 단계(a)에서 제조한 화합물(3R,3aR)-3-((tert-butylidimethylsilyloxy)methyl)-7-(3-oxomorpholin-4-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one(0.597g, 1.38mmol), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1M, 2.8ml)를 원료로, 실시예1 중의 단계(b)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 0.283g의 백색 고체를 얻고, 수율은 64.3%이다.

[0531]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.51 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 (dd, J = 4.5, 1.7 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.88-3.62 (m, 4H). MS(EI) m/z : (M^+ , 320).

[0532]

단계(c), ((3R,3aR)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포닐((3R,3aR)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methylmethanesulfonate)



[0533]

[0534]

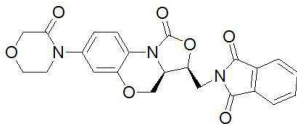
상기 단계(b)에서 제조한 화합물(3R,3aR)-3-(히드록시메틸)-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온(3g, 9.375mmol), 염화메탄술포닐(1.288g, 11.25mmol), TEA(2.6ml)를 원료로, 실시예1 중의 단계(c)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 2.98g의 백색 고체를 얻고, 수율은 79.79%이다.

[0535]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.69 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.29 (s, 3H). MS(EI) m/z : (M^+ , 398).

[0536]

단계(d), 2-(((3S,3aR)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아이소인돌린-1, 3-디온(2-(((3S,3aR)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione)



[0537]

[0538]

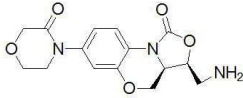
상기 단계(c)에서 제조한 화합물((3R,3aR)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸메탄설포닐(2.98g, 7.48mmol), 프탈이미드칼륨(2.08g, 11.22mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(d)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 2.76g의 백색 고체를 얻고, 수율은 82.1%이다.

[0539]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 4H), 3.88 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H). MS(EI) m/z : (M^+ , 449).

[0540]

단계(e), (3S,3aR)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온((3S,3aR)-3-aminomethyl-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-3a,4-dihydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-1(3H)-one)



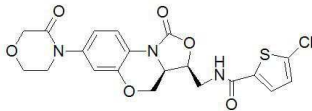
[0541]

[0542]

상기 단계(d)에서 제조한 화합물2-(((3S,3aR)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)아이소인돌린-1, 3-디온(2.76g, 6.15mmol), 50ml의 메틸아민알코올 용액을 원료로, 실시예1 중의 단계(e)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 획득한 조품을 직접적으로 다음 단계의 반응에 넣는다.

[0543]

단계(f), 5-클로로-N-(((3S,3aR)-1-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-1,3,3a,4-테트라히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-3-일)메틸)티오펜-2-포름아미드(5-chloro-N-(((3S,3aR)-1-oxo-7-(3-oxomorpholine-4-yl)-1,3,3a,4-tetrahydrobenzo[b]oxazole[3,4-d][1,4]oxazine-3-yl)methyl)thiophene-2-formamide)



[0544]

[0545]

미정제된 상기 단계(e)에서 제조한 화합물(3S,3aR)-3-아미노메틸-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-3a,4-디히드로벤조[b]옥사졸[3,4-d][1,4]옥사진-1(3H)-온의 조품, TEA(1.7ml, 12.29mmol), 5-클로로티오펜-2-염화포름일(1.335g, 7.376mmol)을 원료로, 실시예1 중의 단계(f)에서 서술한 방법에 따라 제조하여, 2.02g의 백색 고체를 얻고, 두 단계에서의 수율은 70.8%이다.

[0546]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H).MS(ESI) m/z : [(M+23)⁺, 486.3].

[0547]

생물활성 실험

[0548]

1. 본 발명의 화합물의 FXa 억제 활성 실험

[0549]

실험원리 및 방법: FXa가 체외에서 기질N-Z-D-Arg-Gly-Arg-pDA 중의Arg카르복시기 말단을 절개하여, 405nm 파장에서 특정한 흡수가 있는 파라 니트로아닐린(p-nitroaniline)을 방출한다. 405nm에서의 기질의 생성량을 측정하고, 화합물이 체외에서 인간 제조합 FXa 활성을 억제하는 것을 평가한다.

[0550]

사람 혈장 혈액응고인자 FXa는 Calbiochem사에서 구매하고, 기질N-Z-D-Arg-Gly-Arg-pDA는 chromogenic사에서 구매한다. 시험할 화합물, 효소 및 반응용 버퍼를 충분히 혼합시키고, 37에서 10분간 사전배양하며, 기질을 첨가하고, 연속 20분간 405nm파장에서의 흡수치를 측정하며, 동시에 100μl(50μl의 Tris버퍼, 10μl의 화합물, 20μl(0.027U/ml)의 효소, 20μl(300 μM)의 기질)의 공백대조군(효소 미첨가, 억제율 100%), 음성대조군(DMSO으로 화합물을 대체, 억제율 0%) 반응계를 형성한다. 매 하나의 샘플의 농도마다에 3개 웰(Well)을 설치하고, 독립적으로 2번의 실험을 진행한다.

[0551]

시험할 화합물을 각각 DMSO에 용해시키고, 10mM의 모액을 조제해 내며, 사용할 경우 반응용 버퍼(buffer)로 상이한 농도까지 희석한다. 양성대조군은 rivaroxaban(리바록사반, 상품명 Xarelto, 2008년 9월 16일과 10월 1일에 각각 캐나다와 유럽 연합에서 출시 허가를 받음)이다.

표 2

본 발명의 일부 화합물이 FXa 에 대한 억제 활성 데이터

화합물	IC ₅₀ (nM)
1	2.25±0.01
2	6.68±0.79
17	12.22±10.52
33	14.97±1.60
34	19.27±3.39
35	19.56±16.93
36	12.16±4.08
리바록사반	19.71±0.7

[0552]

[0553]

도2의 데이터로부터 알 수 있는 바, 본 발명의 화합물은 우수한 생물활성을 구비하고, 예를 들면 화합물1, 화합물2, 화합물17, 화합물33, 화합물34, 화합물35, 화합물36의 체외 FXa 억제 활성이 매우 강하며, 특히 화합물1, 화합물2, 화합물17, 화합물36이 FXa 활성에 대한 억제는 현저히 양성약물인 리바록사반을 초과하였다.

[0554]

2. 본 발명의 화합물이 래트 체내에서의 약물동태학 시험

[0555]

체중이 200-220g인 건강한 웅성 SD 래트를 임의로 6군으로 나누고, 매개 군에는 3-4마리가 있으며, 각각 위내 직접투여와 정맥주사로 시험할 화합물을 투여하고, 구체적인 안배는 하기의 표3과 같다.

표 3

래트 체내 약물동태학 시험 투여 방안

군별	화합물	투여경로	투여량	투여체적
1	1	위내 직접투여	10	10
2	1	정맥	3.0	5.0
3	2	위내 직접투여	9.0	10
4	2	정맥	4.5	5.0
5	리바록사반	위내 직접투여	10	10
6	리바록사반	정맥	3.0	5.0

[0556]

[0557]

화합물과 5%의 DMSO/5%의 트윈(tween)-80/90%의 생리식염수를 용액으로 조제하여 투여하고, 리바록사반 위내 직접 투여군은 5%DMSO/5%의 트윈-80/90%의 생리식염수로 조제하여, 현탁액으로 되면, 정맥 투여군은 10%DMSO/10%의 트윈-80/80%의 50%PEG400로 조제한다.

[0558]

시험전 12h 동안 금식시키고, 자유로 식수할 수 있다. 투여후 2h 동안 통일적으로 먹이를 먹인다. 채혈시간과 샘플처리는 다음과 같다.

[0559]

위내 직접투여: 투여후 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0과 24h.

[0560]

정맥투여: 투여후 5min, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0과 24h.

[0561]

상기 설정된 간히 지난후 래트의 안구 후 정맥총에서0.3ml의 정맥혈을 취하고, 헤파린처리 시험관에 넣으며, 11000rpm으로 5min 원심분리하여, 혈장을 분리시키며, -20의 냉장고에 냉동시킨다

표 4

랫 약물동태학 데이터

	화합물1		화합물2		리바록사반	
	경구 (10mg/Kg)	정맥주사 (3mg/Kg)	경구 (9mg/Kg)	정맥주사 (4.5mg/Kg)	경구 (10mg/Kg)	정맥주사 (3mg/Kg)
T _{max} (h)	0.75		0.67		0.56	
C _{max} (ng/mL)	11901		6927		440	
AUC _{0-∞} (ngh/mL)	32529	15324	26119	31057	1608	10548
AUC _{0-∞} (ngh/mL)	33044	15339	28527	33562	2242	10575
MRT(h)	2.23	1.03	3.40	3.04	7.01	0.88
T _{1/2} (h)	1.33	1.00	2.10	1.95	4.64	0.98
CL _z (L/h/Kg)		0.201		0.137		0.285
V _{ss} (L/Kg)		0.201		0.406		0.250
F(%)	63.7		42.0		4.6	

[0562]

[0563]

우수한 대사 성질은 화합물 약효성의 핵심지표이다. 약물동태학 실험을 거쳐 본 발명의 화합물은 이상적인 대사적 특징을 구비하고, 경구 생물학적 가용능(bioavailability)은 양성 대조약물인 리바록사반보다 훨씬 높은 것을 증명하였다.

[0564]

3. 본 발명의 화합물의 체외 항응고 활성 실험

[0565]

실험원리와 방법:

[0566]

실험은 PRECIL사 C2000-1마그네틱 비드법 단일채널 반자동 코어큘로미터(coagulometer)를 사용하여 응혈시간을 검출한다.

[0567]

1) 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT) 측정

[0568]

원리: 측정할 혈장에 과량의 조직트롬보플라스틴(tissue thromboplastin)(사람의 뇌, 토끼의 뇌, 태반 및 폐조직 등 제품의 침출액)과 칼슘이온을 첨가하여, 프로트롬빈을 트롬빈으로 개변시키고, 후자는 피브리노겐을 피브린으로 개변시킨다. 혈장 응고에 소요되는 시간, 즉 프로트롬빈 시간을 관찰한다. 상기 시험은 외원적 혈액응고 시스템을 반영하는 가장 흔히 사용하는 선별 시험이다.

[0569]

측정방법: 토끼용 시트르산나트륨(sodium citrate) 항응고 혈장(3.8%의 시트르산나트륨, 1:9 혼합)을 취하고, 상이한 농도의 측정할 화합물을 첨가하며, PT측정 시약(PRECIL사, 배경)으로 프로트롬빈의 활성화 시간을 측정하고, 공백대조군과 비교해 보면, PT 시간을 1배 연장한 화합물의 농도는 PT2로 기록되며, 화합물의 항응고 활성을 평가한다.

[0570]

2) 활성 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, APTT) 측정

[0571]

원리: 37인 조건하에서, 고령도 활성화 인자?와 고령도 활성화 인자?, 세팔린(cephalin)(부분 트롬보플라스틴)으로 혈소판 제3인자를 대체하고, Ca²⁺의 참여하에서, 혈소판이 부족한 혈장이 응고에 필요한 시간, 즉 활성 부분 트롬보플라스틴 시간을 관찰하며, 이는 내원적 혈액응고 시스템에 비교적 민감하고 흔히 사용하는 선별 시험이다.

[0572]

측정방법: 토끼용 시트르산나트륨 항응고 혈장(3.8%의 시트르산나트륨, 1: 9 혼합)을 취하고, 상이한 농도의 측정할 화합물을 첨가하며, APTT측정 시약(PRECIL사, 배경)으로 프로트롬빈 활성화 시간을 측정하고, 공백대조군과 비교해 보면, APTT 시간을 1배 연장한 화합물의 농도는 APTT2로 기록되며, 화합물의 항응고 활성을 평가한다.

[0573]

3) 트롬보플라스틴 시간(thromboplastin time, TT) 측정

[0574]

원리: 37인 조건하에서, 혈장에 "표준화"인 트롬빈 용액을 첨가한 후, 혈장이 응고에 필요한 시간을 관찰한다. 상기 지표는 트롬빈 활성을 반영한다.

- [0575] 측정방법: 토끼용 시트르산나트륨 항응고 혈장(3.8%의 시트르산나트륨, 1: 9 혼합)을 취하고, 상이한 농도의 측정할 화합물을 첨가하며, TT측정 시약(PRECIL사, 북경)으로 측정하고, 공백대조군과 비교해 화합물의 항응고 활성을 평가한다.
- [0576] 실험내용:
- [0577] 토끼용 시트르산나트륨 항응고 혈장(3.8%의 시트르산나트륨: 혈장=1: 9으로 혼합)은 광주 피터우 생물(ruite.biomart)사에서 구매한 것이고, PRECIL C2000-1 마그네틱 비드법 단일채널 반자동 코어골로미터 및 PRECIL 응혈3가지 시약은 북경 PRECIL 측정기사에서 구매한다. 실험은 공백 대조군(동일한 농도의 DMSO로 화합물을 대체, 혈장 DMSO 농도<0.1%, 반응시간은 정상적인 응혈시간으로 기록), 약물군으로 나눈다. 매 하나의 샘플의 농도마다에 3-6개 웰을 설치하고, 독립적으로 2-3번의 실험을 진행한다.
- [0578] 우수한 대사 성질은 화합물 약효성의 핵심지표이다. 약물동태학 실험을 거쳐 본 발명의 화합물은 이상적인 대사적 특징을 구비하고, 경구 생물학적 가용능(bioavailability)은 양성 대조약물인 리마록사반보다 훨씬 높은 것을 증명하였다.
- [0579] 3. 본 발명의 화합물의 체외 항응고 활성 실험
- [0580] 실험원리와 방법:
- [0581] 실험은 PRECIL사 C2000-1마그네틱 비드법 단일채널 반자동 코어골로미터(coagulometer)를 사용하여 응혈시간을 검출한다.
- [0582] 1) 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT) 측정
- [0583] 원리: 측정할 혈장에 과량의 조직트롬보플라스틴(tissue thromboplastin)(사람의 뇌, 토끼의 뇌, 태반 및 폐조직 등 제품의 침출액)과 칼슘이온을 첨가하여, 프로트롬빈을 트롬빈으로 개변시키고, 후자는 피브리노겐을 피브린으로 개변시킨다. 혈장 응고에 소요되는 시간, 즉 프로트롬빈 시간을 관찰한다. 상기 시험은 외원적 혈액응고 시스템을 반영하는 가장 흔히 사용하는 선별 시험이다.
- [0584] 측정방법: 토끼용 시트르산나트륨(sodium citrate) 항응고 혈장(3.8%의 시트르산나트륨, 1:9 혼합)을 취하고, 상이한 농도의 측정할 화합물을 첨가하며, PT측정 시약(PRECIL사, 북경)으로 프로트롬빈의 활성화 시간을 측정하고, 공백대조군과 비교해 보면, PT 시간을 1배 연장한 화합물의 농도는 PT2로 기록되며, 화합물의 항응고 활성을 평가한다.
- [0585] 2) 활성 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, APTT) 측정
- [0586] 원리: 37인 조건하에서, 고령도 활성화 인자?와 고령도 활성화 인자?, 세팔린(cephalin)(부분 트롬보플라스틴)으로 혈소판 제3인자를 대체하고, Ca²⁺의 참여하에서, 혈소판이 부족한 혈장이 응고에 수요한 시간, 즉 활성 부분 트롬보플라스틴 시간을 관찰하며, 이는 내원적 혈액응고 시스템에 비교적 민감하고 흔히 사용하는 선별 시험이다.
- [0587] 측정방법: 토끼용 시트르산나트륨 항응고 혈장(3.8%의 시트르산나트륨, 1: 9 혼합)을 취하고, 상이한 농도의 측정할 화합물을 첨가하며, APTT측정 시약(PRECIL사, 북경)으로 프로트롬빈 활성화 시간을 측정하고, 공백대조군과 비교해 보면, APTT 시간을 1배 연장한 화합물의 농도는 APTT2로 기록되며, 화합물의 항응고 활성을 평가한다.
- [0588] 3) 트롬보플라스틴 시간(thromboplastin time, TT) 측정
- [0589] 원리: 37인 조건하에서, 혈장에 "표준화"인 트롬빈 용액을 첨가한 후, 혈장이 응고에 수요하는 시간을 관찰한다. 상기 지표는 트롬빈 활성을 반영한다.
- [0590] 측정방법: 토끼용 시트르산나트륨 항응고 혈장(3.8%의 시트르산나트륨, 1: 9 혼합)을 취하고, 상이한 농도의 측정할 화합물을 첨가하며, TT측정 시약(PRECIL사, 북경)으로 측정하고, 공백대조군과 비교해 화합물의 항응고 활성을 평가한다.
- [0591] 실험내용:
- [0592] 토끼용 시트르산나트륨 항응고 혈장(3.8%의 시트르산나트륨: 혈장=1: 9으로 혼합)은 광주 피터우 생물(ruite.biomart)사에서 구매한 것이고, PRECIL C2000-1 마그네틱 비드법 단일채널 반자동 코어골로미터 및

PRECIL 응혈3가지 시약은 북경 PRECIL 측정기사에서 구매한다. 실험은 공백 대조군(동일한 농도의 DMSO로 화합물을 대체, 혈장 DMSO 농도<0.1%, 반응시간은 정상적인 응혈시간으로 기록), 약물군으로 나눈다. 매 하나의 샘플의 농도마다에 3-6개 웰을 설치하고, 독립적으로 2-3번의 실험을 진행한다.

표 5

체외 항응고 활성 데이터

화합물	PT ₂ (μM)	APTT ₂ (μM)	TT
1	0.184	0.141	각 화합물은 10μM 에서 TT 에 영향이 없다
2	1.06	0.932	
리바록사반	0.399	0.315	

[0593]

[0594]

표5의 데이터는 본 발명의 화합물은 강한 항응고 활성을 구비하고, 모두 토끼용 시트르산나트륨 항응고 혈장의 PT 및 APTT 시간 동안을 현저히 연장하며, 화합물1의 항응고 활성은 리바록사반보다 우수한 것을 설명한다. 이 밖에 본 발명의 화합물은 트롬빈의 활성에 영향이 없고, 출혈의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0595]

3. 본 발명의 화합물의 체외 항응고 활성 실험

[0596]

실험방법:

[0597]

응성 SD 래트를 하가와 같은 9군으로 임의로 나눈다. 각각 용매PEG400/무수에탄올/물 [40%/10%/50%] (5ml/kg), 2mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg의 리바록사반, 및 2mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg의 화합물1. 12 h 동안 금식시킨 후 무게를 달고, 위내 직접투여 45min 후, 포수클로랄(chloral hydrate)(350mg/kg)로 미취시키며, 동물을 고정하고, 수술을 통해 좌측 목 경동맥을 드러내며, 랩으로 동맥과 주변조직을 이격시키고, 위내 직접투여 1h 후 전기자극을 시작한다. BT87-4형 실험성 체내 혈전형성 측정기의 자극전극을 혈관의 근심단에 설치하고, 3mA의 전류로, 2분간 자극시키며, 자극이 시작되면 측정기가 자동으로 시간을 기록한다. 자극이 종료되면 자극 스위치를 차단하고, 자극전극을 떼내며, 온도 프로브를 자극 부위의 동맥혈관의 근심단에 설치한다. 600초를 표시할 경우, 온도제어 계측기기의 지침을 읽기가 0인 위치로 천천히이동시키고, 자극의 시작으로 부터 계측기의 알람까지 필요한 시간을 혈관폐쇄 시간(또는 혈전형성 시간)으로 기록하고, 만약 약물이 항혈전 작용을 구비하면, 혈전형성 시간(혈관폐쇄 시간)이 연장된다. 실험 데이터는 IBM SPSS Statistics 20 소프트웨어로 t검사를 진행한 것이다. 검사결과는 도1에 도시된 바와 같다.

[0598]

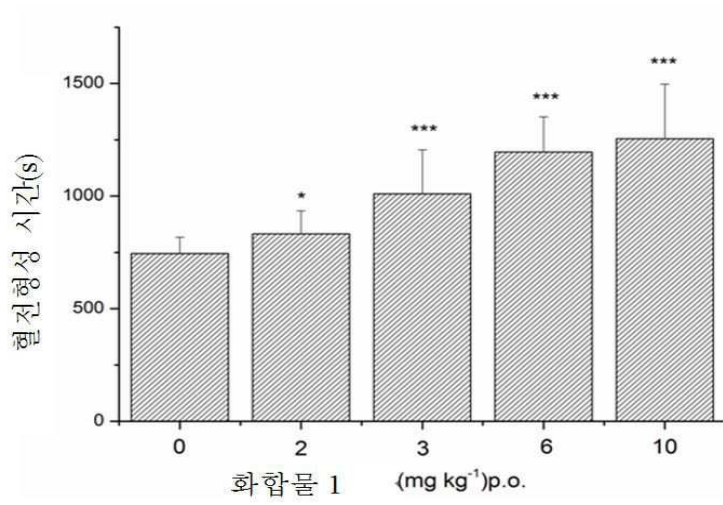
도1과 도2로부터 알 수 있는 바, 2가지 화합물은 모두 현저하고 조제량에 의존하는 혈전형성 시간을 연장하는 작용을 구비하며, 화합물1의 작용은 동일한 사용량의 양성 대조약물인 리바록사반보다 강하다.

[0599]

본 발명의 화합물1과 리바록사반의 혈전형성을 연장하는 ED50은 각각 2.97 mg/kg과 4.53 mg/kg이다. 본 실험은 본 발명의 화합물의 항혈전 활성은 양성 대조약물인 리바록사반보다 현저히 우수한 것을 설명하고, 이의 활성은 후자의 1.53배이며, 본 발명의 화합물은 우수한 항응고 약물로 될 수 있고, 혈전에 관련된 질환을 치료하는 것을 표명한다.

도면

도면1



도면2

