



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0016124
(43) 공개일자 2022년02월08일

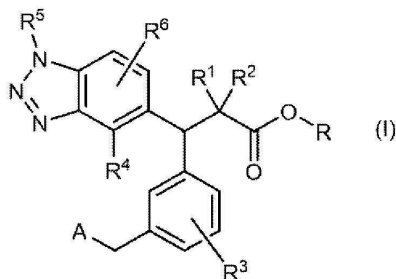
- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 498/04 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7042003</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년05월29일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년12월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/021426</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/241853
국제공개일자 2020년12월03일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2019-102529 2019년05월31일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
우베 고산 가부시킴가이샤
일본 야마구치켄 우베시 오아자 고구시 1978 반지
노 96</p> <p>(72) 발명자
고모리, 겐이치
일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시킴가이샤 내
니시아마, 하야토
일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시킴가이샤 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
장수길, 오현식, 이석재</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 벤조트리아졸 유도체

(57) 요약

본 발명은 Keap1 저해 작용을 갖는 화합물 및 그것을 함유하는 의약 조성물을 제공한다. 구체적으로는, 본 발명은 하기 일반식 (I)



[식 중, 기호는 명세서에 기재된 의미를 갖는다.]로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염 및 그것을 함유하는 의약 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61P 13/12 (2018.01)

C07D 413/10 (2013.01)

(72) 발명자

기노시타, 나오야

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

와다, 유키노리

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

모리시타, 고우스케

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

니노미야, 아키시

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

시라이시, 유우스케

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

오누마, 가즈히로

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

오기, 사야카

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

가와다, 히로요시

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

기무라, 도미오

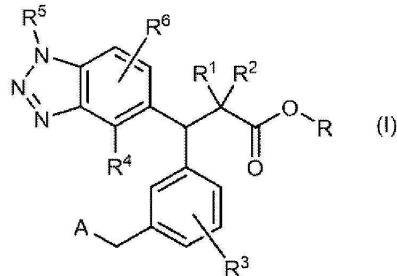
일본 1080075 도쿄도 미나토쿠 고난 3쵸메
5-10-3209

명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (I):



[식 중,

R은, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

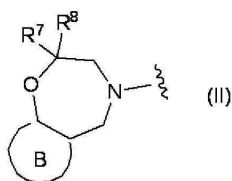
R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐기이고;

또는, R¹ 및 R²는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

R³, R⁴, 및 R⁶은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 비방향족 헤테로시클릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 또는 시아노기이고;

R⁵는, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로젠 원자, 히드록시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐기, 및 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

A는 하기 식 (II)



로 표시되는 구조를 갖고;

R⁷ 및 R⁸은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 또

는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐기이고;

또는, R^7 및 R^8 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

환 B는, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 비방향족 헤테로시클릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2환식 환이고;

기호

~~~~~

는 분자의 잔부와의 결합점을 나타내고;

군 E는, 할로젠 원자, 히드록시기, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로 이루어지는 군이다]

로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

## 청구항 2

제1항에 있어서, R이, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

$R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

$R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^6$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기이고;

$R^5$ 가, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로젠 원자, 히드록시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐기, 및 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

$R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

또는,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

환 B가, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2환식 환인,

화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

### 청구항 3

제1항에 있어서, R이, 수소 원자 또는 알킬기이고;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

또는, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>6</sup>이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

R<sup>5</sup>가, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로젠 원자, 히드록시기, 페닐기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

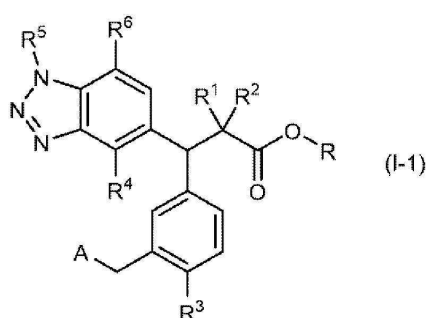
또는, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

환 B가, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2환식 환인,

화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 일반식 (I-1):



로 표시되는 구조를 갖고,

R이, 수소 원자 또는 알킬기이고;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

또는, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

R<sup>3</sup>이, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

R<sup>5</sup>가, 수소 원자 또는 알킬기인,

화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R이 수소 원자이고;

$R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

$R^3$ 이 알킬기이고;

$R^4$ 가 알킬기이고;

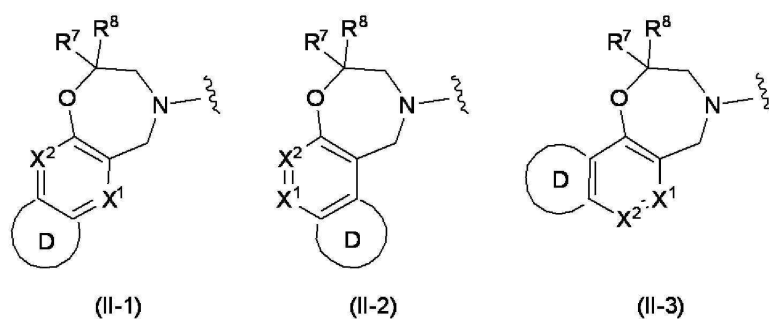
$R^5$ 가 알킬기이고;

$R^6$ 이 수소 원자인,

화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

## 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A가 하기 식 (II-1) 내지 (II-3):



[식 중,

$R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

$X^1$  및  $X^2$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^9$  또는 질소 원자이고;

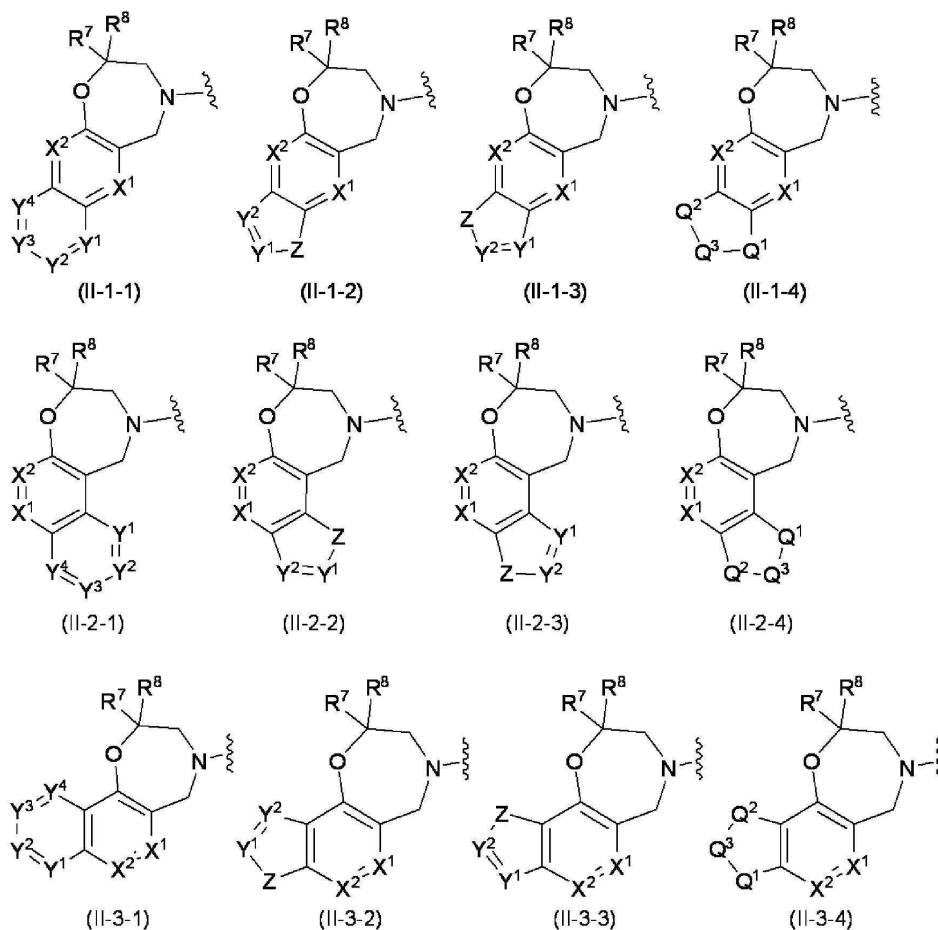
$R^9$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기이고;

환 D는, 5 내지 6원 탄소환 또는 5 내지 6원 헤테로환이며, 그의 각각은 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 된다]

중 어느 것으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

# 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A가 하기 식 (II-1-1) 내지 (II-3-4):



[식 중,

$R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

$X^1$  및  $X^2$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^9$  또는 질소 원자이고;

$Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^{10}$  또는 질소 원자이고;

$R^9$  및  $R^{10}$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기이고;

$Q^1$  및  $Q^2$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , 산소 원자, 황 원자, SO, 또는  $SO_2$ 이고;

$R^{11}$  및  $R^{12}$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 또는 알킬기이고;

$R^{13}$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

Z는,  $NR^{14}$ , 산소 원자, 또는 황 원자이고;

$R^{14}$ 는, 수소 원자 또는 알킬기이고;

$Q^3$ 은  $(CU^1U^2)_n$ 이고;

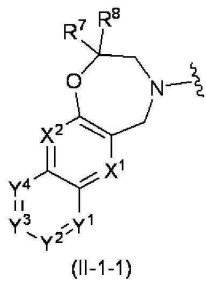
$U^1$  및  $U^2$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기이고;

$n$ 은, 1, 2, 또는 3이다]

중 어느 것으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A가 하기 식 (II-1-1):



[식 중,

$R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

$X^1$  및  $X^2$ 는, 각각 독립적으로  $CR^9$ 이고;

$Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$  중 어느 하나는 질소 원자이며, 기타의 3개는 각각 독립적으로  $CR^{10}$ 이고;

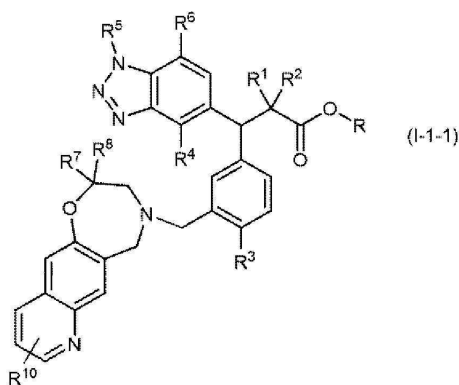
$R^9$ 는 각각 수소 원자이고;

$R^{10}$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이다]

로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 하기 일반식 (I-1-1):



[식 중,

R은, 수소 원자 또는 알킬기이고;

$R^1$  및  $R^2$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

또는,  $R^1$  및  $R^2$ 는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

$R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^6$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

$R^5$ 는, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로젠 원자, 히드록시기, 페닐기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

$R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

$R^{10}$ 은, 수소 원자, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기이고;

군 E는, 할로젠 원자, 히드록시기, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로 이루어지는 군이다]

로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, R이, 수소 원자 또는 알킬기이고;

$R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

$R^3$ 이, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

$R^4$ 가, 수소 원자 또는 알킬기이고;

$R^5$ 가 알킬기이고;

$R^6$ 이 수소 원자이고;

$R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

또는,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

$R^{10}$ 이, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기인,

화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-

[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인덴노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인덴노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴

놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-8-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-8-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노노[6,7-f]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노노[6,7-f]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-1,3,4,9,10,11-헥사히드로-2H-피리미도

[1', 2':1,6]피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-2-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,3-

f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산 2트리플루오로아세트산염;

에틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(3-((2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(3-((2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-1-메틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-1-메틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2-메틸-2,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2-메틸-2,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥

사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

3-(3-((R)-10-클로로-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-9,9-디옥시드-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-9,9-디옥시드-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((R)-2-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((R)-2-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산;

메틸3-(3-((3'H-스피로[시클로프로판-1,2']-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린)-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트;

3-(3-((3'H-스피로[시클로프로판-1,2']-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린)-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사

제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(4-클로로-3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(4-클로로-3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로판산;

메틸3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로파노에이트;

3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로판산;

메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트;

1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실산;

메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트;

1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실산;

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트; 및

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산

으로 이루어지는 군에서 선택되는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

## 청구항 12

제1항에 있어서, 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-8-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-f]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-1,3,4,9,10,11-헥사히드로-2H-피리미도[1',2':1,6]피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-2-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산 2트리플루오로아세트산염;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(3-((2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-1-메틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2-메틸-2,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;
- 3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

3-(3-(((R)-10-클로로-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-9,9-디옥시드-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-(((R)-2-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산;

3-(3-(((3'H-스피로[시클로프로판-1,2']-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린)-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(4-클로로-3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산;

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로판산;

3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로판산;

1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실산;

1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실산; 및

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산으로 이루어지는 군에서 선택되는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 포함하는 의약 조성물.

### 청구항 14

제13항에 있어서, Keap1을 저해함으로써 개선되는 질환을 예방, 완화, 및/또는 치료하기 위한, 의약 조성물.

### 청구항 15

제14항에 있어서, Keap1을 저해함으로써 개선되는 질환이 신장 질환인, 의약 조성물.

## 발명의 설명

## 기술분야

[0001] 본 발명은 벤조트리아졸 유도체 및 그것을 함유하는 의약 조성물, 특히 Keap1 저해에 의해 증상이 개선되는 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료를 위한, 벤조트리아졸 유도체 및 그것을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

## 배경기술

[0002] Nrf2(NF-E2 related factor 2)는 염기성 류신 지퍼 구조(bZIP 구조)를 갖는 CNC(cap-n-collar) 전사 인자군에 속하는 전사 인자이다. Keap1(Kelch-like ECH-associated protein 1)은 세포질에서 Cullin3(Cul3)과 회합하여, 프로테아솜 분해계 E3 효소 복합체를 형성하는 어댑터 단백질이며, 염기성 조건 하에서 Nrf2의 유비퀴틴화를 통하여 그의 분해를 촉진하는 억제계 조절 인자로서 기능한다. 친전자성 물질이나 활성 산소종 등에 의한 산화 스트레스 조건 하에서, Keap1-Cul3 복합체는 실효되고, Nrf2가 활성화된다. 활성화된 Nrf2는 핵 이행하여, 소Maf 전사 인자와 헤테로 2량체를 형성하여 항산화제 응답 배열 ARE(Antioxidant Response Element)에 결합하고, NAD(P)H 퀴논 디하이드로게나아제(NAD(P)H Quinone Dehydrogenase1; NQO1)을 비롯한 생체 방어 효소군의 유전자 발현을 활성화한다(비특허문헌 1). 따라서 Keap1과 Nrf2의 결합 저해 작용을 갖는 Keap1 저해 약은, 산화 스트레스에서 기인하는 질환에 있어서 특히 유효성이 기대된다.

[0003] Keap1과 Nrf2의 결합 저해를 통한 항산화 기능 유도 작용에 의한 치료는 폭넓은 질환에 있어서 유효할 것이 기대되고 있다. 특히 만성 신장 질환에 있어서는 불가역 Keap1 저해제인 바독솔론메틸(CDDO-Me)이 인간 환자에서 신장 기능을 개선한 것이 보고되어 있어(비특허문헌 2), 현재에도 복수의 임상 시험이 진행 중이다. 또한 재발 관해형 다발성 경화증의 치료약으로서 미국에서는 Nrf2 활성화 작용을 갖는 푸마르산디메틸이 승인되어 있다. 전임상 단계에서의 Keap1 저해제에 관련하는 보고에서는, NASH 모델에 있어서의 간 섬유화 억제 작용(비특허문헌 3), 염증성 장질환 모델 및 만성 폐색성 폐질환 모델에 있어서의 항염증 작용(비특허문헌 4 및 5), 전립선암을 비롯한 고형암에 있어서의 항종양 작용(비특허문헌 6), 다발성 경화증 모델에 있어서의 임상 점수(clinical score) 개선 작용(비특허문헌 7) 등, 여러가지 질환에서 치료약으로서의 가능성이 시사되어 있다.

[0004] Keap1-Nrf2 경로에 관계되는 유전자 개변 동물 또는 산화 스트레스와 병태 모델의 보고로부터는 더욱 많은 질환과의 관련이 시사되어 있다. 구체적으로는, 만성 폐 감염,  $\alpha 1$  안티트립신 질환, 및 낭포성 섬유증(비특허문헌 8), 패혈증 유발성 급성 신장 상해, 기타의 급성 신장 상해(비특허문헌 9), 아테로마성 동맥 경화증, 심부전, 급성 관동맥 증후군, 심근경색, 심근수복, 심장 리모델링, 좌심실 구출물이 보유되어 있는 심부전, 좌심실 구출물이 저하된 심부전 및 당뇨병성 심근증을 포함하는 여러가지 심혈관 질환(비특허문헌 10), 파킨슨 병(Parkinson's disease), 알츠하이머(Alzheimer's disease), 근위축성 측삭 경화증(Amyotrophic lateral sclerosis)(비특허문헌 11), 프리드리히 운동 실조증(비특허문헌 12), 노인성 황반 변성(Age-related macular degeneration), 폭스 각막 내피 변성증, 포도막염을 포함하는 다른 염증성 눈 병태(비특허문헌 13), 방사선 등에 의한 피부염(비특허문헌 14), 면역 억제(비특허문헌 15), 급성 고산병(비특허문헌 16) 등을 들 수 있다.

[0005] 지금까지, Keap1 저해 활성을 갖는 화합물로서는 특허문헌 1 내지 17, 비특허문헌 17, 및 18에 트리아졸 화합물이 개시되어 있지만, 모두 본 발명 화합물과는 구조가 다른 것이다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2015/092713호 공보  
(특허문헌 0002) 국제 공개 제2016/202253호 공보  
(특허문헌 0003) 국제 공개 제2016/203400호 공보  
(특허문헌 0004) 국제 공개 제2016/203401호 공보  
(특허문헌 0005) 국제 공개 제2017/060854호 공보  
(특허문헌 0006) 국제 공개 제2017/060855호 공보  
(특허문헌 0007) 국제 공개 제2018/104766호 공보  
(특허문헌 0008) 국제 공개 제2018/109641호 공보

(특허문헌 0009) 국제 공개 제2018/109642호 공보  
 (특허문헌 0010) 국제 공개 제2018/109643호 공보  
 (특허문헌 0011) 국제 공개 제2018/109646호 공보  
 (특허문헌 0012) 국제 공개 제2018/109647호 공보  
 (특허문헌 0013) 국제 공개 제2018/109648호 공보  
 (특허문헌 0014) 국제 공개 제2018/109649호 공보  
 (특허문헌 0015) 국제 공개 제2018/181345호 공보  
 (특허문헌 0016) 국제 공개 제2019/224667호 공보  
 (특허문헌 0017) 국제 공개 제2020/041169호 공보

### 비특허문헌

[0007]

(비특허문헌 0001) BBA Molecular Cell Research, 2018, 1865, 721-733.  
 (비특허문헌 0002) American Journal of Nephrology, 2018, 47, 40-47.  
 (비특허문헌 0003) Molecular Pharmacology, 2013, 84, 62-70.  
 (비특허문헌 0004) Scientific Reports, 2016, 6, 26585.  
 (비특허문헌 0005) The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2017, 363, 114-125.  
 (비특허문헌 0006) Molecular Cancer Therapeutics, 2014, 13, 12, 2968-2977.  
 (비특허문헌 0007) Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113, 17, 4777-4782.  
 (비특허문헌 0008) Plos One, 2008, 3, 10, e3367.  
 (비특허문헌 0009) Kidney International, 2013, 84, 1090-1095.  
 (비특허문헌 0010) Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013, 2013, 104308.  
 (비특허문헌 0011) Brain Research, 2012, 1446, 109-118.  
 (비특허문헌 0012) Plos One, 4, 1, e4253.  
 (비특허문헌 0013) Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012, 53, 9, 5806-5813.  
 (비특허문헌 0014) Genes and Development, 2010, 24, 1045-1058.  
 (비특허문헌 0015) Journal of Clinical Investigation, 2014, 124, 2, 730-741.  
 (비특허문헌 0016) Free Radical Biology and Medicine, 2013, 63, 264-273.  
 (비특허문헌 0017) Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59, 3991-4006.  
 (비특허문헌 0018) Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 62, 4683-4702.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0008]

본 발명은 Keap1 저해에 의해 증상이 개선되는 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료에 유용한 신규 화합물 및 그것을 함유하는 의약 조성물을 제공한다.

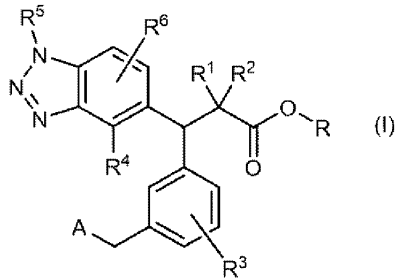
# 과제의 해결 수단

[0009] 본 발명자들은 Keap1 저해 활성을 갖는 화합물에 대하여 예의 연구를 거듭한 결과, 분자 내에 3환식 구조를 갖는 일련의 벤조트리아졸 유도체 또는 그의 약학상 허용되는 염이 우수한 Keap1 저해 활성을 갖고, Keap1 저해에 의해 증상이 개선되는 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료, 특히 신장 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료에 유용함을 알아내고, 본 발명을 완성시켰다.

[0010] 본 발명은 이하의 [1] 내지 [4]를 제공한다.

[0011] [1]

[0012] 하기 일반식 (I):



[0013]

[0014] [식 중,

[0015] R은, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

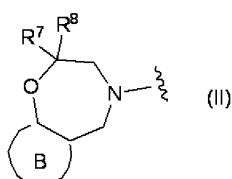
[0016] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알키닐기이고;

[0017] 또는, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

[0018] R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>6</sup>은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 비방향족 헤테로시클릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 또는 시아노기이고;

[0019] R<sup>5</sup>는, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로겐 원자, 히드록시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐기, 및 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

[0020] A는 하기 식 (II)



[0021]

- [0022] 로 표시되는 구조를 갖고;
- [0023]  $R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알키닐기이고;
- [0024] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;
- [0025] 환 B는, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 비방향족 헤테로시클릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2환식 환이고;
- [0026] 기호
- [0027] 
- [0028] 는 분자의 잔부와의 결합점을 나타내고;
- [0029] 군 E는, 할로겐 원자, 히드록시기, 및 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로 이루어지는 군이다]
- [0030] 로 표시되는 화합물(이하, 화합물 (I)이라고도 칭한다) 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0031] [2]
- [0032] [1]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 포함하는 의약 조성물.
- [0033] [3]
- [0034] Keap1을 저해함으로써 개선되는 질환을 예방, 완화, 및/또는 치료하기 위한, [2]에 기재된 의약 조성물.
- [0035] [4]
- [0036] Keap1을 저해함으로써 개선되는 질환이 신장 질환인, [3]에 기재된 의약 조성물.
- [0037] 본 발명은 이하의 [5] 내지 [20]도 제공한다.
- [0038] [5]
- [0039] R<sup>i</sup>, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;
- [0040]  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;
- [0041] 또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;
- [0042]  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^6$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기이고;
- [0043]  $R^5$ 가, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로겐 원자, 히드록시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐기, 및 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어

도 되는 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

[0044]  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

[0045] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

[0046] 환 B가, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2환식 환인,

[0047] [1]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0048] [6]

[0049] R이, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0050]  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0051] 또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

[0052]  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^6$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

[0053]  $R^5$ 가, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로젠 원자, 히드록시기, 페닐기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

[0054]  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

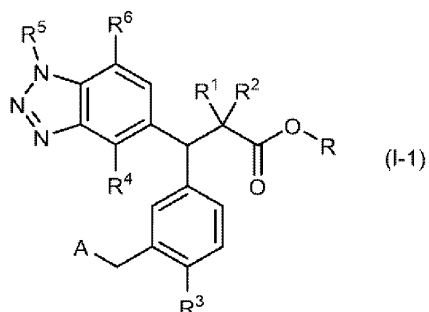
[0055] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

[0056] 환 B가, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2환식 환인,

[0057] [1]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0058] [7]

[0059] 하기 일반식 (I-1):



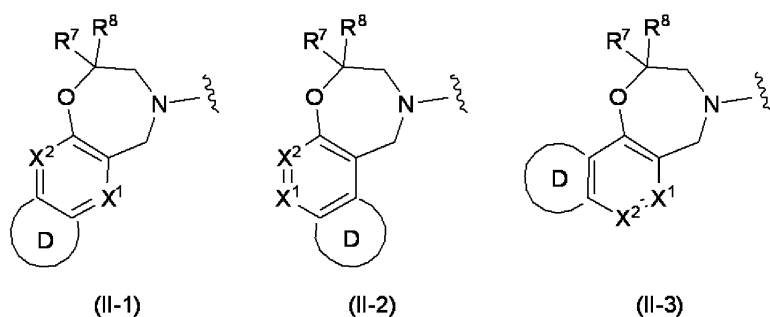
[0060]

[0061] 로 표시되는 구조를 갖고,

[0062] R이, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0063]  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

- [0064] 또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;
- [0065]  $R^3$ 이, 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;
- [0066]  $R^4$  및  $R^6$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;
- [0067]  $R^5$ 가, 수소 원자 또는 알킬기인,
- [0068] [1] 또는 [5] 내지 [6]의 어느 하나에 기재된 화합물(이하, 화합물 (I-1)이라고도 칭한다) 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0069] [8]
- [0070] R이 수소 원자이고;
- [0071]  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0072] 또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;
- [0073]  $R^3$ 이 알킬기이고;
- [0074]  $R^4$ 가 알킬기이고;
- [0075]  $R^5$ 가 알킬기이고;
- [0076]  $R^6$ 이 수소 원자인,
- [0077] [1] 또는 [5] 내지 [7]의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0078] [8-1]
- [0079]  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기인,
- [0080] [8]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0081] [9]
- [0082] A가 하기 식 (II-1) 내지 (II-3):



- [0083]
- [0084] [식 중,
- [0085]  $R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0086] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;
- [0087]  $X^1$  및  $X^2$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^9$  또는 질소 원자이고;

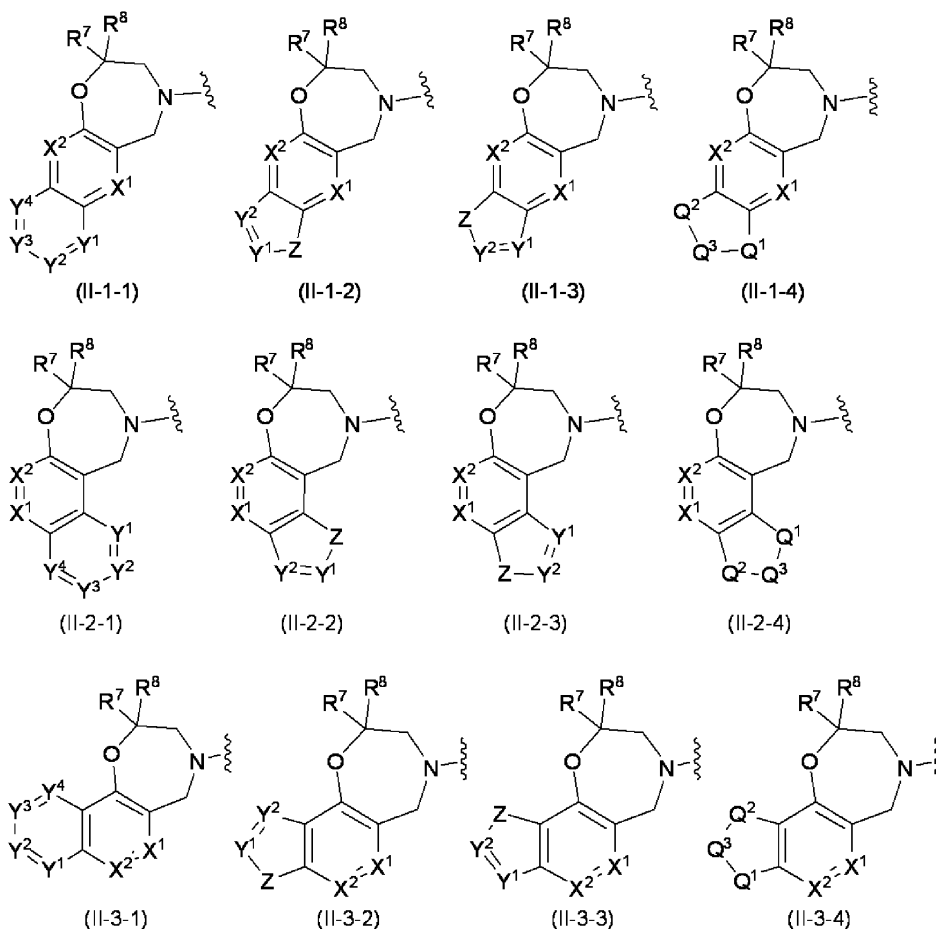
[0088]  $R^9$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기이고;

[0089] 환 D는, 5 내지 6원 탄소환 또는 5 내지 6원 헤테로환이며, 그의 각각은 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 된다]

[0090] 중 어느 것으로 표시되는 구조를 갖는, [1] 또는 [5] 내지 [8-1]의 어느 하나에 기재된 화합물(이하, 화합물 (II-1) 내지 (II-3)이라고도 칭한다) 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0091] [10]

[0092] A가 하기 식 (II-1-1) 내지 (II-3-4):



[0093]

[0094] [식 중,

[0095]  $R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0096] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

[0097]  $X^1$  및  $X^2$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^9$  또는 질소 원자이고;

[0098]  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^{10}$  또는 질소 원자이고;

[0099]  $R^9$  및  $R^{10}$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기

로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기이고;

[0100]  $Q^1$  및  $Q^2$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , 산소 원자, 황 원자, SO, 또는  $SO_2$ 이고;

[0101]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기이고;

[0102]  $R^{13}$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0103] Z는,  $NR^{14}$ , 산소 원자, 또는 황 원자이고;

[0104]  $R^{14}$ 는, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0105]  $Q^3$ 은  $(CU^1U^2)_n$ 이고;

[0106]  $U^1$  및  $U^2$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기이고;

[0107] n은, 1, 2, 또는 3이다]

[0108] 중 어느 것으로 표시되는 구조를 갖는, [1] 또는 [5] 내지 [8]의 어느 하나에 기재된 화합물(이하, 화합물 (II-1-1) 내지 (II-3-4)라고도 칭한다) 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0109] [10-1]

[0110]  $Q^1$  및  $Q^2$ 가, 각각 독립적으로,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , 또는 산소 원자인,

[0111] [10]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

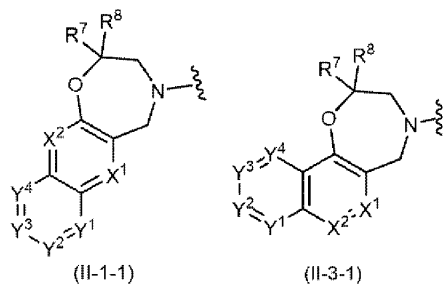
[0112] [10-2]

[0113] n이, 1 또는 2인,

[0114] [10] 또는 [10-1]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0115] [11]

[0116] A가 하기 식 (II-1-1) 또는 (II-3-1):

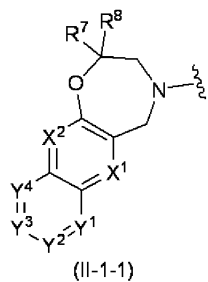


[0117]

[0118] 중 어느 것으로 표시되는 구조를 갖는, [10] 내지 [10-2]의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0119] [12]

[0120] A가 하기 식 (II-1-1):



[0121]

[0122] [식 중,

[0123]  $R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0124] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

[0125]  $X^1$  및  $X^2$ 는, 각각 독립적으로  $CR^9$ 이고;

[0126]  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$  중 어느 하나는 질소 원자이며, 기타의 3개는 각각 독립적으로  $CR^{10}$ 이고;

[0127]  $R^9$ 는 각각 수소 원자이고;

[0128]  $R^{10}$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이다]

[0129] 로 표시되는 구조를 갖는, [1] 또는 [5] 내지 [11]의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0130] [12-1]

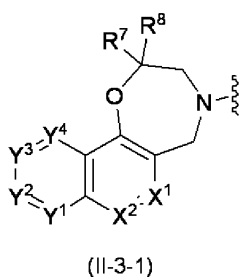
[0131]  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0132]  $R^{10}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기인,

[0133] [12]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0134] [13]

[0135] A가 하기 식 (II-3-1):



[0136]

[0137] [식 중,

[0138]  $R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0139]  $X^1$  및  $X^2$  중 어느 하나는 질소 원자이며, 또 하나는  $CR^9$ 이고;

[0140]  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 는, 각각 독립적으로  $CR^{10}$ 이고;

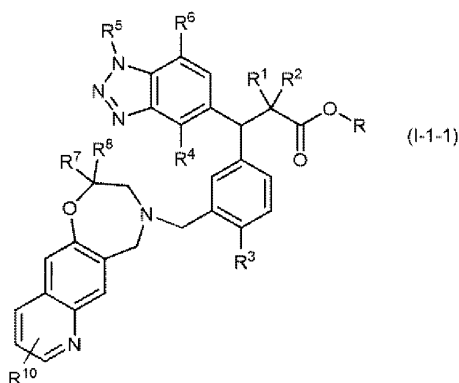
[0141]  $R^9$ 는 각각 수소 원자이고;

[0142]  $R^{10}$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기이다]

[0143] 로 표시되는 구조를 갖는, [1] 또는 [5] 내지 [11]의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0144] [14]

[0145] 하기 일반식 (I-1-1):



[0146]

[0147] [식 중,

[0148]  $R$ 은, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0149]  $R^1$  및  $R^2$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0150] 또는,  $R^1$  및  $R^2$ 는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

[0151]  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^6$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

[0152]  $R^5$ 는, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로겐 원자, 히드록시기, 페닐기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

[0153]  $R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0154] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

[0155]  $R^{10}$ 은, 수소 원자, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기이고;

[0156] 군 E는, 할로겐 원자, 히드록시기, 및 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로 이루어지는 군이다]

[0157] 로 표시되는, [1]에 기재된 화합물(이하, 화합물 (I-1-1)이라고도 칭한다) 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0158] [15]

[0159]  $R$ 이, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0160]  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0161] 또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

- [0162]  $R^3$ 이, 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;
- [0163]  $R^4$ 가, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0164]  $R^5$ 가 알킬기이고;
- [0165]  $R^6$ 이 수소 원자이고;
- [0166]  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0167] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;
- [0168]  $R^{10}$ 이, 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 또는 알콕시기인,
- [0169] [14]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0170] [16]
- [0171] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (실시예 1-(a));
- [0172] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산 (실시예 1-(b), 실시예 29(디아스테레오머 1), 및 실시예 30(디아스테레오머 2));
- [0173] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (실시예 2-(a));
- [0174] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조 (실시예 2-(b));
- [0175] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인데노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (실시예 3-(a));
- [0176] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인데노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산 (실시예 3-(b), 실시예 31(디아스테레오머 1), 및 실시예 32(디아스테레오머 2));
- [0177] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (실시예 4-(a));
- [0178] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산 (실시예 4-(b), 실시예 33(디아스테레오머 1), 및 실시예 34(디아스테레오머 2));
- [0179] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (실시예 5-(a));
- [0180] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산 (실시예 5-(b));
- [0181] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (실시예 6-(a));
- [0182] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산 (실시예 6-(b), 실시예 35(디아스테레오머 1), 및

실시예 36(디아스테레오머 2));

- [0183] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 7-(a));
- [0184] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 7-(b));
- [0185] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 8-(a));
- [0186] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 8-(b));
- [0187] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 9-(a));
- [0188] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 9-(b));
- [0189] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 10-(a));
- [0190] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 10-(b), 실시예 37(디아스테레오머 1), 및 실시예 38(디아스테레오머 2));
- [0191] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 11-(a));
- [0192] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 11-(b), 실시예 39(디아스테레오머 1), 및 실시예 40(디아스테레오머 2));
- [0193] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 12-(a));
- [0194] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 12-(b), 실시예 41(디아스테레오머 1), 및 실시예 42(디아스테레오머 2));
- [0195] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 13-(a));
- [0196] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 13-(b));
- [0197] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-8-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 14-(a));
- [0198] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-8-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 14-(b));
- [0199] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 15-(a));
- [0200] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 15-(b));
- [0201] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 16-(a));

- [0202] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 16-(b));
- [0203] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(실시예 17-(a));
- [0204] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 17-(b));
- [0205] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-f]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(실시예 18-(a));
- [0206] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-f]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 18-(b));
- [0207] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(실시예 19-(a));
- [0208] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 19-(b));
- [0209] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(실시예 20-(a));
- [0210] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 20-(b), 실시예 43(디아스테레오머 1), 및 실시예 44(디아스테레오머 2));
- [0211] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(실시예 21-(a));
- [0212] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 21-(b));
- [0213] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(실시예 22-(a));
- [0214] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 22-(b));
- [0215] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-1,3,4,9,10,11-헥사히드로-2H-피리미도[1',2':1,6]피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-2-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 23);
- [0216] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(실시예 24-(a));
- [0217] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 24-(b));
- [0218] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(실시예 25-(a));
- [0219] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 25-(b), 실시예 45(디아스테레오머 1), 및 실시예 46(디아스테레오머 2));
- [0220] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(실시예 26-(a));
- [0221] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 26-(b), 실시예 47(디아스테레오머 1), 및 실시예

48(디아스테레오머 2));

- [0222] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 27-(a));
- [0223] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 27-(b));
- [0224] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 28-(a));
- [0225] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 28-(b));
- [0226] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 49-(a));
- [0227] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 49-(b));
- [0228] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 50-(a));
- [0229] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 50-(b));
- [0230] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 51-(a));
- [0231] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 51-(b));
- [0232] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 52-(a));
- [0233] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 52-(b));
- [0234] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 53);
- [0235] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 54-(a));
- [0236] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 54-(b));
- [0237] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 55-(a));
- [0238] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산 2트리플루오로아세트산염(실시예 55-(b));
- [0239] 에틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)프로파노에이트(실시예 56-(a));
- [0240] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)프로판산(실시예 56-(b));
- [0241] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(실시예 57-(a));
- [0242] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴

놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 57-(b), 실시예 57-(c)(디아스테레오머 1), 및 실시예 58(디아스테레오머 2));

- [0243] 메틸3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 59-(a));
- [0244] 3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 59-(b));
- [0245] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 60-(a));
- [0246] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 60-(b));
- [0247] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 61-(a));
- [0248] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 61-(b));
- [0249] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 62);
- [0250] 메틸3-(3-((2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 63-(a));
- [0251] 3-(3-((2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 63-(b));
- [0252] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 64-(a));
- [0253] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 64-(b));
- [0254] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-1-메틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 65-(a));
- [0255] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-1-메틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 65-(b));
- [0256] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2-메틸-2,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 66-(a));
- [0257] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2-메틸-2,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 66-(b));
- [0258] 메틸3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 67-(a));
- [0259] 3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 67-(b));
- [0260] 메틸3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 68-(a));
- [0261] 3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 68-(b));
- [0262] 3-(3-((R)-10-클로로-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-

(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 69);

- [0263] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 70-(a));
- [0264] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 70-(b));
- [0265] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 71-(a));
- [0266] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 71-(b));
- [0267] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 72-(a));
- [0268] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 72-(b));
- [0269] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 73-(a));
- [0270] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 73-(b));
- [0271] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-9,9-디옥시드-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 74-(a));
- [0272] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-9,9-디옥시드-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 74-(b));
- [0273] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((R)-2-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산(실시예 75-(a));
- [0274] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((R)-2-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산(실시예 75-(b));
- [0275] 메틸3-(3-((3'H-스피로[시클로프로판-1,2']-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린)-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 76-(a));
- [0276] 3-(3-((3'H-스피로[시클로프로판-1,2']-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린)-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 76-(b), 실시예 85(디아스테레오머 1), 및 실시예 86(디아스테레오머 2));
- [0277] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산(실시예 77-(a) 및 실시예 78-(a));
- [0278] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산(실시예 77-(b) 및 실시예 78-(b));
- [0279] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 79-(a));
- [0280] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 79-(b));
- [0281] 메틸3-(4-클로로-3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 80-(a));
- [0282] 3-(4-클로로-3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-

1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 80-(b));

- [0283] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 81-(a));
- [0284] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 81-(b));
- [0285] 메틸3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로판산(실시예 82-(a));
- [0286] 3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로판산(실시예 82-(b));
- [0287] 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트(실시예 83-(a));
- [0288] 1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실산(실시예 83-(b));
- [0289] 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트(실시예 84-(a));
- [0290] 1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실산(실시예 84-(b), 실시예 87(디아스테레오머 1), 및 실시예 88(디아스테레오머 2));
- [0291] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 89-(a)); 및
- [0292] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 89-(b)(디아스테레오머 1) 및 실시예 90(디아스테레오머 2))
- [0293] 으로 이루어지는 군에서 선택되는, [1]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0294] [17]
- [0295] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 1-(b), 실시예 29(디아스테레오머 1), 및 실시예 30(디아스테레오머 2));
- [0296] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 2-(b));
- [0297] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 3-(b), 실시예 31(디아스테레오머 1), 및 실시예 32(디아스테레오머 2));
- [0298] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 4-(b), 실시예 33(디아스테레오머 1), 및 실시예 34(디아스테레오머 2));
- [0299] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 5-(b));
- [0300] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인덴노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 6-(b), 실시예 35(디아스테레오머 1), 및 실시예 36(디아스테레오머 2));
- [0301] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 7-(b));

- [0302] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 8-(b));
- [0303] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 9-(b));
- [0304] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 10-(b), 실시예 37(디아스테레오머 1), 및 실시예 38(디아스테레오머 2));
- [0305] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 11-(b), 실시예 39(디아스테레오머 1), 및 실시예 40(디아스테레오머 2));
- [0306] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 12-(b), 실시예 41(디아스테레오머 1), 및 실시예 42(디아스테레오머 2));
- [0307] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 13-(b));
- [0308] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-8-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 14-(b));
- [0309] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 15-(b));
- [0310] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 16-(b));
- [0311] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 17-(b));
- [0312] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-f]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 18-(b));
- [0313] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 19-(b));
- [0314] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 20-(b), 실시예 43(디아스테레오머 1), 및 실시예 44(디아스테레오머 2));
- [0315] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 21-(b));
- [0316] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 22-(b));
- [0317] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-1,3,4,9,10,11-헥사히드로-2H-피리미도[1',2':1,6]피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-2-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 23);
- [0318] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 24-(b));
- [0319] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 25-(b), 실시예 45(디아스테레오머 1), 및 실시예 46(디아스테레오머 2));
- [0320] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 26-(b), 실시예 47(디아스테레오머 1), 및 실시예

48(디아스테레오머 2));

- [0321] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 27-(b));
- [0322] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 28-(b));
- [0323] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 49-(b));
- [0324] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 50-(b));
- [0325] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 51-(b));
- [0326] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 52-(b));
- [0327] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 53);
- [0328] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 54-(b));
- [0329] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산 2트리플루오로아세트산염(실시예 55-(b));
- [0330] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)프로판산(실시예 56-(b));
- [0331] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 57-(b), 실시예 57-(c)(디아스테레오머 1), 및 실시예 58(디아스테레오머 2));
- [0332] 3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 59-(b));
- [0333] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((2,2-디메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 60-(b));
- [0334] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 61-(b));
- [0335] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 62);
- [0336] 3-(3-(((2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 63-(b)); 및
- [0337] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 64-(b));
- [0338] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-1-메틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 65-(b));
- [0339] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2-메틸-2,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 66-(b));
- [0340] 3-(3-(((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 67-(b));

- [0341] 3-(3-(((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 68-(b));
- [0342] 3-(3-(((R)-10-클로로-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 69);
- [0343] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 70-(b));
- [0344] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 71-(b));
- [0345] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 72-(b));
- [0346] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 73-(b));
- [0347] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-9,9-디옥시드-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 74-(b));
- [0348] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-(((R)-2-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산(실시예 75-(b));
- [0349] 3-(3-(((3'H-스피로[시클로프로판-1,2']-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린)-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 76-(b), 실시예 85(디아스테레오머 1), 및 실시예 86(디아스테레오머 2));
- [0350] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산(실시예 77-(b) 및 실시예 78-(b));
- [0351] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 79-(b));
- [0352] 3-(4-클로로-3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(실시예 80-(b));
- [0353] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 81-(b));
- [0354] 3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로판산(실시예 82-(b));
- [0355] 1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실산(실시예 83-(b));
- [0356] 1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실산(실시예 84-(b), 실시예 87(디아스테레오머 1), 및 실시예 88(디아스테레오머 2)); 및
- [0357] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(실시예 89-(b)(디아스테레오머 1) 및 실시예 90(디아스테레오머 2))
- [0358] 으로 이루어지는 군에서 선택되는, [1]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0359] [18]
- [0360] [5] 내지 [17]의 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 포함하는 의약 조성물.
- [0361] [19]
- [0362] Keap1을 저해함으로써 개선되는 질환을 예방, 완화, 및/또는 치료하기 위한, [18]에 기재된 의약 조성물.

[0363] [20]

[0364] Keap1을 저해함으로써 개선되는 질환이 신장 질환인, [19]에 기재된 의약 조성물.

### 발명의 효과

[0365] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염은 Keap1을 저해하는 작용을 갖고 있다. 따라서, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염은 Keap1 저해에 의해 증상이 개선되는 여러가지 질환, 예를 들어 신장 질환의 예방제, 완화제, 및/또는 치료제로서 유용하다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0366] 본 발명의 실시 양태에 대해서 이하에 설명한다. 또한, 본 명세서 중 「일반식 (I)로 표시되는 화합물」 등을 편의상, 각각 「화합물 (I)」 등이라고도 한다. 또한, 화합물 (I)과, 화합물 (I-1), 화합물 (II-1) 내지 (II-3), 화합물 (II-1-1) 내지 (II-3-4), 화합물 (I-1-1), 및 실시예 화합물 등의 화합물 (I)에 포함되는 화합물을 통합하여 「본 발명 화합물」이라고도 칭한다. 이하에 정의 또는 예시되는 각종 치환기는 임의로 선택하여 조합할 수 있다. 또한, 이하에 정의되는 각 실시 양태를 임의로 선택하여 조합한 실시 양태도 본 발명에 포함된다.

[0367] 본 명세서에 있어서 사용하는 각 용어의 정의는 이하와 같다.

[0368] 본 명세서에 기재된 「할로젠 원자」란, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 또는 요오드 원자를 의미한다.

[0369] 본 명세서에 기재된 「알킬기」란, 탄소수 1 내지 6( $C_1-C_6$ ), 예를 들어 탄소수 1 내지 4( $C_1-C_4$ )의 직쇄상 또는 분지쇄상의 포화 탄화수소기를 의미하고, 예를 들어 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, tert-부틸기, 이소부틸기, n-펜틸기, 및 n-헥실기, 및 이들의 각종 분지쇄 이성체를 들 수 있다.

[0370] 본 명세서에 기재된 「알케닐기」란, 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 있는 탄소수 2 내지 6( $C_2$  내지  $C_6$ ), 예를 들어 탄소수 2 내지 4( $C_2$  내지  $C_4$ )의 직쇄상 또는 분지쇄상의 불포화 탄화수소기를 의미하고, 예를 들어 비닐기, 프로페닐기, 이소프로페닐기, 부테닐기, 및 이들의 각종 분지쇄 이성체를 들 수 있다.

[0371] 본 명세서에 기재된 「알킬닐기」란, 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 있는 탄소수 2 내지 6( $C_2$  내지  $C_6$ ), 예를 들어 탄소수 2 내지 4( $C_2$  내지  $C_4$ )의 직쇄상 또는 분지쇄상의 불포화 탄화수소기를 의미하고, 예를 들어 에틸닐기, 1-프로피닐기, 2-부티닐기, 4-펜티닐기, 5-헥시닐기, 및 이들의 각종 분지쇄 이성체를 들 수 있다.

[0372] 본 명세서에 기재된 「알콕시기」란, 상기한 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬기에 산소 원자가 결합한 기를 의미하고, 예를 들어 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, tert-부톡시기, 이소부톡시기, 및 이들의 각종 분지쇄 이성체를 들 수 있다.

[0373] 본 명세서에 기재된 「시클로알킬기」란, 환 구성 탄소수 3 내지 8( $C_3$  내지  $C_8$ ), 예를 들어 환 구성 탄소수 3 내지 6( $C_3$  내지  $C_6$ )의 단환식의 치환식 포화 탄화수소기를 의미하고, 예를 들어 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 및 시클로옥틸기를 들 수 있다.

[0374] 본 명세서에 기재된 「비방향족 헤테로시클릴기」란, 탄소 원자 이외에 산소 원자, 황 원자, 및 질소 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 포함하는 4 내지 8원의 단환식 비방향족 복소환기 또는 6 내지 12원의 2 환식 비방향족 복소환기를 의미하고, 예를 들어 아제티딘기, 옥세타닐기, 티에타닐기, 피롤리딘기, 피페리딘기, 피페리디노기, 테트라히드로푸릴기, 테트라히드로피라닐기, 테트라히드로티에닐기(즉, 티올라닐기), 피페라지닐기, 모르폴리닐기, 모르폴리노기, 퍼히드로아제피닐기, 퍼히드로아조시닐기, 6원 내지 12원의 아자비시클로알킬기(예를 들어, 아자비시클로헥실기, 아자비시클로헵틸기, 아자비시클로옥틸기, 아자비시클로노닐기, 아자비시클로데실기, 아자비시클로운데실기, 또는 아자비시클로도데실기), 6원 내지 12원의 아자비시클로알케닐기(예를 들어, 아자비시클로헥세닐기, 아자비시클로헵테닐기, 아자비시클로옥테닐기, 아자비시클로노네닐기, 아자비시클로데세닐기, 아자비시클로운데세닐기, 또는 아자비시클로도데세닐기), 6원 내지 12원의 아자스피로알킬기(예를 들어, 아자스피로헥실기, 아자스피로헵틸기, 아자스피로옥틸기, 아자스피로노닐기, 아자스피로데실기, 아자스피로운데실기, 또는 아자스피로도데실기)를 들 수 있다.

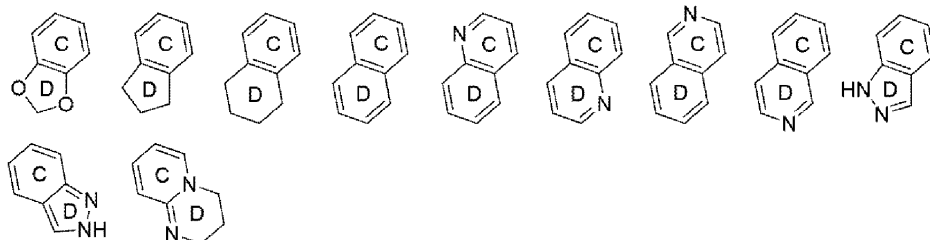
[0375] 본 명세서에 기재된 「아릴기」란, 환 구성 탄소수 6 내지 11( $C_6$  내지  $C_{11}$ )의 단환식 또는 2환식의 방향족 탄화

수소기를 의미하고, 예를 들어 페닐기 등의 단환식의 아릴기; 나프틸기, 테트라히드로나프틸기, 인데닐기, 및 인다닐기 등의 일부 포화되어 있어도 되는 환 구성 탄소수 9 내지 11(C<sub>9</sub> 내지 C<sub>11</sub>)의 2환식의 아릴기를 들 수 있다.

[0376] 본 명세서에 기재된 「헤테로아릴기」란, 탄소 원자 이외에 산소 원자, 황 원자, 및 질소 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 포함하는 5 내지 11원의 단환식 또는 2환식의 방향족 복소환기를 의미하고, 예를 들어 피롤릴기, 푸릴기, 티에닐기, 피라졸릴기, 이미다졸릴기, 옥사졸릴기, 이소옥사졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 티아디아졸릴기, 피리딜기, 피라지닐기, 피리미디닐기, 피리다지닐기, 및 트리아지닐기 등의 탄소 원자 이외에 산소 원자, 황 원자, 및 질소 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 포함하는 5 내지 6원의 단환식의 헤테로아릴기; 인돌릴기, 인돌리닐기, 이소인돌리닐기, 인다졸릴기, 테트라히드로인다졸릴기, 벤조푸라닐기, 디히드로벤조푸라닐기, 디히드로이소벤조푸라닐기, 벤조티오펜기, 디히드로벤조티오펜기, 디히드로이소벤조티오펜기, 벤조옥사졸릴기, 디히드로벤조옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 디히드로벤조티아졸릴기, 퀴놀릴기, 테트라히드로퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 테트라히드로이소퀴놀릴기, 나프티리디닐기, 테트라히드로나프티리디닐기, 퀴놀살리닐기, 테트라히드로퀴놀살리닐기, 및 퀴나졸리닐기 등의 탄소 원자 이외에 산소 원자, 황 원자, 및 질소 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 포함하는 8 내지 11원의 2환식의 헤테로아릴기를 들 수 있다.

[0377] 본 명세서에 기재된 「단환식 탄소환」이란, 예를 들어  $>CR^1R^2$  및  $>CR^7R^8(R^1, R^2, R^7, \text{ 및 } R^8 \text{은 상기와 동일 의미를 갖는다})$ 로 표시되는 기에 있어서, R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup> 또는 R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>이 서로 결합하여, 그들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 형성한 포화 또는 불포화의 단환식 탄화수소환을 의미한다. 환 구성 탄소수는 3 내지 8개(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), 예를 들어 3 내지 6개(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)이다.

[0378] 본 명세서에 기재된 「2환식 환」이란, 탄소 원자 이외에 산소 원자, 황 원자, 및 질소 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 포함하고 있어도 되는, 포화 또는 불포화의 6 내지 12원, 예를 들어 9 내지 10원의 2환식 환을 의미하고, 예를 들어 이하의 환 C 및 환 D로 구성되는 환을 들 수 있다.



[0379]

[0380] 화합물 (I)의 환 B에 있어서의 2환식 환이 상기 환 C 및 환 D로 구성되는 환일 경우, 환 B는 환 C 부분에서 옥사제핀환과 결합한다.

[0381] 본 명세서에 기재된 「5 내지 6원 탄소환」은 5 또는 6원의 단환식의 탄소환을 의미하고, 예를 들어 상기 「2환식 환」의 환 D이며, 헤테로 원자를 포함하지 않는 환을 들 수 있다.

[0382] 본 명세서에 기재된 「5 내지 6원 헤테로환」이란, 탄소 원자 이외에 산소 원자, 황 원자, 및 질소 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 포함하는 5 또는 6원의 단환식의 헤테로환을 의미하고, 예를 들어 상기 「2환식 환」의 환 D이며, 헤테로 원자를 포함하는 환을 들 수 있다.

[0383] 이하에, 화합물 (I)의 각 치환기의 실시 양태를 기재한다. 또한, 이하의 각 치환기의 각 실시 양태를 임의로 선택하여 조합한 실시 양태도 본 발명에 포함된다.

[0384] (실시 양태 1) 본 발명 화합물의 어느 것에 있어서, R이, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0385] (실시 양태 2) 본 발명 화합물의 어느 것에 있어서, R이, 수소 원자 또는 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0386] (실시 양태 3) 본 발명 화합물의 어느 것에 있어서, R이, 수소 원자 또는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

- [0387] (실시 양태 4) 본 발명 화합물의 어느 것에 있어서, R이, 수소 원자 또는 메틸기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0388] (실시 양태 5) 본 발명 화합물의 어느 것에 있어서, R이 수소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0389] (실시 양태 6) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 5의 어느 것에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알키닐기이거나, 또는  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0390] (실시 양태 7) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 5의 어느 것에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이거나, 또는  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0391] (실시 양태 8) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 5의 어느 것에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이거나, 또는  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0392] (실시 양태 9) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 5의 어느 것에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기이거나, 또는  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0393] (실시 양태 10) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 5의 어느 것에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이거나, 또는  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0394] (실시 양태 11) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 5의 어느 것에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0395] (실시 양태 12) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 5의 어느 것에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0396] (실시 양태 13) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 5의 어느 것에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 모두 메틸기이거나, 또는  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 시클로부탄환 또는 시클로펜탄환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0397] (실시 양태 14) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 5의 어느 것에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 모두 메틸기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0398] (실시 양태 15) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 14의 어느 것에 있어서,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^6$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 비방향족 헤테로시클릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 또는 시

아노기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

- [0399] (실시 양태 16) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 14의 어느 것에 있어서,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^6$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0400] (실시 양태 17) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 14의 어느 것에 있어서,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^6$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 또는 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알콕시기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0401] (실시 양태 18) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 14의 어느 것에 있어서,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^6$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0402] (실시 양태 19) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 14의 어느 것에 있어서,  $R^3$ 이, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이며,  $R^4$  및  $R^6$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 알킬기, 또는 알콕시기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0403] (실시 양태 20) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 14의 어느 것에 있어서,  $R^3$ 이, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이며,  $R^4$ 가, 수소 원자 또는 알킬기이며,  $R^6$ 이 수소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0404] (실시 양태 21) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 14의 어느 것에 있어서,  $R^3$ 이 알킬기이며,  $R^4$ 가 알킬기이며,  $R^6$ 이 수소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0405] (실시 양태 22) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 14의 어느 것에 있어서,  $R^3$ 이 메틸기이며,  $R^4$ 가 메틸기이며,  $R^6$ 이 수소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0406] (실시 양태 23) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 22의 어느 것에 있어서,  $R^5$ 가, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로젠 원자, 히드록시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐기, 및 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0407] (실시 양태 24) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 22의 어느 것에 있어서,  $R^5$ 가, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로젠 원자, 히드록시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 페닐기, 및 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0408] (실시 양태 25) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 22의 어느 것에 있어서,  $R^5$ 가, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로젠 원자, 히드록시기, 페닐기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0409] (실시 양태 26) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 22의 어느 것에 있어서,  $R^5$ 가, 수소 원자 또는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0410] (실시 양태 27) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 22의 어느 것에 있어서,  $R^5$ 가 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0411] (실시 양태 28) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 22의 어느 것에 있어서,  $R^5$ 가 메틸기 또는 에틸기인, 화

합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

- [0412] (실시 양태 29) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 28의 어느 것에 있어서,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐기이거나, 또는  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0413] (실시 양태 30) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 28의 어느 것에 있어서,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이거나, 또는  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0414] (실시 양태 31) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 28의 어느 것에 있어서,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이거나, 또는  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0415] (실시 양태 32) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 28의 어느 것에 있어서,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이거나, 또는  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0416] (실시 양태 33) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 28의 어느 것에 있어서,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0417] (실시 양태 34) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 28의 어느 것에 있어서,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 메틸기, 에틸기, 또는 프로필기이거나, 또는  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 시클로프로판환을 형성하고 있는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0418] (실시 양태 35) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 28의 어느 것에 있어서,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 메틸기, 또는 에틸기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0419] (실시 양태 36) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 35의 어느 것에 있어서, 환 B가, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬닐기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 비방향족 헤테로시클릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2환식 환인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0420] (실시 양태 37) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 35의 어느 것에 있어서, 환 B가, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 2환식 환인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0421] (실시 양태 38) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 37의 어느 것에 있어서,  $X^1$  및  $X^2$ 가, 각각 독립적으로,  $CR^9$  또는 질소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

- [0422] (실시 양태 39) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 37의 어느 것에 있어서,  $X^1$  및  $X^2$ 가, 각각 독립적으로  $CR^9$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0423] (실시 양태 40) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 37의 어느 것에 있어서,  $X^1$  및  $X^2$ 가 각각 질소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0424] (실시 양태 41) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 37의 어느 것에 있어서,  $X^1$ 이  $CR^9$ 이며,  $X^2$ 가 질소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0425] (실시 양태 42) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 37의 어느 것에 있어서,  $X^1$ 이 질소 원자이며,  $X^2$ 가  $CR^9$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0426] (실시 양태 43) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 42의 어느 것에 있어서,  $R^9$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0427] (실시 양태 44) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 42의 어느 것에 있어서,  $R^9$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0428] (실시 양태 45) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 42의 어느 것에 있어서,  $R^9$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0429] (실시 양태 46) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 42의 어느 것에 있어서,  $R^9$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 할로겐 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0430] (실시 양태 47) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 42의 어느 것에 있어서,  $R^9$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 불소 원자, 또는 염소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0431] (실시 양태 48) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 42의 어느 것에 있어서,  $R^9$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 불소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0432] (실시 양태 49) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 42의 어느 것에 있어서,  $R^9$ 가 각각 수소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0433] (실시 양태 50) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 49의 어느 것에 있어서,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 가, 각각 독립적으로,  $CR^{10}$  또는 질소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0434] (실시 양태 51) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 49의 어느 것에 있어서,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 가, 각각 독립적으로  $CR^{10}$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0435] (실시 양태 52) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 49의 어느 것에 있어서,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 의 어느 하나가 질소 원자이며, 기타의 3개가 각각 독립적으로  $CR^{10}$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0436] (실시 양태 53) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 49의 어느 것에 있어서,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 의 어느 2개가 질소 원자이며, 기타의 2개가 각각 독립적으로  $CR^{10}$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0437] (실시 양태 54) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 49의 어느 것에 있어서,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 의 어느 3개가 질소 원자이며, 기타의 하나가  $CR^{10}$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

- [0438] (실시 양태 55) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 49의 어느 것에 있어서,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 가 모두 질소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0439] (실시 양태 56) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 49의 어느 것에 있어서,  $Y^1$  및  $Y^2$ 가, 각각 독립적으로,  $CR^{10}$  또는 질소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0440] (실시 양태 57) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 49의 어느 것에 있어서,  $Y^1$  및  $Y^2$ 가, 각각 독립적으로  $CR^{10}$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0441] (실시 양태 58) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 49의 어느 것에 있어서,  $Y^1$  및  $Y^2$ 의 어느 하나가 질소 원자이며, 다른 쪽이  $CR^{10}$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0442] (실시 양태 59) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 49의 어느 것에 있어서,  $Y^1$  및  $Y^2$ 가 모두 질소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0443] (실시 양태 60) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 59의 어느 것에 있어서,  $R^{10}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0444] (실시 양태 61) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 59의 어느 것에 있어서,  $R^{10}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 또는 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 알콕시기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0445] (실시 양태 62) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 59의 어느 것에 있어서,  $R^{10}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0446] (실시 양태 63) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 59의 어느 것에 있어서,  $R^{10}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 또는 알콕시기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0447] (실시 양태 64) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 59의 어느 것에 있어서,  $R^{10}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0448] (실시 양태 65) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 59의 어느 것에 있어서,  $R^{10}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자, 메틸기, 또는 메톡시기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0449] (실시 양태 66) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 59의 어느 것에 있어서,  $R^{10}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 불소 원자, 또는 메틸기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0450] (실시 양태 67) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 59의 어느 것에 있어서,  $R^{10}$ 이 각각 수소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0451] (실시 양태 68) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 67의 어느 것에 있어서,  $Q^1$  및  $Q^2$ 가, 각각 독립적으로,  $CR^{11,12}$ ,  $NR^{13}$ , 산소 원자, 황 원자, SO, 또는  $SO_2$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0452] (실시 양태 69) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 67의 어느 것에 있어서,  $Q^1$  및  $Q^2$ 가, 각각 독립적으로,  $CR^{11,12}$ ,  $NR^{13}$ , 또는 산소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0453] (실시 양태 70) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 67의 어느 것에 있어서,  $Q^1$  및  $Q^2$ 가, 각각 독립적으로  $CR^{11,12}$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

- [0454] (실시 양태 71) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 67의 어느 것에 있어서,  $Q^1$  및  $Q^2$ 가 각각 산소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0455] (실시 양태 72) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 71의 어느 것에 있어서,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0456] (실시 양태 73) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 71의 어느 것에 있어서,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0457] (실시 양태 74) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 71의 어느 것에 있어서,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 메틸기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0458] (실시 양태 75) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 71의 어느 것에 있어서,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 각각 수소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0459] (실시 양태 76) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 75의 어느 것에 있어서,  $R^{13}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0460] (실시 양태 77) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 75의 어느 것에 있어서,  $R^{13}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 메틸기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0461] (실시 양태 78) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 75의 어느 것에 있어서,  $R^{13}$ 이 각각 수소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0462] (실시 양태 79) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 78의 어느 것에 있어서,  $Z$ 가,  $NR^{14}$ , 산소 원자, 또는 황 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0463] (실시 양태 80) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 78의 어느 것에 있어서,  $Z$ 가  $NR^{14}$ 인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0464] (실시 양태 81) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 80의 어느 것에 있어서,  $R^{14}$ 가, 수소 원자 또는 알킬기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0465] (실시 양태 82) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 80의 어느 것에 있어서,  $R^{14}$ 가, 수소 원자 또는 메틸기인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0466] (실시 양태 83) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 80의 어느 것에 있어서,  $R^{14}$ 가 수소 원자인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0467] (실시 양태 84) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 83의 어느 것에 있어서,  $Q^3$ 이  $(CU^1U^2)_n$ 이고;  $U^1$  및  $U^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기이고;  $n$ 이, 1, 2, 또는 3인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0468] (실시 양태 85) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 83의 어느 것에 있어서,  $Q^3$ 이  $(CU^1U^2)_n$ 이고;  $U^1$  및  $U^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기이고;  $n$ 이, 1 또는 2인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0469] (실시 양태 86) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 83의 어느 것에 있어서,  $Q^3$ 이  $(CU^1U^2)_n$ 이고;  $U^1$  및  $U^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기이고;  $n$ 이 1인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0470] (실시 양태 87) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 83의 어느 것에 있어서,  $Q^3$ 이  $(CU^1U^2)_n$ 이고;  $U^1$  및  $U^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 불소 원자, 또는 메틸기이고;  $n$ 이 1인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0471] (실시 양태 88) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 83의 어느 것에 있어서,  $Q^3$ 이  $(CU^1U^2)_n$ 이고;  $U^1$  및  $U^2$ 가 모두 수소 원자이고;  $n$ 이 1인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0472] (실시 양태 89) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 83의 어느 것에 있어서,  $Q^3$ 이  $(CU^1U^2)_n$ 이고;  $U^1$  및  $U^2$ 가 모두 불소 원자이고;  $n$ 이 1인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0473] (실시 양태 90) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 83의 어느 것에 있어서,  $Q^3$ 이  $(CU^1U^2)_n$ 이고;  $U^1$  및  $U^2$ 가 모두 메틸기이고;  $n$ 이 1인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

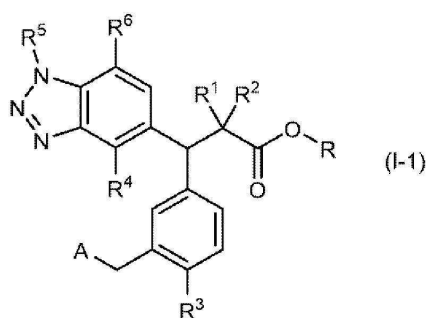
[0474] (실시 양태 91) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 90의 어느 것에 있어서, 환 D가, 5 내지 6원 탄소환 또는 5 내지 6원 헤테로환이며, 그의 각각이 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0475] (실시 양태 92) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 90의 어느 것에 있어서, 환 D가, 5 내지 6원 탄소환 또는 5 내지 6원 헤테로환이며, 그의 각각이 할로젠 원자 및 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0476] (실시 양태 93) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 90의 어느 것에 있어서, 환 D가, 5 내지 6원 탄소환 또는 5 내지 6원 헤테로환이며, 그의 각각이 할로젠 원자 및 알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0477] (실시 양태 94) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 90의 어느 것에 있어서, 환 D가, 5 내지 6원 탄소환 또는 5 내지 6원 헤테로환이며, 그의 각각이 불소 원자 및 메틸기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0478] (실시 양태 95) 하기 일반식 (I-1):



[0479]

[0480] [식 중, 기호는 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 94의 어느 것에 있어서의 정의와 동일 의미를 갖는다.]

[0481] 로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0482] (실시 양태 96) 화합물 (I) 또는 화합물 (I-1)에 있어서,

[0483] R이, 수소 원자 또는 알킬기이고;

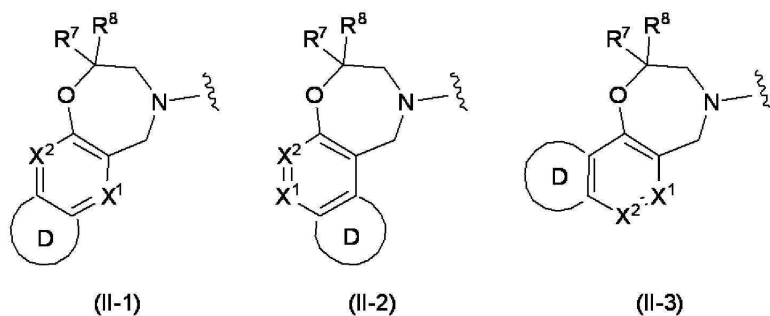
[0484]  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0485] 또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

[0486]  $R^3$ 이, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

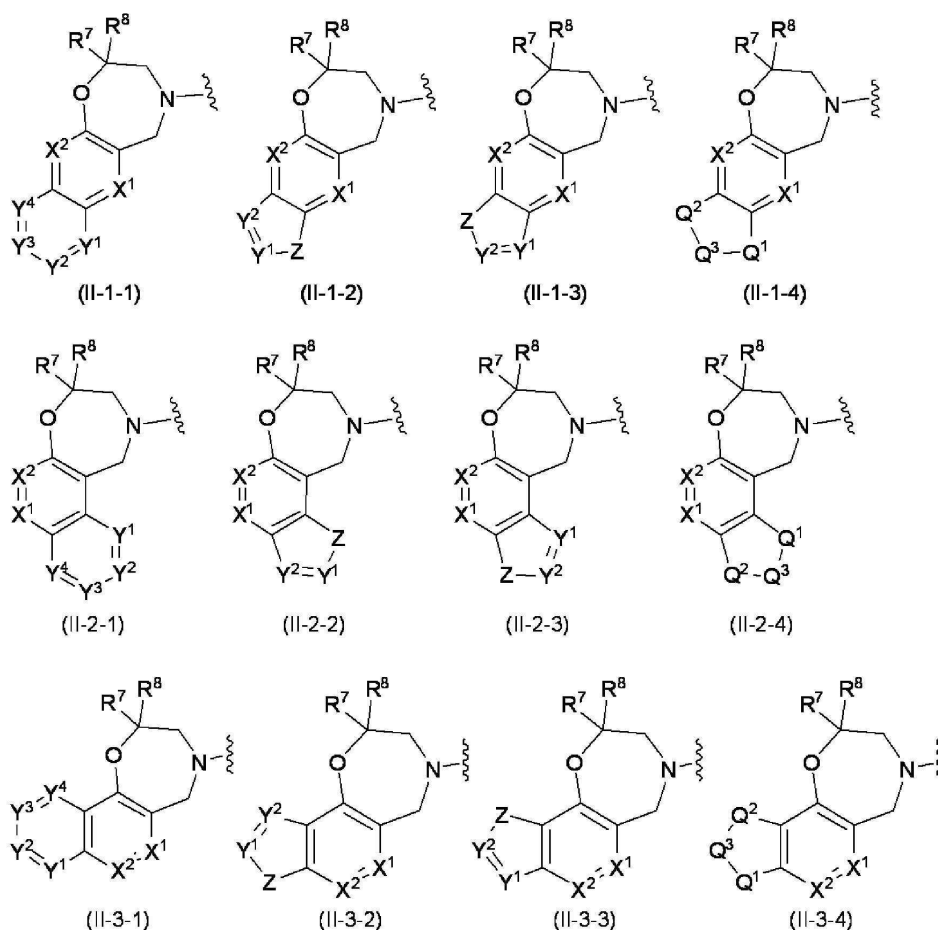
[0487]  $R^4$  및  $R^6$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

- [0488]  $R^5$ 가, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0489] A가 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 94의 어느 것에 있어서의 정의와 동일 의미를 갖는,
- [0490] 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0491] (실시 양태 97) 화합물 (I) 또는 화합물 (I-1)에 있어서,
- [0492] R이 수소 원자이고;
- [0493]  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0494] 또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;
- [0495]  $R^3$ 이 알킬기이고;
- [0496]  $R^4$ 가 알킬기이고;
- [0497]  $R^5$ 가 알킬기이고;
- [0498]  $R^6$ 이 수소 원자이고;
- [0499] A가 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 94의 어느 것에 있어서의 정의와 동일 의미를 갖는,
- [0500] 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0501] (실시 양태 98) 화합물 (I) 또는 화합물 (I-1)에 있어서,
- [0502] R이 수소 원자이고;
- [0503]  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0504]  $R^3$ 이 알킬기이고;
- [0505]  $R^4$ 가 알킬기이고;
- [0506]  $R^5$ 가 알킬기이고;
- [0507]  $R^6$ 이 수소 원자이고;
- [0508] A가 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 94의 어느 것에 있어서의 정의와 동일 의미를 갖는,
- [0509] 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0510] (실시 양태 99) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 98의 어느 것에 있어서, A가 하기 식 (II-1) 내지 (II-3):

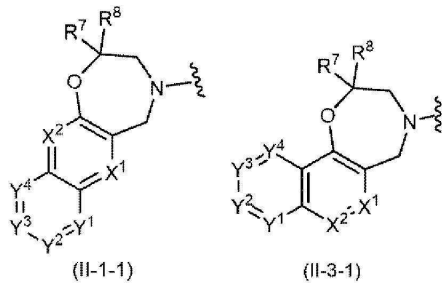


- [0511]
- [0512] [식 중, 기호는 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 94의 어느 것에 있어서의 정의와 동일 의미를 갖는다.]
- [0513] 중 어느 것으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

- [0514] (실시 양태 100) 식 (II-1) 내지 (II-3)으로 표시되는 구조에 있어서,
- [0515]  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0516] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;
- [0517]  $X^1$  및  $X^2$ 가, 각각 독립적으로,  $CR^9$  또는 질소 원자이고;
- [0518]  $R^9$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기이고;
- [0519] 환 D가, 5 내지 6원 탄소환 또는 5 내지 6원 헤테로환이며, 그의 각각은 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는,
- [0520] 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0521] (실시 양태 101) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 100의 어느 것에 있어서, A가 하기 식 (II-1-1) 내지 (II-3-4):

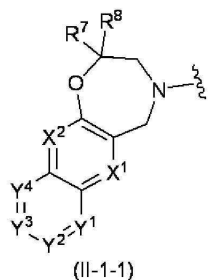


- [0522]
- [0523] [식 중, 기호는 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 100의 어느 것에 있어서의 정의와 동일 의미를 갖는다.]
- [0524] 중 어느 것으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0525] (실시 양태 102) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 100의 어느 것에 있어서, A가 하기 식 (II-1-1) 또는 (II-3-1):



- [0526]
- [0527] [식 중, 기호는 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 100의 어느 것에 있어서의 정의와 동일 의미를 갖는다.]
- [0528] 중 어느 것으로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.
- [0529] (실시 양태 103) 식 (II-1-1) 내지 (II-3-4)로 표시되는 구조에 있어서,
- [0530]  $R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0531] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;
- [0532]  $X^1$  및  $X^2$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^9$  또는 질소 원자이고;
- [0533]  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^{10}$  또는 질소 원자이고;
- [0534]  $R^9$  및  $R^{10}$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기이고;
- [0535]  $Q^1$  및  $Q^2$ 는, 각각 독립적으로,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , 산소 원자, 황 원자, SO, 또는  $SO_2$ 이고;
- [0536]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 또는 알킬기이고;
- [0537]  $R^{13}$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0538] Z는,  $NR^{14}$ , 산소 원자, 또는 황 원자이고;
- [0539]  $R^{14}$ 는, 수소 원자 또는 알킬기이고;
- [0540]  $Q^3$ 은  $(CU^1U^2)_n$ 이고;
- [0541]  $U^1$  및  $U^2$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 또는 알킬기이고;
- [0542] n은, 1, 2, 또는 3이다.
- [0543] (실시 양태 104)  $Q^1$  및  $Q^2$ 가, 각각 독립적으로,  $CR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{13}$ , 또는 산소 원자인, 실시 양태 103에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0544] (실시 양태 105) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 104의 어느 것에 있어서, A가 하기 식 (II-1-1):



[0545]

[0546] [식 중, 기호는 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 104의 어느 것에 있어서의 정의와 동일 의미를 갖는다.]

[0547] 로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0548] (실시 양태 106) 식 (II-1-1)로 표시되는 구조에 있어서,

[0549]  $R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0550] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

[0551]  $X^1$  및  $X^2$ 는, 각각 독립적으로  $CR^9$ 이고;

[0552]  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$  중 어느 하나는 질소 원자이며, 기타의 3개는 각각 독립적으로  $CR^{10}$ 이고;

[0553]  $R^9$ 는 각각 수소 원자이고;

[0554]  $R^{10}$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 또는 알콕시기인,

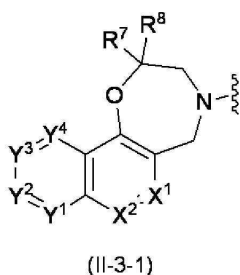
[0555] 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0556] (실시 양태 107)  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0557]  $R^{10}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠 원자, 또는 알킬기인,

[0558] 실시 양태 106에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0559] (실시 양태 108) 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 104의 어느 것에 있어서, A가 하기 식 (II-3-1):



[0560]

[0561] [식 중, 기호는 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 104의 어느 것에 있어서의 정의와 동일 의미를 갖는다.]

[0562] 로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0563] (실시 양태 109) 식 (II-3-1)로 표시되는 구조에 있어서,

[0564]  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0565]  $X^1$  및  $X^2$  중 어느 하나가 질소 원자이며, 또 하나가  $CR^9$ 이고;

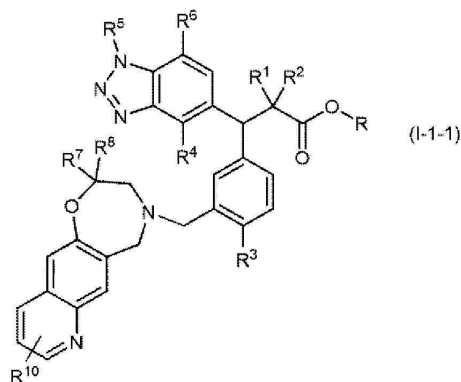
[0566]  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , 및  $Y^4$ 가, 각각 독립적으로  $CR^{10}$ 이고;

[0567]  $R^9$ 가 각각 수소 원자이고;

[0568]  $R^{10}$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬기인,

[0569] 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0570] (실시 양태 110) 하기 일반식 (I-1-1):



[0571]

[0572] [식 중, 기호는 본 발명 화합물 또는 실시 양태 1 내지 94의 어느 것에 있어서의 정의와 동일 의미를 갖는다.]

[0573] 로 표시되는 구조를 갖는, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0574] (실시 양태 111) 화합물 (I-1-1)에 있어서,

[0575]  $R$ 은, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0576]  $R^1$  및  $R^2$ 는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0577] 또는,  $R^1$  및  $R^2$ 는, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

[0578]  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^6$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

[0579]  $R^5$ 는, (i) 수소 원자, 또는 (ii) 할로겐 원자, 히드록시기, 페닐기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기이고;

[0580]  $R^7$  및  $R^8$ 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0581] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 단환식 탄소환을 형성하고;

[0582]  $R^{10}$ 은, 수소 원자, 할로겐 원자, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 군 E로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 시아노기이고;

[0583] 군 E는, 할로겐 원자, 히드록시기, 및 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 알콕시기로 이루어지는 군인,

[0584] 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0585] (실시 양태 112) 화합물 (I-1-1)에 있어서,

[0586]  $R$ 이, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0587]  $R^1$  및  $R^2$ 가, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0588] 또는,  $R^1$  및  $R^2$ 가, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

[0589]  $R^3$ 이, 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 또는 알콕시기이고;

[0590]  $R^4$ 가, 수소 원자 또는 알킬기이고;

[0591]  $R^5$ 가 알킬기이고;

[0592]  $R^6$ 이 수소 원자이고;

[0593]  $R^7$  및  $R^8$ 이, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기이고;

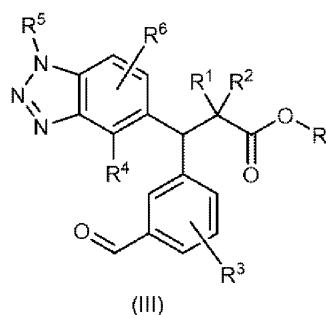
[0594] 또는,  $R^7$  및  $R^8$ 이, 그들이 결합하는 탄소 원자와 합쳐져서 단환식 탄소환을 형성하고;

[0595]  $R^{10}$ 이, 수소 원자, 할로겐 원자, 알킬기, 또는 알콕시기인,

[0596] 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0597] 화합물 (I)의 제조 방법

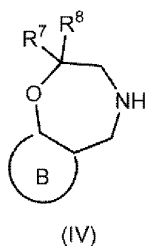
[0598] 본 발명의 하나의 실시 양태는 화합물 (I)의 제조 방법을 제공한다. 하나의 실시 양태에서, 화합물 (I)의 제조 방법은 하기 일반식 (III)



[0599]

[0600] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0601] 으로 표시되는 화합물 또는 그의 염을, 하기 일반식 (IV)



[0602]

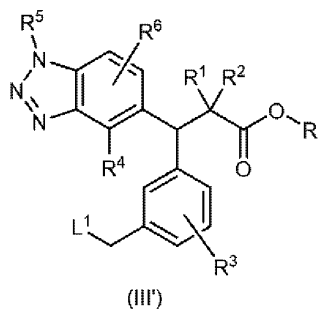
[0603] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0604] 로 표시되는 화합물 또는 그의 염과, 화합물 (I)을 제조하는 데 적절한 조건 하에서 반응시키는 것을 포함한다.

[0605] 하나의 실시 양태에서는, 화합물 (III)을 용매(예를 들어, 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름, 디클로로메탄, 및 디클로로에탄 등의 할로겐화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 아세트산 등의 카르복실산; 그리고 이들의 혼합물 등) 중, 환원제(예를 들어, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드 및 수소화붕소나트륨 등)의 존재 하, 염기(예를 들어, 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 3염기성 인산칼륨, 인산나트륨, 및 인산수소나트륨 등의 알칼리 금속 인산염; 불화세슘 및 불화칼륨 등의 알칼리 금속 불화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등)의 존재 하 또는 비존재 하, 산(예를 들어, 아세트산 등)의 존재 하 또

는 비존재 하에서 화합물 (IV)와 반응시킴으로써, 화합물 (I)을 제조할 수 있다.

[0606] 다른 실시 양태에서, 화합물 (I)의 제조 방법은 하기 일반식 (III')



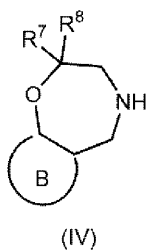
[0607]

[식 중, L<sup>1</sup>은 할로젠 원자 등의 탈리기를 의미하고; 기타의 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0608]

로 표시되는 화합물 또는 그의 염을, 하기 일반식 (IV)

[0609]



[0610]

[식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0611]

로 표시되는 화합물 또는 그의 염과, 화합물 (I)을 제조하는 데 적절한 조건 하에서 반응시키는 것을 포함한다.

[0612]

하나의 실시 양태에서는, 화합물 (III')를 용매(예를 들어, 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 아세트산 등의 카르복실산; 그리고 이들의 혼합물 등) 중, 염기(예를 들어, 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 3염기성 인산칼륨, 인산나트륨, 및 인산수소나트륨 등의 알칼리 금속 인산염; 불화세슘 및 불화칼륨 등의 알칼리 금속 불화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등)의 존재 하 또는 비존재 하에서 화합물 (IV)와 반응시킴으로써, 화합물 (I)을 제조할 수 있다.

[0613]

본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 합성 중간체는 호변 이성체의 형태 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물 (I)은 에난티오머, 또는 디아스테레오머 등의 입체 이성체의 형태 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물 (I)은 호변 이성체나 입체 이성체의 혼합물 또는 각각 순수한 혹은 실질적으로 순수한 이성체를 포함한다.

[0614]

본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 합성 중간체가 디아스테레오머 또는 에난티오머의 형태로 얻어지는 경우, 이들을 이 기술분야에서 주지된 관용의 방법, 예를 들어 크로마토그래피, 분별 결정법으로 분리할 수 있다.

[0615]

본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 합성 중간체는 동위 원소(예를 들어, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>F, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I 등) 등으로 표지된 화합물 및 중수소 변환체를 포함한다.

[0616]

화합물 (I)의 약화상 허용되는 염으로서, 리튬, 나트륨, 및 칼륨 등의 알칼리 금속염; 마그네슘, 및 칼슘 등의 제2족 금속염; 알루미늄 또는 아연과의 염; 암모니아, 콜린, 디에탄올아민, 리신, 에틸렌디아민, tert-부틸아민, tert-옥틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, N-메틸-글루코사민, 트리에탄올아민, 및 데히드로아비 에틸아민 등의 아민과의 염; 염화수소, 브롬화수소, 요오드화수소, 황산, 질산, 및 인산 등의 무기산과의 염; 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 및 벤젠술폰산 등의 유기산과의 염; 또는 아스파르트산,

[0617]

글루탐산 등의 산성 아미노산과의 염을 들 수 있다.

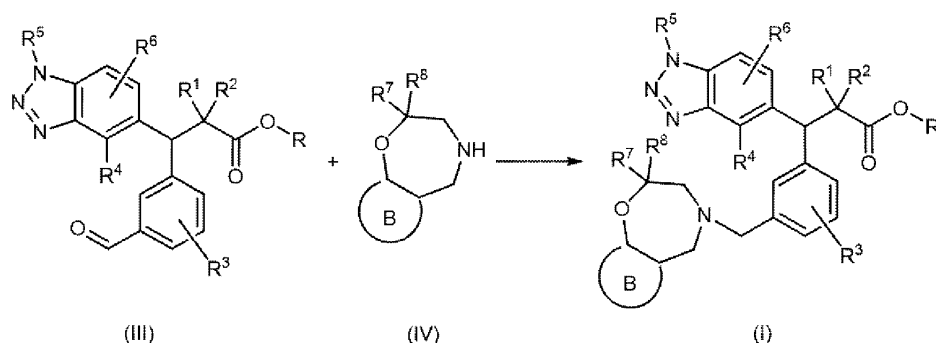
- [0618] 화합물 (I)의 합성 중간체는 유리 형태여도 되고, 또한 염 형태여도 된다. 화합물 (I)의 합성 중간체의 염으로서, 상기 「화합물 (I)의 약학상 허용되는 염」에 예시한 것과 마찬가지로의 염, 및 약학상 허용되지 않는 염을 들 수 있다.
- [0619] 또한, 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염, 및 화합물 (I)의 합성 중간체 또는 그의 염은, 그들의 분자 내 염, 수화물, 용매화물을 포함한다.
- [0620] 본 명세서에 있어서 「약학상 허용된다」란, 일반적으로 투여를 받는 사람에 대하여 유해성이 없는 것이며, 의약 조성물을 제조할 때에 성분이 서로 적합성이 있는 것을 의미하고, 인간의 의약으로서의 사용뿐만 아니라 수의학에서의 사용에도 유용한 것을 포함한다.
- [0621] (용도)
- [0622] 상기 각 실시 양태 및 그들의 조합으로 정의되는 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염은 모두 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용하며, 어느 실시 양태 및 그들의 조합으로 정의되는 화합물이든 대상(바람직하게는 인간)에게 투여할 수 있다. 하나의 실시 양태에서는, 상기 각 실시 양태 및 그들의 조합의 어느 하나의 실시 양태에 있어서, R이 수소 원자인 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염이 투여된다.
- [0623] 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염은 단독으로, 또는 이것과 약학상 허용되는 담체를 함유하는 의약 조성물로서, 경구적으로든 비경구적으로든 투여할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 의약 조성물은 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염, 및 약학상 허용되는 담체를 함유한다. 약학상 허용되는 담체로서는 당분야에서 관용인 담체여도 되고, 예를 들어 희석제, 결합제(시럽, 아라비아 고무, 젤라틴, 소르비트, 트라가칸트, 및 폴리비닐피롤리돈 등), 부형제(유당, 자당, 옥수수 전분, 인산칼륨, 소르비트, 및 글리신 등), 활택제(스테아르산마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 및 실리카 등), 붕괴제(감자 전분 등), 그리고 습윤제(라우릴황산나트륨 등) 등을 들 수 있다. 또한, 의약 조성물의 제형은 특별히 한정되는 것은 아니며, 정제, 과립제, 캡슐제, 산제, 주사제, 흡입제, 또는 좌제 등의 관용의 의약 제제로서 사용할 수 있다.
- [0624] 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염의 투여량(즉 유효량)은 투여 방법, 환자의 연령, 체중, 상태에 따라라도 다르지만, 통상적으로 1일당 0.001 내지 500mg/kg, 특히 0.01 내지 10mg/kg로 하는 것이 바람직하고, 1회 또는 2회 내지 4회로 나누어서 투여한다.
- [0625] 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염은 Keap1(Kelch-like ECH-associated protein 1) 저해 활성을 갖고 있어, Keap1을 저해함으로써 개선되는 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료에 유효하다. 그러한 질환으로서, 신장 질환(예를 들어 만성 신장 질환 및 알포트 증후군) 등을 들 수 있다.
- [0626] 본 발명의 하나의 실시 양태는, 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염, 및 약학상 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물에 관한 것이다. 하나의 실시 양태에서는, 상기 의약 조성물은 Keap1 저해에 의해 증상이 개선되는 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료에 사용된다. 다른 실시 양태에서는, 상기 의약 조성물은 신장 질환(예를 들어 만성 신장 질환 및 알포트 증후군)을 예방, 완화, 및/또는 치료하기 위하여 사용된다.
- [0627] 본 발명의 하나의 실시 양태는, 의약의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염의 사용에 관한 것이다. 하나의 실시 양태에서는, 상기 의약은 Keap1 저해에 의해 증상이 개선되는 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료에 사용된다. 다른 실시 양태에서는, 상기 의약은 신장 질환(예를 들어 만성 신장 질환 및 알포트 증후군)을 예방, 완화, 및/또는 치료하기 위하여 사용된다.
- [0628] 본 발명의 하나의 실시 양태는 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료를 위한 본 발명 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명의 하나의 실시 양태는, Keap1 저해에 의해 증상이 개선되는 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료를 위한 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명의 다른 실시 양태는, 신장 질환(예를 들어 만성 신장 질환 및 알포트 증후군)을 예방, 완화, 및/또는 치료를 위한 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0629] 본 발명의 하나의 실시 양태는, 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, Keap1 저해에 의해 증상이 개선되는 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 실시 양태는, 본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 신장 질환(예를 들어 만성 신장 질환 및 알포트 증후군)의 예방, 완화, 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0630] 화합물 (I) 또는 그의 약학상 허용되는 염은 이하의 방법으로 제조할 수 있지만, 이것에 한정되는 것은 아니다. 또한, 이하의 제조 방법에 있어서의 각 공정은 적절히 조합하여 실시해도 된다.

[0631] 이하에 설명하는 화합물 (I)의 각 제조 공정에 있어서, 화합물에 포함되는 관능기의 보호가 필요한 경우에는, 이하에서 구체적으로 기재되어 있는 방법 또는 관용의 방법에 의해 적절히 실시할 수 있다. 보호기 및 그들의 사용의 일반적인 기술에 대해서는, 티.더블유.그린(T.W.Greene) 등, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, Fifth Edition에 기재되어 있다. 보호기는 이하에서 구체적으로 기재되어 있는 방법 또는 관용의 방법을 사용하여, 그 후의 공정에서 제거할 수 있다. 또한, 카르복실산 화합물 또는 그의 염, 및 아민 화합물 또는 그의 염은, 각각 이하에 구체적으로 기재되어 있는 방법 또는 관용의 조염 처리 또는 탈염 처리를 함으로써 상호로 변환할 수 있다.

[0632] 제조 방법 1

[0633] 화합물 (I)은 예를 들어 이하의 반응식에 따라서 제조할 수 있다.



[0634]

[0635] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0636] 화합물 (III)을 용매 중, 환원제의 존재 하, 염기의 존재 하 또는 비존재 하, 산의 존재 하 또는 비존재 하에서 화합물 (IV)와 반응시킴으로써, 화합물 (I)을 제조할 수 있다. 화합물 (IV)는 유리체여도 되고, 염산염 등의 염 형태여도 된다.

[0637] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 클로로포름, 디클로로메탄, 및 디클로로에탄 등의 할로겐화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 아세트산 등의 카르복실산; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0638] 환원제로서는, 예를 들어 나트륨트리아세톡시보로하이드리드 및 수소화붕소나트륨 등을 들 수 있다.

[0639] 염기로서는, 예를 들어 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 3염기성 인산칼륨, 인산나트륨, 및 인산수소나트륨 등의 알칼리 금속 인산염; 불화세슘 및 불화칼륨 등의 알칼리 금속 불화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등을 들 수 있다.

[0640] 산으로서, 예를 들어 아세트산 등을 들 수 있다.

[0641] 화합물 (IV)의 사용량은, 화합물 (III)에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.

[0642] 환원제의 사용량은, 화합물 (III)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.5 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0643] 염기의 사용량은, 화합물 (III)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

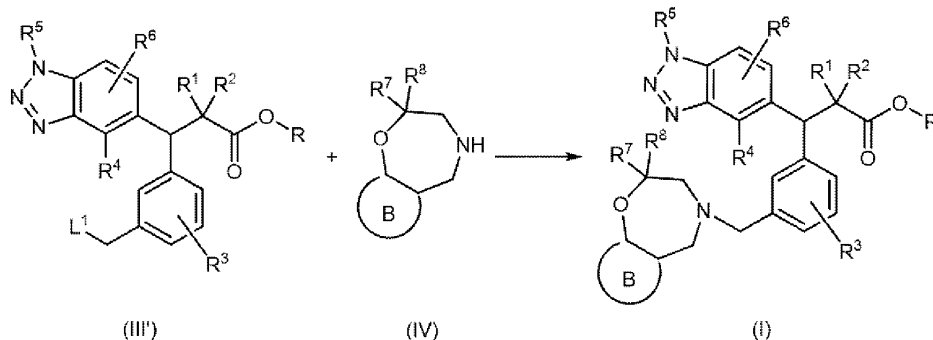
[0644] 산의 사용량은, 화합물 (III)에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.

[0645] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.

[0646] 혹은, 화합물 (IV) 대신에 화합물 (IV)의 환 B 부분이 환 B의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하여 상기와 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 (I)의 환 B 부분이 환 B의 전구체인 화합물을 제조한 후, 환 B를 형성함으로써 화합물 (I)을 제조할 수도 있다.

[0647] 제조 방법 2

[0648] 화합물 (I)은 이하의 반응식에 따라서 제조할 수도 있다.



[0649]

[0650] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0651] 화합물 (III')를 용매 중, 염기의 존재 하 또는 비존재 하에서 화합물 (IV)와 반응시킴으로써, 화합물 (I)을 제조할 수 있다. 화합물 (IV)는 유리체여도 되고, 염산염 등의 염 형태여도 된다.

[0652] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로겐화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0653] 염기로서는, 예를 들어 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 3염기성 인산칼륨, 인산나트륨, 및 인산수소나트륨 등의 알칼리 금속 인산염; 불화세슘 및 불화칼륨 등의 알칼리 금속 불화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등을 들 수 있다.

[0654] 화합물 (IV)의 사용량은, 화합물 (III')에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.

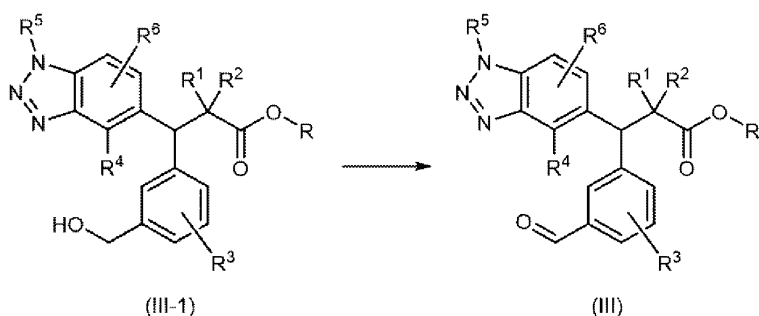
[0655] 염기의 사용량은, 화합물 (III')에 대하여 몰비로 1.0 내지 6.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 4.5당량으로 할 수 있다.

[0656] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 150℃, 바람직하게는 실온 내지 100℃에서 실시할 수 있다.

[0657] 혹은, 화합물 (IV) 대신에, 화합물 (IV)의 환 B 부분이 환 B의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하고 상기와 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 (I)의 환 B 부분이 환 B의 전구체인 화합물을 제조한 후, 환 B를 형성함으로써 화합물 (I)을 제조할 수도 있다.

[0658] 참고 제조 방법 1

[0659] 화합물 (III)은 예를 들어 이하의 반응식에 따라서 제조할 수 있다.



[0660]

[0661] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0662] 화합물 (III-1)을 용매 중, 산화제의 존재 하에서 반응시킴으로써 화합물 (III)을 제조할 수 있다.

[0663] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 아세트산 등의 카르복실산; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

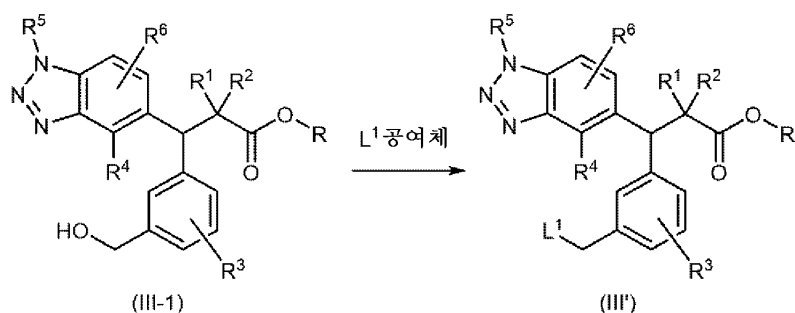
[0664] 산화제로서는, 예를 들어 데스-마틴 퍼요오디난, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘1-옥실, 및 요오도벤젠디아세테이트; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0665] 산화제의 사용량은, 화합물 (III-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0666] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 100℃, 바람직하게는 빙랭 하 내지 실온에서 실시할 수 있다.

[0667] 참고 제조 방법 2

[0668] 화합물 (III')는 예를 들어 이하의 반응식에 따라서 제조할 수 있다.



[0669]

[0670] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0671] 화합물 (III-1)을 용매 중,  $L^1$  공여체와 반응시킴으로써 화합물 (III')를 제조할 수 있다.

[0672] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

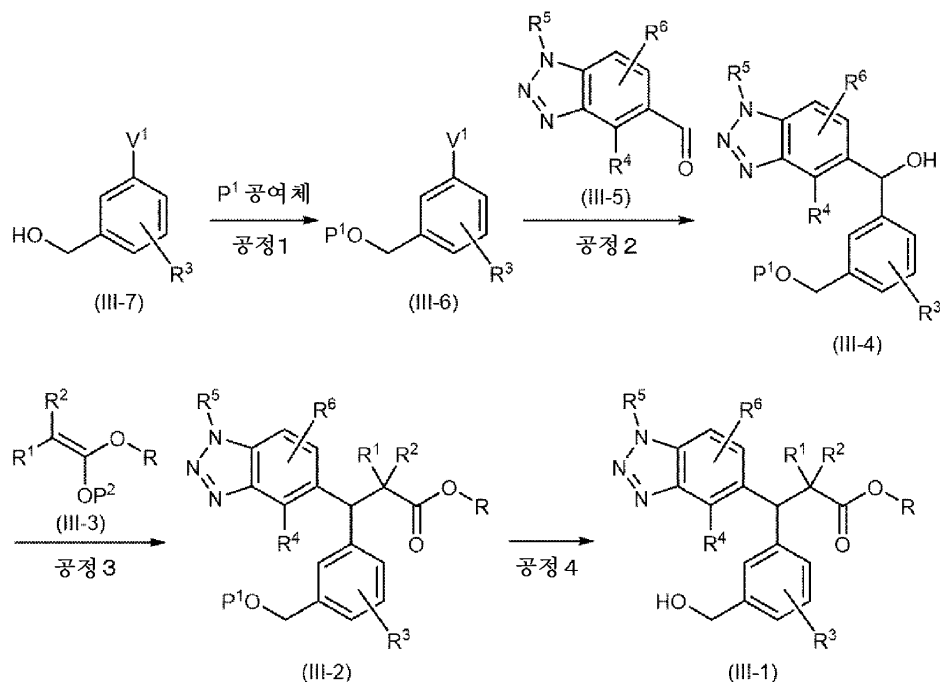
[0673]  $L^1$  공여체로서는, 예를 들어 염화티오닐 등의 할로젠화제 등을 들 수 있다.

[0674]  $L^1$  공여체의 사용량은, 화합물 (III-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0675] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.

[0676] 참고 제조 방법 3

[0677] 화합물 (III-1)은 예를 들어 이하의 반응식에 따라서 제조할 수 있다.



[0678]

[0679] [식 중, V<sup>1</sup>은 브롬 원자 등의 할로젠 원자를 의미하고; P<sup>1</sup>은 4-메톡시벤질기 등의 보호기를 의미하고; P<sup>2</sup>는 트리메틸실릴기 등의 보호기를 의미하고; 기타의 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0680] 공정 1

[0681] 화합물 (III-7)을 용매 중, 염기의 존재 하에서 P<sup>1</sup> 공여체와 반응시킴으로써 화합물 (III-6)을 제조할 수 있다. 화합물 (III-7)은 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0682] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세트니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0683] 염기로서는, 예를 들어 탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 수소화나트륨 등의 알칼리 금속 수소화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노 피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등을 들 수 있다.

[0684] P<sup>1</sup> 공여체로서는, 예를 들어 4-메톡시벤질클로라이드 등을 들 수 있다.

[0685] P<sup>1</sup> 공여체의 사용량은, 화합물 (III-7)에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.

[0686] 염기의 사용량은, 화합물 (III-7)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.

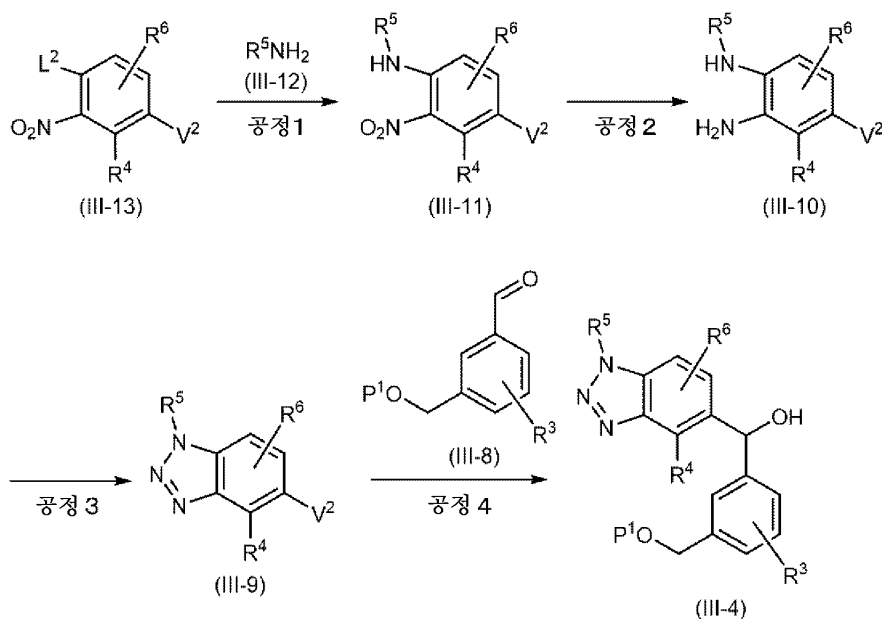
[0687] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 100℃, 바람직하게는 빙랭 하 내지 실온에서 실시할 수 있다.

[0688] 공정 2

[0689] 화합물 (III-6)을 용매 중, 알킬리튬의 존재 하에서 화합물 (III-5)와 반응시킴으로써 화합물 (III-4)를 제조할 수 있다. 화합물 (III-5)는 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

- [0690] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0691] 알킬리튬으로서는, 예를 들어 n-부틸리튬 등을 들 수 있다.
- [0692] 화합물 (III-5)의 사용량은, 화합물 (III-6)에 대하여 몰비로 0.8 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.
- [0693] 알킬리튬의 사용량은, 화합물 (III-6)에 대하여 몰비로 0.8 내지 3.0당량, 바람직하게는 0.8 내지 2.0당량으로 할 수 있다.
- [0694] 본 반응은 -100℃ 내지 가열 하, 예를 들어 -100℃ 내지 100℃, 바람직하게는 -80℃ 내지 실온에서 실시할 수 있다.
- [0695] 공정 3
- [0696] 화합물 (III-4)를 용매 중, 트리클로로아세트니트릴 및 염기의 존재 하에서 반응시키고, 이어서 트리플루오로메탄술폰이미드의 존재 하에서 화합물 (III-3)과 반응시킴으로써, 화합물 (III-2)를 제조할 수 있다. 화합물 (III-3)은 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.
- [0697] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세트니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0698] 염기로서는, 예를 들어 탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 수소화나트륨 등의 알칼리 금속 수소화물; n-부틸리튬 등의 알킬리튬; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등을 들 수 있다.
- [0699] 화합물 (III-3)의 사용량은, 화합물 (III-4)에 대하여 몰비로 1.0 내지 10.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 6.0당량으로 할 수 있다.
- [0700] 트리클로로아세트니트릴의 사용량은, 화합물 (III-4)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.
- [0701] 염기의 사용량은, 화합물 (III-4)에 대하여 몰비로 0.05 내지 1.0당량, 바람직하게는 0.05 내지 0.5당량으로 할 수 있다.
- [0702] 트리플루오로메탄술폰이미드의 사용량은, 화합물 (III-4)에 대하여 몰비로 0.05 내지 1.0당량, 바람직하게는 0.05 내지 0.5당량으로 할 수 있다.
- [0703] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.
- [0704] 공정 4
- [0705] 화합물 (III-2)를 용매 중, 산화제의 존재 하에서 반응시킴으로써 화합물 (III-1)을 제조할 수 있다.
- [0706] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세트니트릴 등의 니트릴류; 아세트산 등의 카르복실산; 물; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0707] 산화제로서는, 예를 들어 질산2암모늄세륨(IV) 등을 들 수 있다.
- [0708] 산화제의 사용량은, 화합물 (III-2)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.
- [0709] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.

[0710] 화합물 (III-4)는 이하의 반응식에 따라서 제조할 수도 있다.



[0711]

[0712] [식 중,  $L^2$ 는 할로젠 원자 등의 탈리기를 의미하고;  $V^2$ 는 브롬 원자 등의 할로젠 원자를 의미하고; 기타의 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0713] 공정 1

[0714] 화합물 (III-13)을 용매 중, 염기의 존재 하에서 화합물 (III-12)와 반응시킴으로써 화합물 (III-11)을 제조할 수 있다. 화합물 (III-13) 및 화합물 (III-12)는 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다. 또한, 화합물 (III-12)는 유리체여도 되고, 염산염 등의 염 형태여도 된다.

[0715] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로겐화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 아세트산 등의 카르복실산; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0716] 염기로서는, 예를 들어 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 3염기성 인산칼륨, 인산나트륨, 및 인산수소나트륨 등의 알칼리 금속 인산염; 불화세슘 및 불화칼륨 등의 알칼리 금속 불화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0717] 화합물 (III-12)의 사용량은, 화합물 (III-13)에 대하여 몰비로 1.0 내지 10.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 5.0당량으로 할 수 있다.

[0718] 염기의 사용량은, 화합물 (III-13)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0719] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 150℃, 바람직하게는 50 내지 100℃에서 실시할 수 있다.

[0720] 공정 2

[0721] 화합물 (III-11)을 용매 중, 촉매의 존재 하, 산 또는 그의 염의 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (III-10)을 제조할 수 있다.

[0722] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로겐화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 아세트산

등의 카르복실산; 물; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0723] 촉매로서는, 예를 들어 철, 아연, 및 주석 등을 들 수 있다.

[0724] 산 또는 그의 염으로서는, 예를 들어 염화암모늄, 염산, 및 아세트산 등을 들 수 있다.

[0725] 촉매의 사용량은, 화합물 (III-11)에 대하여 몰비로 1.0 내지 15.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 10.0당량으로 할 수 있다.

[0726] 산 또는 그의 염의 사용량은, 화합물 (III-11)에 대하여 몰비로 1.0 내지 10.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 5.0당량으로 할 수 있다.

[0727] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 150℃, 바람직하게는 50 내지 100℃에서 실시할 수 있다.

[0728] 공정 3

[0729] 화합물 (III-10)을 용매 중, 산의 존재 하에서 디아조화제와 반응시킴으로써 화합물 (III-9)를 제조할 수 있다.

[0730] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로겐화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 아세트산 등의 카르복실산; 물; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0731] 산으로서, 예를 들어 황산 등을 들 수 있다.

[0732] 디아조화제로서는, 예를 들어 아질산나트륨 및 아질산에스테르 등을 들 수 있다.

[0733] 산의 사용량은, 화합물 (III-10)에 대하여 몰비로 0.1 내지 10.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 5.0당량으로 할 수 있다.

[0734] 디아조화제의 사용량은, 화합물 (III-10)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.

[0735] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 50℃, 바람직하게는 빙랭 하 내지 실온에서 실시할 수 있다.

[0736] 공정 4

[0737] 화합물 (III-9)를 용매 중, 알킬리튬의 존재 하, 그리냐르 시약의 존재 하에서 화합물 (III-8)과 반응시킴으로써, 화합물 (III-4)를 제조할 수 있다. 화합물 (III-8)은 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0738] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0739] 알킬리튬으로서, 예를 들어 n-부틸리튬 등을 들 수 있다.

[0740] 그리냐르 시약으로서, 예를 들어 i-프로필마그네슘클로라이드 등을 들 수 있다.

[0741] 화합물 (III-8)의 사용량은, 화합물 (III-9)에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.

[0742] 염기의 사용량은, 화합물 (III-9)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

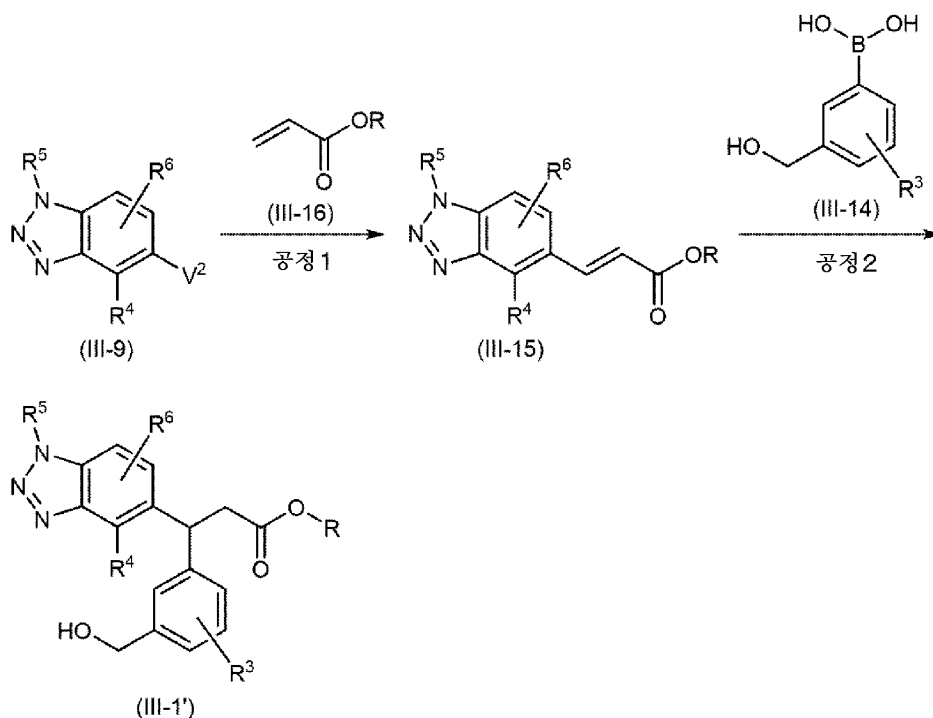
[0743] 그리냐르 시약의 사용량은, 화합물 (III-9)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0744] 본 반응은 -100℃ 내지 가열 하, 예를 들어 -80℃ 내지 실온, 바람직하게는 -50℃ 내지 빙랭 하에서 실시할 수 있다.

[0745] 참고 제조 방법 4

[0746] 화합물 (III-1) 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 모두 수소 원자인 화합물 (III-1')는 이하의 반응식에 따라서 제조할 수도

있다.



[0747]

[0748]

[식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0749]

공정 1

[0750]

화합물 (III-9)를 용매 중, 염기의 존재 하, 촉매의 존재 하, 리간드의 존재 하 및 비존재 하에서 화합물 (III-16)과 반응시킴으로써, 화합물 (III-15)를 제조할 수 있다. 화합물 (III-16)은 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0751]

용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로겐화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0752]

염기로서는, 예를 들어 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 3염기성 인산칼륨, 인산나트륨, 및 인산수소나트륨 등의 알칼리 금속 인산염; 불화세슘 및 불화칼륨 등의 알칼리 금속 불화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0753]

촉매로서는, 예를 들어 팔라듐(II)아세테이트 등을 들 수 있다.

[0754]

리간드로서는, 예를 들어 트리-*o*-톨릴포스핀 등을 들 수 있다.

[0755]

화합물 (III-16)의 사용량은, 화합물 (III-9)에 대하여 몰비로 1.0 내지 10.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 5.0당량으로 할 수 있다.

[0756]

염기의 사용량은, 화합물 (III-9)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0757]

촉매의 사용량은, 화합물 (III-9)에 대하여 몰비로 0.01 내지 1.0당량, 바람직하게는 0.05 내지 0.5당량으로 할 수 있다.

[0758]

리간드의 사용량은, 화합물 (III-9)에 대하여 몰비로 0.01 내지 1.0당량, 바람직하게는 0.05 내지 0.5당량으로 할 수 있다.

[0759]

본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 50 내지 200℃, 바람직하게는 100 내지 150℃에서 실시할 수 있다.

[0760] 공정 2

[0761] 화합물 (III-15)를 용매 중, 염기 및 촉매의 존재 하에서 화합물 (III-14)와 반응시킴으로써, 화합물 (III-1')를 제조할 수 있다. 화합물 (III-14)는 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0762] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로겐화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 물; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0763] 염기로서는, 예를 들어 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 3염기성 인산칼륨, 인산나트륨, 및 인산수소나트륨 등의 알칼리 금속 인산염; 불화세슘 및 불화칼륨 등의 알칼리 금속 불화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류 등; 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0764] 촉매로서는, 예를 들어 디-μ-클로로비스[(η-시클로옥타-1,5-디엔)로듐(I)] 등을 들 수 있다.

[0765] 화합물 (III-14)의 사용량은, 화합물 (III-15)에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0 당량으로 할 수 있다.

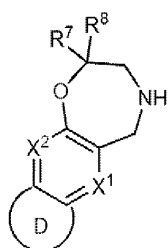
[0766] 염기의 사용량은, 화합물 (III-15)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0767] 촉매의 사용량은, 화합물 (III-15)에 대하여 몰비로 0.01 내지 1.0당량, 바람직하게는 0.01 내지 0.5당량으로 할 수 있다.

[0768] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 150℃, 바람직하게는 50 내지 100℃에서 실시할 수 있다.

[0769] 참고 제조 방법 5

[0770] 화합물 (IV) 중, 화합물 (IV-1)

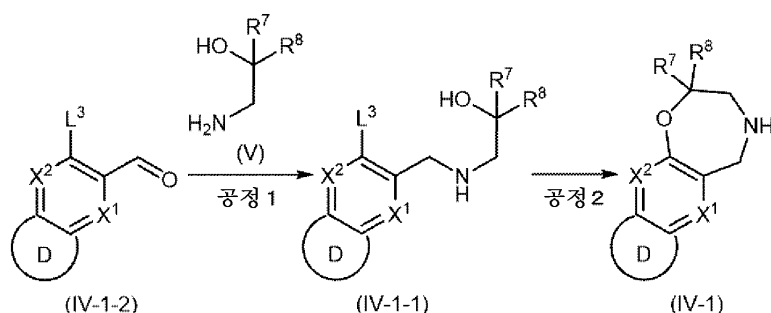


(IV-1)

[0771]

[0772] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0773] 은 예를 들어 이하의 반응식에 따라서 제조할 수 있다.

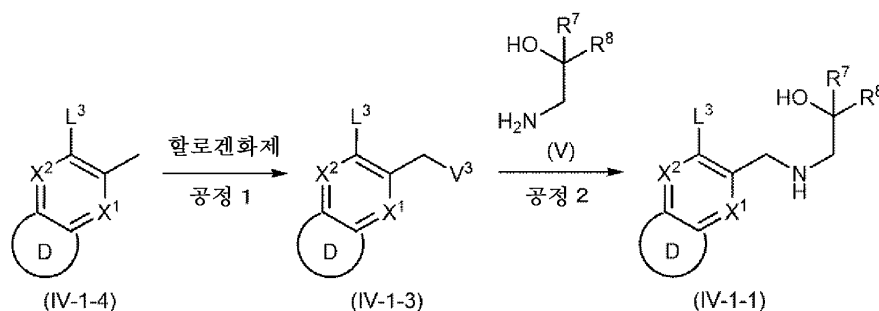


[0774]

[0775] [식 중, L<sup>3</sup>은 할로젠 원자 등의 탈리기를 의미하고; 기타의 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

- [0776] 공정 1
- [0777] 화합물 (IV-1-2)를 용매 중, 환원제의 존재 하에서 화합물 (V)와 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1-1)을 제조할 수 있다. 화합물 (IV-1-2) 및 화합물 (V)는 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.
- [0778] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로겐화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0779] 환원제로서는, 예를 들어 나트륨트리아세톡시보로하이드리드 및 수소화붕소나트륨 등을 들 수 있다.
- [0780] 화합물 (V)의 사용량은, 화합물 (IV-1-2)에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.
- [0781] 환원제의 사용량은, 화합물 (IV-1-2)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.
- [0782] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 100℃, 바람직하게는 실온 내지 70℃에서 실시할 수 있다.
- [0783] 공정 2
- [0784] 화합물 (IV-1-1)을 용매 중, 구리 촉매의 존재 하 또는 비존재 하, 디메틸글리신의 존재 하 또는 비존재 하, 염기의 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1)을 제조할 수 있다. 화합물 (IV-1)은 유리체여도 되고, 염산염 등의 염 형태여도 된다.
- [0785] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 N-메틸피롤리돈 및 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 디메틸술폭시드; 아세트산 등의 카르복실산; 물; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0786] 구리 촉매로서는, 예를 들어 요오드화구리(I) 등을 들 수 있다.
- [0787] 염기로서는, 예를 들어 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 3염기성 인산칼륨, 인산나트륨, 및 인산수소나트륨 등의 알칼리 금속 인산염; 불화세슘 및 불화칼륨 등의 알칼리 금속 불화물; 나트륨tert-부톡시드 및 칼륨tert-부톡시드 등의 알칼리 금속 tert-부톡시드; 수소화나트륨 등의 알칼리 금속 수소화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등을 들 수 있다.
- [0788] 구리 촉매의 사용량은, 화합물 (IV-1-1)에 대하여 몰비로 0.01 내지 1.0당량, 바람직하게는 0.05 내지 1.0당량으로 할 수 있다.
- [0789] 디메틸글리신의 사용량은, 화합물 (IV-1-1)에 대하여 몰비로 0.05 내지 1.0당량, 바람직하게는 0.1 내지 0.5당량으로 할 수 있다.
- [0790] 염기의 사용량은, 화합물 (IV-1-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.
- [0791] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 0 내지 150℃, 바람직하게는 실온 내지 100℃에서 실시할 수 있다.
- [0792] 혹은, 공정 2를 P<sup>3</sup> 공여체(P<sup>3</sup>은 tert-부톡시카르보닐기 등의 보호기를 의미한다)의 존재 하에서 실시하여 화합물 (IV-1)의 옥사제편환 상의 질소 원자가 보호기 P<sup>3</sup>으로 보호된 화합물을 제조한 후, 염화수소의 디옥산 용액 등의 존재 하에서 반응시켜서 탈보호함으로써, 화합물 (IV-1)을 제조할 수도 있다.
- [0793] 혹은, 화합물 (IV-1-2) 대신에, 화합물 (IV-1-2)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하고 상기와 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 (IV-1-1)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후, 혹은 화합물 (IV-1)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후에, 환 D를 형성함으로써 화합물 (IV-1)을 제조할 수도 있다.

[0794] 화합물 (IV-1-1)은 이하의 반응식에 따라서 제조할 수도 있다.



[0795]

[0796] [식 중, V<sup>3</sup>은 브롬 원자 등의 할로젠 원자를 의미하고; 기타의 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0797] 공정 1

[0798] 화합물 (IV-1-4)를 용매 중, 라디칼 개시제의 존재 하에서 할로젠화제와 반응시킴으로써 화합물 (IV-1-3)을 제조할 수 있다. 화합물 (IV-1-4)는 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0799] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름, 디클로로메탄, 및 디클로로에탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 및 클로로벤젠 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0800] 라디칼 개시제로서는, 예를 들어 2,2'-아조비스(이소부티로니트릴) 및 2,2'-아조비스(2,4-디메틸발레로니트릴) 등을 들 수 있다.

[0801] 할로젠화제로서는, 예를 들어 N-브로모숙신이미드 등을 들 수 있다.

[0802] 라디칼 개시제의 사용량은, 화합물 (IV-1-4)에 대하여 몰비로 0.05 내지 1.0당량, 바람직하게는 0.05 내지 0.5당량으로 할 수 있다.

[0803] 할로젠화제의 사용량은, 화합물 (IV-1-4)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0804] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 200℃, 바람직하게는 50 내지 150℃에서 실시할 수 있다.

[0805] 공정 2

[0806] 화합물 (IV-1-3)을 용매 중, 염기의 존재 하에서 화합물 (V)와 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1-1)을 제조할 수 있다. 화합물 (V)는 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0807] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0808] 염기로서는, 예를 들어 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 3염기성 인산칼륨, 인산나트륨, 및 인산수소나트륨 등의 알칼리 금속 인산염; 불화세슘 및 불화칼륨 등의 알칼리 금속 불화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등을 들 수 있다.

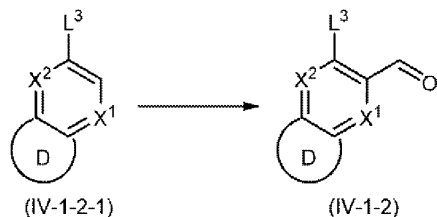
[0809] 화합물 (V)의 사용량은, 화합물 (IV-1-3)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0810] 염기의 사용량은, 화합물 (IV-1-3)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.5 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0811] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.

[0812] 혹은, 화합물 (IV-1-4) 대신에, 화합물 (IV-1-4)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하고 상기와 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 (IV-1-3)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후, 혹은 화합물 (IV-1-1)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후에, 환 D를 형성함으로써 화합물 (IV-1-1)을 제조할 수도 있다.

[0813] 화합물 (IV-1-2)는 이하의 반응식에 따라서 제조할 수도 있다.



[0814]

[식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0816] 화합물 (IV-1-2-1)을 용매 중, 염기의 존재 하에서 포르밀화제와 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1-2)를 제조할 수 있다. 화합물 (IV-1-2-1)은 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0817] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0818] 염기로서는, 예를 들어 노셀-하우저 염기 등을 들 수 있다.

[0819] 포르밀화제로서는, 예를 들어 디메틸포름아미드 등을 들 수 있다.

[0820] 염기의 사용량은, 화합물 (IV-1-2-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

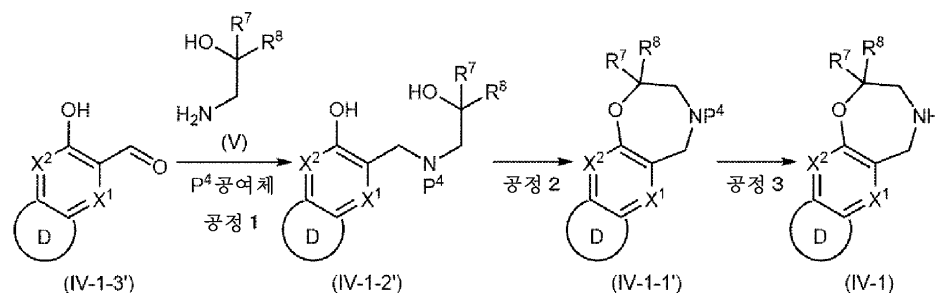
[0821] 포르밀화제의 사용량은, 화합물 (IV-1-2-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0822] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 50℃, 바람직하게는 빙랭 하 내지 실온에서 실시할 수 있다.

[0823] 혹은, 화합물 (IV-1-2-1) 대신에, 화합물 (IV-1-2-1)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하고 상기와 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 (IV-1-2)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후에, 환 D를 형성함으로써 화합물 (IV-1-2)를 제조할 수도 있다.

[0824] 참고 제조 방법 6

[0825] 화합물 (IV-1)은 이하의 반응식에 따라서 제조할 수도 있다.



[0826]

[식 중, P⁴는 tert-부톡시카르보닐기 및 벤질옥시카르보닐기 등의 보호기를 의미하고; 기타의 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

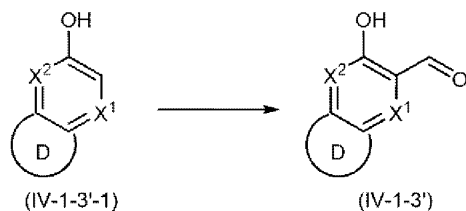
- [0828] 공정 1
- [0829] 화합물 (IV-1-3')를 용매 중, 환원제의 존재 하, 산의 존재 하 또는 비존재 하에서 화합물 (V)와 반응시키고, 이어서 용매 중, 염기의 존재 하에서 P<sup>4</sup> 공여체와 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1-2')를 제조할 수 있다. 화합물 (IV-1-3') 및 화합물 (V)는 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.
- [0830] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 화합물 (V)와의 반응에 사용되는 용매로서는, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 아미드류; 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있고, P<sup>4</sup> 공여체와의 반응에 사용되는 용매로서는, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 물; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0831] 환원제로서는, 예를 들어 나트륨트리아세톡시보로히드라이드 및 수소화붕소나트륨 등을 들 수 있다.
- [0832] 산으로서, 예를 들어 아세트산 등을 들 수 있다.
- [0833] 염기로서는, 예를 들어 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 수산화나트륨 등의 알칼리 금속 수산화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등을 들 수 있다.
- [0834] P<sup>4</sup> 공여체로서는, 예를 들어 2탄산디-tert-부틸 및 클로로포름산벤질 등을 들 수 있다.
- [0835] 화합물 (V)의 사용량은, 화합물 (IV-1-3')에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.
- [0836] P<sup>4</sup> 공여체의 사용량은, 화합물 (IV-1-3')에 대하여 몰비로 1.0 내지 30.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 20.0당량으로 할 수 있다.
- [0837] 환원제의 사용량은, 화합물 (IV-1-3')에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.3 내지 4.0당량으로 할 수 있다.
- [0838] 산의 사용량은, 화합물 (IV-1-3')에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.
- [0839] 염기의 사용량은, 화합물 (IV-1-3')에 대하여 몰비로 1.0 내지 100.0당량, 바람직하게는 2.0 내지 60.0당량으로 할 수 있다.
- [0840] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.
- [0841] 공정 2
- [0842] 화합물 (IV-1-2')를 용매 중, 아조디카르복실산 유도체 및 포스핀 유도체의 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1-1')를 제조할 수 있다.
- [0843] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0844] 아조디카르복실산 유도체로서는, 예를 들어 디에틸아조디카르복실레이트 및 디이소프로필아조디카르복실레이트 등의 아조디카르복실산디알킬에스테르; 그리고 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드 등의 아조디카르복사미드 등을 들 수 있다.
- [0845] 포스핀 유도체로서는, 예를 들어 트리페닐포스핀 등의 트리아릴포스핀; 및 트리-n-부틸포스핀 등의 트리알킬포스핀 등을 들 수 있다.
- [0846] 아조디카르복실산 유도체의 사용량은, 화합물 (IV-1-2')에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0

내지 3.0당량으로 할 수 있다.

- [0847] 포스핀 유도체의 사용량은, 화합물 (IV-1-2')에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.
- [0848] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 50℃, 바람직하게는 빙랭 하 내지 실온에서 실시할 수 있다.
- [0849] 공정 3
- [0850] P<sup>4</sup>가 tert-부톡시카르보닐기 등일 경우, 화합물 (IV-1-1')를 용매 중, 산의 존재 하에서 반응시킴으로써 화합물 (IV-1)을 제조할 수 있다. 화합물 (IV-1)은 유리체여도 되고, 염산염 등의 염 형태여도 된다.
- [0851] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, tert-부틸메틸에테르, 및 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0852] 산으로서는, 예를 들어 염화수소 등을 들 수 있다.
- [0853] 산의 사용량은, 화합물 (IV-1-1')에 대하여 몰비로 1.0 내지 100.0당량, 바람직하게는 2.0 내지 60.0당량으로 할 수 있다.
- [0854] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 150℃, 바람직하게는 0℃ 내지 100℃에서 실시할 수 있다.
- [0855] 혹은, P<sup>4</sup>가 tert-부톡시카르보닐기 등일 경우, 화합물 (IV-1-1')를 용매 중, 염기 및 첨가제의 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1)을 제조할 수도 있다.
- [0856] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, tert-부틸메틸에테르, 및 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0857] 염기로서는, 예를 들어 2,6-루티딘 및 트리에틸아민 등을 들 수 있다.
- [0858] 첨가제로서는, 예를 들어 트리플루오로메탄술폰산트리메틸실릴에스테르 등을 들 수 있다.
- [0859] 염기의 사용량은, 화합물 (IV-1-1')에 대하여 몰비로 1.0 내지 10.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 5.0당량으로 할 수 있다.
- [0860] 첨가제의 사용량은, 화합물 (IV-1-1')에 대하여 몰비로 1.0 내지 10.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 5.0당량으로 할 수 있다.
- [0861] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 100℃, 바람직하게는 빙랭 하 내지 실온에서 실시할 수 있다.
- [0862] P<sup>4</sup>가 벤질옥시카르보닐기 등일 경우, 화합물 (IV-1-1')를 용매 중, 수소 분위기 하에서 촉매로 처리함으로써, 화합물 (IV-1)을 제조할 수 있다.
- [0863] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 아세트산 등의 카르복실산; 물; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0864] 촉매로서는, 예를 들어 팔라듐탄소 등을 들 수 있다.
- [0865] 촉매의 사용량은, 화합물 (IV-1-1')에 대하여 몰비로 0.01 내지 20.0당량, 바람직하게는 0.01 내지 10.0당량으로 할 수 있다.
- [0866] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.
- [0867] 혹은, 화합물 (IV-1-3') 대신에, 화합물 (IV-1-3')의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하고 상기와 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 (IV-1-2')의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후, 화합물 (IV-1-1')의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후, 혹은 화합물 (IV-1)의 환 D 부분이

환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후에, 환 D를 형성함으로써 화합물 (IV-1)을 제조할 수도 있다.

화합물 (IV-1-3')는 이하의 반응식으로 제조할 수도 있다.



[식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

화합물 (IV-1-3'-1)을 용매 중, 헥사메틸렌테트라민의 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1-3')를 제조할 수 있다. 화합물 (IV-1-3'-1)은 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 아세트산 및 트리플루오로아세트산 등의 산; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

헥사메틸렌테트라민의 사용량은, 화합물 (IV-1-3'-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.

본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 150℃, 바람직하게는 실온 내지 100℃에서 실시할 수 있다.

혹은, 화합물 (IV-1-3'-1)을 용매 중, 염화마그네슘 및 염기의 존재 하에서 파라포름알데히드와 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1-3')를 제조할 수도 있다.

용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 및 tert-부틸메틸 에테르 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

염기로서는, 예를 들어 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 3염기성 인산칼륨, 인산나트륨, 및 인산수소나트륨 등의 알칼리 금속 인산염; 불화세슘 및 불화칼륨 등의 알칼리 금속 불화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등을 들 수 있다.

염화마그네슘의 사용량은, 화합물 (IV-1-3'-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

염기의 사용량은, 화합물 (IV-1-3'-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 4.0당량으로 할 수 있다.

파라포름알데히드의 사용량은, 화합물 (IV-1-3'-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 15.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 10.0당량으로 할 수 있다.

본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 150℃, 바람직하게는 실온 내지 100℃에서 실시할 수 있다.

혹은, 화합물 (IV-1-3'-1)을 클로로포름 및 염기의 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1-3')를 제조할 수도 있다.

염기로서는, 예를 들어 수산화나트륨 등의 알칼리 금속 수산화물 등을 들 수 있다.

염기의 사용량은, 화합물 (IV-1-3'-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 20.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 15.0당량으로 할 수 있다.

본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 150℃, 바람직하게는 실온 내지 100℃에서 실시할 수 있다.

혹은, 화합물 (IV-1-3'-1)을 용매 중, 촉매의 존재 하에서 포르밀화제와 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1-3')를 제조할 수도 있다.

용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 및

tert-부틸메틸에테르 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 물; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0888] 촉매로서는, 예를 들어 염화알루미늄(III) 등을 들 수 있다.

[0889] 포르밀화제로서는, 예를 들어 오르토포름산트리에틸에스테르 등을 들 수 있다.

[0890] 촉매의 사용량은, 화합물 (IV-1-3'-1)에 대하여 몰비로 0.01 내지 1.0당량, 바람직하게는 0.05 내지 0.5당량으로 할 수 있다.

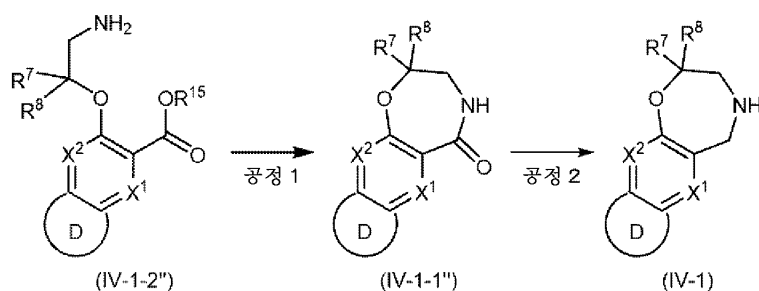
[0891] 포르밀화제의 사용량은, 화합물 (IV-1-3'-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0892] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 150℃, 바람직하게는 실온 내지 100℃에서 실시할 수 있다.

[0893] 혹은, 화합물 (IV-1-3'-1) 대신에, 화합물 (IV-1-3'-1)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하고 상기과 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 (IV-1-3')의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후에, 환 D를 형성함으로써 화합물 (IV-1-3')를 제조할 수도 있다.

[0894] 참고 제조 방법 7

[0895] 화합물 (IV-1)은 이하의 반응식에 따라서 제조할 수도 있다.



[0896]

[0897] [식 중, R<sup>15</sup>는 메틸기 및 에틸기 등의 알킬기를 의미하고; 기타의 기호는 상기과 동일 의미를 갖는다.]

[0898] 공정 1

[0899] 화합물 (IV-1-2'')를 용매 중, 염기의 존재 하에서 반응시킴으로써 화합물 (IV-1-1'')를 제조할 수 있다. 화합물 (IV-1-2'')는 유리체여도 되고, 염산염 등의 염 형태여도 된다.

[0900] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 물; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0901] 염기로서는, 예를 들어 탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 탄산수소나트륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 수소화나트륨 등의 알칼리 금속 수소화물; 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 알킬아민류; 피리딘 및 4-디메틸아미노 피리딘 등의 피리딘류; 그리고 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등을 들 수 있다.

[0902] 염기의 사용량은, 화합물 (IV-1-2'')에 대하여 몰비로 1.0 내지 10.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 5.0당량으로 할 수 있다.

[0903] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 100℃, 바람직하게는 빙랭 하 내지 실온에서 실시할 수 있다.

[0904] 공정 2

[0905] 화합물 (IV-1-1'')를 용매 중, 환원제의 존재 하에서 반응시킴으로써 화합물 (IV-1)을 제조할 수 있다.

[0906] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

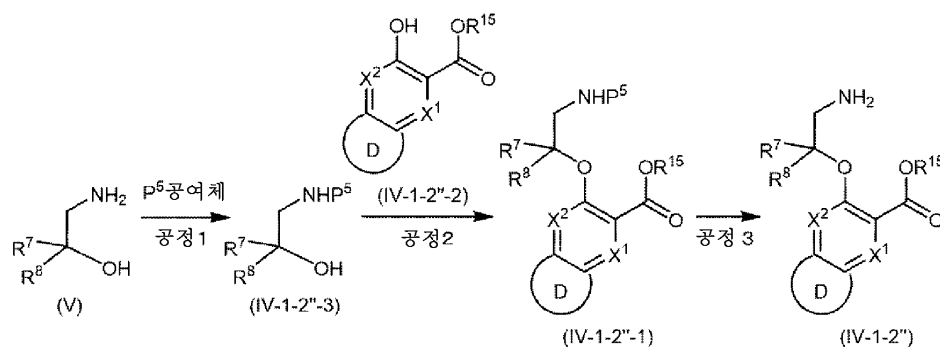
[0907] 환원제로서는, 예를 들어 시아노수소화붕소나트륨, 수소화붕소나트륨, 수소화알루미늄리튬, 및 보란-테트라히드로푸란 착체 등을 들 수 있다.

[0908] 환원제의 사용량은, 화합물 (IV-1-1'')에 대하여 몰비로 1.0 내지 10.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 5.0당량으로 할 수 있다.

[0909] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 100℃, 바람직하게는 빙랭 하 내지 80℃에서 실시할 수 있다.

[0910] 혹은, 화합물 (IV-1-2'') 대신에, 화합물 (IV-1-2'')의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하고 상기와 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 (IV-1-1'')의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후, 혹은 화합물 (IV-1)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후에, 환 D를 형성함으로써 화합물 (IV-1)을 제조할 수도 있다.

[0911] 화합물 (IV-1-2'')는 예를 들어 이하의 반응식에 따라서 제조할 수 있다.



[0912]

[식 중, P<sup>5</sup>는 tert-부톡시카르보닐기 등의 보호기를 의미하고; 기타의 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0914] 공정 1

[0915] 화합물 (V)를 용매 중, P<sup>5</sup> 공여체와 반응시킴으로써 화합물 (IV-1-2''-3)을 제조할 수 있다. 화합물 (V)는 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0916] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올 등의 알코올류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 아세트산 등의 카르복실산; 물; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0917] P<sup>5</sup> 공여체로서는, 예를 들어 2탄산디-tert-부틸 등을 들 수 있다.

[0918] P<sup>5</sup> 공여체의 사용량은, 화합물 (V)에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.

[0919] 본 반응은 실온 내지 가열 하, 예를 들어 실온 내지 100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.

[0920] 공정 2

[0921] 화합물 (IV-1-2''-3)을 용매 중, 아조디카르복실산 유도체 및 포스핀 유도체의 존재 하에서 화합물 (IV-1-2''-2)와 반응시킴으로써, 화합물 (IV-1-2''-1)을 제조할 수 있다. 화합물 (IV-1-2''-2)는 시판하고 있는 물질을 사용해도 되고, 또한 시판하고 있는 물질로부터 공지된 방법으로 제조해도 된다.

[0922] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란 및 1,4-디옥산 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0923] 아조디카르복실산 유도체로서는, 예를 들어 디에틸아조디카르복실레이트 및 디이소프로필아조디카르복실레이트 등의 아조디카르복실산디알킬에스테르; 그리고 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드 등의 아

조디카르복사미드 등을 들 수 있다.

[0924] 포스핀 유도체로서는, 예를 들어 트리페닐포스핀 등의 트리아릴포스핀; 및 트리-n-부틸포스핀 등의 트리알킬포스핀 등을 들 수 있다.

[0925] 화합물 (IV-1-2''-2)의 사용량은, 화합물 (IV-1-2''-3)에 대하여 몰비로 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0당량으로 할 수 있다.

[0926] 아조디카르복실산 유도체의 사용량은, 화합물 (IV-1-2''-3)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0927] 포스핀 유도체의 사용량은, 화합물 (IV-1-2''-3)에 대하여 몰비로 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 3.0당량으로 할 수 있다.

[0928] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 50℃, 바람직하게는 빙랭 하 내지 실온에서 실시할 수 있다.

[0929] 공정 3

[0930] 화합물 (IV-1-2''-1)을 용매 중, 산의 존재 하에서 반응시킴으로써 화합물 (IV-1-2'')를 제조할 수 있다.

[0931] 용매는 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들어 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 및 시클로헥실메틸 에테르 등의 에테르류; 클로로포름 및 디클로로메탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0932] 산으로서, 예를 들어 염화수소 등을 들 수 있다.

[0933] 산의 사용량은, 화합물 (IV-1-2''-1)에 대하여 몰비로 1.0 내지 10.0당량, 바람직하게는 1.0 내지 5.0당량으로 할 수 있다.

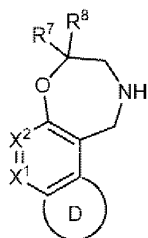
[0934] 본 반응은 빙랭 하 내지 가열 하, 예를 들어 빙랭 하 내지 100℃, 바람직하게는 빙랭 하 내지 80℃에서 실시할 수 있다.

[0935] 또한, 화합물 (IV-1-2''-1)의 환 D 상에 테트라히드로피라닐기 등의 보호기가 존재하는 경우, 본 반응에 의해 환 D 상의 보호기를 제거할 수도 있다.

[0936] 혹은, 화합물 (IV-1-2''-2) 대신에, 화합물 (IV-1-2''-2)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하고 상기과 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 (IV-1-2''-1)의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후, 혹은 화합물 (IV-1-2'')의 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 제조한 후에, 환 D를 형성함으로써 화합물 (IV-1-2'')를 제조할 수도 있다.

[0937] 참고 제조 방법 8

[0938] 화합물 (IV) 중, 화합물 (IV-2)

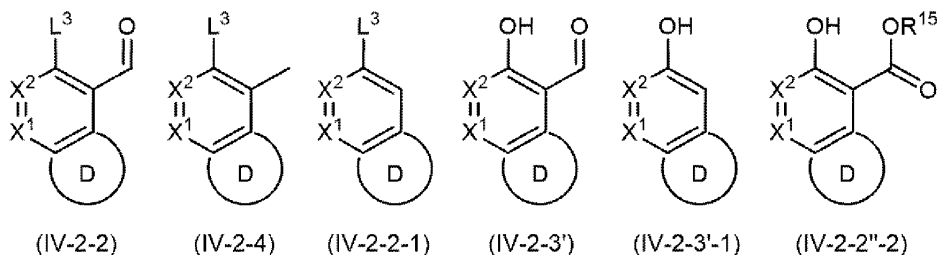


(IV-2)

[0939]

[0940] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

[0941] 는 화합물 (IV-1-2), 화합물 (IV-1-4), 화합물 (IV-1-2-1), 화합물 (IV-1-3'), 화합물 (IV-1-3'-1), 또는 화합물 (IV-1-2''-2) 대신에, 화합물 (IV-2-2), 화합물 (IV-2-4), 화합물 (IV-2-2-1), 화합물 (IV-2-3'), 화합물 (IV-2-3'-1), 또는 화합물 (IV-2-2''-2)

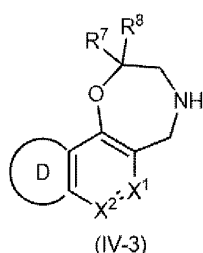


[식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

혹은 이들 화합물에 있어서 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하여, 참고 제조 방법 5, 6, 또는 7에 기재된 방법과 마찬가지로의 방법으로 제조할 수 있다.

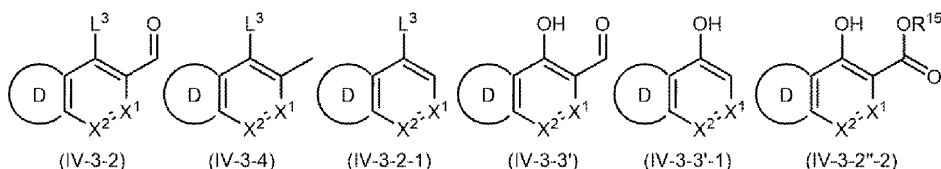
참고 제조 방법 9

화합물 (IV) 중, 화합물 (IV-3)



[식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

은 화합물 (IV-1-2), 화합물 (IV-1-4), 화합물 (IV-1-2-1), 화합물 (IV-1-3'), 화합물 (IV-1-3'-1), 또는 화합물 (IV-1-2''-2) 대신에, 화합물 (IV-3-2), 화합물 (IV-3-4), 화합물 (IV-3-2-1), 화합물 (IV-3-3'), 화합물 (IV-3-3'-1), 또는 화합물 (IV-3-2''-2)



[식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 갖는다.]

혹은 이들 화합물에 있어서 환 D 부분이 환 D의 전구체인 화합물을 출발 물질로서 사용하여, 참고 제조 방법 5, 6, 또는 7에 기재된 방법과 마찬가지로의 방법으로 제조할 수 있다.

얻어진 목적 화합물은 필요에 따라, 통상의 방법, 예를 들어 재결정, 재침전, 여과, 농축, 건조, 또는 통상적으로, 유기 화합물의 분리 정제에 관용되고 있는 방법(예를 들어, 칼럼 크로마토그래피)을 적절히 조합함으로써 분리·정제할 수 있다.

본 발명의 화합물 (I) 및 중간체는 상기 제조 방법에 의해 제조할 수 있는 것 외에, 후기 실시예나 참고예에 기재된 방법에 따라서 제조할 수 있다. 또한 본 발명의 화합물 (I) 및 중간체는 상기 제조 방법, 후기 실시예 및 참고예에 기재된 방법, 그리고/혹은 기지 방법, 또는 그들의 조합에 의해, 다른 목적 화합물 또는 중간체로 변환할 수 있다. 그러한 방법으로서, 예를 들어 이하의 (1) 내지 (26)에 기재된 방법이 포함된다.

(1) 알콕시카르보닐기로부터 카르복시기로의 변환

알콕시카르보닐기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 디메틸설폭시드, 테트라히드로푸란, 메탄올, 에탄올, 및 물, 그리고 이들의 혼합물 등), 염기(예를 들어 수산화칼륨 및 수산화리튬 등) 또는 산(예를 들어 황산 등)의 존재 하에서 반응시킴으로써, 대응하는 카르복시기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.

- [0957] (2) 질소 함유 환의 질소 원자의 알킬화
- [0958] 질소 함유 환을 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 디메틸포름아미드 등), 염기(예를 들어 수소화나트륨 등)의 존재 하에서 알킬화제(예를 들어 요오드화메틸 등의 메틸화제 등)와 반응시킴으로써, 질소 함유 환의 질소 원자가 알킬화된 대응하는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0959] (3) 니트로기로부터 tert-부틸카르바메이트기로의 변환
- [0960] 니트로기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 에탄올 등), 수소 분위기 하에서, 촉매(예를 들어 팔라듐탄소 등)의 존재 하에서 tert-부틸기 공여체(예를 들어 2탄산디-tert-부틸 등)와 반응시킴으로써, 대응하는 tert-부틸카르바메이트기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0961] (4) 아미노기의 아세틸화
- [0962] 아미노기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 아세트산에틸 등), 아세틸화제(예를 들어 무수 아세트산 등)와 반응시킴으로써, 아미노기를 아세틸화할 수 있다.
- [0963] (5) N-아세틸기의 제거
- [0964] N-아세틸기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 테트라히드로푸란 등), 염기(예를 들어 수산화나트륨 등)의 존재 하에서 반응시킴으로써, 아세틸기를 제거할 수 있다.
- [0965] (6) 8-아세트아미드-7-메틸-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제피닐기로부터 1-아세틸-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸릴기로의 변환
- [0966] 8-아세트아미드-7-메틸-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제피닐기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 아세트산에틸 등), 염기(예를 들어 아세트산칼륨 등), 디아조화제(예를 들어 아질산n-아밀 등), 촉매(예를 들어 테트라부틸암모늄브로마이드 등), 및 무수 아세트산의 존재 하에서 반응시킴으로써, 대응하는 1-아세틸-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸릴기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0967] (7) 시아노기로부터 포르밀기로의 변환
- [0968] 시아노기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 톨루엔 등), 환원제(예를 들어 수소화디소부틸알루미늄 등)의 존재 하에서 반응시킴으로써, 대응하는 포르밀기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0969] (8) 알콕시카르보닐기로부터 히드록시메틸기로의 변환
- [0970] 알콕시카르보닐기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 톨루엔 및 tert-부틸메틸에테르 등), 환원제(예를 들어 수소화디소부틸알루미늄 및 수소화비스(2-메톡시에톡시)알루미늄나트륨 등)의 존재 하에서 반응시킴으로써, 대응하는 히드록시메틸기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0971] (9) 히드록시메틸기로부터 포르밀기로의 변환
- [0972] 히드록시메틸기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 디클로로메탄 등), 산화제(예를 들어 테스-마틴 퍼요오디난 등)의 존재 하에서 반응시킴으로써, 대응하는 포르밀기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0973] (10) 할로젠 원자로부터 아제티딘-1-일기로의 변환
- [0974] 할로젠 원자를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 톨루엔 등), 염기(예를 들어 나트륨tert-부톡사이드 등), 촉매(예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 등), 및 배위자(예를 들어 크산트포스 등)의 존재 하에서 아제티딘과 반응시킴으로써, 대응하는 아제티딘-1-일기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0975] (11) 아제티딘-1-일기로부터 3-할로젠화프로필아미노기로의 변환
- [0976] 아제티딘-1-일기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 1,4-디옥산 등), 할로젠화수소(예를 들어 염화수소 등)의 존재 하에서 반응시킴으로써, 대응하는 3-할로젠화프로필아미노기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0977] (12) 7-((3-클로로프로필)아미노)-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제피닐기로부터 1,3,4,9,10,11-헥사히드로-2H-피리미도[1',2':1,6]피리도[2,3-f][1,4]옥사제피닐기로의 변환
- [0978] 7-((3-클로로프로필)아미노)-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제피닐기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 아세트니트릴 등)에서 반응시킴으로써, 대응하는 1,3,4,9,10,11-헥사히드로-2H-피리미도[1',2':1,6]피리도[2,3-f][1,4]옥사제피닐기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.

- [0979] (13) 할로겐 원자 교환 반응
- [0980] 할로겐 원자를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 테트라히드로푸란 등), 할로겐화수소(예를 들어 염화수소 등)와 반응시키고, 이어서 용매 중(예를 들어 아세토니트릴 등), 다른 할로겐 원자를 갖는 할로겐화제(예를 들어 요오드화나트륨 등)와 반응시킴으로써, 대응하는 다른 할로겐 원자를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0981] (14) 포르밀페닐기로부터 이소퀴놀리닐기의 변환
- [0982] 포르밀페닐기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 톨루엔 등), 2,2-디메톡시에탄-1-아민과 반응시키고, 이어서 축합제(예를 들어 폴리인산 등)의 존재 하에서 반응시킴으로써, 대응하는 이소퀴놀리닐기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0983] (15) 할로겐 원자로부터 포르밀기의 변환
- [0984] 할로겐 원자를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 디에틸에테르 및 테트라히드로푸란 등), 유기 금속 시약(예를 들어 n-부틸리튬 등의 알킬리튬; 및 그리냐르 시약 등)의 존재 하에서 포르밀화제(예를 들어 디메틸포름아미드 등)와 반응시킴으로써, 대응하는 포르밀기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0985] (16) 알콕시기로부터 히드록시기의 변환
- [0986] 알콕시기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 디클로로메탄 등), 탈알킬화제(예를 들어 3브롬화붕소 등)의 존재 하에서 반응함으로써, 대응하는 히드록시기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0987] (17) 1,2-디히드록시페닐기로부터 2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔기의 변환
- [0988] 1,2-디히드록시페닐기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 톨루엔 등), 촉매(예를 들어 피리디늄p-톨루엔술포네이트 등)의 존재 하에서 2,2-디메톡시프로판과 반응시킴으로써, 대응하는 2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0989] (18) 질소 함유 환의 질소 원자의 테트라히드로피라닐기에 의한 보호
- [0990] 질소 함유 환을 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 디클로로메탄 및 테트라히드로푸란, 그리고 이들의 혼합물 등), 산(예를 들어 메탄술폰산 등)의 존재 하에서 디히드로피란과 반응시킴으로써, 질소 함유 환의 질소 원자를 테트라히드로피라닐기에 의해 보호할 수 있다.
- [0991] (19) 할로겐 원자로부터 (트리메틸실릴)에틸닐기의 변환
- [0992] 할로겐 원자를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 트리에틸아민 등), 촉매(예를 들어 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 및 요오드화구리(I), 그리고 이들의 혼합물 등)의 존재 하에서 에틸닐트리메틸실란과 반응시킴으로써, 대응하는 (트리메틸실릴)에틸닐기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0993] (20) 포르밀기로부터 (메톡시카르보닐)에테닐기의 변환
- [0994] 포르밀기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 테트라히드로푸란 등), 염기(예를 들어 수소화나트륨 등)의 존재 하에서 메틸디에틸포스포노아세테이트와 반응시킴으로써, 대응하는 (메톡시카르보닐)에테닐기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0995] (21) 트리메틸실릴기의 제거
- [0996] 트리메틸실릴기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 메탄올 등), 염기(예를 들어 탄산칼륨 등)의 존재 하에서 반응시킴으로써, 트리메틸실릴기를 제거할 수 있다.
- [0997] (22) 1-에틸닐-2-(메톡시카르보닐)에테닐페닐기로부터 2-히드록시-3-메톡시카르보닐나프틸기의 변환
- [0998] 1-에틸닐-2-(메톡시카르보닐)에테닐페닐기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 클로로벤젠 등), 산화제(예를 들어 피리딘N-옥시드 등) 및 촉매(예를 들어 비스(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I)트리플루오로메탄술포네이트 등)의 존재 하, 리간드(예를 들어 트리-p-톨릴포스핀)의 존재 하 또는 비존재 하에서 2,2-디메톡시프로판과 반응시킴으로써, 대응하는 2-히드록시-3-메톡시카르보닐나프틸기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0999] (23) 알콕시카르보닐기로부터 벤질옥시카르보닐기의 변환
- [1000] 알콕시카르보닐기를 갖는 화합물을 벤질알코올과 반응시킴으로써, 대응하는 벤질옥시카르보닐기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.

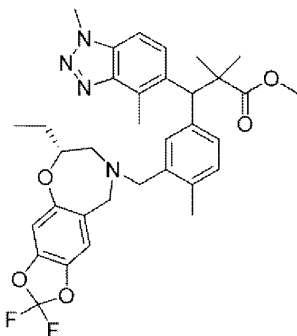
- [1001] (24) 카르복시기로부터 알콕시카르보닐기로의 변환
- [1002] 카르복시기를 갖는 화합물을, 산(예를 들어 황산 등) 또는 염기(예를 들어 수산화나트륨 등)의 존재 하에서 알코올(예를 들어 메탄올 및 에탄올 등)과 반응시킴으로써, 대응하는 알콕시카르보닐기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [1003] (25) 카르복시기로부터 벤질옥시카르보닐기로의 변환
- [1004] 카르복시기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 클로로포름 등), 활성화제(예를 들어 4-디메틸아미노피리딘 등) 및 촉합제(예를 들어 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염 등)의 존재 하에서 벤질알코올과 반응시킴으로써, 대응하는 벤질옥시카르보닐기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다. 혹은, 카르복시기를 갖는 화합물을 용매 중(예를 들어 디메틸포름아미드 등), 염기(예를 들어 탄산세슘 등)의 존재 하에서 할로겐화벤질(예를 들어 벤질브로마이드 등)과 반응시킴으로써, 대응하는 벤질옥시카르보닐기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [1005] (26) 알콕시카르보닐기의 에스테르 교환 반응
- [1006] 알콕시카르보닐기를 갖는 화합물을, 산(예를 들어 황산 등) 또는 염기(예를 들어 수산화나트륨 등)의 존재 하에서 다른 알킬기를 포함하는 알코올(예를 들어 메탄올 및 에탄올 등)과 반응시킴으로써, 대응하는 다른 알콕시카르보닐기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.
- [1007] 또한, 상기 제조 방법, 그리고 후기 실시예 및 참고예에 기재된 출발 물질과 다른 출발 물질을 사용하고, 상기 제조 방법, 후기 실시예 및 참고예에 기재된 방법, 그리고/혹은 기지 방법, 또는 그들을 조합하여 사용함으로써, 다른 본 발명의 화합물 (I) 또는 중간체를 제조할 수 있다.
- [1008] **실시예**
- [1009] 이하, 실시예, 참고예, 및 시험예 등에 의해 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [1010] 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 있어서의 「DIOL 실리카겔」이란, 후지 실리시아 가가꾸사제 CHROMATOREX(상품명) DIOL을 나타낸다.
- [1011] 「Bond Elut」란, 애질런트·테크놀로지사제의 Bond Elut C18(상품명)을 나타낸다.
- [1012] 동위체의 존재에 의해 매스 스펙트럼의 값이 복수 관측되는 경우에는, m/z가 최소인 것만 기재하였다. 매스 스펙트럼의 이온화 모드의 「DUIS」란, ESI와 APCI의 믹스 모드이다.
- [1013] <sup>1</sup>H-NMR은 특기하지 않는 한, 테트라메틸실란을 내부 표준(0ppm)으로 하는 화학 이동(δ)으로 표시되고, 커플링 상수(J값)는 Hz 단위로 표기한다. 또한, 각 피크의 분열 패턴의 약호는 다음과 같은 의미이다. s: 싱글렛, d: 더블렛, t: 트리플렛, br: 브로드, m: 멀티플렛.
- [1014] 실시예, 참고예, 및 화학 구조식 중에 기재되는 약호는 통상적으로, 유기 화학, 또는 약학의 분야에서 일반적으로 사용되는 의미로 사용된다. 각 약호는 구체적으로는, 이하와 같이 당업자에게 이해되는 것이다.
- [1015] Boc: tert-부톡시카르보닐기
- [1016] Cbz: 벤질옥시카르보닐기
- [1017] DMSO: 디메틸설폭시드
- [1018] PMB: 파라메톡시벤질기
- [1019] TFA: 트리플루오로아세트산
- [1020] THP: 테트라하이드로피라닐기
- [1021] tert-: 터셔리
- [1022] n-: 노르말
- [1023] M: 몰 농도
- [1024] ESI: 일렉트로스프레이 이온화

[1025] APCI: 대기압 이온화

[1026] (실시예)

[1027] 실시예 1-(a)

[1028] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1029]

[1030] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(20mg)의 디클로로메탄(1mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 1-(d)에서 제조한 (R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7,8,9-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀 염산염(24mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드리드(25mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(24mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1031] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

[1032] (1) 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(200mg)의 디클로로메탄(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.077mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축함으로써, 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트를 포함하는 조생성물을 얻었다.

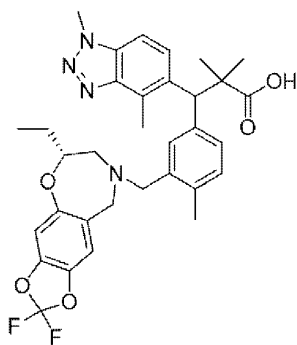
[1033] (2) (1)에서 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트를 포함하는 조생성물의 아세토니트릴(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 1-(k)에서 제조한 (R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7,8,9-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀(162mg)과 N,N-디이소프로필에틸아민(0.27mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 그 후, 60℃에서 2.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(260mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1034] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 621[M+H]<sup>+</sup>

[1035] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.63-7.53(m, 2H), 7.15-6.99(m, 5H), 4.78-4.71(m, 1H), 4.28-4.20(m, 3H), 3.93-3.85(m, 1H), 3.81-3.55(m, 2H), 3.53-3.38(m, 5H), 2.77-2.62(m, 5H), 2.25-2.16(m, 3H), 1.47-1.35(m, 1H), 1.33-1.08(m, 7H), 0.97-0.78(m, 3H)

[1036] 실시예 1-(b)

[1037] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1038]

[1039]

실시예 1-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(23mg)의 디메틸설폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.371mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.0으로 조정하고, 철야 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 65℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(16mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1040]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 607[M+H]<sup>+</sup>

[1041]

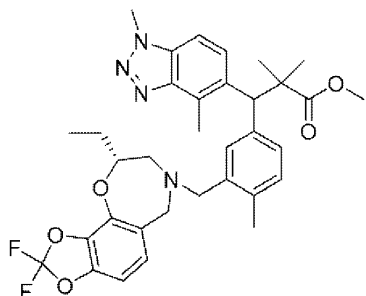
<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.77-7.68(m, 1H), 7.53-7.46(m, 1H), 7.24-7.17(m, 1H), 7.11-7.06(m, 1H), 7.04-6.97(m, 1H), 6.88-6.83(m, 1H), 6.71-6.62(m, 1H), 4.97-4.71(m, 1H), 4.30-4.24(m, 3H), 3.92-3.82(m, 1H), 3.77-3.64(m, 1H), 3.60-3.45(m, 3H), 2.90-2.66(m, 5H), 2.30-2.23(m, 3H), 1.55-1.12(m, 8H), 1.01-0.87(m, 3H)

[1042]

실시예 2-(a)

[1043]

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1044]

[1045]

참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(20mg)의 디클로로메탄(1mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 2-(d)에서 제조한 (R)-9-에틸-2,2-디플루오로-6,7,8,9-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀(23mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(25mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)으로 정제함으로써, 표기 화합물(35mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1046]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 621[M+H]<sup>+</sup>

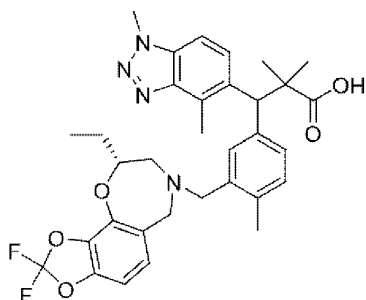
[1047]

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.60-7.54(m, 2H), 7.15-6.97(m, 3H), 6.95-6.81(m, 1H), 6.73-6.56(m, 1H), 4.78-4.71(m, 1H), 4.28-4.21(m, 3H), 4.07-3.82(m, 2H), 3.68-3.56(m, 1H), 3.49-3.38(m, 5H), 2.83-

2.77(m, 2H), 2.72-2.63(m, 3H), 2.21(s, 3H), 1.55-1.39(m, 1H), 1.36-1.14(m, 7H), 0.96-0.88(m, 3H)

[1048] 실시예 2-(b)

[1049] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1050]

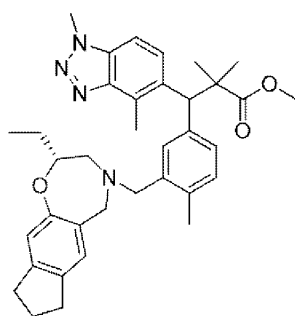
[1051] 실시예 2-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(33mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.532mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.0으로 조정하고, 철야 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 추출하고, 물로 세정하고, 65℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(23mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1052] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 607[M+H]<sup>+</sup>

[1053] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.73-7.68(m, 1H), 7.52-7.46(m, 1H), 7.24-7.17(m, 1H), 7.11-7.05(m, 1H), 7.04-6.94(m, 1H), 6.62-6.30(m, 2H), 4.96-4.79(m, 1H), 4.31-4.24(m, 3H), 3.92-3.77(m, 2H), 3.63-3.44(m, 3H), 2.96-2.79(m, 2H), 2.77-2.68(m, 3H), 2.30-2.22(m, 3H), 1.61-1.47(m, 1H), 1.42-1.20(m, 7H), 1.03-0.94(m, 3H)

[1054] 실시예 3-(a)

[1055] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[1056]

[1057] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(54mg) 및 참고예 3-(d)에서 제조한 (R)-2-에틸-3,4,5,7,8,9-헥사히드로-2H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀(46mg)의 디클로로메탄(1mL) 용액을, 아르곤 기류 하 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(63mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)으로 정제함으로써, 표기 화합물(72mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1058] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

[1059] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트

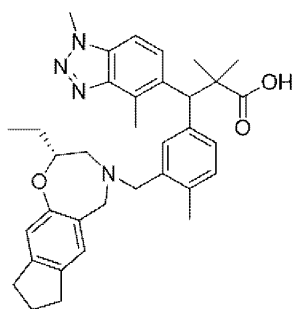
리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(235mg)의 아세트니트릴(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고 예 3-(d)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-3,4,5,7,8,9-헥사히드로-2H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀(150mg)과 N,N-디이소프로필에틸아민(0.307mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 6.5시간 교반하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)으로 정제함으로써, 표기 화합물(291mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1060] 메스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1061] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.63-7.53(m, 2H), 7.14-7.01(m, 3H), 6.85-6.76(m, 2H), 4.78-4.73(m, 1H), 4.26-4.21(m, 3H), 3.83-3.75(m, 1H), 3.69-3.17(m, 7H), 2.84-2.64(m, 9H), 2.24-2.17(m, 3H), 2.05-1.97(m, 2H), 1.49-1.35(m, 1H), 1.34-1.08(m, 7H), 0.95-0.87(m, 3H)

[1062] 실시예 3-(b)

[1063] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1064]

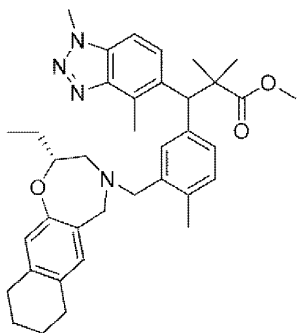
[1065] 실시예 3-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(72 mg)의 디메틸술폭시드(4mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(1.04mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.0으로 조정하고, 철야 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 65℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(53mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1066] 메스 스펙트럼(ESI, m/z): 567[M+H]<sup>+</sup>

[1067] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.78-7.68(m, 1H), 7.51-7.45(m, 1H), 7.25-7.17(m, 1H), 7.13-7.06(m, 2H), 6.85-6.69(m, 2H), 4.96-4.78(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.94-3.86(m, 1H), 3.72-3.53(m, 4H), 2.94-2.70(m, 9H), 2.29-2.23(m, 3H), 2.11-2.02(m, 2H), 1.52-1.42(m, 1H), 1.42-1.36(m, 3H), 1.36-1.17(m, 4H), 1.02-0.93(m, 3H)

[1068] 실시예 4-(a)

[1069] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1070]

[1071] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(27mg)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 참고예 4-(d)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5,7,8,9,10-옥타히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀 염산염(21mg) 및 트리에틸아민(0.025mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(30mg)를 교반 하에 빙랭 하에서 분할 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 또한, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(30mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 이어서 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(35mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1072] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

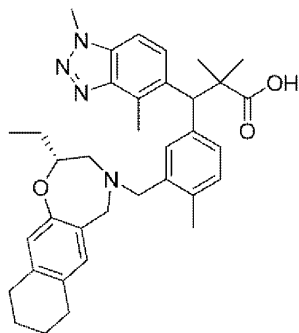
[1073] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(231mg)의 아세트니트릴(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 4-(d)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5,7,8,9,10-옥타히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀 염산염(187mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.415mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 16.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(314mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1074] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 595[M+H]<sup>+</sup>

[1075] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.66-7.57(m, 1H), 7.29-7.21(m, 1H), 7.08-6.98(m, 3H), 6.75-6.71(m, 1H), 6.70-6.63(m, 1H), 4.86-4.80(m, 1H), 4.26-4.21(m, 3H), 3.93-3.85(m, 1H), 3.76-3.62(m, 1H), 3.56-3.39(m, 6H), 2.86-2.61(m, 9H), 2.28-2.23(m, 3H), 1.83-1.72(m, 4H), 1.61-1.47(m, 2H), 1.42-1.35(m, 3H), 1.34-1.29(m, 3H), 1.03-0.94(m, 3H)

[1076] 실시예 4-(b)

[1077] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1078]

[1079] 실시예 4-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(35mg)의 디메틸술폭시드(1.2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.600mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 4시간 교반하였다. 그 후, 반응 용액에 물(2.0mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.0으로 조정하였다. 석출 고체를 여과 취출하고, 50℃에서 감압 건조시킴으로써, 백색 고체를 얻었다.

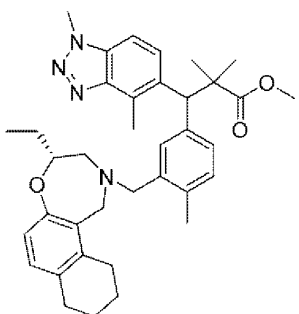
[1080] 얻어진 고체의 디메틸술폭시드(1.2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.600mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물(2.0mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.0으로 조정하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 50℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(26mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1081] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1082] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.80-7.67(m, 1H), 7.51-7.44(m, 1H), 7.21-7.13(m, 1H), 7.11-7.03(m, 2H), 6.68-6.56(m, 2H), 4.96-4.77(m, 1H), 4.29-4.24(m, 3H), 3.86-3.78(m, 1H), 3.71-3.45(m, 4H), 2.91-2.81(m, 1H), 2.77-2.57(m, 8H), 2.29-2.21(m, 3H), 1.82-1.71(m, 4H), 1.51-1.35(m, 4H), 1.32-1.14(m, 4H), 0.99-0.89(m, 3H)

[1083] 실시예 5-(a)

[1084] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1085]

[1086] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(33mg)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 참고예 5-(d)에서 제조한 (R)-4-에틸-1,2,3,4,8,9,10,11-옥타히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀 염산염(25mg) 및 트리에틸아민(0.030mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(36mg)를 교반 하에 빙랭 하에서 분할 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 또한, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(36mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 이어서 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(44mg)을 무색 유상물로서 얻

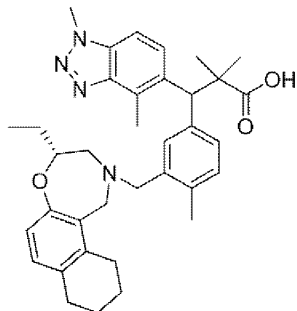
었다.

[1087] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 595[M+H]<sup>+</sup>

[1088] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.69-7.59(m, 1H), 7.29-7.21(m, 1H), 7.13-6.97(m, 3H), 6.88-6.82(m, 1H), 6.80-6.74(m, 1H), 4.86-4.80(m, 1H), 4.26-4.21(m, 3H), 3.88-3.78(m, 1H), 3.70-3.53(m, 3H), 3.49-3.38(m, 4H), 2.85-2.62(m, 7H), 2.36-2.07(m, 5H), 1.69-1.43(m, 5H), 1.41-1.23(m, 7H), 1.04-0.95(m, 3H)

[1089] 실시예 5-(b)

[1090] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1091]

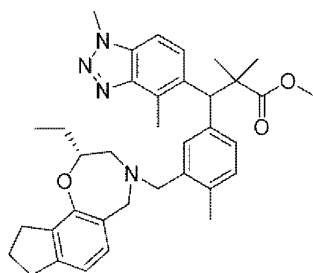
[1092] 실시예 5-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(44mg)의 디메틸술폭시드(1.4mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.750mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(2.0mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.0으로 조정하였다. 얻어진 고체를 여과 추출하고, 50℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(32mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1093] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1094] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.90-7.73(m, 1H), 7.52-7.42(m, 1H), 7.28-7.16(m, 2H), 7.10-7.04(m, 1H), 6.84-6.78(m, 1H), 6.72-6.64(m, 1H), 4.97-4.90(m, 1H), 4.29-4.24(m, 3H), 3.88-3.56(m, 3H), 3.54-3.41(m, 2H), 3.01-2.91(m, 1H), 2.80-2.68(m, 4H), 2.62-2.53(m, 2H), 2.27-2.18(m, 3H), 2.17-2.06(m, 0.5H), 1.94-1.67(m, 1.5H), 1.61-1.23(m, 12H), 1.06-0.97(m, 3H)

[1095] 실시예 6-(a)

[1096] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인덴노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[1097]

[1098] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(41mg)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 참고예 6-(d)에서 제조한 (R)-2-에틸-3,4,5,8,9,10-헥사히드로-2H-인덴노[5,4-f][1,4]옥사제핀 염산염(30mg) 및 트리에틸아민(0.040mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(46mg)를 교반 하에 빙랭 하에서 분할 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 또한, 나트륨트리아세톡시보로

히드리드(91mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 이어서, 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(41mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 이어서 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(62mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1099] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

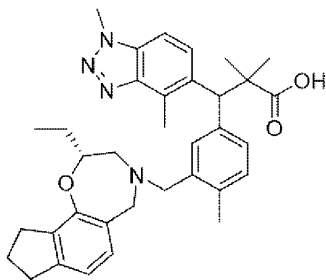
[1100] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(188mg)의 아세트니트릴(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 6-(d)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-3,4,5,8,9,10-헥사히드로-2H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀 염산염(143mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.241mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 그 후, 80℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(247mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1101] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1102] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.62-7.55(m, 1H), 7.28-7.22(m, 1H), 7.11-6.99(m, 2.5H), 6.98-6.95(m, 0.5H), 6.78-6.73(m, 0.5H), 6.68-6.61(m, 1H), 6.43-6.39(m, 0.5H), 4.87-4.82(m, 1H), 4.26-4.22(m, 3H), 3.93-3.82(m, 1H), 3.79-3.64(m, 1H), 3.58-3.39(m, 6H), 2.99-2.77(m, 9H), 2.28-2.24(m, 3H), 2.16-1.98(m, 2H), 1.65-1.50(m, 1H), 1.42-1.22(m, 7H), 1.08-0.99(m, 3H)

[1103] 실시예 6-(b)

[1104] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1105]

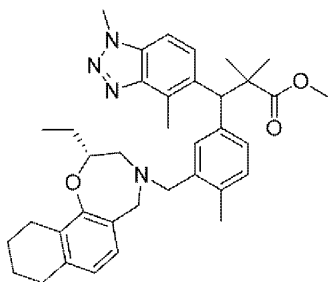
[1106] 실시예 6-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(62mg)의 디메틸술폭시드(2.20mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(1.10mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(2.0mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.0으로 조정하였다. 얻어진 고체를 여과 취출하고, 50℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(48mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1107] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 567[M+H]<sup>+</sup>

[1108] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.74-7.66(m, 1H), 7.53-7.45(m, 1H), 7.27-7.18(m, 1H), 7.12-6.95(m, 2H), 6.72-6.65(m, 0.5H), 6.64-6.58(m, 0.5H), 6.56-6.49(m, 0.5H), 6.35-6.29(m, 0.5H), 5.02-4.71(m, 1H), 4.31-4.22(m, 3H), 3.86-3.63(m, 2H), 3.61-3.44(m, 3H), 2.97-2.68(m, 9H), 2.31-2.22(m, 3H), 2.15-1.95(m, 2H), 1.57-1.42(m, 1H), 1.41-1.34(m, 3H), 1.34-1.20(m, 4H), 1.01(t, J=7.4 Hz, 3H)

[1109] 실시예 7-(a)

- [1110] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1111]

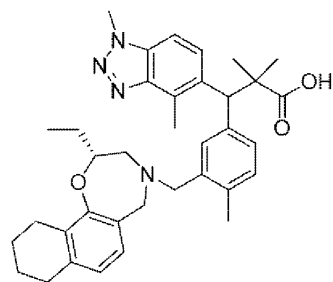
- [1112] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(40mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 7-(d)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5,8,9,10,11-옥타히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀 염산염(37mg)을 실온에서 첨가하고, 이어서 트리에틸아민(0.019mL)을 첨가하고, 이어서 아세트산(0.009mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로하이드리드(45mg)를 교반 하에 실온에서 한번에 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(58mg)을 무색 기포상물로서 얻었다.

- [1113] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 595[M+H]<sup>+</sup>

- [1114] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.61-7.53(m, 2H), 7.15-7.09(m, 1H), 7.07-7.03(m, 1H), 7.00-6.95(m, 1H), 6.56-6.39(m, 2H), 4.77-4.73(m, 1H), 4.27-4.23(m, 3H), 3.77-3.62(m, 2H), 3.47-3.37(m, 6H), 2.86-2.78(m, 1H), 2.74-2.64(m, 8H), 2.21(s, 3H), 1.84-1.63(m, 4H), 1.59-1.21(m, 8H), 0.97-0.89(m, 3H)

- [1115] 실시예 7-(b)

- [1116] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1117]

- [1118] 실시예 7-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(58mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.975mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산(0.975mL)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(45mg)을 백색 고체로서 얻었다.

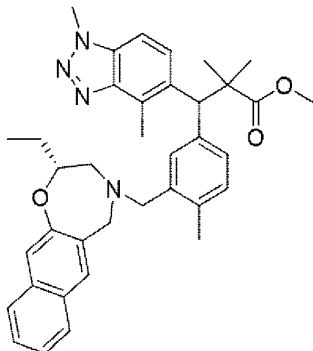
- [1119] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

- [1120] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.30(s, 1H), 7.66-7.52(m, 2H), 7.19-7.11(m, 1H), 7.08-7.01(m, 1H),

6.98-6.87(m, 1H), 6.55-6.33(m, 2H), 4.78(s, 1H), 4.31-4.19(m, 3H), 3.80-3.59(m, 2H), 3.45-3.19(m, 3H), 2.86-2.77(m, 1H), 2.75-2.61(m, 8H), 2.20(s, 3H), 1.82-1.61(m, 4H), 1.56-1.14(m, 8H), 0.97-0.89(m, 3H)

[1121] 실시예 8-(a)

[1122] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[1123]

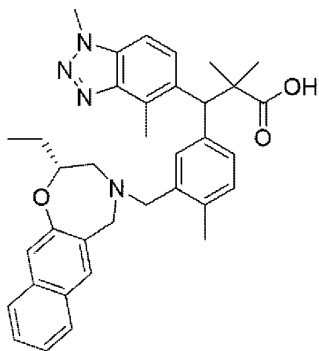
[1124] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(40mg)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 8-(d)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀(34mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(45mg)를 교반 하에 실온에서 한번에 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(53mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1125] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 591[M+H]<sup>+</sup>

[1126] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.78-7.55(m, 3H), 7.48-7.35(m, 4H), 7.23-7.16(m, 1H), 7.11-6.99(m, 3H), 4.87-4.81(m, 1H), 4.24-4.18(m, 3H), 4.16-4.09(m, 1H), 3.88-3.72(m, 2H), 3.62-3.52(m, 1H), 3.49-3.41(m, 4H), 2.97-2.84(m, 2H), 2.82-2.73(m, 3H), 2.29-2.22(m, 3H), 1.69-1.49(m, 1H), 1.44-1.36(m, 3H), 1.35-1.23(m, 4H), 1.12-1.01(m, 3H)

[1127] 실시예 8-(b)

[1128] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1129]

[1130] 실시예 8-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(53mg)의 디메틸설폭시드(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.897mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.2로 조정하였다. 실온에서 1시간 교반

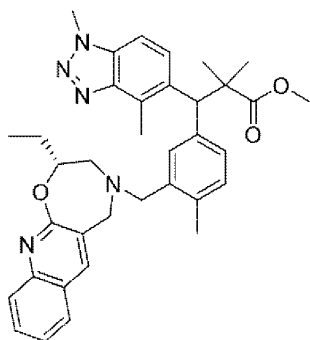
하고, 얻어진 고체를 여과 추출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(47mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1131] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 577[M+H]<sup>+</sup>

[1132] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.81-7.63(m, 3H), 7.49-7.32(m, 5H), 7.25-7.14(m, 1H), 7.12-7.03(m, 2H), 4.98-4.78(m, 1H), 4.27-4.18(m, 3H), 4.07-3.97(m, 1H), 3.85-3.67(m, 2H), 3.64-3.46(m, 2H), 2.96-2.77(m, 2H), 2.71-2.67(m, 3H), 2.30-2.22(m, 3H), 1.61-1.47(m, 1H), 1.42-1.19(m, 7H), 1.07-0.97(m, 3H)

[1133] 실시예 9-(a)

[1134] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1135]

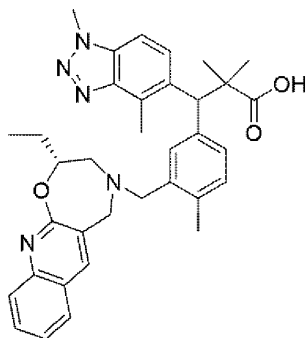
[1136] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(40mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 9-(b)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린(72mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드리드(45mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(56mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1137] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1138] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.01-7.92(m, 1H), 7.79-7.71(m, 1H), 7.69-7.55(m, 3H), 7.50-7.41(m, 1H), 7.22-7.15(m, 1H), 7.13-7.03(m, 3H), 4.88-4.81(m, 1H), 4.24-4.03(m, 4H), 3.97-3.87(m, 1H), 3.86-3.77(m, 1H), 3.66-3.51(m, 2H), 3.49-3.42(m, 3H), 3.03-2.89(m, 2H), 2.82-2.74(m, 3H), 2.30-2.23(m, 3H), 1.86-1.70(m, 1H), 1.67-1.49(m, 1H), 1.43-1.36(m, 3H), 1.35-1.23(m, 3H), 1.07-0.95(m, 3H)

[1139] 실시예 9-(b)

[1140] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1141]

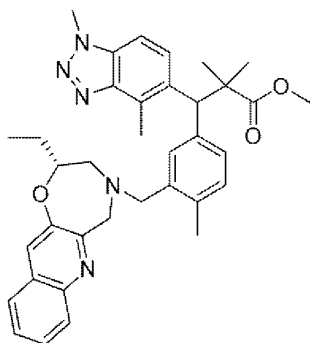
[1142] 실시예 9-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(56mg)의 디메틸술폭시드(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.95mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하고, 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.2로 조정하였다. 실온에서 1시간 교반하고, 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(49mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1143] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1144] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.97-7.89(m, 1H), 7.87-7.62(m, 4H), 7.55-7.46(m, 1H), 7.43-7.33(m, 1H), 7.24-7.05(m, 3H), 4.96-4.81(m, 1H), 4.26-4.17(m, 3H), 4.16-3.99(m, 1H), 3.94-3.80(m, 2H), 3.70-3.56(m, 2H), 2.99-2.86(m, 2H), 2.72-2.63(m, 3H), 2.32-2.23(m, 3H), 1.73-1.59(m, 1H), 1.55-1.41(m, 1H), 1.41-1.23(m, 6H), 1.06-0.94(m, 3H)

[1145] 실시예 10-(a)

[1146] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1147]

[1148] 참고예 10-(c)에서 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(52mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 10-(b)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린(27mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.061mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 15시간 교반하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(39mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

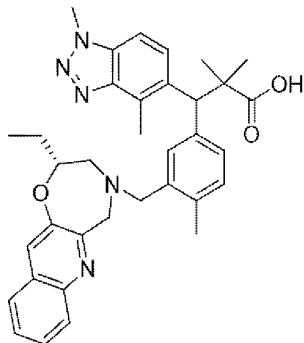
[1149] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1150] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.08-8.00(m, 1H), 7.80-7.58(m, 4H), 7.55-7.47(m, 1H), 7.29-7.14(m, 1H), 7.12-6.98(m, 3H), 4.84-4.77(m, 1H), 4.36-4.27(m, 1H), 4.23-4.14(m, 4H), 3.88-3.71(m, 1H), 3.70-

3.61(m, 1H), 3.58-3.48(m, 1H), 3.46-3.38(m, 3H), 2.90-2.81(m, 2H), 2.78-2.71(m, 3H), 2.27(s, 3H), 1.67-1.48(m, 1H), 1.41-1.20(m, 7H), 1.07-0.95(m, 3H)

[1151] 실시예 10-(b)

[1152] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1153]

[1154] 실시예 10-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(39mg)의 디메틸술폭시드(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.66mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하고, 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.2로 조정하였다. 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조시킴으로써, 표기 화합물(12mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1155] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

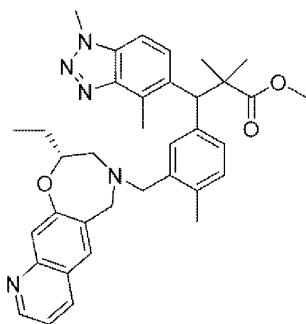
[1156] 참고예 23-(g)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(135mg) 및 참고예 10-(b)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린(95mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액을, 아르곤 기류 하 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드리드(146mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 그 후, 유기층을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(18mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1157] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1158] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.00-7.91(m, 1H), 7.89-7.82(m, 2H), 7.81-7.71(m, 1H), 7.69-7.61(m, 1H), 7.60-7.52(m, 1H), 7.41-7.35(m, 1H), 7.19-7.09(m, 2H), 7.08-7.02(m, 1H), 4.92-4.79(m, 1H), 4.26-4.17(m, 4H), 4.16-4.08(m, 1H), 3.89-3.72(m, 1H), 3.72-3.64(m, 1H), 3.60-3.51(m, 1H), 2.92-2.78(m, 2H), 2.72-2.63(m, 3H), 2.31-2.23(m, 3H), 1.64-1.46(m, 1H), 1.40-1.18(m, 7H), 1.02-0.93(m, 3H)

[1159] 실시예 11-(a)

[1160] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1161]

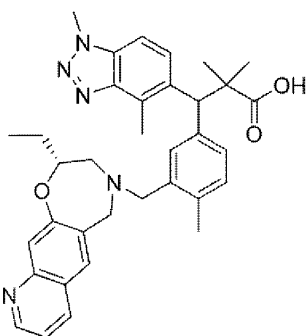
[1162] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(30mg)의 디클로로메탄(1mL) 용액에, 아르곤 기류 하, 참고예 11-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린 2염산염(32mg)을 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(35mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(18mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1163] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1164] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.87-8.82(m, 1H), 8.25-8.18(m, 1H), 7.67-7.49(m, 4H), 7.47-7.42(m, 1H), 7.13-7.03(m, 3H), 4.78-4.72(m, 1H), 4.26-4.19(m, 3H), 4.10-6.99(m, 1H), 3.95-3.80(m, 2H), 3.60-3.19(m, 5H), 2.84-2.76(m, 2H), 2.70-2.59(m, 3H), 2.24-2.20(m, 3H), 1.58-1.45(m, 1H), 1.35-1.14(m, 7H), 1.01-0.93(m, 3H)

[1165] 실시예 11-(b)

[1166] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1167]

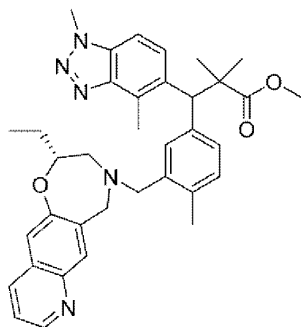
[1168] 실시예 11-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(18mg)의 디메틸술폭시드(1mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.304mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.0으로 조정하고, 철야 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 65℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(11mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1169] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1170] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.84-8.71(m, 1H), 8.25-8.15(m, 1H), 7.80-7.65(m, 1H), 7.59-7.38(m, 4H), 7.24-7.15(m, 1H), 7.13-7.03(m, 2H), 4.97-4.75(m, 1H), 4.29-4.20(m, 3H), 4.07-3.97(m, 1H), 3.94-3.75(m, 2H), 3.65-3.50(m, 2H), 2.97-2.82(m, 2H), 2.73-2.64(m, 3H), 2.30-2.22(m, 3H), 1.65-1.51(m, 1H), 1.42-1.23(m, 7H), 1.08-0.96(m, 3H)

[1171] 실시예 12-(a)

[1172] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1173]

[1174] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(50mg)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 12-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(38mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(45mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(59mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1175] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

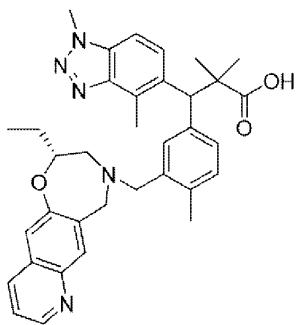
[1176] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(0.171g)의 아세트니트릴(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 12-(c)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(0.108g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.219mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1.25시간 교반하였다. 그 후, 60℃에서 3시간 교반하고, 실온에서 15시간 교반하고, 60℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.177g)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1177] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1178] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.85-8.79(m, 1H), 8.06(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79-7.71(m, 1H), 7.67-7.55(m, 1H), 7.41-7.38(m, 1H), 7.36(dd, J=4.3, 8.2 Hz, 1H), 7.33-7.23(m, 1H), 7.10-6.99(m, 3H), 4.89-4.80(m, 1H), 4.26-4.20(m, 3H), 4.20-4.09(m, 1H), 3.93-3.75(m, 2H), 3.65-3.54(m, 1H), 3.50-3.40(m, 4H), 2.95-2.83(m, 2H), 2.80-2.74(m, 3H), 2.23(s, 3H), 1.70-1.50(m, 1H), 1.42-1.23(m, 7H), 1.09-0.98(m, 3H)

[1179] 실시예 12-(b)

[1180] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1181]

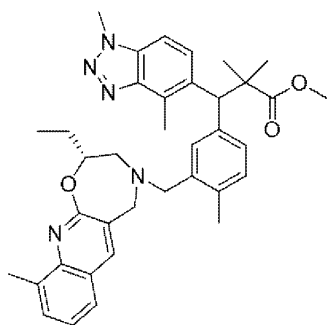
[1182] 실시예 12-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(59mg)의 디메틸설폭시드(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.997mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하고, 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.2로 조정하였다. 실온에서 1시간 교반하고, 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(52mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1183] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1184] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.77-8.70(m, 1H), 8.31-8.23(m, 1H), 7.80-7.66(m, 2H), 7.52-7.42(m, 3H), 7.21-7.02(m, 3H), 4.99-4.73(m, 1H), 4.27-4.22(m, 3H), 4.13-4.02(m, 1H), 3.96-3.86(m, 1H), 3.86-3.70(m, 1H), 3.68-3.59(m, 1H), 3.56-3.49(m, 1H), 2.94-2.77(m, 2H), 2.73-2.66(m, 3H), 2.27-2.21(m, 3H), 1.64-1.46(m, 1H), 1.41-1.20(m, 7H), 1.05-0.95(m, 3H)

[1185] 실시예 13-(a)

[1186] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1187]

[1188] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(35mg)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 13-(b)에서 제조한 (R)-2-에틸-10-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린(31mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(40mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(50mg)을 백색 고체로서 얻었다.

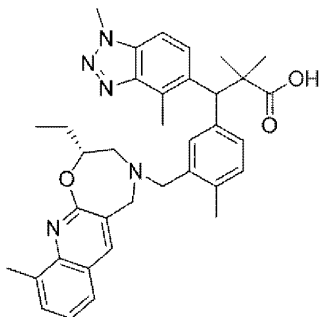
[1189] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 606[M+H]<sup>+</sup>

[1190] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.73-7.68(m, 1H), 7.64-7.55(m, 1H), 7.53-7.46(m, 2H), 7.37-7.30(m, 1H), 7.22-7.15(m, 1H), 7.12-7.01(m, 3H), 4.86-4.81(m, 1H), 4.22-4.17(m, 3H), 4.15-4.00(m, 1H), 3.95-3.86(m, 1H), 3.82-3.74(m, 1H), 3.66-3.51(m, 2H), 3.49-3.42(m, 3H), 3.01-2.89(m, 2H), 2.81-2.72(m, 6H),

2.29-2.23(m, 3H), 1.83-1.71(m, 1H), 1.60-1.44(m, 1H), 1.42-1.36(m, 3H), 1.35-1.22(m, 3H), 1.08-0.97(m, 3H)

[1191] 실시예 13-(b)

[1192] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1193]

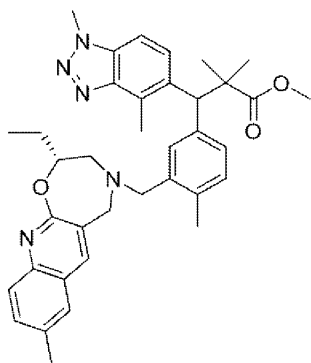
[1194] 실시예 13-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(50mg)의 디메틸술폭시드(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.825mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.2로 조정하였다. 실온에서 1시간 교반하고, 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(45mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1195] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1196] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.85(d, J=9.8 Hz, 1H), 7.77-7.63(m, 1H), 7.61-7.50(m, 2H), 7.42-7.32(m, 2H), 7.23-7.15(m, 1H), 7.13-7.04(m, 2H), 4.95-4.78(m, 1H), 4.24-4.17(m, 3H), 4.13-3.97(m, 1H), 3.90-3.80(m, 2H), 3.69-3.54(m, 2H), 2.99-2.84(m, 2H), 2.71-2.63(m, 6H), 2.31-2.23(m, 3H), 1.75-1.60(m, 1H), 1.56-1.41(m, 1H), 1.40-1.22(m, 6H), 1.01-0.92(m, 3H)

[1197] 실시예 14-(a)

[1198] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-8-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1199]

[1200] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르틸-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(35mg)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 14-(b)에서 제조한 (R)-2-에틸-8-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린(31mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드리드(39mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축

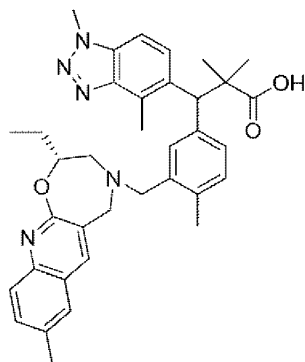
하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(54mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1201] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 606[M+H]<sup>+</sup>

[1202] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90-7.82(m, 1H), 7.67-7.55(m, 2H), 7.52-7.38(m, 2H), 7.23-7.15(m, 1H), 7.13-7.02(m, 3H), 4.88-4.81(m, 1H), 4.26-4.16(m, 3H), 4.16-4.00(m, 1H), 3.96-3.87(m, 1H), 3.83-3.75(m, 1H), 3.65-3.41(m, 5H), 3.03-2.87(m, 2H), 2.85-2.74(m, 3H), 2.59-2.48(m, 3H), 2.33-2.23(m, 3H), 1.84-1.70(m, 1H), 1.67-1.49(m, 1H), 1.44-1.22(m, 6H), 1.07-0.94(m, 3H)

[1203] 실시예 14-(b)

[1204] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-8-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1205]

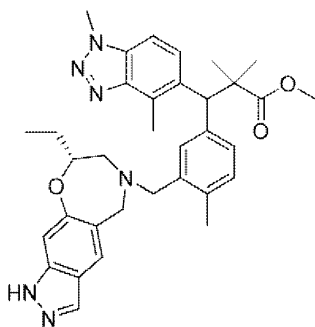
[1206] 실시예 14-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-8-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(54mg)의 디메틸술폭시드(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.891mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.2로 조정하였다. 실온에서 1시간 교반하고, 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(50mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1207] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1208] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.85-7.62(m, 3H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.42-7.32(m, 1H), 7.24-7.04(m, 3H), 4.95-4.82(m, 1H), 4.24-4.16(m, 3H), 4.12-3.95(m, 1H), 3.90-3.77(m, 2H), 3.69-3.54(m, 2H), 2.98-2.81(m, 2H), 2.72-2.63(m, 3H), 2.56-2.48(m, 3H), 2.30-2.22(m, 3H), 1.73-1.57(m, 1H), 1.53-1.40(m, 1H), 1.40-1.22(m, 6H), 1.04-0.93(m, 3H)

[1209] 실시예 15-(a)

[1210] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[1211]

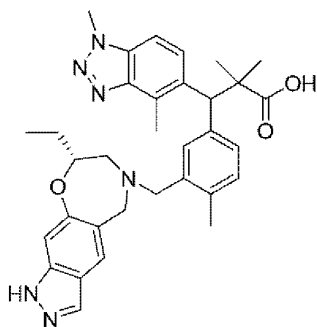
[1212] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(25mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 15-(j)에서 제조한 (R)-8-에틸-5,6,7,8-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸(16mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(30mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 20시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(29mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1213] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1214] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.93-7.83(m, 1H), 7.76-7.57(m, 1H), 7.52-7.38(m, 1H), 7.33-6.97(m, 5H), 4.91-4.82(m, 1H), 4.27-4.19(m, 3H), 3.97-3.88(m, 1H), 3.79-3.39(m, 7H), 2.93-2.63(m, 5H), 2.29-2.15(m, 3H), 1.65-1.16(m, 8H), 1.04-0.95(m, 3H)

[1215] 실시예 15-(b)

[1216] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1217]

[1218] 실시예 15-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(29mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.250mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하여 pH5 부근으로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매: 헥산:아세트산에틸)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(17mg)을 백색 고체로서 얻었다.

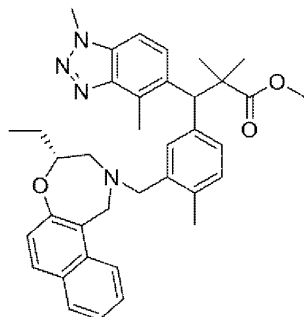
[1219] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 567[M+H]<sup>+</sup>

[1220] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.93-7.86(m, 1H), 7.78-7.66(m, 1H), 7.50-7.40(m, 1H), 7.36-7.16(m,

2H), 7.12-7.00(m, 3H), 4.96-4.77(m, 1H), 4.29-4.22(m, 3H), 4.03-3.92(m, 1H), 3.82-3.44(m, 4H), 2.93-2.65(m, 5H), 2.29-2.19(m, 3H), 1.60-1.46(m, 1H), 1.43-1.19(m, 7H), 1.05-0.96(m, 3H)

[1221] 실시예 16-(a)

[1222] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[1223]

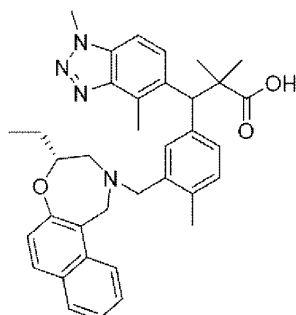
[1224] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(40mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 16-(d)에서 제조한 (R)-4-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀(36mg)을 실온에서 첨가하고, 이어서, 아세트산(0.009mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(46mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(60mg)을 무색 기포상물로서 얻었다.

[1225] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 591[M+H]<sup>+</sup>

[1226] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.88-7.82(m, 1H), 7.80-7.73(m, 1H), 7.65-7.43(m, 3H), 7.36-7.28(m, 1H), 7.28-7.07(m, 4H), 7.06-6.97(m, 1H), 4.81-4.65(m, 1H), 4.40-4.31(m, 1H), 4.23(s, 3H), 3.96-3.86(m, 1H), 3.85-3.76(m, 1H), 3.69-3.51(m, 2H), 3.44-3.36(m, 3H), 2.94-2.70(m, 2H), 2.65-2.55(m, 3H), 2.17-2.11(m, 3H), 1.65-1.48(m, 1H), 1.45-1.30(m, 1H), 1.29-1.18(m, 6H), 1.04-0.92(m, 3H)

[1227] 실시예 16-(b)

[1228] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1229]

[1230] 실시예 16-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(59mg)의 디메틸설폭시드(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(1.0mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산(1.0mL)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리

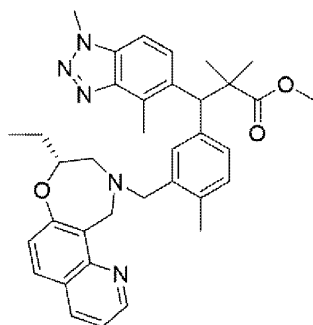
카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(36mg)을 백색 고체로 얻었다.

[1231] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 577[M+H]<sup>+</sup>

[1232] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.18(s, 1H), 7.87-7.81(m, 1H), 7.80-7.73(m, 1H), 7.72-7.56(m, 1H), 7.54-7.43(m, 2H), 7.36-7.29(m, 1H), 7.26-7.07(m, 4H), 7.05-6.97(m, 1H), 4.85-4.71(m, 1H), 4.41-4.31(m, 1H), 4.22(s, 3H), 3.95-3.85(m, 1H), 3.84-3.75(m, 1H), 3.67-3.48(m, 2H), 2.94-2.72(m, 2H), 2.64-2.56(m, 3H), 2.18-2.08(m, 3H), 1.66-1.47(m, 1H), 1.43-1.14(m, 7H), 1.02-0.93(m, 3H)

[1233] 실시예 17-(a)

[1234] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1235]

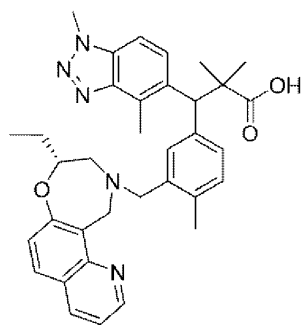
[1236] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(31mg)의 아세토니트릴(3mL) 용액에, 아르콘 기류 하 교반하면서 참고예 17-(d)에서 제조한 (R)-8-에틸-8,9,10,11-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린 2염산염(28mg) 및 N,N-다이소프로필에틸아민(0.040mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 15시간 교반하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(38mg)을 백색 기포상 물질로서 얻었다.

[1237] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1238] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.83-8.76(m, 1H), 8.12-8.04(m, 1H), 7.69-7.62(m, 1H), 7.61-7.51(m, 1H), 7.34-7.22(m, 2H), 7.22-7.16(m, 1H), 7.15-7.08(m, 1H), 7.04-6.92(m, 2H), 5.09-5.01(m, 1H), 4.79-4.71(m, 1H), 4.42-4.32(m, 1H), 4.23(s, 3H), 4.04-3.93(m, 1H), 3.75-3.57(m, 2H), 3.46-3.36(m, 3H), 2.91-2.78(m, 2H), 2.73-2.65(m, 3H), 2.26(s, 3H), 1.69-1.47(m, 1H), 1.45-1.18(m, 7H), 1.04-0.95(m, 3H)

[1239] 실시예 17-(b)

[1240] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1241]

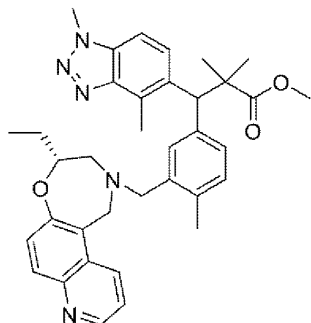
[1242] 실시예 17-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(38mg)의 디메틸설폭시드(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.642mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.2로 조정하였다. 실온에서 1시간 교반하고, 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(27mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1243] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1244] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.75-8.67(m, 1H), 8.27-8.19(m, 1H), 7.82-7.57(m, 2H), 7.43-7.24(m, 3H), 7.18-6.99(m, 3H), 5.05-4.75(m, 2H), 4.33-4.19(m, 4H), 4.04-3.89(m, 1H), 3.79-3.66(m, 2H), 2.94-2.78(m, 2H), 2.64-2.55(m, 3H), 2.32-2.23(m, 3H), 1.65-1.49(m, 1H), 1.41-1.09(m, 7H), 1.03-0.93(m, 3H)

[1245] 실시예 18-(a)

[1246] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-f]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1247]

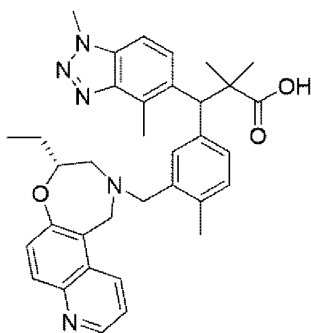
[1248] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(49mg)의 아세트니트릴(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 18-(c)에서 제조한 (R)-4-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-f]퀴놀린(23mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하고, 60℃에서 3.5시간 교반하고, 실온에서 14.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(44mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1249] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1250] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.73-8.62(m, 1H), 7.98-7.90(m, 1H), 7.65-7.41(m, 3H), 7.21-6.96(m, 5H), 4.88-4.81(m, 1H), 4.32-4.18(m, 4H), 3.98-3.82(m, 2H), 3.73-3.41(m, 5H), 3.03-2.92(m, 2H), 2.81-2.74(m, 3H), 2.16-2.09(m, 3H), 1.55(m, 2H), 1.39-1.23(m, 6H), 1.14-1.02(m, 3H)

[1251] 실시예 18-(b)

- [1252] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-f]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1253]

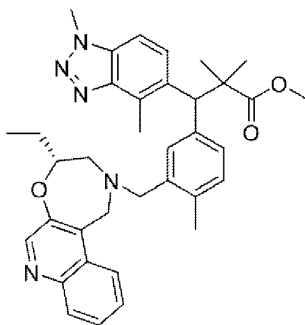
- [1254] 실시예 18-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-f]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(44mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.744mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실온까지 방랭하고, 물(4mL)을 첨가하고, 1M 염산(0.744mL)을 첨가한 후, 실온에서 1시간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(15mg)을 백색 고체로서 얻었다.

- [1255] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

- [1256] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.56-8.46(m, 1H), 7.89-7.83(m, 1H), 7.83-7.63(m, 1H), 7.56-7.50(m, 1H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.43-7.19(m, 3H), 7.09-6.98(m, 2H), 4.95-4.80(m, 1H), 4.31-4.20(m, 4H), 3.96-3.54(m, 4H), 3.11-2.86(m, 2H), 2.69-2.65(m, 3H), 2.16-2.09(m, 3H), 1.72-1.41(m, 2H), 1.37-1.21(m, 6H), 1.12-1.03(m, 3H)

- [1257] 실시예 19-(a)

- [1258] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



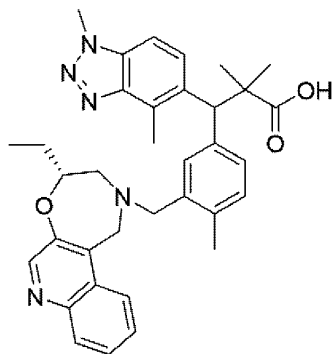
[1259]

- [1260] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트(49mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 19-(d)에서 제조한 (R)-4-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린 2염산염(56mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.085mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하고, 80℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(67mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

- [1261] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1262] 실시예 19-(b)

[1263] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1264]

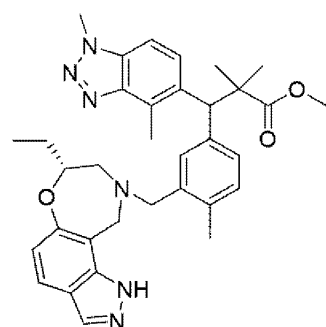
[1265] 실시예 19-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(67mg)의 디메틸술폭시드(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(1.13mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.2로 조정하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물의 조생성물(25mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다. 얻어진 조생성물을 메탄올에 용해하고, ODS 칼럼으로 정제(용출 용매; 물:아세트니트릴)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 합일하였다. 이 용액을 동결 건조시킴으로써, 표기 화합물(15mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1266] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1267] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.53(s, 1H), 7.96-7.88(m, 1H), 7.82-7.64(m, 1H), 7.57-7.48(m, 1H), 7.43-7.24(m, 3H), 7.23-7.09(m, 2H), 7.03-6.95(m, 1H), 5.01-4.79(m, 1H), 4.40-4.31(m, 1H), 4.23(s, 3H), 3.98-3.84(m, 2H), 3.77-3.67(m, 1H), 3.67-3.56(m, 1H), 3.04-2.85(m, 2H), 2.68-2.60(m, 3H), 2.15(s, 3H), 1.69-1.55(m, 1H), 1.51-1.38(m, 1H), 1.35-1.24(m, 3H), 1.22-1.15(m, 3H), 1.08-0.98(m, 3H)

[1268] 실시예 20-(a)

[1269] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1270]

[1271] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(10mg) 및 참고예 20-(d)에서 제조한 (R)-7-에틸-7,8,9,10-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸 2염산염(8mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.010mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(13mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 19시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 감압 농축하였

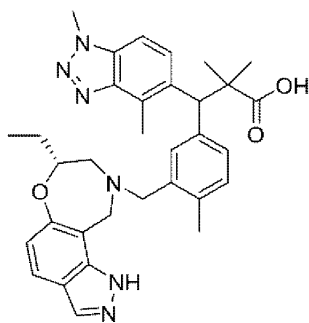
다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(13mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1272] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1273] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.13-12.87(br s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.77-7.43(m, 3H), 7.16-6.95(m, 3H), 6.88-6.74(m, 1H), 4.75-4.63(m, 1H), 4.44-4.32(m, 1H), 4.30-4.17(m, 3H), 4.11-3.98(m, 1H), 3.88-3.71(m, 1H), 3.66-3.49(m, 2H), 3.48-3.26(m, 3H), 2.80-2.43(m, 5H), 2.35-2.12(m, 3H), 1.70-0.99(m, 8H), 0.95-0.71(m, 3H)

[1274] 실시예 20-(b)

[1275] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1276]

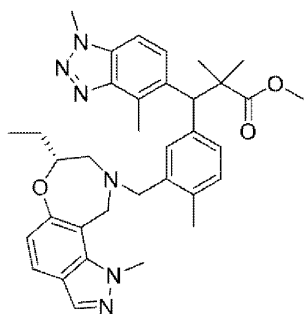
[1277] 실시예 20-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(12 mg)의 디메틸술폭시드(1mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.210mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.0으로 조정하고, 철야 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 65℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(6mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1278] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 567[M+H]<sup>+</sup>

[1279] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.99-7.92(m, 1H), 7.74-7.61(m, 1H), 7.60-7.53(m, 1H), 7.44-7.36(m, 1H), 7.19-7.07(m, 2H), 7.05-7.00(m, 1H), 6.89-6.81(m, 1H), 5.07-4.43(m, 1H), 4.32-4.21(m, 4H), 4.08-3.98(m, 1H), 3.89-3.71(m, 1H), 3.64(s, 2H), 2.87-2.59(m, 5H), 2.30-2.19(m, 3H), 1.54-1.06(m, 8H), 1.00-0.80(m, 3H)

[1280] 실시예 21-(a)

[1281] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[1282]

[1283] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트

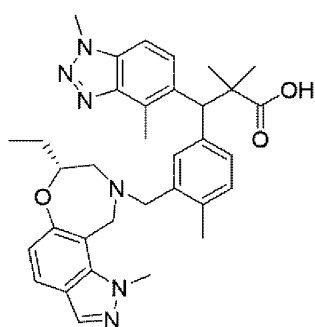
리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(53mg)의 아세트니트릴(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 21-(b)에서 제조한 (R)-7-에틸-1-메틸-7,8,9,10-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸 2염산염(38mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.065mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 5시간 교반 후, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(77mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1284] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 595[M+H]<sup>+</sup>

[1285] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.76-7.54(m, 2H), 7.49-7.25(m, 3H), 7.23-7.14(m, 1H), 7.10-6.99(m, 1H), 6.86-6.76(m, 1H), 4.92-4.81(m, 1H), 4.27-4.15(m, 4H), 3.85-3.60(m, 3H), 3.60-3.39(m, 4H), 3.17-2.95(m, 4H), 2.87-2.64(m, 4H), 2.20-2.07(m, 3H), 1.69-1.55(m, 1H), 1.53-1.16(m, 7H), 1.12-0.97(m, 3H)

[1286] 실시예 21-(b)

[1287] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1288]

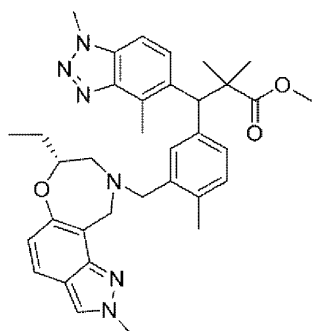
[1289] 실시예 21-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(77 mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.58mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하여 pH5 부근으로 조정하고, 석출된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 40℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(36mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1290] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1291] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.77-7.59(m, 2H), 7.52-7.47(m, 1H), 7.44-7.19(m, 3H), 7.12-7.04(m, 1H), 6.88-6.82(m, 1H), 4.98-4.77(m, 1H), 4.32-4.22(m, 4H), 3.86-3.71(m, 3H), 3.61-3.52(m, 1H), 3.16-3.06(m, 4H), 2.93-2.84(m, 1H), 2.78-2.69(m, 3H), 2.22-2.13(m, 3H), 1.72-1.59(m, 1H), 1.56-1.44(m, 1H), 1.39-1.18(m, 6H), 1.14-1.04(m, 3H)

[1292] 실시예 22-(a)

[1293] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1294]

[1295]

참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트(42mg)의 아세토니트릴(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 22-(b)에서 제조한 (R)-7-에틸-2-메틸-7,8,9,10-테트라히드로-2H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸 2염산염(30mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.052mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 5시간 교반 후, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(40mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1296]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 595[M+H]<sup>+</sup>

[1297]

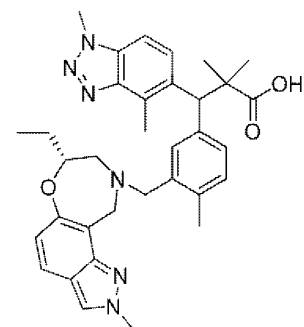
<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.07-7.98(m, 1H), 7.69-7.54(m, 1H), 7.52-7.43(m, 1H), 7.40-7.30(m, 1H), 7.20-6.99(m, 3H), 6.84-6.73(m, 1H), 4.82-4.75(m, 1H), 4.44-4.31(m, 1H), 4.27-4.15(m, 3H), 4.13-4.04(m, 3H), 4.03-3.95(m, 1H), 3.93-3.77(m, 1H), 3.73-3.59(m, 2H), 3.45-3.35(m, 3H), 2.83-2.55(m, 5H), 2.32-2.20(m, 3H), 1.54-1.40(m, 1H), 1.36-1.12(m, 7H), 0.99-0.80(m, 3H)

[1298]

실시예 22-(b)

[1299]

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1300]

[1301]

실시예 22-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(40 mg)의 디메틸술폭시드(8mL) 용액에, 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.30mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하여 pH5 부근으로 조정하고, 석출된 고체를 여과 취출하였다. 여액을 농축하고, 얻어진 잔사와 고체를 합치고, Bond Elut(용출 용매: 물:아세토니트릴)로 정제하였다. 그 후, 목적물을 포함하는 분획을 동결 건조하였다. 얻어진 잔사를 분취 크로마토그래피로 정제(장치명: LC-Forte/R, 칼럼: T-2000, 용리액: 아세톤)하였다. 목적물을 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(8mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[1302]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

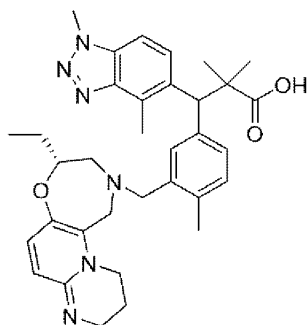
[1303]

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.10-8.03(m, 1H), 7.76-7.61(m, 1H), 7.53-7.46(m, 1H), 7.41-7.35(m,

1H), 7.18-7.02(m, 3H), 6.83-6.77(m, 1H), 4.96-4.79(m, 1H), 4.47-4.37(m, 1H), 4.25(s, 3H), 4.15-4.08(m, 3H), 4.05-3.96(m, 1H), 3.94-3.76(m, 1H), 3.75-3.66(m, 2H), 2.88-2.68(m, 2H), 2.64-2.59(m, 3H), 2.31-2.25(m, 3H), 1.55-1.15(m, 8H), 0.97-0.88(m, 3H)

[1304] 실시예 23

[1305] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-4-에틸-1,3,4,9,10,11-헥사히드로-2H-피리미도[1',2':1,6]피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-2-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1306]

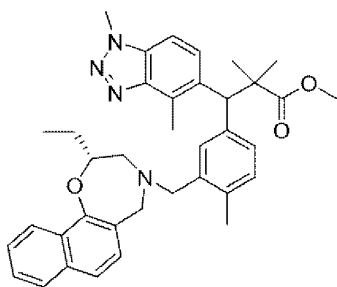
[1307] 참고예 23-(h)에서 제조한 3-(3-((R)-7-((3-클로로프로필)아미노)-2-에틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(50mg)의 아세토니트릴(4mL) 용액을, 아르곤 기류 하 90℃에서 4.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 트리에틸아민(0.010mL)을 첨가하고, 교반한 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 Bond Elut(용출 용매; 물:아세토니트릴)로 정제하고, 목적물을 포함하는 분획을 감압 농축함으로써, 표기 화합물(42.mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[1308] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 583[M+H]<sup>+</sup>

[1309] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.70-7.53(m, 1H), 7.51-7.26(m, 3H), 7.17-6.99(m, 2H), 6.72-6.65(m, 1H), 4.94-4.79(m, 1H), 4.30-4.25(m, 3H), 3.98-3.39(m, 7H), 3.24-2.99(m, 2H), 2.89-2.76(m, 5H), 2.28-2.22(m, 3H), 1.95-1.45(m, 4H), 1.41-1.16(m, 6H), 1.08-0.98(m, 3H)

[1310] 실시예 24-(a)

[1311] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[1312]

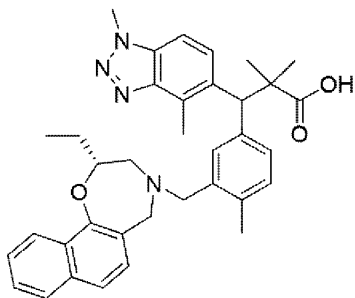
[1313] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트(51mg)의 아세토니트릴(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 24-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀(27mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.062mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 5시간 교반 후, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(51mg)을 담황색 기포상물로서 얻었다.

[1314] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 591[M+H]<sup>+</sup>

[1315]  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.30-8.21(m, 1H), 7.92-7.85(m, 1H), 7.61-7.47(m, 4H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.17-6.90(m, 4H), 4.75(s, 1H), 4.32-4.19(m, 3H), 4.04-3.86(m, 2H), 3.79-3.66(m, 1H), 3.63-3.11(m, 5H), 2.97-2.81(m, 2H), 2.75-2.38(m, 3H), 2.22(s, 3H), 1.80-1.63(m, 1H), 1.54-1.12(m, 7H), 1.10-0.99(m, 3H)

[1316] 실시예 24-(b)

[1317] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1318]

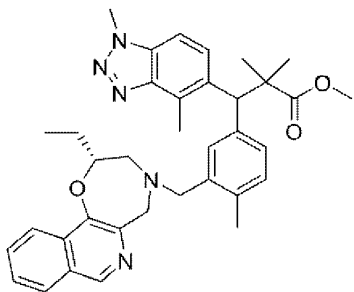
[1319] 실시예 24-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(50mg)의 디메틸설폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.402mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 2M 염산으로 pH5.6 부근으로 조정하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조하고, 철야 풍건함으로써, 표기 화합물(45mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1320] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 577[M+H] $^+$

[1321]  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.36-8.23(m, 1H), 7.90-7.65(m, 2H), 7.56-7.19(m, 5H), 7.18-7.00(m, 2H), 6.90-6.61(m, 1H), 5.04-4.71(m, 1H), 4.33-4.18(m, 3H), 4.03-3.80(m, 2H), 3.80-3.52(m, 3H), 3.07-2.83(m, 2H), 2.82-2.64(m, 3H), 2.38-2.21(m, 3H), 1.83-1.68(m, 1H), 1.59-1.46(m, 1H), 1.44-1.19(m, 6H), 1.14-1.01(m, 3H)

[1322] 실시예 25-(a)

[1323] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1324]

[1325] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(32mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 25-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린 2염산염(29mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.041mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하고, 80℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻

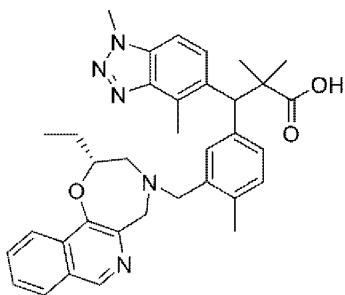
어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(47mg)을 백색 기포 상물로서 얻었다.

[1326] 매스 스펙트럼(DUIS,  $m/z$ ): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1327] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.90(s, 1H), 8.32-8.23(m, 1H), 8.00-7.92(m, 1H), 7.76-7.55(m, 3H), 7.22-7.15(m, 1H), 7.12-6.99(m, 3H), 4.85-4.77(m, 1H), 4.28-4.17(m, 5H), 4.05-3.86(m, 1H), 3.70-3.51(m, 2H), 3.47-3.39(m, 3H), 2.95-2.85(m, 2H), 2.80-2.72(m, 3H), 2.28(s, 3H), 1.83-1.70(m, 1H), 1.61-1.40(m, 1H), 1.40-1.19(m, 6H), 1.14-1.02(m, 3H)

[1328] 실시예 25-(b)

[1329] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1330]

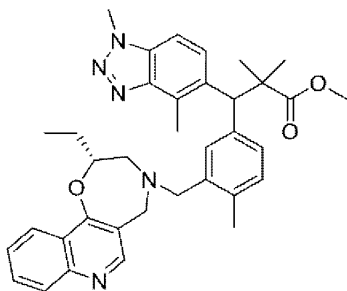
[1331] 실시예 25-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(47mg)의 디메틸설폭시드(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.794mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물(5mL)을 첨가하고, 반응액에 1M 염산을 첨가하여 pH5.2로 조정하고, 실온에서 15시간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(40mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1332] 매스 스펙트럼(DUIS,  $m/z$ ): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1333] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.90-8.80(m, 1H), 8.32-8.25(m, 1H), 8.12-8.05(m, 1H), 7.85-7.63(m, 3H), 7.42-7.31(m, 1H), 7.19-7.11(m, 2H), 7.09-7.03(m, 1H), 4.91-4.79(m, 1H), 4.26-4.06(m, 5H), 4.06-3.88(m, 1H), 3.72-3.56(m, 2H), 3.02-2.82(m, 2H), 2.72-2.62(m, 3H), 2.30-2.24(m, 3H), 1.80-1.65(m, 1H), 1.56-1.40(m, 1H), 1.39-1.21(m, 6H), 1.11-1.00(m, 3H)

[1334] 실시예 26-(a)

[1335] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1336]

[1337] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(36mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예

26-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린 2염산염(32mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.046mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하고, 80℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(36mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1338] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

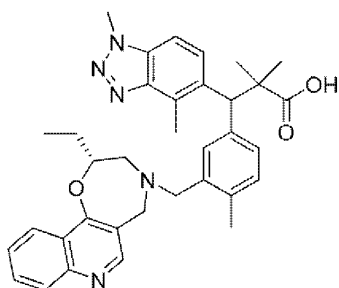
[1339] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(225mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 26-(h)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린(142mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(251mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 10시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(388mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1340] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1341] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.46-8.33(m, 1H), 8.32-8.26(m, 1H), 8.10-8.01(m, 1H), 7.75-7.65(m, 1H), 7.62-7.50(m, 2H), 7.23-7.16(m, 1H), 7.11-7.00(m, 3H), 4.87-4.80(m, 1H), 4.27-4.19(m, 3H), 4.19-4.06(m, 1H), 4.03-3.83(m, 2H), 3.66-3.51(m, 2H), 3.49-3.42(m, 3H), 3.03-2.90(m, 2H), 2.80-2.73(m, 3H), 2.30-2.21(m, 3H), 1.88-1.74(m, 1H), 1.65-1.48(m, 1H), 1.43-1.22(m, 6H), 1.14-1.04(m, 3H)

[1342] 실시예 26-(b)

[1343] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1344]

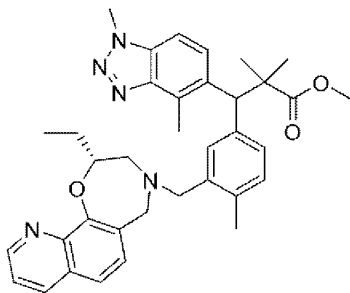
[1345] 실시예 26-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(36mg)의 디메틸술폭시드(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.608mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물(5mL)을 첨가하고, 반응액에 1M 염산을 첨가하여 pH5.2로 조정하였다. 실온에서 1시간 교반하고, 석출된 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(31mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1346] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1347] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.41-8.27(m, 2H), 8.01-7.93(m, 1H), 7.80-7.56(m, 3H), 7.41-7.27(m, 1H), 7.21-7.11(m, 2H), 7.11-7.03(m, 1H), 4.95-4.80(m, 1H), 4.29-4.15(m, 4H), 4.11-3.98(m, 1H), 3.90-3.79(m, 1H), 3.72-3.60(m, 2H), 3.04-2.87(m, 2H), 2.73-2.63(m, 3H), 2.27(s, 3H), 1.82-1.68(m, 1H), 1.64-1.49(m, 1H), 1.41-1.23(m, 6H), 1.10-1.00(m, 3H)

[1348] 실시예 27-(a)

[1349] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1350]

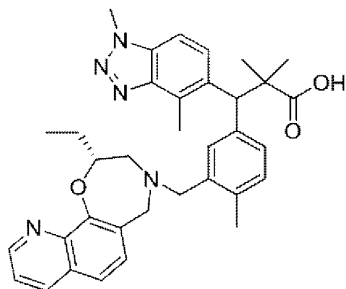
[1351] 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(50mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 실온에서 염화티오닐(0.011mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 염화티오닐(0.003mL)을 추가하고, 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 아세트니트릴(2mL)을 첨가하고, 참고예 27-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린 2염산염(40mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(69mL)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 7시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 아세트산에틸을 첨가하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(60mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1352] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1353] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.88-8.81(m, 1H), 8.33-8.24(m, 1H), 7.69-7.59(m, 1H), 7.55-7.47(m, 1H), 7.47-7.29(m, 2H), 7.20-7.12(m, 1H), 7.11-7.04(m, 2H), 7.01-6.83(m, 1H), 4.90-4.85(m, 1H), 4.27-4.22(m, 3H), 4.04-3.89(m, 2H), 3.86-3.70(m, 1H), 3.69-3.55(m, 2H), 3.47-3.43(m, 3H), 3.06-2.90(m, 2H), 2.75-2.65(m, 3H), 2.31-2.24(m, 3H), 1.87-1.73(m, 1H), 1.60-1.45(m, 1H), 1.42-1.36(m, 3H), 1.31-1.27(m, 3H), 1.00-0.93(m, 3H)

[1354] 실시예 27-(b)

[1355] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1356]

[1357] 실시예 27-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(55mg)의 디메틸술폭시드(3mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.232mL)을 실온에서 적하하고, 75℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 1M 염산을 첨가하여 pH5.5로 조정하였다. 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매: 헥산:아세트산에틸)하고, 목적물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 소량의 아세트니트릴을 첨가하여 용해시킨 후, 물을 첨가하여 고체를 석출시켰다. 고체를 여과 추출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(27mg)을 백색 고체

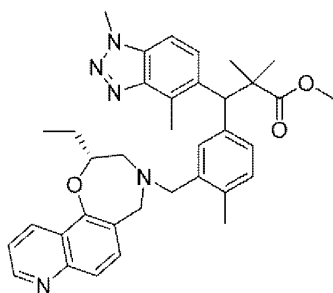
로서 얻었다.

[1358] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1359] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.87-8.82(m, 1H), 8.32-8.26(m, 1H), 7.72-7.65(m, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.47-7.29(m, 2H), 7.26-7.18(m, 1H), 7.11-7.05(m, 2H), 7.03-6.83(m, 1H), 4.94-4.90(m, 1H), 4.26-4.21(m, 3H), 4.04-3.90(m, 2H), 3.88-3.72(m, 1H), 3.69-3.56(m, 2H), 3.07-2.91(m, 2H), 2.75-2.67(m, 3H), 2.31-2.25(m, 3H), 1.87-1.74(m, 1H), 1.60-1.44(m, 1H), 1.38(s, 3H), 1.30-1.24(m, 3H), 1.00-0.93(m, 3H)

[1360] 실시예 28-(a)

[1361] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1362]

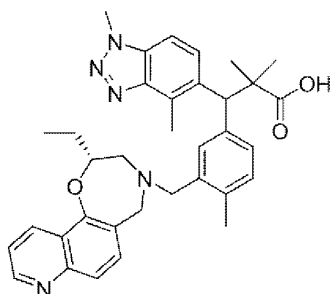
[1363] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(52mg)의 아세트니트릴(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 28-(b)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린(72mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.045mL)을 실온에서 첨가하고, 60℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(53mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1364] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1365] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.93-8.86(m, 1H), 8.69-8.61(m, 1H), 7.72-7.56(m, 2H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.31-6.98(m, 5H), 4.87-4.79(m, 1H), 4.29-4.19(m, 3H), 4.08-3.89(m, 2H), 3.84-3.69(m, 1H), 3.63-3.39(m, 5H), 3.05-2.93(m, 2H), 2.84-2.74(m, 3H), 2.31-2.19(m, 3H), 1.89-1.75(m, 1H), 1.66-1.47(m, 1H), 1.44-1.29(m, 6H), 1.17-1.05(m, 3H)

[1366] 실시예 28-(b)

[1367] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1368]

[1369] 실시예 28-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(53mg)의 디메틸술폭시

트(1.8mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.896mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(20mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1370] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1371] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.84-8.78(m, 1H), 8.76-8.68(m, 1H), 7.76-7.68(m, 1H), 7.58-7.49(m, 2H), 7.48-7.40(m, 1H), 7.26-7.00(m, 4H), 4.95-4.81(m, 1H), 4.30-4.21(m, 3H), 4.03-3.88(m, 2H), 3.86-3.75(m, 1H), 3.65-3.52(m, 2H), 3.06-2.86(m, 2H), 2.74-2.66(m, 3H), 2.28(s, 3H), 1.83-1.44(m, 2H), 1.42-1.19(m, 6H), 1.11-1.01(m, 3H)

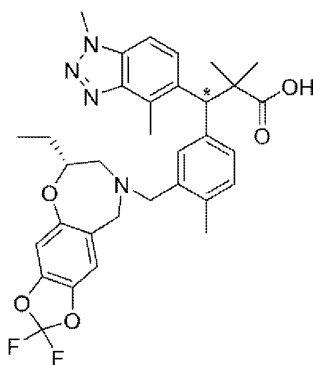
[1372] 실시예 29

[1373] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)

[1374] 및

[1375] 실시예 30

[1376] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



[1377]

[1378] 실시예 1-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(275mg)을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올=85:15)하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 29의 화합물(93mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 30의 화합물(97mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1379] (고속 액체 크로마토그래피 분석)

[1380] 칼럼: CHIRALPAK IC-3 4.6×150mm

[1381] 용리액: 0.1% 포름산 수용액/아세토니트릴/아세토니트릴 비율(%)=10(0min)→90(10min)

[1382] 유속: 0.8mL/min

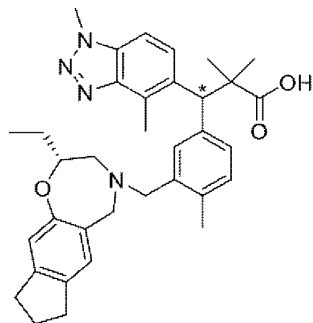
[1383] 온도: 40℃

[1384] 검출 파장: 254nm

[1385] 유지 시간: 실시예 29는 7.59min, 실시예 30은 8.03min

[1386] (실시예 29)

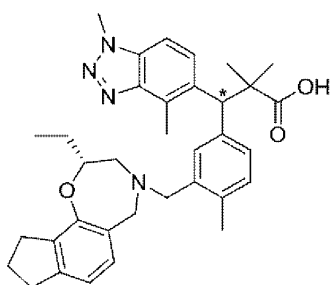
- [1387] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 607[M+H]<sup>+</sup>
- [1388] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.74(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.50(d, J=8.9Hz, 1H), 7.20(dd, J=1.9, 7.9Hz, 1H), 7.08(d, J=7.9Hz, 1H), 6.98(d, J=1.9Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.68(s, 1H), 4.98-4.75(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.88(d, J=14.2Hz, 1H), 3.72-3.61(m, 1H), 3.56(d, J=14.2Hz, 1H), 3.54-3.43(m, 2H), 2.89-2.71(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.51-1.38(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.25-1.14(m, 1H), 0.93(t, J=7.3Hz, 3H)
- [1389] (실시예 30)
- [1390] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 607[M+H]<sup>+</sup>
- [1391] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.70(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.48(d, J=8.9Hz, 1H), 7.21(dd, J=1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.08(d, J=7.8Hz, 1H), 6.99(d, J=1.7Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.63(s, 1H), 4.96-4.76(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.86(d, J=14.3Hz, 1H), 3.77-3.67(m, 1H), 3.56-3.45(m, 3H), 2.90-2.81(m, 1H), 2.80-2.71(m, 1H), 2.71(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.53-1.40(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.31-1.19(m, 4H), 0.96(t, J=7.3Hz, 3H)
- [1392] 실시예 31
- [1393] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사하이드로-4H-인테노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)
- [1394] 및
- [1395] 실시예 32
- [1396] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사하이드로-4H-인테노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



- [1397]
- [1398] 실시예 3-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사하이드로-4H-인테노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(243mg)을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IB, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올 메탄올 비율(% )=30(0min)→10(3min)→10(28min)→30(28.1min)→30(30min))하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 31의 화합물(103mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 32의 화합물(108mg)을 백색 고체로서 얻었다.
- [1399] (고속 액체 크로마토그래피 분석)
- [1400] 칼럼: CHIRALPAK IC-3 4.6×150mm
- [1401] 용리액: 0.1% 포름산 수용액/아세토니트릴/아세토니트릴 비율(% )=20(0min)→60(10min)→60(15min)
- [1402] 유속: 0.8mL/min
- [1403] 온도: 40℃

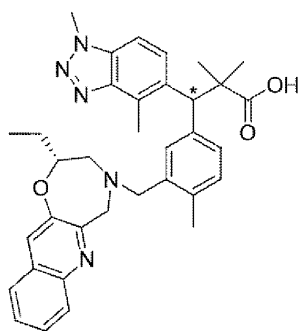
- [1404] 검출 파장: 254nm
- [1405] 유지 시간: 실시예 31은 8.61min, 실시예 32는 9.06min
- [1406] (실시예 31)
- [1407] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 567[M+H]<sup>+</sup>
- [1408] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.76(d, J=8.7Hz, 1H), 7.47(d, J=8.7Hz, 1H), 7.20-7.15(m, 1H), 7.08-7.04(m, 1H), 7.02-6.98(m, 1H), 6.80(s, 1H), 6.67(s, 1H), 4.86(m, 1H), 4.26(s, 3H), 3.83(d, J=13.8Hz, 1H), 3.64-3.56(m, 1H), 3.55-3.45(m, 3H), 2.89-2.67(m, 9H), 2.26(s, 3H), 2.11-2.01(m, 2H), 1.49-1.10(m, 8H), 0.94(t, J=7.4Hz, 3H)
- [1409] (실시예 32)
- [1410] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 567[M+H]<sup>+</sup>
- [1411] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.70(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22-7.15(m, 1H), 7.11-7.02(m, 2H), 6.85-6.78(m, 2H), 4.87(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.86(d, J=13.8Hz, 1H), 3.70-3.45(m, 4H), 2.91-2.67(m, 9H), 2.25(s, 3H), 2.13-2.01(m, 2H), 1.52-1.16(m, 8H), 0.96(t, J=7.4 Hz, 3H)
- [1412] 실시예 33
- [1413] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)
- [1414] 및
- [1415] 실시예 34
- [1416] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)
- 
- [1417]
- [1418] 실시예 4-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(272mg)을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IB, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올 메탄올 비율(%)=30(0min)→5(7min)→5(15min)→30(16min)→30(19min))하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 33의 화합물(111mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 34의 화합물(109mg)을 백색 고체로서 얻었다.
- [1419] (고속 액체 크로마토그래피 분석)
- [1420] 칼럼: CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm
- [1421] 용리액: 헥산/에탄올 에탄올 비율(%)=10(0min)→90(10min)→90(15min)

- [1422] 유속: 0.8mL/min
- [1423] 온도: 40℃
- [1424] 검출 파장: 254nm
- [1425] 유지 시간: 실시예 33은 6.11min, 실시예 34는 7.80min
- [1426] (실시예 33)
- [1427] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>
- [1428] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.77(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21-7.13(m, 1H), 7.11-7.04(m, 2H), 6.66(s, 1H), 6.58(s, 1H), 4.87(s, 1H), 4.28(s, 3H), 3.87-3.77(m, 1H), 3.66-3.48(m, 4H), 2.93-2.53(m, 9H), 2.26(s, 3H), 1.85-1.70(m, 4H), 1.52-1.12(m, 8H), 0.94(t, J=7.5 Hz, 3H)
- [1429] (실시예 34)
- [1430] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>
- [1431] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.70(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23-7.16(m, 1H), 7.14-7.03(m, 2H), 6.72-6.63(m, 2H), 4.98-4.80(m, 1H), 4.28(s, 3H), 3.90-3.80(m, 1H), 3.72-3.47(m, 4H), 2.94-2.57(m, 9H), 2.25(s, 3H), 1.83-1.73(m, 4H), 1.52-1.16(m, 8H), 0.96(t, J=7.5 Hz, 3H)
- [1432] 실시예 35
- [1433] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)
- [1434] 및
- [1435] 실시예 36
- [1436] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



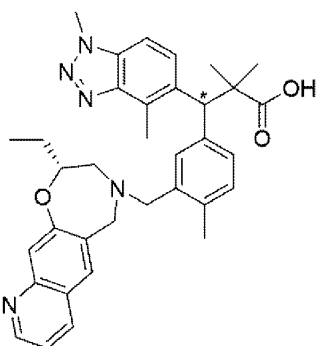
- [1437]
- [1438] 실시예 6-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(227mg)을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IF, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올 메탄올 비율(%)=15(0min)→15(40min))하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세트니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 35의 화합물(65mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세트니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 36의 화합물(63mg)을 백색 고체로서 얻었다.
- [1439] (고속 액체 크로마토그래피 분석)
- [1440] 칼럼: CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm
- [1441] 용리액: 헥산/에탄올 에탄올 비율(%)=10(0min)→90(10min)→90(15min)

- [1442] 유속: 0.8mL/min
- [1443] 온도: 40℃
- [1444] 검출 파장: 254nm
- [1445] 유지 시간: 실시예 35는 4.82min, 실시예 36은 6.34min
- [1446] (실시예 35)
- [1447] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 567[M+H]<sup>+</sup>
- [1448] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.69(d, J=8.8Hz, 1H), 7.49(d, J=8.8Hz, 1H), 7.23(dd, J=1.9, 7.9Hz, 1H), 7.08(d, J=7.9Hz, 1H), 6.96(d, J=1.9Hz, 1H), 6.59(d, J=7.4Hz, 1H), 6.30(d, J=7.4Hz, 1H), 4.94(s, 1H), 4.27(s, 3H), 3.77(d, J=13.7Hz, 1H), 3.67(m, 1H), 3.54-3.45(m, 3H), 2.95-2.84(m, 5H), 2.83-2.75(m, 1H), 2.73(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.12-1.98(m, 2H), 1.56-1.42(m, 1H), 1.38(s, 3H), 1.30-1.21(m, 4H), 1.01(t, J=7.0Hz, 3H)
- [1449] (실시예 36)
- [1450] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 567[M+H]<sup>+</sup>
- [1451] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.71(d, J=8.7Hz, 1H), 7.48(d, J=8.7Hz, 1H), 7.20(dd, J=1.8, 7.8Hz, 1H), 7.07(d, J=7.8Hz, 1H), 6.99(d, J=1.8Hz, 1H), 6.67(d, J=7.4Hz, 1H), 6.50(d, J=7.4Hz, 1H), 4.93(s, 1H), 4.27(s, 3H), 3.79(d, J=13.9Hz, 1H), 3.74-3.65(m, 1H), 3.58-3.46(m, 3H), 2.93-2.83(m, 5H), 2.80-2.67(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.16-1.98(m, 2H), 1.56-1.42(m, 1H), 1.40-1.19(m, 7H), 1.01(t, J=7.3Hz, 3H)
- [1452] 실시예 37
- [1453] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)
- [1454] 및
- [1455] 실시예 38
- [1456] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



- [1457]
- [1458] 실시예 10-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(130mg)을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올 메탄올 비율(%)=30(0min)→30(20min))하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세트니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 37의 화합물(45mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세트니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 2회 행함으로써, 실시예 38의 화합물(39mg)을 백색 고체로서 얻었다.

- [1459] (고속 액체 크로마토그래피 분석)
- [1460] 칼럼: CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm
- [1461] 용리액: 헥산/에탄올 에탄올 비율(%)=10(0min)→90(15min)
- [1462] 유속: 0.8mL/min
- [1463] 온도: 40℃
- [1464] 검출 파장: 254nm
- [1465] 유지 시간: 실시예 37은 6.65min, 실시예 38은 8.27min
- [1466] (실시예 37)
- [1467] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 576[M-H]<sup>-</sup>
- [1468] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.97(d, J=8.5Hz, 1H), 7.90-7.82(m, 2H), 7.78(d, J=8.8Hz, 1H), 7.70-7.49(m, 2H), 7.38(d, J=8.8Hz, 1H), 7.24-6.99(m, 3H), 5.21-4.47(m, 1H), 4.38-4.01(m, 5H), 3.84-3.43(m, 3H), 2.94-2.76(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.61-1.46(m, 1H), 1.44-1.07(m, 7H), 0.97(t, J=7.3Hz, 3H)
- [1469] (실시예 38)
- [1470] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 576[M-H]<sup>-</sup>
- [1471] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.95(d, J=8.3Hz, 1H), 7.89-7.83(m, 2H), 7.73(d, J=8.7Hz, 1H), 7.67-7.61(m, 1H), 7.59-7.52(m, 1H), 7.38(d, J=8.7Hz, 1H), 7.19-7.10(m, 2H), 7.05(d, J=7.9Hz, 1H), 4.96-4.77(m, 1H), 4.27-4.17(m, 4H), 4.17-4.08(m, 1H), 3.89-3.80(m, 1H), 3.73-3.65(m, 1H), 3.60-3.52(m, 1H), 2.92-2.76(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.60-1.48(m, 1H), 1.39-1.19(m, 7H), 0.99(t, J=7.3Hz, 3H)
- [1472] 실시예 39
- [1473] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)
- [1474] 및
- [1475] 실시예 40
- [1476] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



- [1477]
- [1478] 실시예 11-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산을 포함하는 조성물(193mg)을 초임계 유체 크로마토그래피로 정제(칼럼: Kinetix Biphenyl, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올 메탄올 비율=30%)하였다. 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 초임계 유체 크로마토그래피로

분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IB, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올 메탄올 비율(%)=30(0min)→30(30min))하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 39의 화합물(60mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 2회 행함으로써, 실시예 40의 화합물(56mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1479] (고속 액체 크로마토그래피 분석)

[1480] 칼럼: CHIRALPAK IC-3 4.6×150mm

[1481] 용리액: 0.1% 포름산 수용액/0.1% 포름산의 아세토니트릴 용액 0.1% 포름산의 아세토니트릴 용액 비율(%)=30(0min)→60(10min)

[1482] 유속: 0.8mL/min

[1483] 온도: 40℃

[1484] 검출 파장: 254nm

[1485] 유지 시간: 실시예 39는 5.25min, 실시예 40은 6.80min

[1486] (실시예 39)

[1487] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1488] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.85-8.70(m, 1H), 8.23-8.13(m, 1H), 7.81-7.70(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.48-7.40(m, 2H), 7.21-7.15(m, 1H), 7.11-7.03(m, 2H), 4.98-4.75(m, 1H), 4.24(s, 3H), 4.08-3.74(m, 3H), 3.65-3.48(m, 2H), 2.94-2.81(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.63-1.48(m, 1H), 1.40-1.21(m, 7H), 1.00(t, J=7.4Hz, 3H)

[1489] (실시예 40)

[1490] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1491] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.82-8.72(m, 1H), 8.23(d, J=8.3Hz, 1H), 7.68(d, J=8.8Hz, 1H), 7.59-7.53(m, 2H), 7.49-7.37(m, 2H), 7.20(dd, J=1.8, 7.7Hz, 1H), 7.12-7.03(m, 2H), 5.06-4.72(m, 1H), 4.22(s, 3H), 4.01(d, J=14.1Hz, 1H), 3.93-3.81(m, 2H), 3.65-3.50(m, 2H), 2.97-2.77(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.68-1.51(m, 1H), 1.44-1.20(m, 7H), 1.03(t, J=7.3Hz, 3H)

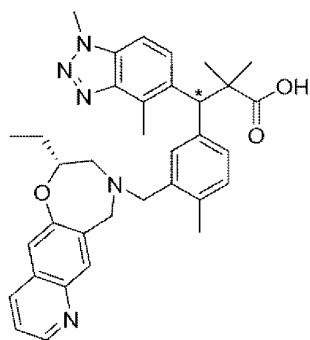
[1492] 실시예 41

[1493] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)

[1494] 및

[1495] 실시예 42

[1496] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



[1497]

[1498]

실시에 12-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(149mg)을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IB, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올 메탄올 비율(%)=50(0min)→15(2min)→15(13min)→50(13.5min)→50(15min))하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시에 41의 화합물(51mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시에 42의 화합물(64mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1499]

(고속 액체 크로마토그래피 분석)

[1500]

칼럼: CHIRALPAK IC-3 4.6×150mm

[1501]

용리액: 0.1% 포름산 수용액/0.1% 포름산의 아세토니트릴 용액 0.1% 포름산의 아세토니트릴 용액 비율(%)=10(0min)→40(10min)→40(15min)

[1502]

유속: 0.8mL/min

[1503]

온도: 40℃

[1504]

검출 파장: 254nm

[1505]

유지 시간: 실시에 41은 12.38min, 실시에 42는 13.44min

[1506]

(실시에 41)

[1507]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1508]

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.77-8.71(m, 1H), 8.31-8.24(m, 1H), 7.80-7.74(m, 1H), 7.70(s, 1H), 7.52-7.40(m, 3H), 7.16-7.01(m, 3H), 4.96-4.75(m, 1H), 4.25(s, 3H), 4.09(d, J=14.1Hz, 1H), 3.92(d, J=14.1Hz, 1H), 3.80-3.71(m, 1H), 3.63(d, J=13.1Hz, 1H), 3.52(d, J=13.1Hz, 1H), 2.90-2.76(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.59-1.18(m, 8H), 0.98(t, J=7.5Hz, 3H)

[1509]

(실시에 42)

[1510]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1511]

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.73(dd, J=1.5, 4.2Hz, 1H), 8.31-8.23(m, 1H), 7.76-7.65(m, 2H), 7.52-7.40(m, 3H), 7.24-6.98(m, 3H), 5.00-4.76(m, 1H), 4.25(s, 3H), 4.06(d, J=13.9Hz, 1H), 3.89(d, J=13.9Hz, 1H), 3.86-3.75(m, 1H), 3.67-3.48(m, 2H), 2.93-2.76(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.37(s, 8H), 1.01(t, J=7.4Hz, 3H)

[1512]

실시에 43

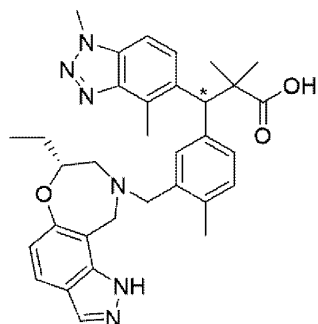
[1513]

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)

[1514] 및

[1515] 실시예 44

[1516] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



[1517]

[1518] 실시예 20-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(199mg)을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IB, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올 메탄올 비율(%)=30(0min)→10(8min)→10(9min)→30(10min)→30(13min))하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 43의 화합물(77mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 44의 화합물(79mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1519] (고속 액체 크로마토그래피 분석)

[1520] 칼럼: CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm

[1521] 용리액: 헥산/에탄올 에탄올 비율(%)=10(0min)→60(15min)

[1522] 유속: 0.8mL/min

[1523] 온도: 40℃

[1524] 검출 파장: 254nm

[1525] 유지 시간: 실시예 43은 8.14min, 실시예 44는 9.33min

[1526] (실시예 43)

[1527] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 567[M+H]<sup>+</sup>

[1528] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.96(s, 1H), 7.71(d, J=8.8Hz, 1H), 7.55(d, J=8.6Hz, 1H), 7.41(d, J=8.8Hz, 1H), 7.15-7.06(m, 2H), 7.03(d, J=7.5Hz, 1H), 6.85(d, J=8.6Hz, 1H), 4.95-4.77(m, 1H), 4.33-4.22(m, 4H), 4.12-3.99(m, 1H), 3.83-3.71(m, 1H), 3.65(s, 2H), 2.84-2.60(m, 5H), 2.25(s, 3H), 1.53-1.39(m, 1H), 1.37-1.08(m, 7H), 0.90(t, J=7.3Hz, 3H)

[1529] (실시예 44)

[1530] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 567[M+H]<sup>+</sup>

[1531] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.95(s, 1H), 7.68-7.53(m, 2H), 7.39(d, J=8.7Hz, 1H), 7.19-7.08(m, 2H), 7.04(d, J=7.9Hz, 1H), 6.86(d, J=8.5Hz, 1H), 4.96-4.83(m, 1H), 4.32-4.21(m, 4H), 4.02(d, J=14.7Hz, 1H), 3.89-3.78(m, 1H), 3.65(s, 2H), 2.89-2.64(m, 5H), 2.24(s, 3H), 1.56-1.40(m, 1H), 1.39-1.08(m, 7H), 0.94(t, J=7.3Hz, 3H)

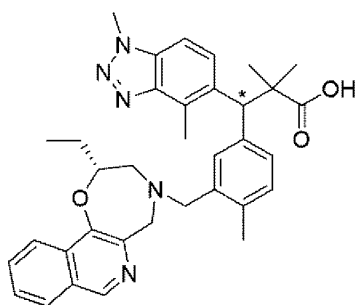
[1532] 실시예 45

[1533] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)

[1534] 및

[1535] 실시예 46

[1536] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



[1537]

[1538] 실시예 25-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(243mg)을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올:메탄올 비율(%)=30(0min)→30(20min))하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세트ونی트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 45의 화합물(90mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세트ونی트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 46의 화합물(90mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1539] (고속 액체 크로마토그래피 분석)

[1540] 칼럼: CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm

[1541] 용리액: 헥산/에탄올:에탄올 비율(%)=10(0min)→90(10min)→90(15min)

[1542] 유속: 0.8mL/min

[1543] 온도: 40℃

[1544] 검출 파장: 254nm

[1545] 유지 시간: 실시예 45는 7.15min, 실시예 46은 9.01min

[1546] (실시예 45)

[1547] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1548] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.87(s, 1H), 8.33-8.26(m, 1H), 8.12-8.04(m, 1H), 7.85-7.74(m, 2H), 7.68(ddd, J=1.1, 7.0, 8.2Hz, 1H), 7.39(d, J=8.8Hz, 1H), 7.19-7.11(m, 2H), 7.09-7.03(m, 1H), 4.98-4.76(m, 1H), 4.26-4.07(m, 5H), 3.97-3.88(m, 1H), 3.72-3.57(m, 2H), 2.99-2.84(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.82-1.64(m, 1H), 1.53-1.40(m, 1H), 1.32(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.04(t, J=7.5Hz, 3H)

[1549] (실시예 46)

[1550] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1551] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.83(s, 1H), 8.32-8.27(m, 1H), 8.11-8.05(m, 1H), 7.84-7.78(m, 1H), 7.74-7.65(m, 2H), 7.34(d, J=8.9Hz, 1H), 7.19-7.10(m, 2H), 7.05(d, J=7.8Hz, 1H), 4.98-4.79(m, 1H), 4.23(s, 3H), 4.20-4.07(m, 2H), 4.05-3.96(m, 1H), 3.71-3.57(m, 2H), 3.01-2.93(m, 1H), 2.92-2.83(m, 1H),

2.67(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.82-1.66(m, 1H), 1.55-1.42(m, 1H), 1.40-1.17(m, 6H), 1.05(t, J=7.4Hz, 3H)

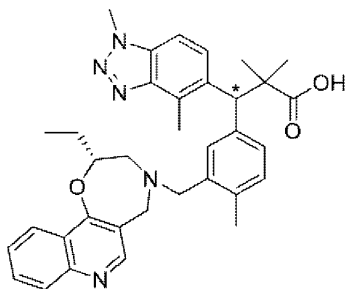
[1552] 실시예 47

[1553] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)

[1554] 및

[1555] 실시예 48

[1556] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



[1557]

[1558] 실시예 26-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(345mg)을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올 메탄올 비율(%)=25(0min)→25(30min))하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세트니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 47의 화합물(99mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세트니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 48의 화합물(99mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1559] (고속 액체 크로마토그래피 분석)

[1560] 칼럼: CHIRALPAK IC-3 4.6×150mm

[1561] 용리액: 헥산/에탄올 에탄올 비율(%)=10(0min)→90(10min)→90(15min)

[1562] 유속: 0.8mL/min

[1563] 온도: 40℃

[1564] 검출 파장: 254nm

[1565] 유지 시간: 실시예 47은 7.08min, 실시예 48은 8.13min

[1566] (실시예 47)

[1567] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1568] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.38(s, 1H), 8.33-8.27(m, 1H), 8.00-7.94(m, 1H), 7.78-7.69(m, 2H), 7.63-7.56(m, 1H), 7.41-7.35(m, 1H), 7.18-7.12(m, 2H), 7.09-7.04(m, 1H), 4.94-4.84(m, 1H), 4.25-4.15(m, 4H), 4.07(d, J=14.9Hz, 1H), 3.85(d, J=14.9Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 3.00-2.89(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.82-1.69(m, 1H), 1.62-1.49(m, 1H), 1.35(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.04(t, J=7.4Hz, 3H)

[1569] (실시예 48)

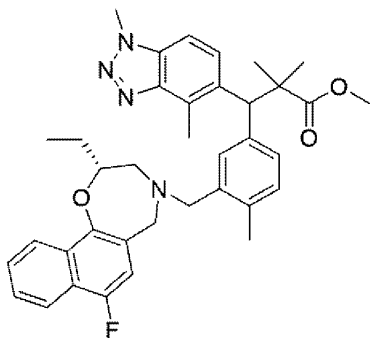
[1570] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1571] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.36(s, 1H), 8.33-8.28(m, 1H), 8.00-7.96(m, 1H), 7.80-7.72(m, 1H),

7.65(d, J=8.8Hz, 1H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.30(d, J=8.8Hz, 1H), 7.20-7.11(m, 2H), 7.09-7.04(m, 1H), 4.90(s, 1H), 4.30-4.19(m, 4H), 4.02(d, J=14.9Hz, 1H), 3.84(d, J=14.9Hz, 1H), 3.73-3.58(m, 2H), 3.04-2.88(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.80-1.69(m, 1H), 1.62-1.50(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.05(t, J=7.4Hz, 3H)

[1572] 실시예 49-(a)

[1573] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1574]

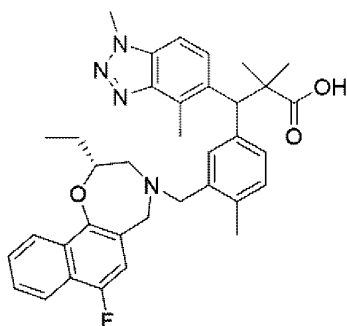
[1575] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(41mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 49-(d)에서 제조한 (R)-2-에틸-7-플루오로-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀 염산염(43mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.053mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(60mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1576] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 609[M+H]<sup>+</sup>

[1577] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.36-8.26(m, 1H), 8.10-8.00(m, 1H), 7.66-7.50(m, 3H), 7.38-7.19(m, 1H), 7.15-6.98(m, 3H), 6.75-6.59(m, 1H), 4.85(s, 1H), 4.27-4.20(m, 3H), 4.14-4.02(m, 1H), 3.97-3.81(m, 1H), 3.71-3.41(m, 6H), 3.06-2.94(m, 2H), 2.85-2.75(m, 3H), 2.27(s, 3H), 1.90-1.75(m, 1H), 1.66-1.46(m, 1H), 1.43-1.22(m, 6H), 1.17-1.05(m, 3H)

[1578] 실시예 49-(b)

[1579] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1580]

[1581] 실시예 49-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(60mg)의 디메틸설폭시드(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.493mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 1시간

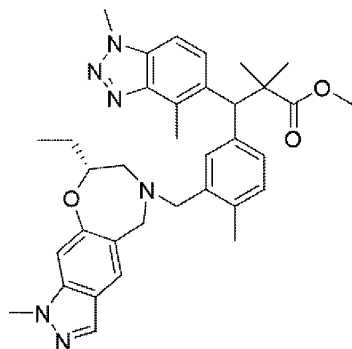
교반하였다. 고체를 여과 추출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(56mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1582] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 593[M-H]<sup>-</sup>

[1583] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.32-8.23(m, 1H), 8.04-7.96(m, 1H), 7.78-7.66(m, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.24-7.16(m, 1H), 7.13-7.03(m, 2H), 6.75-6.65(m, 1H), 4.96-4.79(m, 1H), 4.28-4.19(m, 3H), 4.04-3.66(m, 3H), 3.64-3.51(m, 2H), 3.04-2.83(m, 2H), 2.74-2.68(m, 3H), 2.32-2.23(m, 3H), 1.82-1.64(m, 1H), 1.56-1.23(m, 7H), 1.10-0.98(m, 3H)

[1584] 실시예 50-(a)

[1585] 메틸-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1586]

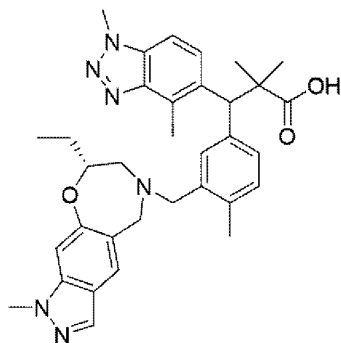
[1587] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸-3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(72mg)의 아세트니트릴(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 50-(b)에서 제조한 (R)-8-에틸-1-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸(62mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.16mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 4시간 교반하였다. 그 후, 실온에서 14시간 정치하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(118mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1588] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 595[M+H]<sup>+</sup>

[1589] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.88-7.78(m, 1H), 7.73-7.60(m, 1H), 7.52-7.42(m, 1H), 7.33-7.03(m, 5H), 4.95-4.75(m, 1H), 4.29-4.21(m, 3H), 4.03-3.88(m, 4H), 3.84-3.40(m, 7H), 2.92-2.63(m, 5H), 2.33-2.15(m, 3H), 1.63-1.48(m, 1H), 1.44-1.20(m, 7H), 1.06-0.97(m, 3H)

[1590] 실시예 50-(b)

[1591] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1592]

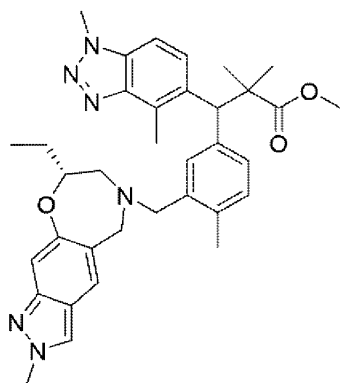
[1593] 실시예 50-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(115 mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.145mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 5시간 교반하였다. 또한, 1M 수산화칼륨 수용액(0.145mL)을 교반 하에 70℃에서 첨가하고, 70℃에서 1.5시간 교반하였다. 실온에서 13.5시간 정치하였다. 또한, 1M 수산화칼륨 수용액(0.145mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 70℃에서 3.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 2M 염산을 첨가하여 pH5.5로 조정하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 40℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(86mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1594] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1595] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(600MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.87-7.80(m, 1H), 7.77-7.65(m, 1H), 7.49-7.42(m, 1H), 7.33-7.16(m, 2H), 7.13-7.04(m, 3H), 4.96-4.89(m, 1H), 4.29-4.21(m, 3H), 4.03-3.93(m, 4H), 3.82-3.65(m, 2H), 3.63-3.45(m, 2H), 2.93-2.76(m, 2H), 2.76-2.67(m, 3H), 2.30-2.22(m, 3H), 1.61-1.48(m, 1H), 1.44-1.19(m, 7H), 1.07-0.94(m, 3H)

[1596] 실시예 51-(a)

[1597] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1598]

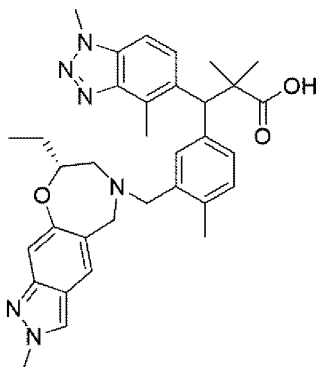
[1599] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(24mg)의 아세트니트릴(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 51-(b)에서 제조한 (R)-8-에틸-2-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸(21mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.053mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 4시간 교반하였다. 그 후, 실온에서 14시간 정치하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(50mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1600] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 595[M+H]<sup>+</sup>

[1601] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.05-7.97(m, 1H), 7.73-7.63(m, 1H), 7.51-7.42(m, 1H), 7.26-7.04(m, 5H), 5.01-4.73(m, 1H), 4.29-4.21(m, 3H), 4.20-4.14(m, 3H), 3.98-3.85(m, 1H), 3.79-3.40(m, 7H), 2.89-2.68(m, 5H), 2.30-2.18(m, 3H), 1.62-1.46(m, 1H), 1.43-1.19(m, 7H), 1.07-0.95(m, 3H)

[1602] 실시예 51-(b)

[1603] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1604]

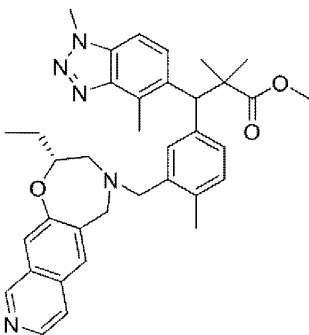
[1605] 실시예 51-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(48mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.061mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 5시간 교반하였다. 또한, 1M 수산화칼륨 수용액(0.061mL)을 교반 하에 70℃에서 첨가하고, 70℃에서 1.5시간 교반하였다. 실온에서 14시간 정치하였다. 반응 종료 후, 2M 염산을 첨가하여 pH5.8로 조정하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 40℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(20mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1606] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1607] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(600MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.06-7.98(m, 1H), 7.77-7.66(m, 1H), 7.50-7.39(m, 1H), 7.30-7.04(m, 5H), 4.95-4.90(m, 1H), 4.28-4.21(m, 3H), 4.19-4.13(m, 3H), 4.02-3.90(m, 1H), 3.80-3.49(m, 4H), 2.94-2.69(m, 5H), 2.33-2.23(m, 3H), 1.65-1.47(m, 1H), 1.42-1.20(m, 7H), 1.06-0.98(m, 3H)

[1608] 실시예 52-(a)

[1609] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1610]

[1611] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(25mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 52-(d)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린 2염산염(19mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.043mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(24mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

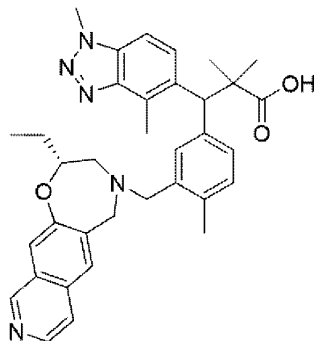
[1612] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1613] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.16(s, 1H), 8.48-8.42(m, 1H), 7.65-7.49(m, 3H), 7.44(s, 1H), 7.32-7.17(m, 1H), 7.12-7.01(m, 3H), 4.87-4.80(m, 1H), 4.24-4.18(m, 3H), 4.15-4.07(m, 1H), 3.88-3.74(m, 2H),

3.62-3.42(m, 5H), 2.96-2.89(m, 2H), 2.81-2.73(m, 3H), 2.26-2.21(m, 3H), 1.71-1.45(m, 1H), 1.42-1.21(m, 7H), 1.12-1.02(m, 3H)

[1614] 실시예 52-(b)

[1615] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1616]

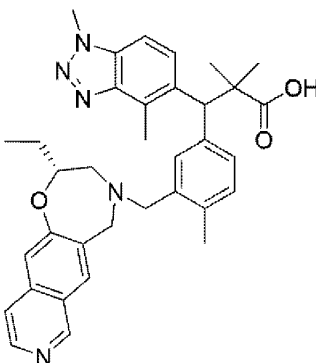
[1617] 실시예 52-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(24mg)의 디메틸설폭사이드(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.406mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.2로 조정하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)하고, 목적물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(11mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1618] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1619] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9.12(s, 1H), 8.38-8.29(m, 1H), 7.80-7.61(m, 3H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.46-7.38(m, 1H), 7.25-7.14(m, 1H), 7.11-7.04(m, 2H), 4.96-4.78(m, 1H), 4.27-4.20(m, 3H), 4.08-3.99(m, 1H), 3.91-3.72(m, 2H), 3.66-3.49(m, 2H), 2.96-2.80(m, 2H), 2.71-2.63(m, 3H), 2.29-2.21(m, 3H), 1.66-1.49(m, 1H), 1.41-1.23(m, 7H), 1.08-0.98(m, 3H)

[1620] 실시예 53

[1621] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1622]

[1623] 참고예 53-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]이소퀴놀린 2염산염(55mg)의 디클로로메탄(3mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 23-(g)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(63mg) 및 N,N-디

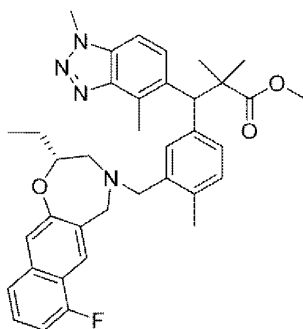
이소프로필에틸아민(0.065mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(74mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: SFC-B, 이동상: CO<sub>2</sub>/메탄올 메탄올 비율(%)=30(0min)→30(10min))하고, 목적물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고, 동결 건조시킴으로써, 표기 화합물(58mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1624] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1625] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9.07(s, 1H), 8.38-8.30(m, 1H), 7.81-7.64(m, 3H), 7.51-7.36(m, 2H), 7.27-7.00(m, 3H), 5.06-4.67(m, 1H), 4.29-4.18(m, 3H), 4.10-3.72(m, 3H), 3.69-3.49(m, 2H), 2.97-2.76(m, 2H), 2.72-2.61(m, 3H), 2.31-2.21(m, 3H), 1.69-1.18(m, 8H), 1.08-0.94(m, 3H)

[1626] 실시예 54-(a)

[1627] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1628]

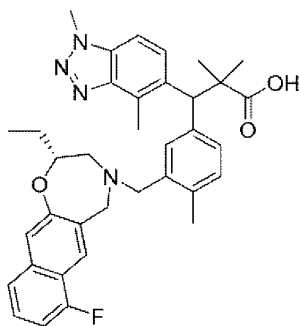
[1629] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(31mg)의 아세토니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 54-(i)에서 제조한 (R)-2-에틸-7-플루오로-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀(29mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.053mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(44mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1630] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 609[M+H]<sup>+</sup>

[1631] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82-7.74(m, 1H), 7.70-7.50(m, 2H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.40-7.32(m, 1H), 7.30-7.19(m, 1H), 7.12-7.01(m, 4H), 4.88-4.80(m, 1H), 4.23-4.19(m, 3H), 4.17-4.07(m, 1H), 3.90-3.72(m, 2H), 3.62-3.52(m, 1H), 3.49-3.42(m, 4H), 2.98-2.82(m, 2H), 2.79-2.73(m, 3H), 2.26(s, 3H), 1.69-1.45(m, 1H), 1.43-1.21(m, 7H), 1.11-1.00(m, 3H)

[1632] 실시예 54-(b)

[1633] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1634]

[1635]

실시예 54-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(44mg)의 디메틸술폭시드(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.361mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 1시간 교반하였다. 고체를 여과 추출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(37mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1636]

매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 593[M-H]<sup>-</sup>

[1637]

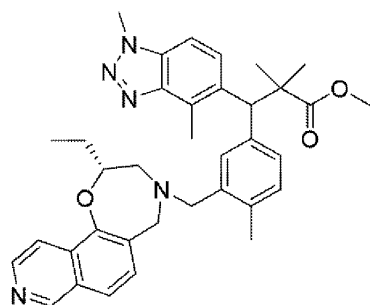
<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.84-7.66(m, 2H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.48-7.35(m, 3H), 7.22-7.03(m, 4H), 4.96-4.81(m, 1H), 4.26-4.20(m, 3H), 4.09-3.98(m, 1H), 3.92-3.69(m, 2H), 3.66-3.56(m, 1H), 3.56-3.49(m, 1H), 2.95-2.78(m, 2H), 2.72-2.63(m, 3H), 2.29-2.22(m, 3H), 1.63-1.47(m, 1H), 1.42-1.20(m, 7H), 1.06-0.96(m, 3H)

[1638]

실시예 55-(a)

[1639]

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1640]

[1641]

참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(63mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 55-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린 염산염(52mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.113mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; hexan:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(35mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1642]

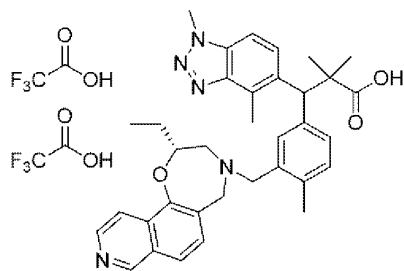
매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1643]

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.24-9.17(m, 1H), 8.58-8.50(m, 1H), 8.10-8.02(m, 1H), 7.63-7.38(m, 2H), 7.32-6.81(m, 5H), 4.88-4.80(m, 1H), 4.23(s, 3H), 4.07-3.40(m, 8H), 3.07-2.94(m, 2H), 2.87-2.73(m, 3H), 2.30-2.22(m, 3H), 1.89-1.75(m, 1H), 1.72-1.45(m, 1H), 1.43-1.21(m, 6H), 1.17-1.07(m, 3H)

[1644] 실시예 55-(b)

[1645] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산 2트리플루오로아세트산염의 제조



[1646]

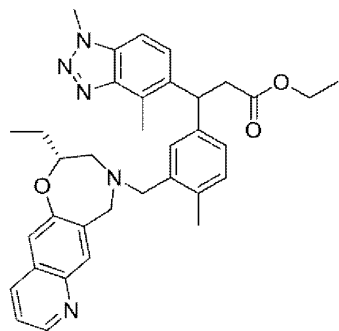
[1647] 실시예 55-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(34mg)의 디메틸술폭시드(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.575mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC로 정제(용출 용매; 아세토니트릴:0.5% TFA 수용액)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 합일하였다. 이 용액을 동결 건조시킴으로써, 표기 화합물(12mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1648] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1649] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ: 9.47-9.38(m, 1H), 8.63-8.56(m, 1H), 8.18-8.07(m, 1H), 7.93-7.83(m, 1H), 7.71-7.13(m, 6H), 4.82-4.73(m, 1H), 4.26-4.17(m, 3H), 3.73-3.45(m, 7H), 2.72-2.61(m, 3H), 2.36-2.26(m, 3H), 1.80-1.43(m, 2H), 1.34-1.14(m, 6H), 1.09-0.96(m, 3H)

[1650] 실시예 56-(a)

[1651] 에틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)프로판오에이트의 제조



[1652]

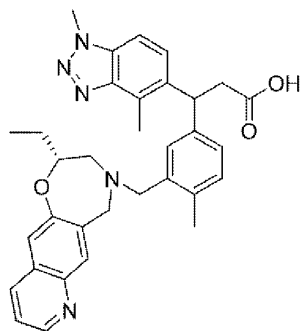
[1653] 참고예 56-(c)에서 제조한 에틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르틸-4-메틸페닐)프로판오에이트(30mg)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 12-(c)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(20mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(35mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 14시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(37mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1654] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1655]  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.77-8.72(m, 1H), 8.30-8.24(m, 1H), 7.70-7.63(m, 1H), 7.53-7.39(m, 4H), 7.14-7.04(m, 3H), 5.01-4.90(m, 1H), 4.26-4.19(m, 3H), 4.13-4.03(m, 1H), 4.00-3.75(m, 4H), 3.69-3.52(m, 2H), 3.22-3.01(m, 2H), 2.94-2.81(m, 2H), 2.76-2.69(m, 3H), 2.28-2.21(m, 3H), 1.65-1.49(m, 1H), 1.39-1.26(m, 1H), 1.09-0.96(m, 6H)

[1656] 실시예 56-(b)

[1657] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)프로판산의 제조



[1658]

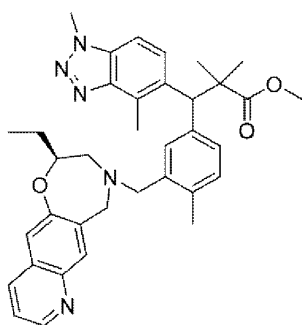
[1659] 실시예 56-(a)에서 제조한 에틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)프로파노에이트(35mg)의 에탄올(1mL)/물(1mL)의 혼합 용액에, 교반하면서 수산화리튬(6mg)을 실온에서 첨가하고, 85℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(25mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1660] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1661]  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.78-8.72(m, 1H), 8.32-8.24(m, 1H), 7.72-7.64(m, 1H), 7.53-7.39(m, 4H), 7.17-7.04(m, 3H), 4.98-4.91(m, 1H), 4.28-4.21(m, 3H), 4.13-4.02(m, 1H), 3.94-3.76(m, 2H), 3.71-3.62(m, 1H), 3.60-3.54(m, 1H), 3.19-3.10(m, 1H), 3.08-2.97(m, 1H), 2.96-2.83(m, 2H), 2.76-2.71(m, 3H), 2.28-2.23(m, 3H), 1.64-1.50(m, 1H), 1.40-1.24(m, 1H), 1.05-0.96(m, 3H)

[1662] 실시예 57-(a)

[1663] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1664]

[1665] 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(150mg)의 디클로로메탄(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.043mL)을 실온에서 적하

하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 농축하였다.

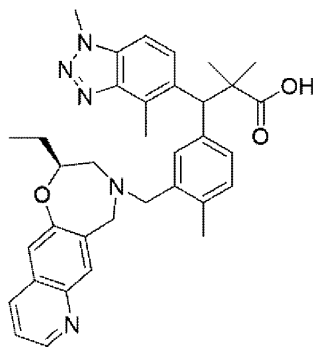
[1666] 얻어진 잔사의 아세트니트릴(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.201mL) 및 참고예 57-(b)에서 제조한 (S)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(94mg)의 아세트니트릴(1.5mL) 용액을 실온에서 적하하고, 80℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(198mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[1667] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1668] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.85-8.80(m, 1H), 8.10-8.03(m, 1H), 7.79-7.72(m, 1H), 7.67-7.55(m, 1H), 7.44-7.23(m, 3H), 7.11-6.99(m, 3H), 4.87-4.82(m, 1H), 4.27-4.09(m, 4H), 3.95-3.74(m, 2H), 3.65-3.55(m, 1H), 3.52-3.41(m, 4H), 2.96-2.73(m, 5H), 2.29-2.20(m, 3H), 1.70-1.55(m, 1H), 1.43-1.29(m, 7H), 1.11-0.98(m, 3H)

[1669] 실시예 57-(b)

[1670] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1671]

[1672] 실시예 57-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(197mg)의 디메틸설폭시드(4mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(1.66mL)을 75℃에서 적하하고, 75℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물(4mL)을 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(164mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[1673] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1674] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.77-8.71(m, 1H), 8.31-8.24(m, 1H), 7.80-7.68(m, 2H), 7.53-7.42(m, 3H), 7.21-7.03(m, 3H), 4.97-4.84(m, 1H), 4.29-4.22(m, 3H), 4.13-4.02(m, 1H), 3.96-3.72(m, 2H), 3.68-3.50(m, 2H), 2.96-2.79(m, 2H), 2.74-2.65(m, 3H), 2.29-2.20(m, 3H), 1.64-1.48(m, 1H), 1.43-1.20(m, 7H), 1.09-0.96(m, 3H)

[1675] 실시예 57-(c)

[1676] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)

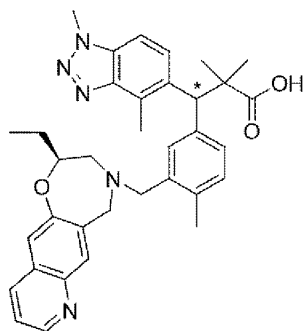
[1677] 및

[1678] 실시예 58

[1679] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴

놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)

의 제조



실시예 57-(b)에서 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산을 키랄 고속 액체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IC, 이동상: 헥산/에탄올)하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축함으로써, 실시예 57-(c)의 화합물(41mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 분획을 감압 농축함으로써, 실시예 58의 화합물(38mg)을 백색 고체로서 얻었다.

(고속 액체 크로마토그래피 분석)

칼럼: CHIRALPAK IC-3 4.6×150mm

용리액: 헥산/에탄올 에탄올 비율(%)=10(0min)→90(10min)

유속: 0.8mL/min

온도: 40℃

검출 파장: 254nm

유지 시간: 실시예 57-(c)는 6.81min, 실시예 58은 7.54min

(실시예 57-(c))

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.77-8.71(m, 1H), 8.31-8.23(m, 1H), 7.77-7.67(m, 2H), 7.54-7.42(m, 3H), 7.21-7.12(m, 2H), 7.09-7.03(m, 1H), 4.95(s, 1H), 4.25(s, 3H), 4.10-3.77(m, 3H), 3.65(d, J=13.3 Hz, 1H), 3.53(d, J=13.3 Hz, 1H), 2.95-2.80(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.64-1.51(m, 1H), 1.42-1.25(m, 7H), 1.03(t, J=7.7 Hz, 3H)

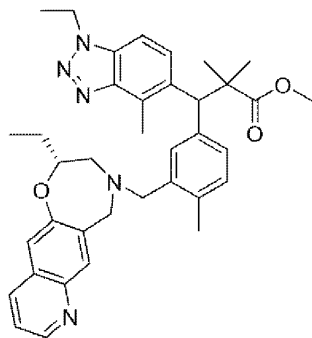
(실시예 58)

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.78-8.72(m, 1H), 8.30-8.24(m, 1H), 7.80-7.74(m, 1H), 7.70(s, 1H), 7.53-7.42(m, 3H), 7.17-7.03(m, 3H), 4.92(s, 1H), 4.25(s, 3H), 4.09(d, J=14.1 Hz, 1H), 3.92(d, J=14.1 Hz, 1H), 3.82-3.72(m, 1H), 3.63(d, J=13.4 Hz, 1H), 3.54(d, J=13.4 Hz, 1H), 2.93-2.79(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.65-1.48(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.32-1.19(m, 4H), 0.99(t, J=7.2 Hz, 3H)

실시예 59-(a)

메틸3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1698]

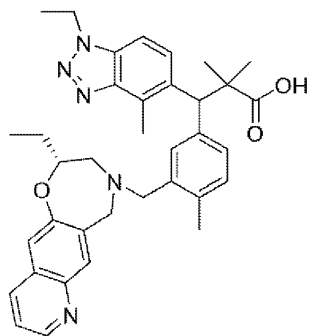
[1699] 참고예 59-(f)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(33mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.009mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 아세트니트릴(2mL)을 첨가하고, 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.044mL)을 첨가하였다. 또한, 참고예 12-(c)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(20mg)의 아세트니트릴(2mL) 용액을 교반 하에 실온에서 적하하고, 80℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(38mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[1700] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 606[M+H]<sup>+</sup>

[1701] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.77-8.70(m, 1H), 8.31-8.22(m, 1H), 7.76-7.59(m, 2H), 7.54-7.43(m, 3H), 7.18-7.02(m, 3H), 4.91-4.82(m, 1H), 4.74-4.61(m, 2H), 4.14-4.02(m, 1H), 3.98-3.73(m, 2H), 3.69-3.61(m, 1H), 3.59-3.51(m, 1H), 3.49-3.42(m, 3H), 2.92-2.75(m, 2H), 2.74-2.65(m, 3H), 2.28-2.20(m, 3H), 1.62-1.47(m, 4H), 1.42-1.36(m, 3H), 1.34-1.28(m, 4H), 1.05-0.94(m, 3H)

[1702] 실시예 59-(b)

[1703] 3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1704]

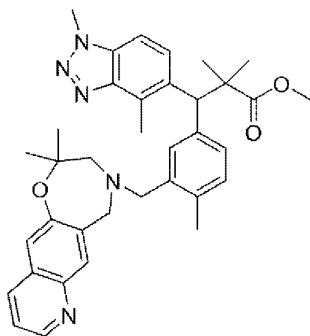
[1705] 실시예 59-(a)에서 제조한 메틸3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트(36mg)의 디메틸술폭시드(1mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.090mL)을 75℃에서 적하하고, 75℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(4mL)을 첨가하고, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(26mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[1706] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1707]  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.78-8.71(m, 1H), 8.31-8.24(m, 1H), 7.79-7.68(m, 2H), 7.53-7.44(m, 3H), 7.23-7.11(m, 2H), 7.10-7.04(m, 1H), 4.98-4.90(m, 1H), 4.72-4.63(m, 2H), 4.13-4.02(m, 1H), 3.96-3.73(m, 2H), 3.69-3.60(m, 1H), 3.58-3.50(m, 1H), 2.97-2.79(m, 2H), 2.76-2.67(m, 3H), 2.31-2.20(m, 3H), 1.65-1.49(m, 4H), 1.43-1.26(m, 7H), 1.06-0.95(m, 3H)

[1708] 실시예 60-(a)

[1709] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1710]

[1711] 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(70mg)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.020mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 농축하였다.

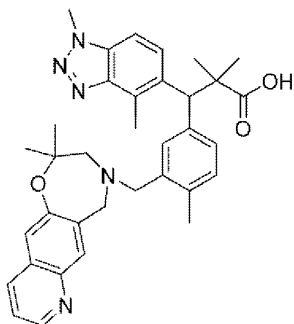
[1712] 얻어진 잔사의 아세트니트릴(1mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.10mL) 및 참고예 60-(b)에서 제조한 2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(44mg)의 아세트니트릴(2mL) 용액을 실온에서 적하하고, 80℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(64mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[1713] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1714]  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.74-8.68(m, 1H), 8.25-8.20(m, 1H), 7.68-7.63(m, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.39-7.33(m, 2H), 7.23-7.19(m, 1H), 7.14-7.04(m, 2H), 4.89-4.84(m, 1H), 4.21(s, 3H), 3.75-3.62(m, 4H), 3.46(s, 3H), 2.77-2.68(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.37(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.08(s, 3H)

[1715] 실시예 60-(b)

[1716] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1717]

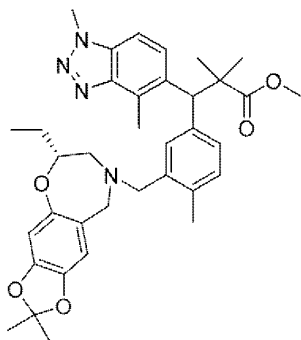
[1718] 실시예 60-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((2,2-디메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(62mg)의 디메틸술폰(1mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.157mL)을 75℃에서 적하하고, 75℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물(4mL)을 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(46mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[1719] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1720] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.73-8.67(m, 1H), 8.26-8.19(m, 1H), 7.75-7.67(m, 1H), 7.54-7.49(m, 1H), 7.49-7.42(m, 1H), 7.40-7.32(m, 2H), 7.26-7.21(m, 1H), 7.18-7.12(m, 1H), 7.09-7.02(m, 1H), 4.93(s, 1H), 4.21(s, 3H), 3.77-3.60(m, 4H), 2.79-2.70(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.09(s, 3H)

[1721] 실시예 61-(a)

[1722] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[1723]

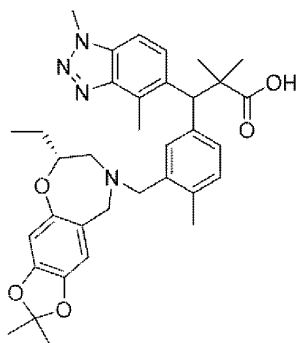
[1724] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트(25mg)의 아세토니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 61-(e)에서 제조한 (R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7,8,9-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀(17mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.043mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(32mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1725] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 613[M+H]<sup>+</sup>

[1726] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.64-7.55(m, 1H), 7.33-7.20(m, 1H), 7.16-6.95(m, 3H), 6.49-6.42(m, 1H), 6.26-6.12(m, 1H), 4.88-4.81(m, 1H), 4.27-4.20(m, 3H), 3.94-3.84(m, 1H), 3.75-3.60(m, 1H), 3.53-3.32(m, 6H), 2.86-2.75(m, 5H), 2.28-2.22(m, 3H), 1.73-1.60(m, 6H), 1.59-1.45(m, 1H), 1.43-1.17(m, 7H), 1.04-0.92(m, 3H)

[1727] 실시예 61-(b)

[1728] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1729]

[1730]

실시예 61-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(32mg)의 디메틸술폭스이드(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.216mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.5로 조정하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(17mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1731]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 599[M+H]<sup>+</sup>

[1732]

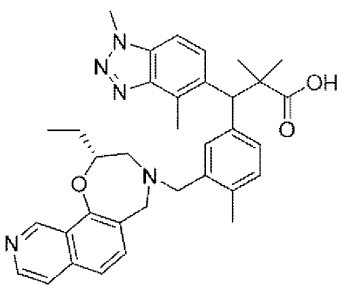
<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.74-7.67(m, 1H), 7.54-7.46(m, 1H), 7.25-7.18(m, 1H), 7.11-6.95(m, 2H), 6.42-6.36(m, 1H), 6.22-6.03(m, 1H), 4.97-4.92(m, 1H), 4.30-4.25(m, 3H), 3.85-3.77(m, 1H), 3.70-3.36(m, 4H), 2.92-2.84(m, 1H), 2.80-2.68(m, 4H), 2.30-2.23(m, 3H), 1.68-1.56(m, 6H), 1.50-1.13(m, 8H), 1.01-0.87(m, 3H)

[1733]

실시예 62

[1734]

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1735]

[1736]

참고예 62-(d)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]이소퀴놀린 2염산염(32mg)의 디클로로메탄(2mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 23-(g)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(38mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.038mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(44mg)를 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 아키탈 분취를 행하였다. 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(21mg)을 백색 고체로서 얻었다.

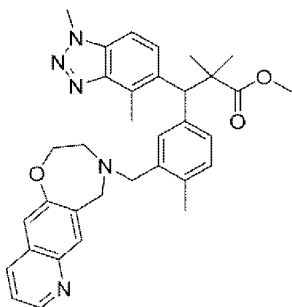
[1737]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1738]  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9.61-9.53(m, 1H), 8.44-8.36(m, 1H), 7.79-7.64(m, 2H), 7.49-6.94(m, 6H), 5.05-4.73(m, 1H), 4.24(s, 3H), 4.14-3.95(m, 1H), 3.95-3.67(m, 2H), 3.63-3.53(m, 2H), 3.08-2.87(m, 2H), 2.76-2.65(m, 3H), 2.35-2.23(m, 3H), 1.85-1.46(m, 2H), 1.42-1.18(m, 6H), 1.15-1.01(m, 3H)

[1739] 실시예 63-(a)

[1740] 메틸3-(3-((2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1741]

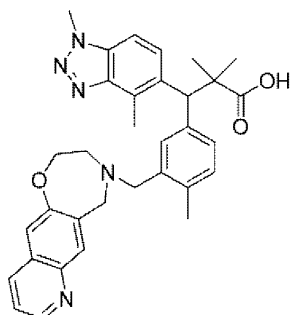
[1742] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(201mg)의 아세트니트릴(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 63-(b)에서 제조한 2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(106mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.259mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(221mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[1743] 매스 스펙트럼(DUIS,  $m/z$ ): 564[M+H]<sup>+</sup>

[1744]  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.83(dd, J=1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.11-8.04(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.61(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.36(dd, J=4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.15-6.98(m, 3H), 4.86(s, 1H), 4.23(s, 3H), 4.17-4.07(m, 2H), 4.06-3.94(m, 2H), 3.63-3.51(m, 2H), 3.47(s, 3H), 3.09-2.98(m, 2H), 2.79(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.43-1.29(m, 6H)

[1745] 실시예 63-(b)

[1746] 3-(3-((2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1747]

[1748] 실시예 63-(a)에서 제조한 메틸3-(3-((2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(208mg)의 디메틸술폭시드(8mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.553mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하여 중화하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네

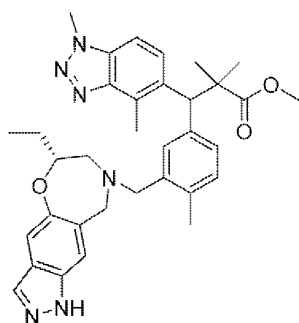
습으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(159mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1749] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 550[M+H]<sup>+</sup>

[1750] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.77-8.71(m, 1H), 8.29-8.23(m, 1H), 7.78-7.67(m, 2H), 7.52-7.44(m, 3H), 7.27-7.21(m, 1H), 7.16-7.09(m, 1H), 7.08-7.02(m, 1H), 4.98-4.79(m, 1H), 4.25(s, 3H), 4.15-4.08(m, 2H), 3.97(s, 2H), 3.69-3.56(m, 2H), 3.10-3.02(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.42-1.25(m, 6H)

[1751] 실시예 64-(a)

[1752] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1753]

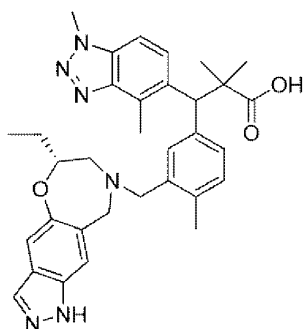
[1754] 참고예 1-(i)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(22mg) 및 참고예 64-(e)에서 제조한 (R)-6-에틸-6,7,8,9-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸(10mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 나트륨트리아세톡시보로하이드리드(20mg)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸, 그 후 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(29mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1755] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1756] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.99-7.00(m, 8H), 5.06-4.73(m, 1H), 4.32-4.19(m, 3H), 4.13-3.97(m, 1H), 3.81-3.24(m, 7H), 2.89-2.66(m, 5H), 2.31-2.16(m, 3H), 1.80-0.75(m, 11H)

[1757] 실시예 64-(b)

[1758] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1759]

[1760] 실시예 64-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(29mg)의 디메

티솔폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.100mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물 및 2M 염산을 첨가하여 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 50℃에서 감압 건조하였다. 또한, 여액을 아세트산에틸로 추출하고, 감압 농축하였다. 건조시킨 고체 및 얻어진 잔사를 합일하고, 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: Kinetex Biphenyl, 이동상: CO<sub>2</sub>:메탄올 메탄올 비율(%)=10(0min)→35(4min)→35(5min)→10(5.5min)→10(7min))하였다. 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(4mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1761] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 567[M+H]<sup>+</sup>

[1762] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.98-7.91(m, 1H), 7.84-7.64(m, 1H), 7.45-7.37(m, 1H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.22-7.10(m, 2H), 7.08-7.01(m, 2H), 4.98-4.77(m, 1H), 4.29-4.21(m, 3H), 4.06-3.98(m, 1H), 3.78-3.53(m, 3H), 3.49-3.42(m, 1H), 2.90-2.83(m, 1H), 2.82-2.73(m, 1H), 2.70-2.63(m, 3H), 2.27-2.20(m, 3H), 1.56-1.44(m, 1H), 1.40-1.19(m, 7H), 1.05-0.95(m, 3H)

[1763] 실시예 65-(a)

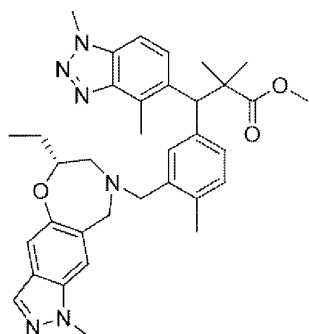
[1764] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-1-메틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트

[1765] 및

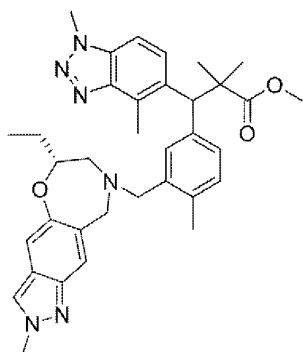
[1766] 실시예 66-(a)

[1767] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2-메틸-2,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트

[1768] 의 제조



[1769]



[1770]

[1771] 참고예 64-(d)와 동일하게 하여 제조한 (R)-6-에틸-7,8-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-9(6H)-온(261mg)과 탄산칼륨(199mg)의 디메틸포름아미드(7mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 요오드화메틸(0.092mL)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 1.5시간 교반하였다. 이어서, 요오드화메틸(0.045mL)과 탄산칼륨(106mg)을 교반 하에 80℃에서 첨가하고, 80℃에서 1시간 교반하였다. 또한 요오드화메틸(0.045mL)을 교반 하

에 80℃에서 첨가하고, 80℃에서 1시간 교반하였다. 또한 요오드화메틸(0.045mL)을 교반 하에 80℃에서 첨가하고, 80℃에서 3.5시간 교반하였다. 그 후, 실온까지 방랭하여 철야 정치하였다. 이어서, 요오드화메틸(0.045mL)을 교반 하에 80℃에서 첨가하고, 80℃에서 1.5시간 교반하였다. 또한, 요오드화메틸(0.045mL)을 교반 하에 80℃에서 첨가하고, 80℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, (R)-7-에틸-2-메틸-8,9-디히드로-2H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-10(7H)-온과 (R)-7-에틸-1-메틸-8,9-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-10(7H)-온의 혼합물(224mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

[1772] (R)-7-에틸-2-메틸-8,9-디히드로-2H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-10(7H)-온과 (R)-7-에틸-1-메틸-8,9-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-10(7H)-온의 혼합물(224mg)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화알루미늄리튬의 2.5M 테트라히드로푸란 용액(0.8mL)을 실온에서 첨가하고, 50℃에서 3.5시간 교반하였다. 이어서, 수소화알루미늄리튬의 2.5M 테트라히드로푸란 용액(0.5mL)을 교반 하에 50℃에서 첨가하고, 50℃에서 1.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 타르타르산칼륨나트륨 수용액을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 그 후, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, (R)-6-에틸-1-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸과 (R)-6-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-2H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸의 혼합물(71mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1773] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(160mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (R)-6-에틸-1-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸과 (R)-6-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-2H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸의 혼합물(71mg)과 N,N-디이소프로필에틸아민(0.159mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 실시예 65-(a)(55mg)를 백색 고체로서 얻었다. 또한 실시예 66-(a)(40mg)를 황색 유상물로서 얻었다.

[1774] 실시예 65-(a);

[1775] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 595[M+H]<sup>+</sup>

[1776] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.88(s, 1H), 7.66-7.57(m, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.25-7.17(m, 1H), 7.12-7.01(m, 4H), 4.86-4.81(m, 1H), 4.24-4.14(m, 4H), 4.06-3.99(m, 3H), 3.78-3.63(m, 2H), 3.61-3.53(m, 1H), 3.48-3.39(m, 4H), 2.90-2.81(m, 2H), 2.77(s, 3H), 2.26-2.21(m, 3H), 1.66-1.18(m, 8H), 1.09-0.97(m, 3H)

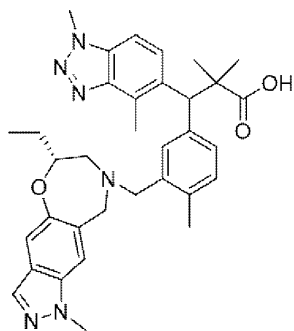
[1777] 실시예 66-(a);

[1778] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 595[M+H]<sup>+</sup>

[1779] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.81-7.76(m, 1H), 7.67-7.56(m, 1H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.29-7.24(m, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.10-6.98(m, 3H), 4.87-4.81(m, 1H), 4.26-4.16(m, 6H), 4.16-4.08(m, 1H), 3.81-3.51(m, 3H), 3.50-3.36(m, 4H), 2.92-2.73(m, 5H), 2.26-2.20(m, 3H), 1.67-1.17(m, 8H), 1.08-0.96(m, 3H)

[1780] 실시예 65-(b)

[1781] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-1-메틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1782]

[1783]

실시예 65-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-1-메틸-1,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(48mg)의 디메틸술폭시드(1mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.121mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 2시간 교반하였다. 이어서, 1M 수산화칼륨 수용액(0.040mL)을 교반 하에 70℃에서 첨가하고, 70℃에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물을 첨가하고, 1M 염산으로 pH4.7로 조정하고, 또한 포화 식염수를 첨가하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(21mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[1784]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

[1785]

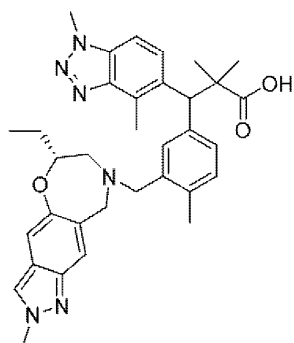
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=7.91-7.86(m, 1H), 7.81-7.66(m, 1H), 7.48-7.39(m, 1H), 7.34-7.28(m, 1H), 7.26-7.04(m, 4H), 4.96-4.82(m, 1H), 4.28-4.22(m, 3H), 4.11-4.04(m, 1H), 4.02-3.97(m, 3H), 3.86-3.78(m, 1H), 3.75-3.58(m, 2H), 3.53-3.44(m, 1H), 2.89-2.72(m, 2H), 2.71-2.66(m, 3H), 2.29-2.21(m, 3H), 1.56-1.43(m, 1H), 1.41-1.36(m, 3H), 1.31-1.10(m, 4H), 1.05-0.94(m, 3H)

[1786]

실시예 66-(b)

[1787]

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2-메틸-2,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1788]

[1789]

실시예 66-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-6-에틸-2-메틸-2,6,7,9-테트라히드로-8H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-8-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(36mg)의 디메틸술폭시드(1mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.089mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 1시간 교반하였다. 이어서, 1M 수산화칼륨 수용액(0.089mL)을 교반 하에 70℃에서 첨가하고, 70℃에서 5.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 1M 염산을 첨가하여 pH5.4로 조정하고, 또한 포화 식염수를 첨가하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(29mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[1790]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 581[M+H]<sup>+</sup>

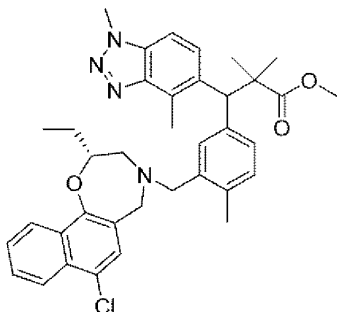
[1791]

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.05(s, 1H), 7.82-7.68(m, 1H), 7.53-7.44(m, 1H), 7.27-7.03(m, 5H), 4.96-4.89(m,

1H), 4.26(s, 3H), 4.17(s, 3H), 4.08-3.96(m, 1H), 3.80-3.57(m, 3H), 3.53-3.45(m, 1H), 2.89-2.67(m, 5H), 2.27-2.20(m, 3H), 1.57-1.42(m, 1H), 1.41-1.35(m, 3H), 1.31-1.12(m, 4H), 1.04-0.94(m, 3H)

[1792] 실시예 67-(a)

[1793] 메틸3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1794]

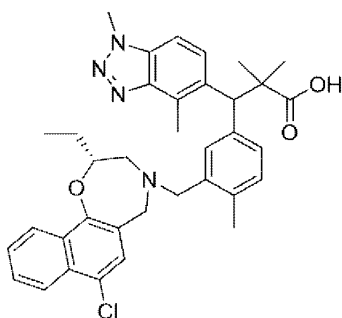
[1795] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(37mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 67-(d)에서 제조한 (R)-7-클로로-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀 염산염(33mg)과 N,N-디이소프로필에틸아민(0.063mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(42mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1796] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 625[M+H]<sup>+</sup>

[1797] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8.39-8.32(m, 1H), 8.24-8.17(m, 1H), 7.67-7.53(m, 3H), 7.24-7.18(m, 2H), 7.12-7.02(m, 3H), 4.88-4.81(m, 1H), 4.24-4.18(m, 3H), 4.10-3.85(m, 2H), 3.79-3.67(m, 1H), 3.62-3.43(m, 5H), 3.03-2.93(m, 2H), 2.80-2.76(m, 3H), 2.29-2.23(m, 3H), 1.89-1.75(m, 1H), 1.66-1.47(m, 1H), 1.43-1.37(m, 3H), 1.36-1.22(m, 3H), 1.14-1.03(m, 3H)

[1798] 실시예 67-(b)

[1799] 3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1800]

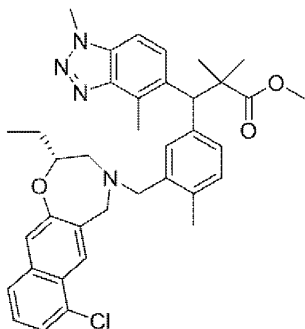
[1801] 실시예 67-(a)에서 제조한 메틸3-(3-((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(42mg)의 디메틸술폭시드(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.336mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 1시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(40mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1802] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 611[M+H]<sup>+</sup>

[1803] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.39-8.29(m, 1H), 8.22-8.12(m, 1H), 7.81-7.55(m, 3H), 7.44-7.31(m, 1H), 7.26-7.15(m, 2H), 7.13-7.04(m, 2H), 4.95-4.78(m, 1H), 4.25-4.18(m, 3H), 4.03-3.74(m, 3H), 3.66-3.52(m, 2H), 3.05-2.83(m, 2H), 2.73-2.67(m, 3H), 2.29-2.23(m, 3H), 1.82-1.66(m, 1H), 1.58-1.44(m, 1H), 1.42-1.36(m, 3H), 1.31-1.26(m, 3H), 1.08-1.00(m, 3H)

[1804] 실시예 68-(a)

[1805] 메틸3-(3-(((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1806]

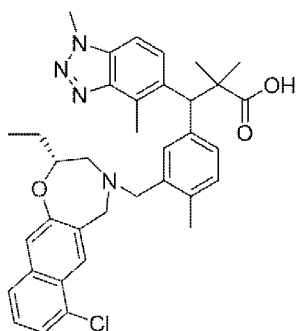
[1807] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(31mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 68-(g)에서 제조한 (R)-7-클로로-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀(25mg)과 N,N-디이소프로필에틸아민(0.053mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(47mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1808] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 625[M+H]<sup>+</sup>

[1809] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.99-7.90(m, 1H), 7.70-7.54(m, 2H), 7.50-7.43(m, 2H), 7.38-7.31(m, 1H), 7.25-7.17(m, 1H), 7.11-7.00(m, 3H), 4.88-4.80(m, 1H), 4.23-4.19(m, 3H), 4.18-4.09(m, 1H), 3.96-3.72(m, 2H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.51-3.41(m, 4H), 2.96-2.83(m, 2H), 2.79-2.73(m, 3H), 2.27-2.24(m, 3H), 1.69-1.48(m, 1H), 1.43-1.20(m, 7H), 1.10-0.98(m, 3H)

[1810] 실시예 68-(b)

[1811] 3-(3-(((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1812]

[1813] 실시예 68-(a)에서 제조한 메틸3-(3-(((R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-

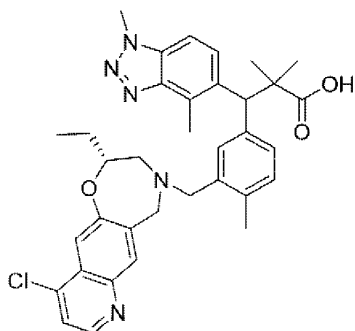
(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(47mg)의 디메틸술폰(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.376mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 1시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(41mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1814] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 611[M+H]<sup>+</sup>

[1815] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ=7.94-7.83(m, 2H), 7.75-7.42(m, 5H), 7.20-7.02(m, 3H), 4.82-4.73(m, 1H), 4.26-4.17(m, 3H), 4.09-4.00(m, 1H), 3.96-3.74(m, 2H), 3.68-3.51(m, 1H), 3.51-3.40(m, 1H), 2.87-2.75(m, 2H), 2.67-2.58(m, 3H), 2.25-2.17(m, 3H), 1.58-1.41(m, 1H), 1.35-1.14(m, 7H), 1.02-0.89(m, 3H)

[1816] 실시예 69

[1817] 3-(3-(((R)-10-클로로-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1818]

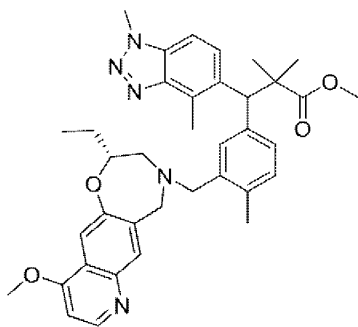
[1819] 참고예 23-(g)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(50mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 69-(c)에서 제조한 (R)-10-클로로-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(40mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(59mg)를 첨가하고, 실온에서 18시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(58mg)를 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세트니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(45mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1820] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 612[M+H]<sup>+</sup>

[1821] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.69-8.63(m, 1H), 7.81-7.69(m, 3H), 7.63(d, J=4.9 Hz, 1H), 7.50-7.42(m, 1H), 7.22-7.03(m, 3H), 4.98-4.73(m, 1H), 4.31-4.23(m, 3H), 4.13-3.99(m, 1H), 3.98-3.75(m, 2H), 3.70-3.50(m, 2H), 2.99-2.83(m, 2H), 2.75-2.65(m, 3H), 2.30-2.21(m, 3H), 1.74-1.20(m, 8H), 1.07-0.96(m, 3H)

[1822] 실시예 70-(a)

[1823] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1824]

[1825]

참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(54mg)의 아세트니트릴(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 70-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-10-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린 2염산염(49mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.095mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 3시간 교반하고, 실온에서 14시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(65mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[1826]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 622[M+H]<sup>+</sup>

[1827]

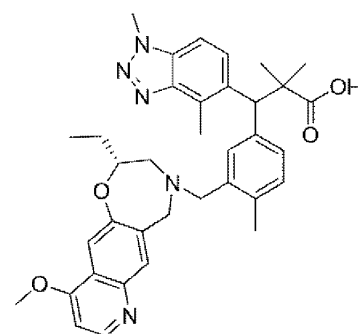
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8.70-8.64(m, 1H), 7.78-7.67(m, 2H), 7.66-7.54(m, 1H), 7.33-7.22(m, 1H), 7.10-6.99(m, 3H), 6.75-6.68(m, 1H), 4.87-4.80(m, 1H), 4.26-4.21(m, 3H), 4.20-4.09(m, 1H), 4.08-4.02(m, 3H), 3.93-3.71(m, 2H), 3.64-3.53(m, 1H), 3.50-3.39(m, 4H), 2.93-2.73(m, 5H), 2.26-2.19(m, 3H), 1.42-1.22(m, 8H), 1.09-0.97(m, 3H)

[1828]

실시예 70-(b)

[1829]

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1830]

[1831]

실시예 70-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(64mg)의 디메틸술폭시드(2.6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.154mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.0으로 조정하고, 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(40mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1832]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 608[M+H]<sup>+</sup>

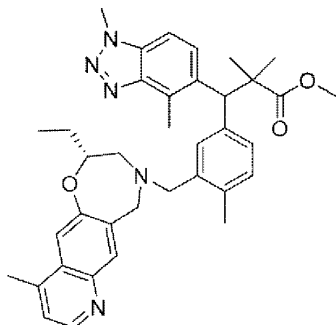
[1833]

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.62-8.57(m, 1H), 7.78-7.67(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.49-7.41(m, 1H), 7.11(s, 2H), 7.08-7.02(m, 1H), 7.00-6.95(m, 1H), 5.01-4.72(m, 1H), 4.29-4.22(m, 3H), 4.15-3.99(m, 4H), 3.93-3.68(m,

2H), 3.66-3.59(m, 1H), 3.56-3.49(m, 1H), 2.96-2.80(m, 2H), 2.73-2.67(m, 3H), 2.27-2.21(m, 3H), 1.64-1.46(m, 1H), 1.45-1.16(m, 7H), 1.06-0.94(m, 3H)

[1834] 실시예 71-(a)

[1835] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1836]

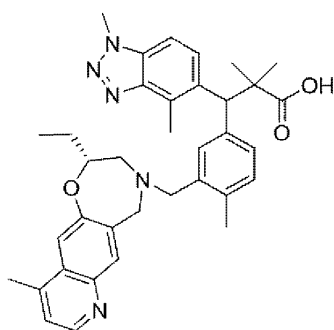
[1837] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(52mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 71-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-10-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린 2염산염(46mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.092mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 70℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(50mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[1838] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 606[M+H]<sup>+</sup>

[1839] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8.71-8.65(m, 1H), 7.79-7.72(m, 1H), 7.66-7.50(m, 2H), 7.34-7.16(m, 2H), 7.11-6.99(m, 3H), 4.87-4.81(m, 1H), 4.26-4.20(m, 3H), 4.20-4.08(m, 1H), 3.95-3.77(m, 2H), 3.66-3.56(m, 1H), 3.51-3.39(m, 4H), 2.96-2.82(m, 2H), 2.80-2.74(m, 3H), 2.67(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.72-1.46(m, 1H), 1.46-1.29(m, 7H), 1.09-0.98(m, 3H)

[1840] 실시예 71-(b)

[1841] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1842]

[1843] 실시예 71-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(48mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.119mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하여 pH5.0으로 조정하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)하고, 표기 화합물을 포

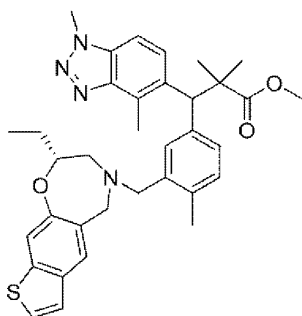
합하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(19mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1844] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1845] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.62-8.56(m, 1H), 7.80-7.66(m, 2H), 7.62-7.57(m, 1H), 7.50-7.42(m, 1H), 7.37-7.31(m, 1H), 7.21-7.02(m, 3H), 5.00-4.76(m, 1H), 4.26-4.23(m, 3H), 4.12-4.01(m, 1H), 3.96-3.76(m, 2H), 3.69-3.49(m, 2H), 2.96-2.78(m, 2H), 2.76-2.65(m, 6H), 2.28-2.21(m, 3H), 1.66-1.22(m, 8H), 1.07-0.95(m, 3H)

[1846] 실시예 72-(a)

[1847] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트의 제조



[1848]

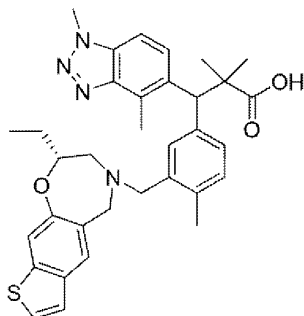
[1849] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판오에이트(50mg)의 아세토니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 72-(b)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀(35mg)과 N,N-디이소프로필에틸아민(0.085mL)을 실온에서 순차 첨가하여 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(72mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1850] 매스 스펙트럼(DUIS,  $m/z$ ): 597[M+H]<sup>+</sup>

[1851] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.65-7.56(m, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.41-7.31(m, 2H), 7.24-7.17(m, 2H), 7.10-7.00(m, 3H), 4.86-4.82(m, 1H), 4.25-4.19(m, 3H), 4.14-4.05(m, 1H), 3.85-3.62(m, 2H), 3.59-3.49(m, 1H), 3.48-3.40(m, 4H), 2.96-2.83(m, 2H), 2.83-2.74(m, 3H), 2.29-2.21(m, 3H), 1.67-1.48(m, 1H), 1.43-1.22(m, 7H), 1.08-0.99(m, 3H)

[1852] 실시예 72-(b)

[1853] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1854]

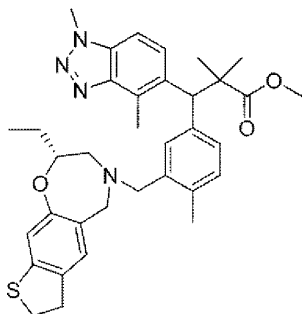
[1855] 실시예 72-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(72mg)의 디메틸술폭시드(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.603mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 1시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(67mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1856] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 583[M+H]<sup>+</sup>

[1857] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=7.79-7.65(m, 1H), 7.51-7.31(m, 4H), 7.24-7.16(m, 2H), 7.11-7.03(m, 2H), 4.95-4.84(m, 1H), 4.27-4.21(m, 3H), 4.03-3.95(m, 1H), 3.81-3.65(m, 2H), 3.64-3.46(m, 2H), 2.94-2.76(m, 2H), 2.73-2.67(m, 3H), 2.29-2.22(m, 3H), 1.58-1.45(m, 1H), 1.42-1.17(m, 7H), 1.05-0.96(m, 3H)

[1858] 실시예 73-(a)

[1859] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1860]

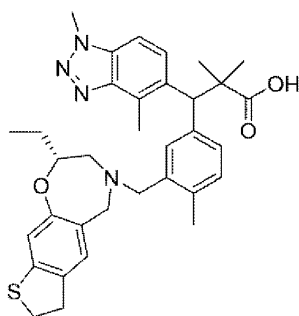
[1861] 참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(45mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 73-(b)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5,7,8-헥사히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀(32mg)과 N,N-디이소프로필에틸아민(0.077mL)을 실온에서 순차 첨가하여 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(63mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1862] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 599[M+H]<sup>+</sup>

[1863] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.65-7.56(m, 1H), 7.28-7.22(m, 1H), 7.08-6.99(m, 3H), 6.91-6.86(m, 1H), 6.80-6.65(m, 1H), 4.86-4.80(m, 1H), 4.26-4.20(m, 3H), 3.93-3.82(m, 1H), 3.77-3.61(m, 1H), 3.55-3.33(m, 8H), 3.21-3.09(m, 2H), 2.84-2.74(m, 5H), 2.27-2.21(m, 3H), 1.62-1.47(m, 1H), 1.42-1.15(m, 7H), 1.03-0.92(m, 3H)

[1864] 실시예 73-(b)

[1865] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1866]

[1867]

실시예 73-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라하드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (63mg)의 디메틸술폭시드(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.526mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 1시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(54mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[1868]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 585[M+H]<sup>+</sup>

[1869]

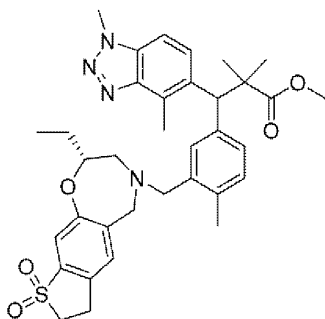
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=7.79-7.66(m, 1H), 7.51-7.43(m, 1H), 7.20-7.14(m, 1H), 7.11-7.03(m, 2H), 6.83-6.67(m, 2H), 4.95-4.88(m, 1H), 4.29-4.22(m, 3H), 3.84-3.45(m, 5H), 3.38-3.25(m, 2H), 3.19-3.06(m, 2H), 2.90-2.81(m, 1H), 2.76-2.68(m, 4H), 2.29-2.21(m, 3H), 1.52-1.13(m, 8H), 0.98-0.88(m, 3H)

[1870]

실시예 74-(a)

[1871]

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-9,9-디옥시드-2,3,7,8-테트라하드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1872]

[1873]

참고예 10-(c)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(50mg)의 아세트니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 74-(b)에서 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5,7,8-헥사하드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀9,9-디옥시드(40mg)와 N,N-디이소프로필에틸아민(0.085mL)을 실온에서 순차 첨가하여 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(67mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1874]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 631[M+H]<sup>+</sup>

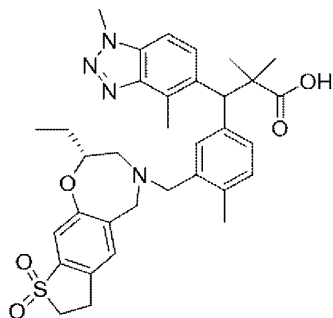
[1875]

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.64-7.56(m, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 7.29-7.22(m, 1H), 7.11-6.84(m, 4H), 4.84-4.82(m, 1H), 4.26-4.21(m, 3H), 4.00-3.89(m, 1H), 3.83-3.38(m, 9H), 3.33-3.17(m, 2H), 2.91-2.81(m, 2H), 2.80-2.73(m, 3H), 2.27-2.19(m, 3H), 1.65-1.49(m, 1H), 1.42-1.18(m, 7H), 1.06-0.93(m, 3H)

[1876]

실시예 74-(b)

- [1877] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-9,9-디옥시드-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1878]

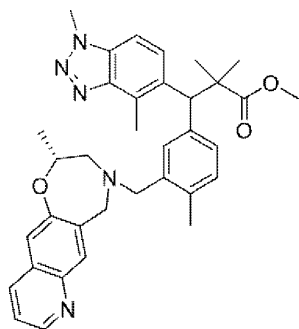
- [1879] 실시예 74-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-9,9-디옥시드-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(67mg)의 디메틸술폭시드(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2M 수산화칼륨 수용액(0.531mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 물(5mL)을 첨가하고, 1M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(30mg)을 백색 고체로서 얻었다.

- [1880] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 617[M+H]<sup>+</sup>

- [1881] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 7.79-7.64(m, 1H), 7.50-7.41(m, 1H), 7.24-7.14(m, 2H), 7.11-6.99(m, 3H), 4.94-4.79(m, 1H), 4.30-4.24(m, 3H), 3.93-3.83(m, 1H), 3.82-3.45(m, 6H), 3.35-3.22(m, 2H), 2.91-2.73(m, 2H), 2.72-2.66(m, 3H), 2.28-2.21(m, 3H), 1.57-1.16(m, 8H), 1.01-0.87(m, 3H)

- [1882] 실시예 75-(a)

- [1883] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-(((R)-2-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판노에이트의 제조



[1884]

- [1885] 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(100mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.03mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다.

- [1886] 얻어진 잔사의 아세토니트릴(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.137mL) 및 참고예 75-(b)에서 제조한 (R)-2-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(59mg)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물

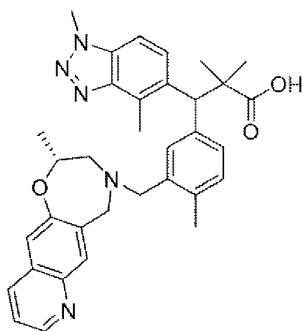
(110mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[1887] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1888] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.77-8.71(m, 1H), 8.29-8.22(m, 1H), 7.78-7.61(m, 2H), 7.52-7.44(m, 3H), 7.22-7.04(m, 3H), 4.92-4.82(m, 1H), 4.29-4.22(m, 3H), 4.20-4.00(m, 2H), 3.94-3.82(m, 1H), 3.69-3.51(m, 2H), 3.47-3.40(m, 3H), 2.96-2.76(m, 2H), 2.73-2.65(m, 3H), 2.27-2.19(m, 3H), 1.41-1.35(m, 3H), 1.33-1.28(m, 3H), 1.27-1.09(m, 3H)

[1889] 실시예 75-(b)

[1890] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((R)-2-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산의 제조



[1891]

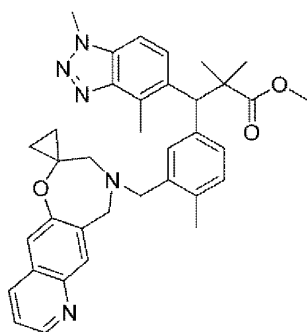
[1892] 실시예 75-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((R)-2-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산에이트(108mg)의 디메틸 술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.28mL)을 실온에서 적하하고, 75℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물 38mL를 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(55mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[1893] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 564[M+H]<sup>+</sup>

[1894] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.78-8.71(m, 1H), 8.29-8.24(m, 1H), 7.81-7.64(m, 2H), 7.53-7.43(m, 3H), 7.21-7.02(m, 3H), 4.97-4.91(m, 1H), 4.27-4.22(m, 3H), 4.21-4.01(m, 2H), 3.94-3.84(m, 1H), 3.71-3.50(m, 2H), 2.99-2.79(m, 2H), 2.75-2.65(m, 3H), 2.30-2.18(m, 3H), 1.45-1.13(m, 9H)

[1895] 실시예 76-(a)

[1896] 메틸3-(3-((3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린]-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산에이트의 제조



[1897]

[1898] 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(270mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.08mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다.

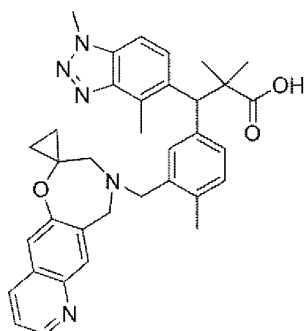
[1899] 얻어진 잔사의 아세트니트릴(1mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.37mL) 및 참고예 76-(b)에서 제조한 4',5'-디히드로-3'H-스피로(시클로프로판-1,2'-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린)(168mg)의 아세트니트릴(2mL) 용액을 실온에서 적하하고, 80℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(299mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1900] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 590[M+H]<sup>+</sup>

[1901] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.77-8.73(m, 1H), 8.27-8.20(m, 1H), 7.72-7.62(m, 2H), 7.53-7.45(m, 2H), 7.32-7.28(m, 1H), 7.18-7.00(m, 3H), 4.92-4.82(m, 1H), 4.28-4.23(m, 3H), 4.14-4.04(m, 2H), 3.65-3.58(m, 2H), 3.50-3.42(m, 3H), 3.09-2.98(m, 2H), 2.71-2.64(m, 3H), 2.19-2.14(m, 3H), 1.42-1.36(m, 3H), 1.32-1.27(m, 3H), 0.95-0.85(m, 2H), 0.44-0.34(m, 2H)

[1902] 실시예 76-(b)

[1903] 3-(3-((3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린]-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1904]

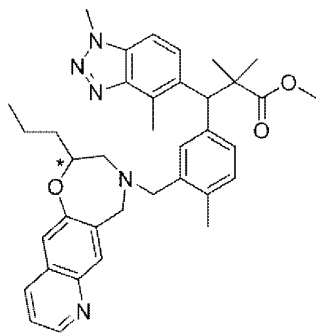
[1905] 실시예 76-(a)에서 제조한 메틸3-(3-((3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린]-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트(298mg)의 디메틸술폭시드(4.5mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.758mL)을 실온에서 적하하고, 75℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물 38mL를 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(205mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1906] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 576[M+H]<sup>+</sup>

[1907] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.79-8.71(m, 1H), 8.29-8.21(m, 1H), 7.79-7.66(m, 2H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.33-7.28(m, 1H), 7.18-7.01(m, 3H), 4.98-4.93(m, 1H), 4.30-4.23(m, 3H), 4.11-4.05(m, 2H), 3.67-3.57(m, 2H), 3.12-3.01(m, 2H), 2.72-2.66(m, 3H), 2.24-2.15(m, 3H), 1.45-1.35(m, 3H), 1.33-1.25(m, 3H), 0.94-0.86(m, 2H), 0.44-0.35(m, 2H)

[1908] 실시예 77-(a)

[1909] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로파노에이트의 제조



[1910]

[1911]

참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(105mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.02mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다.

[1912]

얻어진 잔사의 아세트니트릴(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.14mL) 및 참고예 77-(c)에서 제조한 2-프로필-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(70mg)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 7시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(148mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[1913]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 606[M+H]<sup>+</sup>

[1914]

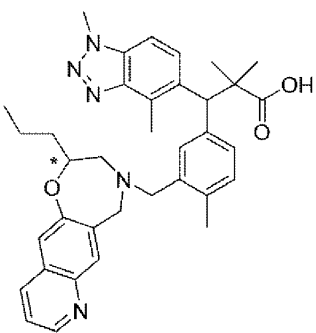
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.83-8.68(m, 1H), 8.33-8.18(m, 1H), 7.80-7.59(m, 2H), 7.56-7.36(m, 3H), 7.22-7.00(m, 3H), 4.90-4.82(m, 1H), 4.29-4.21(m, 3H), 4.13-4.03(m, 1H), 4.00-3.85(m, 2H), 3.71-3.51(m, 2H), 3.47-3.40(m, 3H), 2.95-2.79(m, 2H), 2.73-2.65(m, 3H), 2.27-2.19(m, 3H), 1.72-1.19(m, 10H), 1.01-0.86(m, 3H)

[1915]

실시예 77-(b)

[1916]

3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산의 제조



[1917]

[1918]

실시예 77-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로파노에이트(147mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.364mL)을 실온에서 적하하고, 75℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물 2mL를 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(107mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

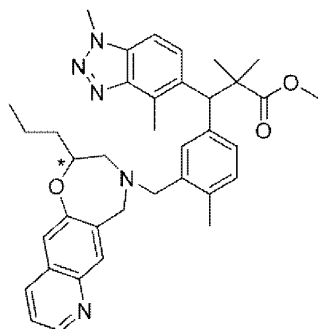
[1919]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1920]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ =8.77-8.71(m, 1H), 8.32-8.23(m, 1H), 7.80-7.66(m, 2H), 7.54-7.41(m, 3H), 7.22-7.01(m, 3H), 4.96-4.90(m, 1H), 4.28-4.21(m, 3H), 4.14-4.01(m, 1H), 3.99-3.84(m, 2H), 3.69-3.50(m, 2H), 2.96-2.81(m, 2H), 2.75-2.66(m, 3H), 2.27-2.20(m, 3H), 1.72-1.20(m, 10H), 0.98-0.86(m, 3H)

[1921] 실시예 78-(a)

[1922] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로파노에이트의 제조



[1923]

[1924] 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(105mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.02mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다.

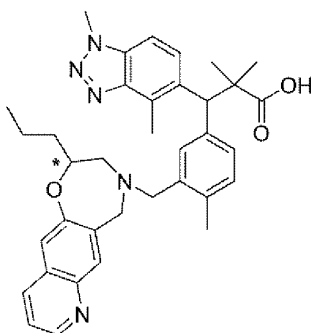
[1925] 얻어진 잔사의 아세트니트릴(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.14mL) 및 참고예 78-(a)에서 제조한 2-프로필-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(70mg)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 7시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(153mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[1926] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 606[M+H]<sup>+</sup>

[1927]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ =8.77-8.72(m, 1H), 8.30-8.24(m, 1H), 7.76-7.64(m, 2H), 7.52-7.44(m, 3H), 7.20-7.03(m, 3H), 5.04-4.77(m, 1H), 4.27-4.23(m, 3H), 4.14-4.04(m, 1H), 3.99-3.82(m, 2H), 3.70-3.52(m, 2H), 3.47-3.42(m, 3H), 2.94-2.79(m, 2H), 2.74-2.66(m, 3H), 2.27-2.20(m, 3H), 1.72-1.21(m, 10H), 0.99-0.87(m, 3H)

[1928] 실시예 78-(b)

[1929] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로판산의 제조



[1930]

[1931] 실시예 78-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸-3-(4-메틸-3-

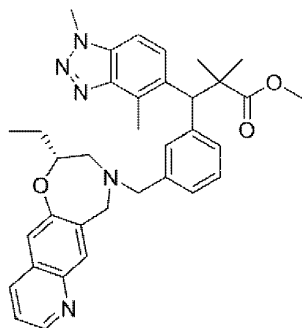
((2-프로필-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)프로파노에이트(152mg)의 디메틸설폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.376mL)을 실온에서 적하하고, 75℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물 2mL를 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(108mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1932] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[1933] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.76-8.71(m, 1H), 8.30-8.25(m, 1H), 7.79-7.67(m, 2H), 7.51-7.41(m, 3H), 7.20-7.03(m, 3H), 4.96-4.90(m, 1H), 4.29-4.21(m, 3H), 4.12-4.02(m, 1H), 4.00-3.86(m, 2H), 3.68-3.51(m, 2H), 2.96-2.81(m, 2H), 2.74-2.68(m, 3H), 2.28-2.21(m, 3H), 1.72-1.20(m, 10H), 0.98-0.88(m, 3H)

[1934] 실시예 79-(a)

[1935] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[1936]

[1937] 참고예 79-(d)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(60mg)의 디클로로메탄(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.02mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다.

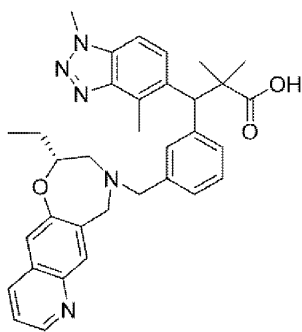
[1938] 얻어진 잔사의 아세트니트릴(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.08mL) 및 참고예 12-(c)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(39mg)의 아세트니트릴(1.5mL) 용액을 실온에서 적하하고, 80℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(80mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[1939] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1940] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.75-8.71(m, 1H), 8.30-8.24(m, 1H), 7.76-7.62(m, 2H), 7.52-7.45(m, 3H), 7.33-7.21(m, 3H), 7.18-7.11(m, 1H), 4.95-4.90(m, 1H), 4.29-4.23(m, 3H), 4.06-3.59(m, 5H), 3.47-3.42(m, 3H), 3.01-2.91(m, 1H), 2.88-2.78(m, 1H), 2.75-2.67(m, 3H), 1.69-1.52(m, 1H), 1.47-1.26(m, 7H), 1.12-0.99(m, 3H)

[1941] 실시예 79-(b)

[1942] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1943]

[1944]

실시에 79-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(78mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.203mL)을 실온에서 적하하고, 75℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물 38mL를 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(55mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1945]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 564[M+H]<sup>+</sup>

[1946]

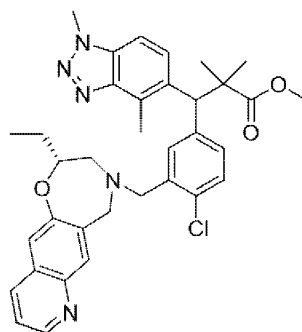
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.76-8.71(m, 1H), 8.30-8.25(m, 1H), 7.79-7.74(m, 1H), 7.69-7.64(m, 1H), 7.53-7.44(m, 3H), 7.35-7.13(m, 4H), 5.02-4.94(m, 1H), 4.29-4.22(m, 3H), 4.08-3.59(m, 5H), 3.04-2.82(m, 2H), 2.76-2.69(m, 3H), 1.72-1.53(m, 1H), 1.47-1.24(m, 7H), 1.11-1.00(m, 3H)

[1947]

실시에 80-(a)

[1948]

메틸3-(4-클로로-3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[1949]

[1950]

참고예 80-(d)에서 제조한 메틸3-(4-클로로-3-(히드록시메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트(60mg)의 디클로로메탄(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.02mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다.

[1951]

얻어진 잔사의 아세트니트릴(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.08mL) 및 참고예 12-(c)와 마찬가지로의 방법으로 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(36mg)의 아세트니트릴(1.5mL) 용액을 실온에서 적하하고, 80℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(61mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1952]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 612[M+H]<sup>+</sup>

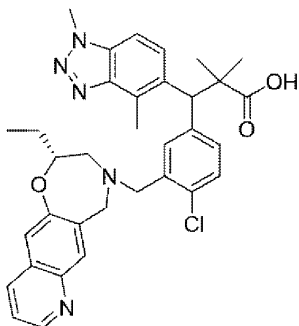
[1953]

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.77-8.72(m, 1H), 8.31-8.25(m, 1H), 7.71-7.58(m, 2H), 7.52-7.42(m, 4H), 7.30-

7.25(m, 1H), 7.24-7.18(m, 1H), 4.94-4.88(m, 1H), 4.27-4.21(m, 3H), 4.16-4.06(m, 1H), 3.97-3.68(m, 4H), 3.50-3.43(m, 3H), 2.99-2.87(m, 2H), 2.74-2.66(m, 3H), 1.69-1.54(m, 1H), 1.46-1.26(m, 7H), 1.10-1.01(m, 3H)

[1954] 실시예 80-(b)

[1955] 3-(4-클로로-3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1956]

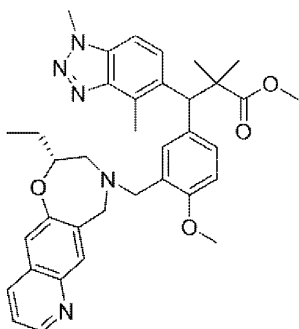
[1957] 실시예 80-(a)에서 제조한 메틸3-(4-클로로-3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판노에이트(59mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.145mL)을 실온에서 적하하고, 75℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물 38mL를 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(24mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1958] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 598[M+H]<sup>+</sup>

[1959] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.77-8.72(m, 1H), 8.31-8.24(m, 1H), 7.75-7.63(m, 2H), 7.54-7.41(m, 4H), 7.27(s, 2H), 5.00-4.93(m, 1H), 4.27-4.22(m, 3H), 4.16-4.05(m, 1H), 3.98-3.65(m, 4H), 3.00-2.88(m, 2H), 2.75-2.68(m, 3H), 1.68-1.53(m, 1H), 1.46-1.24(m, 7H), 1.09-1.01(m, 3H)

[1960] 실시예 81-(a)

[1961] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[1962]

[1963] 참고예 81-(d)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-((히드록시메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(60mg)의 디클로로메탄(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.02mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다.

[1964] 얻어진 잔사의 아세트니트릴(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.08mL) 및 참고예 12-(c)와 마찬가지로 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(36mg)의 아세트니트릴(1.5mL) 용액을 실온에서 적하하고, 80℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용

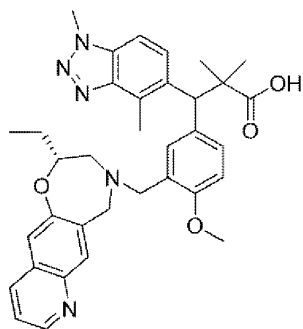
액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(84mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[1965] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 608[M+H]<sup>+</sup>

[1966] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.77-8.71(m, 1H), 8.31-8.23(m, 1H), 7.79-7.66(m, 2H), 7.52-7.45(m, 3H), 7.30-7.19(m, 2H), 6.92-6.86(m, 1H), 4.93-4.77(m, 1H), 4.29-4.21(m, 3H), 4.15-3.57(m, 8H), 3.50-3.41(m, 3H), 2.98-2.65(m, 5H), 1.71-1.49(m, 1H), 1.45-1.26(m, 7H), 1.12-1.01(m, 3H)

[1967] 실시예 81-(b)

[1968] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[1969]

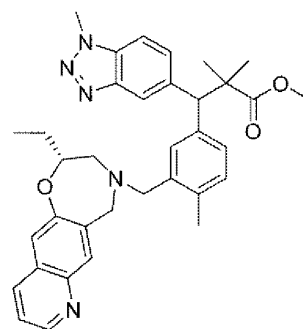
[1970] 실시예 81-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(81mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.20mL)을 실온에서 적하하고, 75℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물 38mL를 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(50mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1971] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 594[M+H]<sup>+</sup>

[1972] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.77-8.72(m, 1H), 8.31-8.25(m, 1H), 7.83-7.71(m, 2H), 7.53-7.44(m, 3H), 7.33-7.22(m, 2H), 6.92-6.85(m, 1H), 4.95-4.81(m, 1H), 4.27-4.21(m, 3H), 4.13-3.94(m, 2H), 3.91-3.79(m, 1H), 3.77-3.60(m, 5H), 3.01-2.67(m, 5H), 1.67-1.51(m, 1H), 1.46-1.26(m, 7H), 1.12-1.01(m, 3H)

[1973] 실시예 82-(a)

[1974] 메틸3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로판노에이트의 제조



[1975]

[1976] 참고예 82-(c)에서 제조한 메틸3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로판노에이트(60mg)의 디클로로메탄(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.018mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다.

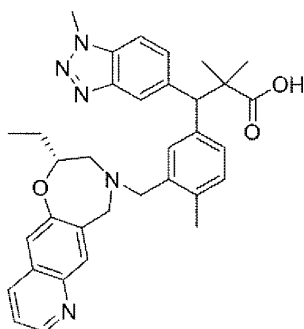
[1977] 얻어진 잔사의 아세트니트릴(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.083mL) 및 참고예 12-(c)와 마찬가지로의 방법으로 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(39mg)의 아세트니트릴(1.5mL) 용액을 실온에서 적하하고, 80℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(81mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[1978] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[1979] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.75-8.70(m, 1H), 8.29-8.23(m, 1H), 7.99-7.90(m, 1H), 7.67-7.57(m, 2H), 7.53-7.43(m, 3H), 7.28-7.15(m, 2H), 7.13-7.05(m, 1H), 4.92-4.80(m, 1H), 4.30-4.24(m, 3H), 4.14-4.05(m, 1H), 3.96-3.78(m, 2H), 3.72-3.54(m, 2H), 3.52-3.46(m, 3H), 2.97-2.81(m, 2H), 2.30-2.23(m, 3H), 1.68-1.53(m, 1H), 1.45-1.26(m, 7H), 1.07-0.98(m, 3H)

[1980] 실시예 82-(b)

[1981] 3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로판산의 제조



[1982]

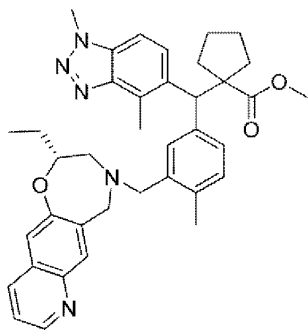
[1983] 실시예 82-(a)에서 제조한 메틸3-(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로판노에이트(79mg)의 디메틸술폭시드(2mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.205mL)을 실온에서 적하하고, 75℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물 3mL를 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(60mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1984] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 564[M+H]<sup>+</sup>

[1985] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.76-8.71(m, 1H), 8.30-8.23(m, 1H), 8.04-7.95(m, 1H), 7.70-7.64(m, 1H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.54-7.44(m, 3H), 7.29-7.18(m, 2H), 7.13-7.06(m, 1H), 4.96-4.79(m, 1H), 4.30-4.23(m, 3H), 4.12-4.03(m, 1H), 3.96-3.79(m, 2H), 3.72-3.53(m, 2H), 3.04-2.82(m, 2H), 2.31-2.21(m, 3H), 1.71-1.51(m, 1H), 1.46-1.26(m, 7H), 1.09-0.98(m, 3H)

[1986] 실시예 83-(a)

[1987] 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트의 제조



[1988]

[1989]

참고예 83-(c)에서 제조한 메틸1-((3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트(104mg)의 아세토니트릴(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 12-(c)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(62mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.126mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 15시간 교반하고, 60℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(127mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[1990]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 618[M+H]<sup>+</sup>

[1991]

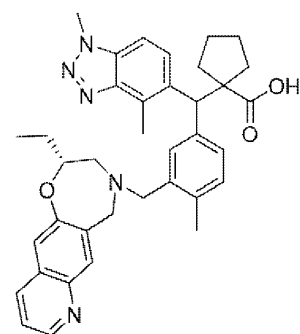
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8.86-8.78(m, 1H), 8.11-8.03(m, 1H), 7.82-7.71(m, 1H), 7.71-7.58(m, 1H), 7.43-7.21(m, 3H), 7.13-6.97(m, 3H), 5.03-4.95(m, 1H), 4.26-4.14(m, 4H), 3.96-3.73(m, 2H), 3.67-3.42(m, 2H), 3.39-3.32(m, 3H), 2.96-2.77(m, 2H), 2.75-2.68(m, 3H), 2.66-2.50(m, 1H), 2.37-2.19(m, 4H), 2.00-1.77(m, 2H), 1.72-1.17(m, 6H), 1.11-0.97(m, 3H)

[1992]

실시예 83-(b)

[1993]

1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실산의 제조



[1994]

[1995]

실시예 83-(a)에서 제조한 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트(125mg)의 디메틸술폭시드(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.607mL)을 실온에서 적하하고, 60℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하여 pH5.0으로 조정하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(70mg)을 백색 고체로서 얻었다.

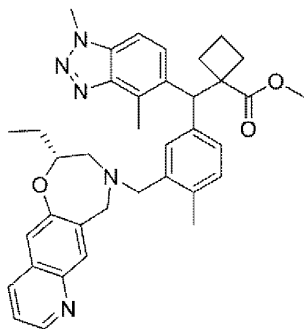
[1996]

매스 스펙트럼(ESI, m/z): 604[M+H]<sup>+</sup>

[1997]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ =8.78-8.70(m, 1H), 8.30-8.24(m, 1H), 7.81-7.63(m, 2H), 7.52-7.42(m, 3H), 7.19-7.03(m, 3H), 5.12-5.03(m, 1H), 4.27-4.21(m, 3H), 4.15-4.02(m, 1H), 3.98-3.88(m, 1H), 3.88-3.70(m, 1H), 3.69-3.61(m, 1H), 3.58-3.50(m, 1H), 2.95-2.76(m, 2H), 2.68-2.50(m, 4H), 2.40-2.20(m, 4H), 2.08-1.76(m, 2H), 1.69-1.14(m, 6H), 1.08-0.93(m, 3H)

[1998] 실시예 84-(a)

[1999] 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트의 제조



[2000]

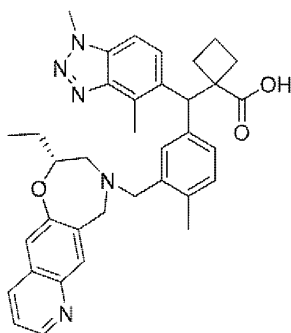
[2001] 참고예 84-(c)에서 제조한 메틸1-((3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트(73mg)의 아세트니트릴(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 12-(c)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(46mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.091mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 14시간 교반하고, 60℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(92mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2002] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 604[M+H]<sup>+</sup>

[2003]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =8.85-8.78(m, 1H), 8.09-8.03(m, 1H), 7.79-7.67(m, 1H), 7.43-7.32(m, 3H), 7.32-7.23(m, 1H), 7.10-6.97(m, 3H), 4.81-4.73(m, 1H), 4.25-4.16(m, 4H), 3.95-3.72(m, 2H), 3.68-3.57(m, 1H), 3.55-3.41(m, 4H), 2.95-2.60(m, 6H), 2.47-2.29(m, 3H), 2.28-2.23(m, 3H), 1.93-1.49(m, 2H), 1.45-1.16(m, 2H), 1.10-0.95(m, 3H)

[2004] 실시예 84-(b)

[2005] 1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실산의 제조



[2006]

[2007] 실시예 84-(a)에서 제조한 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트(90mg)의 디메틸

솔폭시드(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.224mL)을 실온에서 적하하고, 70℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하여 pH5.0으로 조정하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)하고, 표기 화합물을 포함하는 분획을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 표기 화합물(63mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2008] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 590[M+H]<sup>+</sup>

[2009] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.77-8.69(m, 1H), 8.30-8.22(m, 1H), 7.72-7.62(m, 1H), 7.53-7.41(m, 4H), 7.15-7.06(m, 3H), 4.93-4.76(m, 1H), 4.29-4.22(m, 3H), 4.16-4.02(m, 1H), 3.99-3.89(m, 1H), 3.87-3.63(m, 2H), 3.59-3.52(m, 1H), 2.96-2.64(m, 3H), 2.64-2.52(m, 3H), 2.50-2.22(m, 6H), 1.93-1.77(m, 1H), 1.65-1.44(m, 1H), 1.41-1.09(m, 2H), 1.07-0.92(m, 3H)

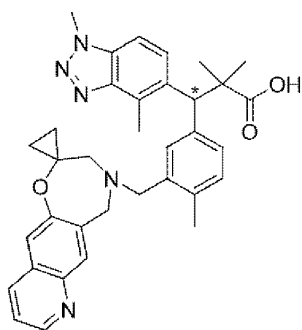
[2010] 실시예 85

[2011] 3-(3-((3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린]-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)

[2012] 땀

[2013] 실시예 86

[2014] 3-(3-((3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린]-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



[2015]

[2016] 실시예 76-(b)와 동일하게 하여 제조한 3-(3-((3'H-스피로[시클로프로판-1,2'-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린]-4'(5'H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산(2.88g)을 고속 액체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상: 헥산:에탄올 에탄올 비율(%)=50→70)하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 85의 화합물(1.26g)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 86의 화합물(1.25g)을 백색 고체로서 얻었다.

[2017] 고속 액체 크로마토그래피 분석:

[2018] 칼럼; CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm

[2019] 이동상; 헥산:에탄올 에탄올 비율(%)=10(0min)→90(10min)→90(15min)

[2020] 유속; 0.8mL/min

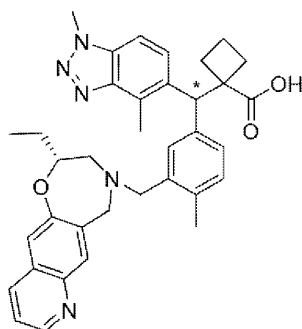
[2021] 온도; 40℃

[2022] 검출 파장; 220nm

[2023] 유지 시간; 실시예 85는 8.02min, 실시예 86은 9.31min

[2024] 실시예 85

- [2025]      매스 스펙트럼(ESI, m/z): 576[M+H]<sup>+</sup>
- [2026]      <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.77-8.73(m, 1H), 8.27-8.21(m, 1H), 7.75(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.53-7.44(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.18-7.11(m, 2H), 7.08-7.01(m, 1H), 4.95(s, 1H), 4.26(s, 3H), 4.07(s, 2H), 3.66-3.57(m, 2H), 3.12-3.00(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.39(s, 3H), 1.28(s, 3H), 0.95-0.84(m, 2H), 0.43-0.33(m, 2H)
- [2027]      실시예 86
- [2028]      매스 스펙트럼(ESI, m/z): 576[M+H]<sup>+</sup>
- [2029]      <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.78-8.73(m, 1H), 8.29-8.21(m, 1H), 7.75(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.52-7.44(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.19-7.10(m, 2H), 7.08-7.01(m, 1H), 4.95(s, 1H), 4.26(s, 3H), 4.07(s, 2H), 3.70-3.55(m, 2H), 3.13-2.99(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.40(s, 3H), 1.29(s, 3H), 0.95-0.86(m, 2H), 0.45-0.35(m, 2H)
- [2030]      실시예 87
- [2031]      1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실산(디아스테레오머 1)
- [2032]      및
- [2033]      실시예 88
- [2034]      1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실산(디아스테레오머 2)



- [2035]
- [2036]      실시예 84-(b)와 동일하게 하여 제조한 1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실산(3.00g)을 고속 액체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상: 헥산:에탄올 에탄올 비율(%)=30)하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 87의 화합물(1.22g)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세토니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 88의 화합물(1.21g)을 백색 고체로서 얻었다.
- [2037]      고속 액체 크로마토그래피 분석:
- [2038]      칼럼; CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm
- [2039]      이동상; 헥산:에탄올 에탄올 비율(%)=10(0min)→90(10min)→90(15min)
- [2040]      유속; 0.8mL/min
- [2041]      온도; 40℃
- [2042]      검출 파장; 254nm

[2043] 유지 시간; 실시예 87은 7.18min, 실시예 88은 9.47min

[2044] 실시예 87

[2045] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 590[M+H]<sup>+</sup>

[2046] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.78-8.71(m, 1H), 8.29-8.23(m, 1H), 7.70(s, 1H), 7.52-7.42(m, 4H), 7.17-7.05(m, 3H), 4.81(s, 1H), 4.26(s, 3H), 4.15-3.90(m, 2H), 3.78-3.52(m, 3H), 2.87-2.70(m, 3H), 2.56(s, 3H), 2.48-2.26(m, 6H), 1.92-1.76(m, 1H), 1.59-1.42(m, 1H), 1.25-1.08(m, 2H), 0.95(t, J=7.7 Hz, 3H)

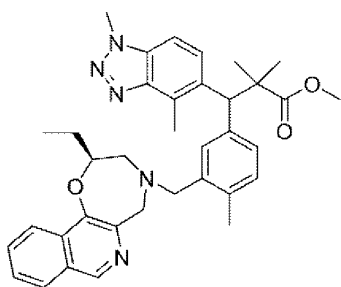
[2047] 실시예 88

[2048] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 590[M+H]<sup>+</sup>

[2049] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.75-8.70(m, 1H), 8.29-8.24(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.50-7.41(m, 4H), 7.15-7.08(m, 3H), 4.91-4.82(m, 1H), 4.25(s, 3H), 4.09-3.88(m, 2H), 3.87-3.79(m, 1H), 3.72-3.51(m, 2H), 2.96-2.76(m, 2H), 2.74-2.65(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.49-2.41(m, 2H), 2.36-2.21(m, 4H), 1.94-1.79(m, 1H), 1.66-1.51(m, 1H), 1.41-1.15(m, 2H), 1.03(t, J=7.4 Hz, 3H)

[2050] 실시예 89-(a)

[2051] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[2052]

[2053] 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(100mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.03mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다.

[2054] 얻어진 잔사의 아세트니트릴(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.18mL) 및 참고예 89-(c)에서 제조한 (S)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린 2염산염(83mg)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액 으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(131mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2055] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 592[M+H]<sup>+</sup>

[2056] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.87-8.79(m, 1H), 8.34-8.26(m, 1H), 8.12-8.02(m, 1H), 7.84-7.76(m, 1H), 7.73-7.59(m, 2H), 7.45-7.29(m, 1H), 7.20-7.02(m, 3H), 4.90-4.79(m, 1H), 4.27-3.88(m, 6H), 3.72-3.59(m, 2H), 3.45-3.38(m, 3H), 3.02-2.81(m, 2H), 2.72-2.61(m, 3H), 2.31-2.22(m, 3H), 1.80-1.64(m, 1H), 1.55-1.18(m, 7H), 1.11-0.98(m, 3H)

[2057] 실시예 89-(b)

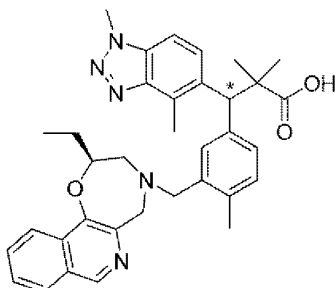
[2058] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이

소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 1)

[2059] 및

[2060] 실시예 90

[2061] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(디아스테레오머 2)



[2062]

[2063] 실시예 89-(a)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트(130mg)의 디메틸술폭시드(2.6mL) 용액에, 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(0.33mL)을 실온에서 적하하고, 75℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물 3mL를 첨가하였다. 그 후, 2M 염산으로 pH5.5로 조정하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 얻어진 백색 기포상물(91mg)을 고속 액체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상: 헥산:에탄올 에탄올 비율(%)=30)하였다. 먼저 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세트니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 89-(b)의 화합물(28mg)을 백색 고체로서 얻었다. 또한, 나중에 용출되는 디아스테레오머를 포함하는 분획을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 아세트니트릴/물의 혼합 용매에 용해시키고 동결 건조를 행함으로써, 실시예 90의 화합물(36mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2064] 고속 액체 크로마토그래피 분석:

[2065] 칼럼; CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm

[2066] 이동상; 헥산:에탄올 에탄올 비율(%)=20(0min)→20(20min)

[2067] 유속; 0.8mL/min

[2068] 온도; 40℃

[2069] 검출 파장; 254nm

[2070] 유지 시간; 실시예 89-(b)는 12.4min, 실시예 90은 15.4min

[2071] 실시예 89-(b)

[2072] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

[2073] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.83(s, 1H), 8.35-8.25(m, 1H), 8.12-8.05(m, 1H), 7.85-7.63(m, 3H), 7.38-7.30(m, 1H), 7.20-7.02(m, 3H), 4.96-4.78(m, 1H), 4.30-3.94(m, 6H), 3.73-3.56(m, 2H), 3.01-2.81(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.80-1.66(m, 1H), 1.55-1.18(m, 7H), 1.05(t, J=7.4 Hz, 3H)

[2074] 실시예 90

[2075] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 578[M+H]<sup>+</sup>

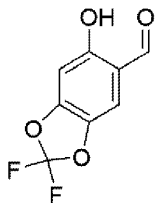
[2076] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.86(s, 1H), 8.33-8.25(m, 1H), 8.12-8.05(m, 1H), 7.85-7.76(m, 2H), 7.73-7.64(m,

1H), 7.45-7.35(m, 1H), 7.20-7.12(m, 2H), 7.10-7.02(m, 1H), 4.94-4.79(m, 1H), 4.22(s, 3H), 4.19-4.07(m, 2H), 3.98-3.88(m, 1H), 3.72-3.58(m, 2H), 3.00-2.84(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.80-1.65(m, 1H), 1.54-1.23(m, 7H), 1.04(t, J=7.4 Hz, 3H)

[2077] (참고예)

[2078] 참고예 1-(a)

[2079] 2,2-디플루오로-6-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르발데히드의 제조



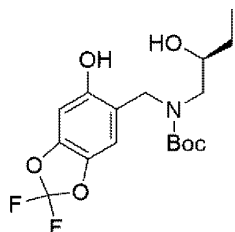
[2080]

[2081] 2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-올(1.02g)의 트리플루오로아세트산(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 헥사메틸렌테트라민(1.23g)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물(25mL)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하고, 그 혼합액을 tert-부틸메틸에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.376g)을 적자색 고체로서 얻었다.

[2082] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 201[M-H]<sup>-</sup>

[2083] 참고예 1-(b)

[2084] tert-부틸(S)-((2,2-디플루오로-6-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



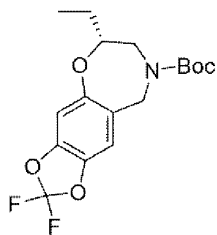
[2085]

[2086] 참고예 1-(a)에서 제조한 2,2-디플루오로-6-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르발데히드(101mg)와 (2S)-1-아미노-2-부탄올(54mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액을, 아르곤 기류 하 실온에서 1시간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로하이드리드(220mg)를 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 메탄올(2mL) 및 8M 수산화나트륨 수용액(0.825mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(0.227mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 또한, 2탄산디-tert-부틸(0.227mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 또한, 8M 수산화나트륨 수용액(0.165mL) 및 2탄산디-tert-부틸(0.227mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 또한, 8M 수산화나트륨 수용액(0.825mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 2일간 정치하였다. 그 후 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(181mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2087] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 374[M-H]<sup>-</sup>

[2088] 참고예 1-(c)

[2089] tert-부틸(R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-카르복실레이트의 제조



[2090]

[2091]

참고예 1-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-((2,2-디플루오로-6-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(180mg) 및 트리페닐포스핀(152mg)의 테트라히드로푸란(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.9M 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.303mL)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(111mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2092]

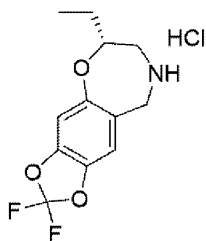
매스 스펙트럼(ESI, m/z): 356[M-H]<sup>-</sup>

[2093]

참고예 1-(d)

[2094]

(R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7,8,9-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀 염산염의 제조



[2095]

[2096]

참고예 1-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-카르복실레이트(111mg)의 tert-부틸메틸에테르(1mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.311mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 석출물을 여과하고, 65℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(28mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2097]

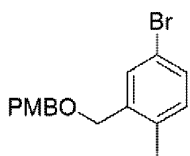
매스 스펙트럼(ESI, m/z): 258[M+H]<sup>+</sup>

[2098]

참고예 1-(e)

[2099]

4-브로모-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1-메틸벤젠의 제조



[2100]

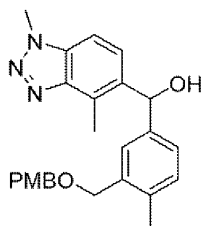
[2101]

(5-브로모-2-메틸페닐)메탄올(10.0g)의 디메틸포름아미드(50mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(2.28g)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 4-메톡시벤질클로라이드(7.08mL)를 교반하에 0℃에서 적하하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(14.76g)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2102] 매스 스펙트럼(EI, m/z): 320[M<sup>+</sup>]

[2103] 참고예 1-(f)

[2104] (1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메탄올의 제조



[2105]

[2106] 참고예 1-(e)와 동일하게 하여 제조한 4-브로모-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1-메틸벤젠(40.0g)의 테트라히드로푸란(523mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(0.871mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-카르발데히드(19.65g)의 테트라히드로푸란(130mL) 용액을 교반 하에 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 서서히 실온까지 승온하고, 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(35.1g)을 담황색 기포상물로서 얻었다.

[2107] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

[2108] 5-브로모-1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(300mg)의 테트라히드로푸란(4mL) 용액에, 톨루엔(4mL)을 첨가하고, 아르곤 기류 하, 교반하면서 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(0.871mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 참고예 1-(j)와 동일하게 하여 제조한 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸벤즈알데히드(395mg)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액을 교반 하에 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 1시간 교반하였다. 그 후, 서서히 실온까지 승온하고, 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(131mg)을 황색 기포상물로서 얻었다.

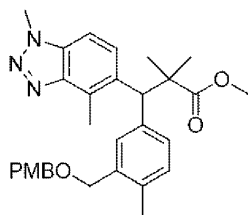
[2109] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

[2110] 5-브로모-1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(5.00g)의 테트라히드로푸란(50mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.0M i-프로필마그네슘클로라이드의 테트라히드로푸란 용액(19.9mL)을 -50℃에서 적하하였다. 이어서, 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(24.88mL)을 교반 하에 -50℃에서 적하하고, -50℃에서 0.5시간 교반하였다. 또한 참고예 1-(j)와 동일하게 하여 제조한 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸벤즈알데히드(7.17g)의 테트라히드로푸란(7.2mL) 용액을 교반 하에 -50℃에서 적하하고, -50℃에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(4.05g)을 황색 기포상물로서 얻었다.

[2111] 매스 스펙트럼(EI, m/z): 417[M<sup>+</sup>]

[2112] 참고예 1-(g)

[2113] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[2114]

[2115]

참고예 1-(f)와 동일하게 하여 제조한 (1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메탄올(55.5g)의 탈수 아세트니트릴(555mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리클로로아세트니트릴(26.67mL)과 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(3.97mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 또한, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(1.99mL)을 추가하였다. 이어서, 디메틸케텐메틸트리메틸실릴아세탈(67.33mL)과 트리플루오로메탄술폰이미드(11.21g)를 교반 하에 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 또한, 디메틸케텐메틸트리메틸실릴아세탈(합계 6.74mL)과 트리플루오로메탄술폰이미드(합계 9.35g)를 복수회로 나누어서 첨가하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물을 포함하는 잔사(138g)를 얻었다.

[2116]

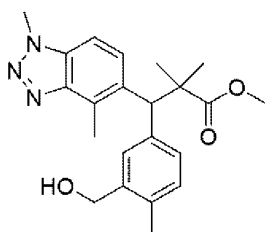
매스 스펙트럼(ESI, m/z): 502[M+H]<sup>+</sup>

[2117]

참고예 1-(h)

[2118]

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[2119]

[2120]

참고예 1-(g)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(3.25g)의 아세트니트릴(22.5mL)/물(2.5mL) 혼합액에, 교반하면서 질산2암모늄세륨(IV)(4.26g)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고(100mL), 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(50mL)로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; hexan:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(2.01g)을 담황색 기포상물로서 얻었다.

[2121]

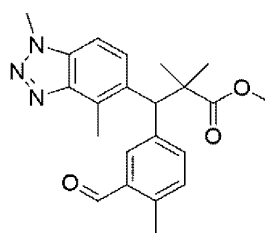
매스 스펙트럼(ESI, m/z): 382[M+H]<sup>+</sup>

[2122]

참고예 1-(i)

[2123]

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[2124]

[2125]

참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한

메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(900mg)의 디클로로메탄(18mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 데스-마틴 피요오디난(1.051g)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반하였다. 반응 종료 후, 티오황산나트륨 수용액과 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(633mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

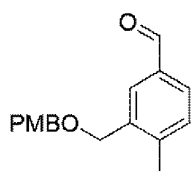
[2126] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

[2127] 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(1.00g)의 디클로로메탄(30mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘1-옥실(20mg), 요오도벤젠디아세테이트(887mg)를 -5℃에서 첨가하고, -5℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 티오황산나트륨 수용액에 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(794mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[2128] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 380[M+H]<sup>+</sup>

[2129] 참고예 1-(j)

[2130] 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸벤즈알데히드의 제조



[2131]

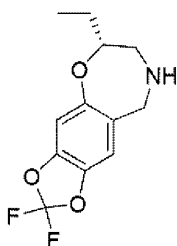
[2132] 참고예 1-(e)와 동일하게 하여 제조한 4-브로모-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1-메틸벤젠(18.0g)의 테트라히드로푸란(180mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(42.0mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서 디메틸포름아미드(8.68mL)를 교반 하에 -78℃에서 적하하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 포화 염화암모늄 수용액에 따라서 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 헥산/tert-부틸메틸에테르=19/1의 혼합 용매를 첨가하여 교반하고, 석출된 고체를 여과하고, 헥산으로 세정함으로써, 표기 화합물(10.2g)을 미황색 고체로서 얻었다.

[2133] 혹은, 석출된 고체를 여과했을 때의 여액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(2.43g)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2134] 매스 스펙트럼(EI, m/z): 270[M]<sup>+</sup>

[2135] 참고예 1-(k)

[2136] (R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7,8,9-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀의 제조



[2137]

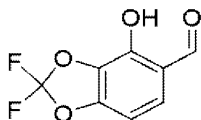
[2138] 참고예 1-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-6-에틸-2,2-디플루오로-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-카르복실레이트(495mg)의 tert-부틸메틸에테르(5mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수

소의 시클로펜틸메틸에테르 용액(1.4mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 6.5시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사의 tert-부틸메틸에테르(1mL) 용액에, 4M 염화수소의 시클로펜틸메틸에테르 용액(5mL)을 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물(336mg)을 얻은 다색 고체로서 얻었다.

[2139] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 258[M+H]<sup>+</sup>

[2140] 참고예 2-(a)

[2141] 2,2-디플루오로-4-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르발데히드의 제조



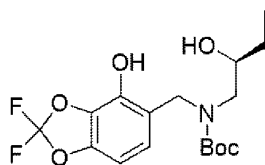
[2142]

[2143] 2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-올(1.01g)의 트리플루오로아세트산(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 헥사메틸렌테트라민(1.13g)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물(25mL)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 얻어진 혼합액을 tert-부틸메틸에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)으로 정제함으로써, 표기 화합물(0.18g)을 적자색 고체로서 얻었다.

[2144] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 201[M-H]<sup>-</sup>

[2145] 참고예 2-(b)

[2146] tert-부틸(S)-((2,2-디플루오로-4-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



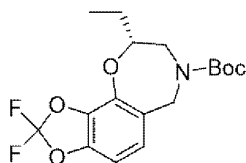
[2147]

[2148] 참고예 2-(a)에서 제조한 2,2-디플루오로-4-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르발데히드(102mg)와 (2S)-1-아미노-2-부탄올(55mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액을, 아르곤 기류 하 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드(211mg)를 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 메탄올(2.00mL)과 8M 수산화나트륨 수용액(0.618mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(0.227mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 또한, 2탄산디-tert-부틸(0.227mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 또한, 2탄산디-tert-부틸(0.227mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 또한, 8M 수산화나트륨 수용액(0.618mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 주말 정치하였다. 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)으로 정제함으로써, 표기 화합물(178mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[2149] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 376[M+H]<sup>+</sup>

[2150] 참고예 2-(c)

[2151] tert-부틸(R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-카르복실레이트의 제조



[2152]

[2153]

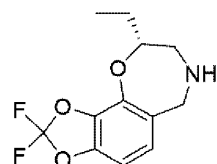
참고예 2-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-((2,2-디플루오로-4-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(175mg) 및 트리페닐포스핀(151mg)의 테트라히드로푸란(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.9M 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.294mL)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 20시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)으로 정제함으로써, 표기 화합물(113mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

[2154]

참고예 2-(d)

[2155]

(R)-9-에틸-2,2-디플루오로-6,7,8,9-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀의 제조



[2156]

[2157]

참고예 2-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-9-에틸-2,2-디플루오로-8,9-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':3,4]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-7(6H)-카르복실레이트(113mg)의 tert-부틸메틸에테르(1mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.237mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.237mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 17시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 건조하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)으로 정제함으로써, 표기 화합물(29mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2158]

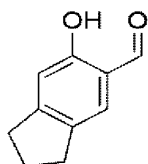
매스 스펙트럼(ESI, m/z): 258[M+H]<sup>+</sup>

[2159]

참고예 3-(a)

[2160]

6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-카르발데히드의 제조



[2161]

[2162]

2,3-디히드로-1H-인덴-5-올(3.00g)의 트리플루오로아세트산(40mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 헥사메틸렌테트라민(4.39g)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)으로 정제함으로써, 표기 화합물(1.04g)을 백색 고체로서 얻었다.

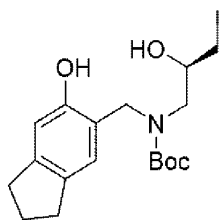
[2163]

매스 스펙트럼(CI, m/z): 163[M+H]<sup>+</sup>

[2164]

참고예 3-(b)

[2165] tert-부틸(S)-((6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



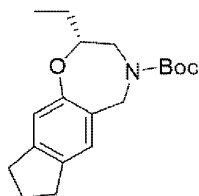
[2166]

[2167] 참고예 3-(a)에서 제조한 6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-카르발데히드(100mg) 및 (2S)-1-아미노-2-부탄올(66mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액을, 아르곤 기류 하 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(271mg)를 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 메탄올(2.00mL)과 8M 수산화나트륨 수용액(0.771mL) 및 2탄산디-tert-부틸(0.567mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 또한, 8M 수산화나트륨 수용액(0.771mL) 및 2탄산디-tert-부틸(0.567mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 또한, 8M 수산화나트륨 수용액(0.771mL) 및 2탄산디-tert-부틸(0.567mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 또한, 8M 수산화나트륨 수용액(0.771mL) 및 2탄산디-tert-부틸(0.567mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 또한, 8M 수산화나트륨 수용액(0.771mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 또한, 8M 수산화나트륨 수용액(0.771mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)으로 정제함으로써, 표기 화합물(168mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2168] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 334[M-H]<sup>-</sup>

[2169] 참고예 3-(c)

[2170] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-카르복실레이트의 제조



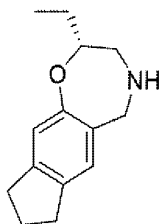
[2171]

[2172] 참고예 3-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-((6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(168mg) 및 트리페닐포스핀(145mg)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.9M 다이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.290mL)을 0°C에서 첨가하고, 실온에서 15시간 교반하였다. 이어서, 트리페닐포스핀(144mg) 및 1.9M 다이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.290mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 3.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)으로 정제함으로써, 표기 화합물(128mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2173] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 318[M+H]<sup>+</sup>

[2174] 참고예 3-(d)

[2175] (R)-2-에틸-3,4,5,7,8,9-헥사히드로-2H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀의 제조



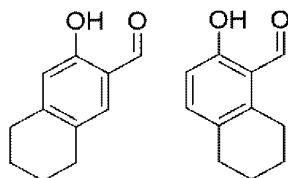
[2176]

[2177] 참고예 3-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3,5,7,8,9-헥사히드로-4H-인덴노[5,6-f][1,4]옥사제핀-4-카르복실레이트(128mg)의 tert-부틸메틸에테르(1mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.403mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.403mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 21.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 2M 염산 및 tert-부틸메틸 에테르를 첨가하여 분액 조작을 행하였다. 수층에 1M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(46mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2178] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 218[M+H]<sup>+</sup>

[2179] 참고예 4-(a) 및 참고예 5-(a)

[2180] 3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르발데히드 및 2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-카르발데히드의 제조



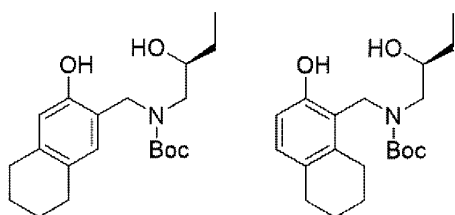
[2181]

[2182] 5,6,7,8-테트라히드로-2-나프톨(1.50g)의 트리플루오로아세트산(15mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 헥사메틸렌테트라민(2.00g)을 실온에서 분할 첨가하고, 80℃에서 환류하면서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물(30mL)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 얻어진 혼합액을 tert-부틸메틸에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르발데히드(참고예 4-(a))와 2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-카르발데히드(참고예 5-(a))의 혼합물(211mg)을 얻었다.

[2183] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 177[M+H]<sup>+</sup>

[2184] 참고예 4-(b) 및 참고예 5-(b)

[2185] tert-부틸(S)-((3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트 및 tert-부틸(S)-((2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



[2186]

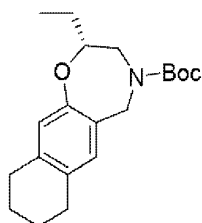
[2187] 참고예 4-(a) 및 참고예 5-(a)에서 제조한 2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-카르발데히드와 3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르발데히드의 혼합물(211mg), 및 (2S)-1-아미노-2-부탄올(130mg)의 디

클로로메탄(2.0mL) 용액을, 아르곤 분위기 하 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(510mg)를 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사의 메탄올(3.0mL) 용액에 8M 수산화나트륨 수용액(3.00mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(2.20mL)을 빙랭 하에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 또한, 2탄산디-tert-부틸(2.20mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 또한, 8M 수산화나트륨 수용액(1.50mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 1M 염산을 첨가하여 pH5.0으로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, tert-부틸(S)-((3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(참고예 4-(b))와 tert-부틸(S)-((2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(참고예 5-(b))의 혼합물(226mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2188] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 350[M+H]<sup>+</sup>

[2189] 참고예 4-(c)

[2190] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조

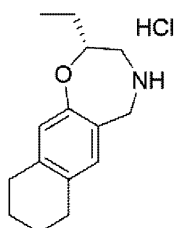


[2191]

[2192] 참고예 4-(b) 및 참고예 5-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-((3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트와 tert-부틸(S)-((2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일)메틸)(2-히드록시부틸)의 혼합물(226mg) 및 트리페닐포스핀(205mg)의 테트라히드로푸란(4.0mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 1.9M 디소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.410mL)을 빙랭 하에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물과 tert-부틸(R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-카르복실레이트의 혼합물(162mg)을 얻었다. 얻어진 혼합물을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: SFC-A, 이동상: CO<sub>2</sub>/메탄올=95/5)함으로써, 표기 화합물(21mg)을 무색 유상물로서 얻었다. 또한, 동시에 tert-부틸(R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-카르복실레이트와 표기 화합물의 혼합물(116mg)을 얻었다. 이 혼합물을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: SFC-A, 이동상: CO<sub>2</sub>/메탄올=95/5)함으로써, 표기 화합물(6mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2193] 참고예 4-(d)

[2194] (R)-2-에틸-2,3,4,5,7,8,9,10-옥타히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀 염산염의 제조



[2195]

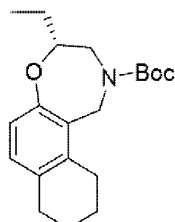
[2196] 참고예 4-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(27mg)의 1,4-디옥산(0.500mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.100mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 그 후, 감압 농축하였다. 또한, 4M 염화수소

의 1,4-디옥산 용액(0.200mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하였다. 잔사에 tert-부틸메틸에테르를 첨가하고, 얻어진 고체를 여과 취출하고, 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(21mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2197] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 232[M+H]<sup>+</sup>

[2198] 참고예 5-(c)

[2199] tert-부틸(R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-카르복실레이트의 제조

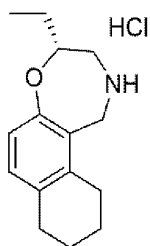


[2200]

[2201] 참고예 4-(b) 및 참고예 5-(b)에서 제조하여 얻은 tert-부틸(S)-((3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트와 tert-부틸(S)-((2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일)메틸)(2-히드록시부틸)의 혼합물(226mg) 및 트리페닐포스핀(205mg)의 테트라히드로푸란(4.0mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 1.9M 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.410mL)을 병행 하에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물과 tert-부틸(R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-카르복실레이트의 혼합물(162mg)을 무색 유상물로서 얻었다. 얻어진 혼합물을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: SFC-A, 이동상: CO<sub>2</sub>/메탄올=95/5)함으로써, tert-부틸(R)-2-에틸-2,3,7,8,9,10-헥사히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트와 표기 화합물의 혼합물(116mg)을 얻었다. 이 혼합물을 초임계 유체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: SFC-A, 이동상: CO<sub>2</sub>/메탄올=95/5)함으로써, 표기 화합물(87mg)을 얻었다.

[2202] 참고예 5-(d)

[2203] (R)-4-에틸-1,2,3,4,8,9,10,11-옥타히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀 염산염의 제조



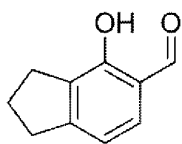
[2204]

[2205] 참고예 5-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-4-에틸-3,4,8,9,10,11-헥사히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-2(1H)-카르복실레이트(87mg)의 1,4-디옥산(1.50mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.300mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.700mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 농축 잔사에 tert-부틸메틸에테르를 첨가하고, 얻어진 고체를 여과 취출하고, 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(65mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2206] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 232[M+H]<sup>+</sup>

[2207] 참고예 6-(a)

[2208] 4-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-카르발데히드의 제조



[2209]

[2210] 2,3-디히드로-1H-인덴-4-올(1.50g)의 트리플루오로아세트산(15mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 헥사메틸렌테트라민(1.75g)을 실온에서 분할 첨가하고, 80℃에서 환류하면서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물(30mL)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 얻어진 혼합액을 tert-부틸메틸에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(152mg)을 백색 고체로서 얻었다.

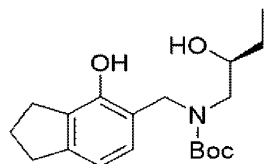
[2211] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

[2212] 2,3-디히드로-1H-인덴-4-올(500mg), 트리에틸아민(1.92mL), 및 염화마그네슘(887mg)의 아세토니트릴(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 파라포름알데히드(683mg)를 실온에서 첨가하고, 환류 하에서 1.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(434mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2213] 매스 스펙트럼(CI, m/z): 163[M+H]<sup>+</sup>

[2214] 참고예 6-(b)

[2215] tert-부틸(S)-((4-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



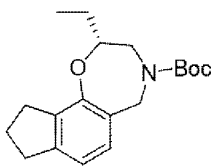
[2216]

[2217] 참고예 6-(a)에서 제조한 4-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-카르발데히드(100mg)와 (2S)-1-아미노-2-부탄올(66mg)의 디클로로메탄(2.0mL) 용액을, 아르곤 분위기 하 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(260mg)를 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 이어서, (2S)-1-아미노-2-부탄올(33mg) 및 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(260mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사의 테트라히드로푸란(3.0mL) 용액에 8M 수산화나트륨 수용액(1.60mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(1.20mL)을 병행 하에서 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 이어서, 메탄올(3.0mL) 및 8M 수산화나트륨 수용액(0.80mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 1M 염산을 첨가하여 pH5.0으로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(107mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2218] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 336[M+H]<sup>+</sup>

[2219] 참고예 6-(c)

[2220] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-카르복실레이트의 제조

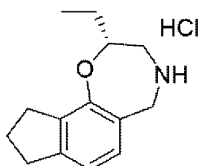


[2221]

[2222] 참고예 6-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-((4-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(107mg) 및 트리페닐포스핀(100mg)의 테트라히드로푸란(2.0mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 1.9M 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.200mL)을 병행 하에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(54mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2223] 참고예 6-(d)

[2224] (R)-2-에틸-3,4,5,8,9,10-헥사히드로-2H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀 염산염의 제조



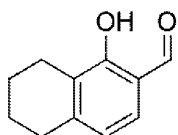
[2225]

[2226] 참고예 6-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3,5,8,9,10-헥사히드로-4H-인데노[5,4-f][1,4]옥사제핀-4-카르복실레이트(54mg)의 1,4-디옥산(0.500mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.170mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 그 후, 감압 농축하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.430mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 40시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하였다. 농축 잔사에 tert-부틸메틸에테르를 첨가하고, 얻어진 고체를 여과 취출하고, 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(30mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2227] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 218[M+H]<sup>+</sup>

[2228] 참고예 7-(a)

[2229] 1-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르발데히드의 제조



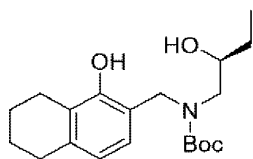
[2230]

[2231] 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-올(1.0g)의 테트라히드로푸란(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화마그네슘(0.56mL), N,N-디이소프로필에틸아민(2.36mL), 및 파라포름알데히드(0.81g)를 실온에서 첨가하고, 70℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(372mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2232] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 177[M+H]<sup>+</sup>

[2233] 참고예 7-(b)

[2234] tert-부틸(S)-((1-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



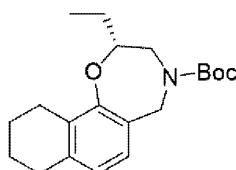
[2235]

[2236] 참고예 7-(a)에서 제조한 1-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르발데히드(372mg)의 디클로로메탄 (6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(232mg) 및 아세트산(0.181mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(895mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 22시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사의 메탄올(3.0mL) 용액에 8M 수산화나트륨 수용액(5.30mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(0.970mL)을 빙랭 하에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 1M 염산을 첨가하여 pH5.0으로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(321mg)을 얻은 다색 유상물로서 얻었다.

[2237] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 350[M+H]<sup>+</sup>

[2238] 참고예 7-(c)

[2239] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조



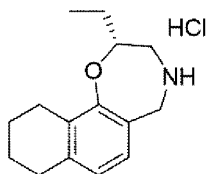
[2240]

[2241] 참고예 7-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-((1-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(321mg)의 테트라히드로푸란(6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리페닐포스핀(291mg) 및 1.9M 디이소프로필아조디 카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.60mL)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 22시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(224mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2242] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 332[M+H]<sup>+</sup>

[2243] 참고예 7-(d)

[2244] (R)-2-에틸-2,3,4,5,8,9,10,11-옥타히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀 염산염의 제조



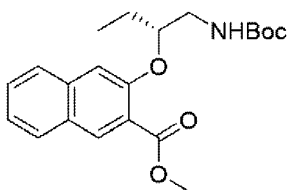
[2245]

[2246] 참고예 7-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3,8,9,10,11-헥사히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(224mg)의 1,4-디옥산(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액 (0.845mL)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 32시간 교반하였다. 반응 종료 후, 농축하고, 건조시킴으로써, 표기 화합물의 조생성물(177mg)을 얻고, 그대로 다음 공정에서 사용하였다.

[2247] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 232[M+H]<sup>+</sup>

[2248] 참고예 8-(a)

[2249] 메틸(R)-3-((1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)옥시)-2-나프토에이트의 제조



[2250]

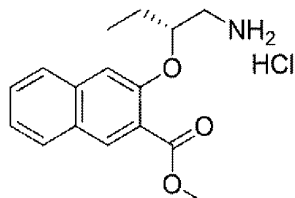
[2251] (1) (2S)-1-아미노-2-부탄올(200mg)의 디클로로메탄(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2탄산디-tert-부틸(0.547mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 농축함으로써, tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)카르바메이트를 포함하는 조생성물(424mg)을 얻었다.

[2252] (2) (1)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)카르바메이트를 포함하는 조생성물(424mg)을 질소 치환하고, 테트라히드로푸란(7mL)에 용해하였다. 아르곤 기류 하 교반하면서 메틸3-히드록시-2-나프토에이트(544mg), (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(579mg), 및 트리-n-부틸포스핀(0.829mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(403mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[2253] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 374[M+H]<sup>+</sup>

[2254] 참고예 8-(b)

[2255] 메틸(R)-3-((1-아미노부탄-2-일)옥시)-2-나프토에이트 염산염의 제조



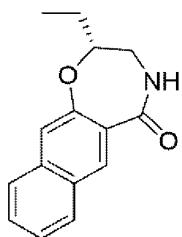
[2256]

[2257] 참고예 8-(a)에서 제조한 메틸(R)-3-((1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)옥시)-2-나프토에이트(403mg)의 시클로헥실메틸에테르(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 시클로헥실메틸에테르 용액(1.08mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 60℃로 승온하고, 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 농축함으로써, 표기 화합물(334mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2258] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 274[M+H]<sup>+</sup>

[2259] 참고예 8-(c)

[2260] (R)-2-에틸-3,4-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온의 제조



[2261]

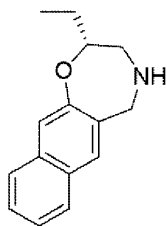
[2262] 참고예 8-(b)에서 제조한 메틸(R)-3-((1-아미노부탄-2-일)옥시)-2-나프토에이트 염산염(334mg)의 메탄올(8mL)

용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(188mg)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 농축하고, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(218mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2263] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 242[M+H]<sup>+</sup>

[2264] 참고예 8-(d)

[2265] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀의 제조



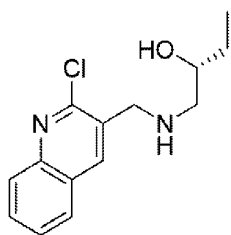
[2266]

[2267] 참고예 8-(c)에서 제조한 (R)-2-에틸-3,4-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온(218mg)의 테트라히드로푸란(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 0.9M 보란-테트라히드로푸란 착체의 테트라히드로푸란 용액(3.01mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 3시간 교반하고, 60℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 에탄올(0.317mL)을 첨가하여 1시간 교반하였다. 반응 용액을 농축 후, 얻어진 잔사를 시클로펜틸메틸에테르(2mL)에 용해시켰다. 4M 염화수소의 시클로펜틸메틸에테르 용액(2mL)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 4M 수산화나트륨 수용액(2mL)을 첨가하고, 잠시동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액(10mL)을 첨가하였다. 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(113mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2268] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 228[M+H]<sup>+</sup>

[2269] 참고예 9-(a)

[2270] (R)-1-(((2-클로로퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



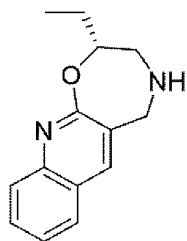
[2271]

[2272] 2-클로로퀴놀린-3-카르발데히드(300mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-1-아미노-2-부탄올(167mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(664mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(247mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2273] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 265[M+H]<sup>+</sup>

[2274] 참고예 9-(b)

[2275] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린의 제조



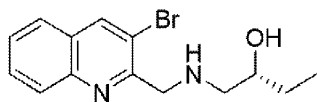
[2276]

[2277] 참고예 9-(a)에서 제조한 (R)-1-(((2-클로로퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올(227mg)의 디메틸설폭시드(6mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 칼륨tert-부톡시드(115mg)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(204mg)을 다색 유상물로서 얻었다.

[2278] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2279] 참고예 10-(a)

[2280] (R)-1-(((3-브로모퀴놀린-2-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



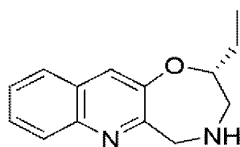
[2281]

[2282] 3-브로모퀴놀린-2-카르발데히드(300mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.144mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로하이드리드(539mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(350mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2283] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 309[M+H]<sup>+</sup>

[2284] 참고예 10-(b)

[2285] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-b]퀴놀린의 제조



[2286]

[2287] 참고예 10-(a)에서 제조한 (R)-1-(((3-브로모퀴놀린-2-일)메틸)아미노)부탄-2-올(350mg)의 2-프로판올(7mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(738mg) 및 요오드화구리(I)(108mg)을 실온에서 순차 첨가하고, 90℃에서 3시간 교반하였다. 요오드화구리(I)(100mg)을 첨가하고, 90℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 석출물을 여과로 제거하고, 아세트산에틸로 세정하였다. 여액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(27mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

[2288] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

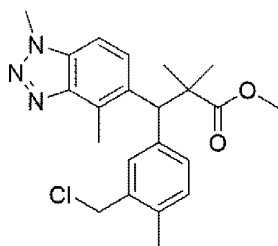
[2289] 참고예 10-(a)와 동일하게 하여 제조한 (R)-1-(((3-브로모퀴놀린-2-일)메틸)아미노)부탄-2-올(554mg)의 디메틸설폭시드(50mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(1.18g), N,N-디메틸글리신(36mg), 및 요오드화구

리(I)(31mg)을 실온에서 순차 첨가하고, 100℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(95mg)을 다색 유상물로서 얻었다.

[2290] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2291] 참고예 10-(c)

[2292] 메틸3-(3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



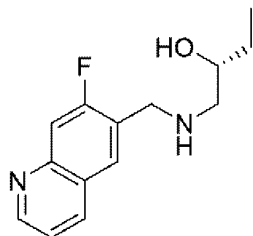
[2293]

[2294] 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(40mg)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.015mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 농축함으로써, 표기 화합물(41mg)을 얻었다.

[2295] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 400[M+H]<sup>+</sup>

[2296] 참고예 11-(a)

[2297] (R)-1-(((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



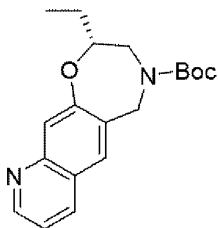
[2298]

[2299] 7-플루오로퀴놀린-6-카르발데히드(0.500g) 및 (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.383g)의 디클로로메탄(10mL) 용액을, 아르곤 기류 하 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로하이드리드(1.28g)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(0.723g)을 황색 유상물로서 얻었다.

[2300] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 249[M+H]<sup>+</sup>

[2301] 참고예 11-(b)

[2302] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



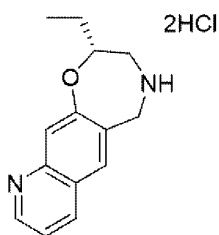
[2303]

[2304] 참고예 11-(a)에서 제조한 (R)-1-(((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)아미노)부탄-2-올(0.723g)의 디메틸설폭시드(20mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 칼륨tert-부톡사이드(0.385g)를 실온에서 첨가하고, 90℃에서 1시간 교반하였다. 이어서, 2탄산디-tert-부틸(1.59mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.521g)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2305] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[2306] 참고예 11-(c)

[2307] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린 2염산염의 제조



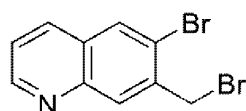
[2308]

[2309] 참고예 11-(b)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(0.521g)의 1,4-디옥산(4mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(1.59mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 5시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(1.59mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(1.59mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 석출된 고체를 여과하고, 1,4-디옥산으로 세정하고, 50℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(0.340g)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2310] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2311] 참고예 12-(a)

[2312] 6-브로모-7-(브로모메틸)퀴놀린의 제조



[2313]

[2314] 6-브로모-7-메틸퀴놀린(500mg)의 디클로로에탄(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N-브로모숙신이미드(601mg) 및 2,2'-아조비스(이소부티로니트릴)(74mg)을 실온에서 순차 첨가하고, 가열 환류 하에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(265mg)을 백색 고체로서 얻었다.

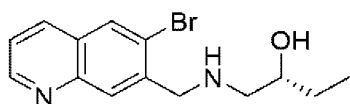
[2315] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

[2316] 6-브로모-7-메틸퀴놀린(1.40g)의 클로로벤젠(30mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N-브로모숙신이미드(0.895g) 및 2,2'-아조비스(2,4-디메틸발레로니트릴)(0.079g)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 4시간 교반하였다. 이어서, 반응 용액을 실온까지 방랭하고, N-브로모숙신이미드(0.896g) 및 2,2'-아조비스(2,4-디메틸발레로니트릴)(0.078g)을 교반 하에 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 3시간 교반하였다. 그 후, 실온에서 철야 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 헵탄(60mL)을 첨가하고, 10분간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 메탄올/물=1/9의 혼합 용매를 첨가한 후, 초음파 처리를 행하였다. 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 40℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(0.890g)을 얻었다.

[2317] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 300[M+H]<sup>+</sup>

[2318] 참고예 12-(b)

[2319] (R)-1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



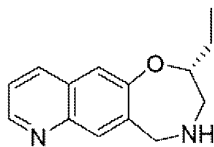
[2320]

[2321] 참고예 12-(a)에서 제조한 6-브로모-7-(브로모메틸)퀴놀린(265mg)의 아세트니트릴(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.166mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.301mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(185mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2322] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 309[M+H]<sup>+</sup>

[2323] 참고예 12-(c)

[2324] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린의 제조



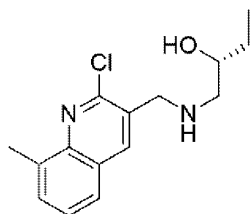
[2325]

[2326] 참고예 12-(b)에서 제조한 (R)-1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)부탄-2-올(185mg)의 2-프로판올(8mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(390mg)과 요오드화구리(I)(57mg)을 실온에서 순차 첨가하고, 90℃에서 8시간 교반하였다. 요오드화구리(I)(200mg)을 첨가하고, 90℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 석출 물을 여과에 의해 제거하고, 아세트산에틸로 세정하였다. 여액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(70mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

[2327] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2328] 참고예 13-(a)

[2329] (R)-1-(((2-클로로-8-메틸퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



[2330]

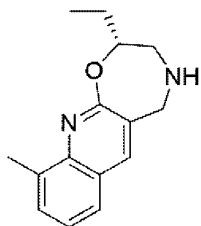
[2331] 2-클로로-8-메틸퀴놀린-3-카르발데히드(200mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-

1-아미노-2-부탄올(0.11mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로하이드리드(412mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(140mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2332] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 279[M+H]<sup>+</sup>

[2333] 참고예 13-(b)

[2334] (R)-2-에틸-10-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린의 제조



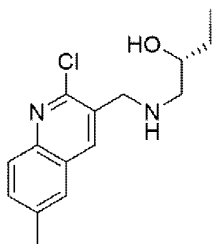
[2335]

[2336] 참고예 13-(a)에서 제조한 (R)-1-(((2-클로로-8-메틸퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올(140mg)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 1M 칼륨tert-부톡시드의 테트라히드로푸란 용액(0.603mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(106mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2337] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 243[M+H]<sup>+</sup>

[2338] 참고예 14-(a)

[2339] (R)-1-(((2-클로로-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



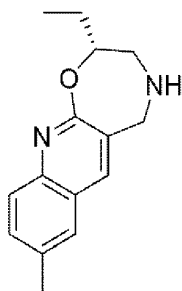
[2340]

[2341] 2-클로로-6-메틸퀴놀린-3-카르발데히드(200mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.110mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로하이드리드(412mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(157mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2342] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 279[M+H]<sup>+</sup>

[2343] 참고예 14-(b)

[2344] (R)-2-에틸-8-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-b]퀴놀린의 제조



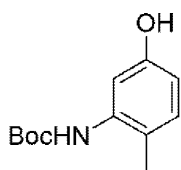
[2345]

[2346] 참고예 14-(a)에서 제조한 (R)-1-(((2-클로로-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올(157mg)의 테트라히드로 푸란(6mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 1M 칼륨tert-부톡시드의 테트라히드로푸란 용액(0.676mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(121mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2347] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 243[M+H]<sup>+</sup>

[2348] 참고예 15-(a)

[2349] tert-부틸(5-히드록시-2-메틸페닐)카르바메이트의 제조



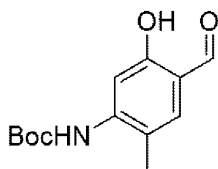
[2350]

[2351] 4-메틸-3-니트로페놀(2.06g) 및 2탄산디-tert-부틸(6.84mL)의 에탄올(40mL) 용액에, 교반하면서 팔라듐탄소(55% 습윤품)(2.78g)를 실온에서 첨가하고, 수소 분위기 하로 한 후, 실온에서 20시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(2.56g)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2352] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 224[M+H]<sup>+</sup>

[2353] 참고예 15-(b)

[2354] tert-부틸(4-포르밀-5-히드록시-2-메틸페닐)카르바메이트의 제조



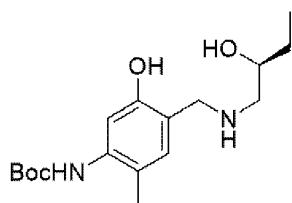
[2355]

[2356] 참고예 15-(a)에서 제조한 tert-부틸(5-히드록시-2-메틸페닐)카르바메이트(1.15g), 트리에틸아민(2.31mL), 및 염화마그네슘(1.07g)의 아세트니트릴(20mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 파라포름알데히드(0.861g)를 실온에서 첨가하고, 환류 하에서 7.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액에 물을 첨가하여 pH7로 조정하고, 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 셀라이트 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(390mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[2357] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 252[M+H]<sup>+</sup>

[2358] 참고예 15-(c)

[2359] tert-부틸(S)-(5-히드록시-4-(((2-히드록시부틸)아미노)메틸)-2-메틸페닐)카르바메이트의 제조



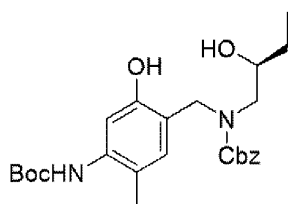
[2360]

[2361] 참고예 15-(b)에서 제조한 tert-부틸(4-포르밀-5-히드록시-2-메틸페닐)카르바메이트(390mg)의 에탄올(6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(166mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 이어서, 수소화붕소나트륨(119mg)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 2M 염산을 발포가 가라앉을 때까지 첨가하고, 1M 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH5.5 부근으로 조정하였다. 그 후, 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물(552mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[2362] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 325[M+H]<sup>+</sup>

[2363] 참고예 15-(d)

[2364] 벤질(S)-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-5-메틸벤질)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



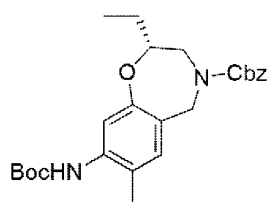
[2365]

[2366] 참고예 15-(c)에서 제조한 tert-부틸(S)-(5-히드록시-4-(((2-히드록시부틸)아미노)메틸)-2-메틸페닐)카르바메이트(552mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.410mL)의 테트라히드로푸란(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 클로로포름산벤질(0.235mL)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 이어서, N,N-디이소프로필에틸아민(0.205mL) 및 클로로포름산벤질(0.118mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물과 2M 염산(2mL)을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(579mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[2367] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 457[M-H]<sup>-</sup>

[2368] 참고예 15-(e)

[2369] 벤질(R)-8-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-에틸-7-메틸-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조



[2370]

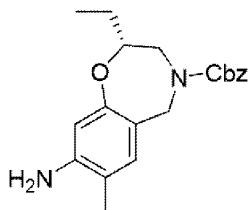
[2371] 참고예 15-(d)에서 제조한 벤질(S)-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-히드록시-5-메틸벤질)(2-히드록시부틸)카르바메이트(578mg) 및 트리페닐포스핀(342mg)의 테트라히드로푸란(20mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면

서 1.9M 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.683mL)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 또한, 1.9M 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.340mL) 및 트리페닐포스핀(177mg)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(545mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2372] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 463[M+Na]<sup>+</sup>

[2373] 참고예 15-(f)

[2374] 벤질(R)-8-아미노-2-에틸-7-메틸-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조



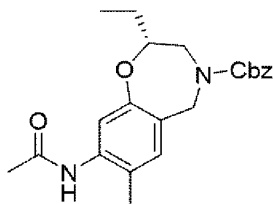
[2375]

[2376] 참고예 15-(e)에서 제조한 벤질(R)-8-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-에틸-7-메틸-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(545mg)의 1,4-디옥산(2mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(2.69mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(2.69mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 15시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 pH9 부근으로 조정하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물(394mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

[2377] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 341[M+H]<sup>+</sup>

[2378] 참고예 15-(g)

[2379] 벤질(R)-8-아세트아미드-2-에틸-7-메틸-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조



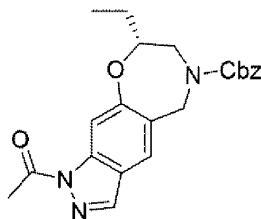
[2380]

[2381] 참고예 15-(f)에서 제조한 벤질(R)-8-아미노-2-에틸-7-메틸-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(393mg)의 아세트산에틸(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 무수 아세트산(0.139mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 19시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 헥산에 첨가하고, 그 혼합액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 헥산을 첨가하고, 석출된 고체를 여과 세정하고, 40℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(317mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2382] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 383[M+H]<sup>+</sup>

[2383] 참고예 15-(h)

[2384] 벤질(R)-1-아세틸-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-카르복실레이트의 제조



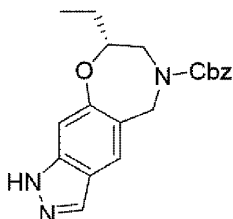
[2385]

[2386] 참고예 15-(g)에서 제조한 벤질(R)-8-아세트아미드-2-에틸-7-메틸-2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(100mg)의 아세트산에틸(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 테트라부틸암모늄브로마이드(5mg), 아세트산칼륨(51mg), 무수 아세트산(0.074mL), 및 아질산n-아밀(0.069mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 80℃에서 9시간 교반하고, 실온에서 14시간 교반하고, 80℃에서 8.5시간 교반하였다. 이어서, 아질산n-아밀(0.035mL)을 교반 하에 80℃에서 첨가하고, 80℃에서 2시간 교반하고, 실온에서 14.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(47mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[2387] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 394[M+H]<sup>+</sup>

[2388] 참고예 15-(i)

[2389] 벤질(R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-카르복실레이트의 제조



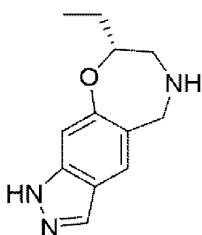
[2390]

[2391] 참고예 15-(h)에서 제조한 벤질(R)-1-아세틸-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-카르복실레이트(47mg)의 테트라히드로푸란(0.8mL) 용액에, 교반하면서 8M 수산화나트륨 수용액(0.149mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물(42mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[2392] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 352[M+H]<sup>+</sup>

[2393] 참고예 15-(j)

[2394] (R)-8-에틸-5,6,7,8-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸의 제조



[2395]

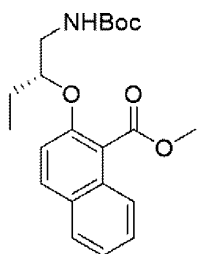
[2396] 참고예 15-(i)에서 제조한 벤질(R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-카르복실레이트(42mg)의 에탄올(2mL) 용액에, 교반하면서 10% 팔라듐탄소[PE type(상품명), N.E.CHEMCAT사제, 50% 함수](25mg)를 실온에서 첨가하고, 수소 분위기 하로 한 후, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용

액을 셀라이트 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(16mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[2397] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 218[M+H]<sup>+</sup>

[2398] 참고예 16-(a)

[2399] 메틸(R)-2-((1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)옥시)-1-나프토에이트의 제조



[2400]

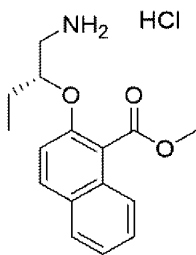
[2401] (1) (2S)-1-아미노-2-부탄올(300mg)의 디클로로메탄(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2탄산디-tert-부틸(0.781mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 농축함으로써, tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)카르바메이트를 포함하는 조생성물(637mg)을 얻었다.

[2402] (2) (1)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)카르바메이트를 포함하는 조생성물(637mg)을 질소 치환하고, 테트라히드로푸란(8mL)에 용해하였다. 아르곤 기류 하 교반하면서 메틸2-히드록시-1-나프토에이트(815mg), 트리페닐포스핀(1.35g), 및 1.9M 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(2.65mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(1.17g)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2403] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 374[M+H]<sup>+</sup>

[2404] 참고예 16-(b)

[2405] 메틸(R)-2-((1-아미노부탄-2-일)옥시)-1-나프토에이트 염산염의 제조



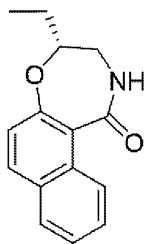
[2406]

[2407] 참고예 16-(a)에서 제조한 메틸(R)-2-((1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)옥시)-1-나프토에이트(1.17g)의 1,4-디옥산(6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(3.13mL)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 농축하고, 건조시킴으로써, 표기 화합물(0.97g)을 얻었다.

[2408] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 274[M+H]<sup>+</sup>

[2409] 참고예 16-(c)

[2410] (R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-1(2H)-온의 제조



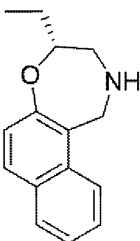
[2411]

[2412] 참고예 16-(b)에서 제조한 메틸(R)-2-((1-아미노부탄-2-일)옥시)-1-나프토에이트 염산염(970mg)의 메탄올(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(0.41g)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 농축하고, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(683mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2413] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 242[M+H]<sup>+</sup>

[2414] 참고예 16-(d)

[2415] (R)-4-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀의 제조



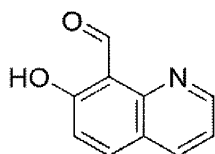
[2416]

[2417] 참고예 16-(c)에서 제조한 (R)-4-에틸-3,4-디히드로나프토[1,2-f][1,4]옥사제핀-1(2H)-온(683mg)의 테트라히드로푸란(8mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 테트라히드로푸란보란(9.44mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 6시간 교반하고, 60℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 에탄올(1mL)을 첨가하여 1시간 교반하였다. 반응 용액을 농축 후, 시클로펜틸메틸에테르(2mL)에 용해시켰다. 4M 염화수소의 시클로펜틸메틸에테르 용액(2mL)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 4M 수산화나트륨 수용액(2mL)을 첨가하여 잠시동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액(10mL)을 첨가하고, 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(214mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2418] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 228[M+H]<sup>+</sup>

[2419] 참고예 17-(a)

[2420] 7-히드록시퀴놀린-8-카르발데히드의 제조



[2421]

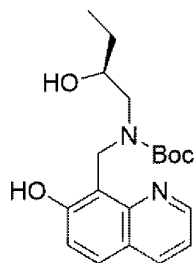
[2422] 퀴놀린-7-올(1.0g)의 클로로포름(15mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 8M 수산화나트륨 수용액(8.61mL)을 실온에서 적하하고, 90℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실온까지 방랭하고, 물을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로

건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(417mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[2423] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 174[M+H]<sup>+</sup>

[2424] 참고예 17-(b)

[2425] tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((7-히드록시퀴놀린-8-일)메틸)카르바메이트의 제조



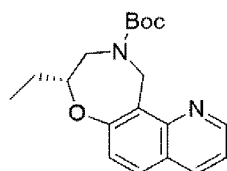
[2426]

[2427] 참고예 17-(a)에서 제조한 7-히드록시퀴놀린-8-카르발데히드(200mg) 및 (2S)-1-아미노-2-부탄올(0.131mL)의 디클로로메탄(5mL) 용액을, 아르곤 기류 하 실온에서 30분간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(367mg)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 메탄올(5.00mL) 및 8M 수산화나트륨 수용액(1.44mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(0.531mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 또한 2탄산디-tert-부틸(0.531mL)을 추가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 또한, 8M 수산화나트륨 수용액(0.7mL)을 추가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(190mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2428] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 347[M+H]<sup>+</sup>

[2429] 참고예 17-(c)

[2430] tert-부틸(R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-카르복실레이트의 제조



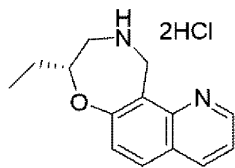
[2431]

[2432] 참고예 17-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((7-히드록시퀴놀린-8-일)메틸)카르바메이트(190mg)의 테트라히드로푸란(7mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(142mg) 및 트리-n-부틸포스핀(0.203mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(117mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2433] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[2434] 참고예 17-(d)

[2435] (R)-8-에틸-8,9,10,11-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린 2염산염의 제조



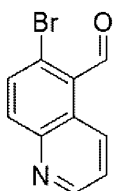
[2436]

[2437] 참고예 17-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-8-에틸-8,9-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-h]퀴놀린-10(11H)-카르복실레이트(117mg)의 1,4-디옥산(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.356mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 0.5시간 교반하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실온까지 방랭하고, 헥산(2mL)을 첨가하여 실온에서 15시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, tert-부틸메틸 에테르로 세정하고, 실온에서 진공 건조시킴으로써, 표기 화합물(88mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2438] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2439] 참고예 18-(a)

[2440] 6-브로모퀴놀린-5-카르발데히드의 제조



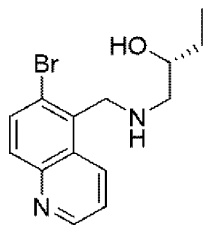
[2441]

[2442] 6-브로모퀴놀린-5-카르보닐트릴(0.501g)의 톨루엔(40mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수소화디소부틸알루미늄의 톨루엔 용액(4.3mL)을 -10℃에서 적하하고, -10℃에서 1시간 교반하였다. 이어서, 5% 황산을 교반 하에 -10℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.111g)을 황색 고체로서 얻었다.

[2443] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 236[M+H]<sup>+</sup>

[2444] 참고예 18-(b)

[2445] (R)-1-(((6-브로모퀴놀린-5-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



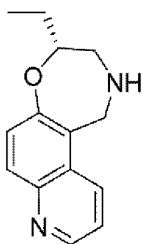
[2446]

[2447] 참고예 18-(a)에서 제조한 6-브로모퀴놀린-5-카르발데히드(0.111g)의 디클로로메탄(4.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.050g)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로하이드리드(0.199g)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 20.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(0.105g)을 백색 고체로서 얻었다.

[2448] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 309[M+H]<sup>+</sup>

[2449] 참고예 18-(c)

[2450] (R)-4-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-f]퀴놀린의 제조



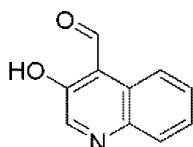
[2451]

[2452] 참고예 18-(b)에서 제조한 (R)-1-(((6-브로모퀴놀린-5-일)메틸)아미노)부탄-2-올(0.104g)의 2-프로판올(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(0.222g) 및 요오드화구리(I)(0.035g)을 실온에서 첨가하고, 90℃에서 2시간 교반하고, 실온에서 철야 교반하고, 90℃에서 4.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실온까지 방랭하고, 석출물을 여과하고, 아세트산에틸로 세정하고, 여액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(0.023g)을 미황색 고체로서 얻었다.

[2453] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2454] 참고예 19-(a)

[2455] 3-히드록시퀴놀린-4-카르발데히드의 제조



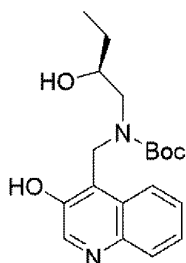
[2456]

[2457] 퀴놀린-3-올(500mg)의 클로로포름(7mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 8M 수산화나트륨 수용액(4.31mL)을 실온에서 적하하고, 90℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실온까지 방랭하고, 물을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(70mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[2458] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 174[M+H]<sup>+</sup>

[2459] 참고예 19-(b)

[2460] tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((3-히드록시퀴놀린-4-일)메틸)카르바메이트의 제조



[2461]

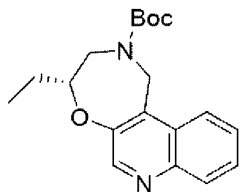
[2462] 참고예 19-(a)에서 제조한 3-히드록시퀴놀린-4-카르발데히드(70mg) 및 (2S)-1-아미노-2-부탄올(0.046mL)의 디클로로메탄(4mL) 용액을, 아르곤 기류 하 실온에서 30분간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(129mg)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 메탄올(4mL) 및 8M 수산화나트륨 수용액(0.505mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(0.186mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로

로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(79mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[2463] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 347[M+H]<sup>+</sup>

[2464] 참고예 19-(c)

[2465] tert-부틸(R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트의 제조



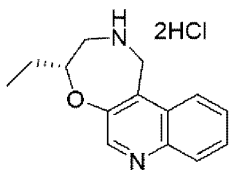
[2466]

[2467] 참고예 19-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((3-히드록시퀴놀린-4-일)메틸)카르바메이트(79mg)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(59mg) 및 트리-n-부틸포스핀(0.084mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실온까지 방랭하고, 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(63mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2468] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[2469] 참고예 19-(d)

[2470] (R)-4-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린 2염산염의 제조



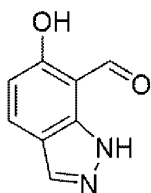
[2471]

[2472] 참고예 19-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-4-에틸-3,4-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-c]퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트(63mg)의 1,4-디옥산(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.192mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 0.5시간 교반하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실온까지 방랭하고, 헥산(2mL)을 첨가하여 실온에서 15시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, tert-부틸메틸에테르로 세정하고, 실온에서 진공 건조시킴으로써, 표기 화합물(56mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2473] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2474] 참고예 20-(a)

[2475] 6-히드록시-1H-인다졸-7-카르발데히드의 제조



[2476]

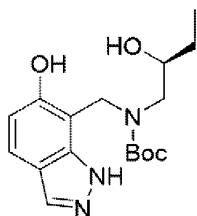
[2477] 1H-인다졸-6-올(1.01g)의 트리플루오로아세트산(15mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 헥사메틸렌테트라민(1.46g)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리

카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(368mg)을 유백색 고체로서 얻었다.

[2478] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 161[M-H]<sup>-</sup>

[2479] 참고예 20-(b)

[2480] tert-부틸(S)-((6-히드록시-1H-인다졸-7-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



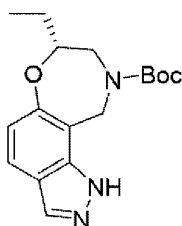
[2481]

[2482] 참고예 20-(a)에서 제조한 6-히드록시-1H-인다졸-7-카르발데히드(0.200g) 및 (2S)-1-아미노-2-부탄올(0.166g)의 디클로로메탄(5mL) 용액을, 아르곤 기류 하 교반하면서, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(0.550g)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사의 테트라히드로푸란(3mL) 용액에, 교반하면서 8M 수산화나트륨 수용액(1.54mL) 및 2탄산디-tert-부틸(0.86mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 2탄산디-tert-부틸(0.86mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 13.5시간 교반하였다. 이어서, 8M 수산화나트륨 수용액(1.54mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.144g)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2483] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 336[M+H]<sup>+</sup>

[2484] 참고예 20-(c)

[2485] tert-부틸(R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-카르복실레이트의 제조



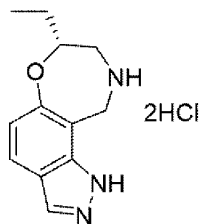
[2486]

[2487] 참고예 20-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-((6-히드록시-1H-인다졸-7-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(50mg) 및 트리-n-부틸포스핀(0.055mL)의 테트라히드로푸란(1mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(38mg)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 이어서, (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(39mg) 및 트리-n-부틸포스핀(0.055mL)을 교반 하에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(30mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2488] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 318[M+H]<sup>+</sup>

[2489] 참고예 20-(d)

[2490] (R)-7-에틸-7,8,9,10-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸 2염산염의 제조



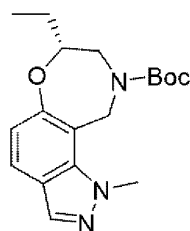
[2491]

[2492] 참고예 20-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-카르복실레이트(30mg)의 1,4-디옥산(1mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.087mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.087mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.261mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 15.5시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과하고, tert-부틸메틸에테르로 세정하고, 50℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(9mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2493] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 218[M+H]<sup>+</sup>

[2494] 참고예 21-(a)

[2495] tert-부틸(R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-카르복실레이트의 제조



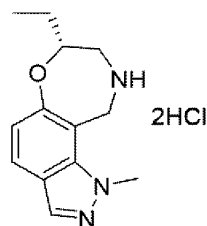
[2496]

[2497] 참고예 20-(c)와 동일하게 하여 제조한 tert-부틸(R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-카르복실레이트(50mg)의 디메틸포름아미드(1mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(13mg)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 45분간 교반하였다. 이어서, 요오드화메틸(0.022mL)을 교반 하에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3.25시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸→아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(22mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2498] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 332[M+H]<sup>+</sup>

[2499] 참고예 21-(b)

[2500] (R)-7-에틸-1-메틸-7,8,9,10-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸 2염산염의 제조



[2501]

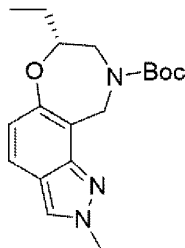
[2502] 참고예 21-(a)와 동일하게 하여 제조한 tert-부틸(R)-7-에틸-1-메틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-카르복실레이트(48mg)의 1,4-디옥산(1mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.36mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하고, 그 후 실온에서 2일간 정치하였다. 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.36mL)을 실온에서 첨가하고, 24시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축함으

로써, 표기 화합물(38mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2503] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 232[M+H]<sup>+</sup>

[2504] 참고예 22-(a)

[2505] tert-부틸(R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-카르복실레이트의 제조



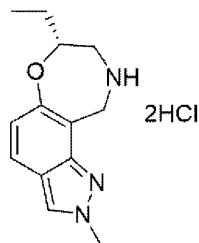
[2506]

[2507] 참고예 20-(c)와 동일하게 하여 제조한 tert-부틸(R)-7-에틸-1,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-카르복실레이트(50mg)의 디메틸포름아미드(1mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(13mg)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 45분간 교반하였다. 이어서, 요오드화메틸(0.022mL)을 교반 하에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3.25시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸→아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(16mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[2508] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 332[M+H]<sup>+</sup>

[2509] 참고예 22-(b)

[2510] (R)-7-에틸-2-메틸-7,8,9,10-테트라히드로-2H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸 2염산염의 제조



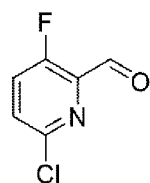
[2511]

[2512] 참고예 22-(a)와 동일하게 하여 제조한 tert-부틸(R)-7-에틸-2-메틸-2,7,8,10-테트라히드로-9H-[1,4]옥사제피노[7,6-g]인다졸-9-카르복실레이트(30mg)의 1,4-디옥산(1mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.226mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하고, 그 후 실온에서 2일간 정치하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축함으로써, 표기 화합물(32mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2513] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 232[M+H]<sup>+</sup>

[2514] 참고예 23-(a)

[2515] 6-클로로-3-플루오로피콜린알데히드의 제조



[2516]

[2517] (1) 메틸6-클로로-3-플루오로피콜리네이트(0.50g)의 톨루엔(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수소

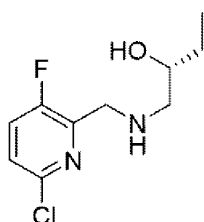
화다이소부틸알루미늄의 톨루엔 용액(5.3mL)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 10% 타르타르산나트륨칼륨 수용액을 첨가하고, 실온에서 5분간 교반하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, (6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 포함하는 조생성물을 얻었다.

[2518] (2) (1)에서 제조한 (6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 포함하는 조생성물의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 테스-마틴 피요오디난(1.34g)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 티오황산나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.262g)을 백색 고체로서 얻었다.

[2519] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 160[M+H]<sup>+</sup>

[2520] 참고예 23-(b)

[2521] (R)-1-(((6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



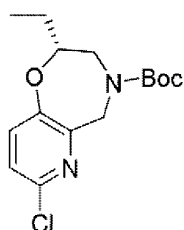
[2522]

[2523] 참고예 23-(a)에서 제조한 6-클로로-3-플루오로피리딘알데히드(0.260g)의 디클로로메탄(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.174g)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로하이드리드(0.691g)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 14.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(0.336g)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2524] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 233[M+H]<sup>+</sup>

[2525] 참고예 23-(c)

[2526] tert-부틸(R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조



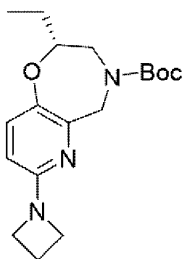
[2527]

[2528] 참고예 23-(b)에서 제조한 (R)-1-(((6-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)메틸)아미노)부탄-2-올(0.335g)의 디메틸 술폭시드(14mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 칼륨tert-부톡시드(0.198g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 이어서, 2탄산디-tert-부틸(0.403mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 15시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.325g)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2529] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 313[M+H]<sup>+</sup>

[2530] 참고예 23-(d)

[2531] tert-부틸(R)-7-(아제티딘-1-일)-2-에틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조



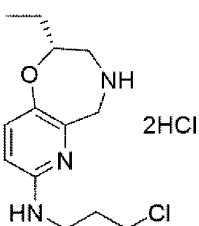
[2532]

[2533] 참고예 23-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(0.200g)의 톨루엔(15mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 크산트포스(0.075g), 아제티딘(0.129mL), 나트륨tert-부톡사이드(0.185g), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.059g)을 실온에서 첨가하고, 마이크로웨이브 반응 장치(Biotage사제 Initiator™ 2.0)를 사용하여 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.188g)을 황색 유상물로서 얻었다.

[2534] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 334[M+H]<sup>+</sup>

[2535] 참고예 23-(e)

[2536] (R)-N-(3-클로로프로필)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-7-아민 2염산염의 제조



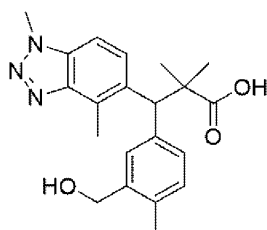
[2537]

[2538] 참고예 23-(d)에서 제조한 tert-부틸(R)-7-(아제티딘-1-일)-2-에틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(0.187g)의 1,4-디옥산(5mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.675mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 22시간 교반하였다. 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.675mL)을 첨가하고, 실온에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(0.172g)을 얻었다.

[2539] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 270[M+H]<sup>+</sup>

[2540] 참고예 23-(f)

[2541] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



[2542]

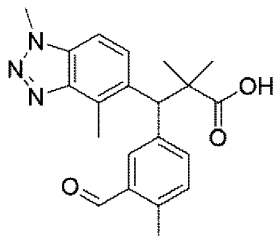
[2543] 참고예 1-(h)와 동일하게 하여 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판오에이트(100mg)의 디메틸술폭시드(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 수산화칼륨 수용액(2.62mL)을 실

온에서 적하하고, 70℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 물(5mL)을 첨가하고, 반응액에 1M 염산을 첨가하여 pH5.5로 조정하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(80mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[2544] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 368[M+H]<sup>+</sup>

[2545] 참고예 23-(g)

[2546] 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산의 제조



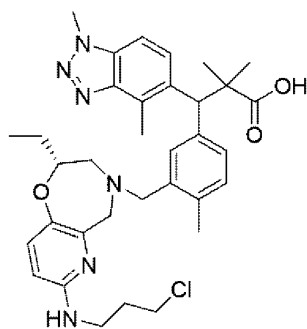
[2547]

[2548] 참고예 23-(f)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(409mg)의 디클로로메탄(8mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 테스-마틴 퍼요오디난(567mg)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 또한 티오황산나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(295mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[2549] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 366[M+H]<sup>+</sup>

[2550] 참고예 23-(h)

[2551] 3-(3-((R)-7-((3-클로로프로필)아미노)-2-에틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)-4-메틸페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로판산의 제조



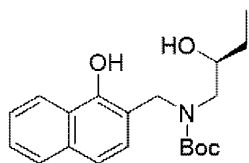
[2552]

[2553] 참고예 23-(g)와 동일하게 하여 제조한 3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로판산(50mg)의 1,2-디클로로에탄(1.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 23-(e)에서 제조한 (R)-N-(3-클로로프로필)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-7-아민 2염산염(45mg), N,N-디이소프로필에틸아민(0.056mL), 및 아세트산(0.009mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(59mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼에서 3회 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(51mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2554] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 619[M+H]<sup>+</sup>

[2555] 참고예 24-(a)

[2556] tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((1-히드록시나프탈렌-2-일)메틸)카르바메이트의 제조



[2557]

[2558] (1) 1-히드록시-2-나프토알데히드(151mg)의 에탄올(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(91mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 이어서, 수소화붕소나트륨(51mg)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 2M 염산을 발포가 사라졌을 때까지 첨가하고, 1M 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH5.5 부근으로 조정하였다. 그 후, 혼합액을 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축 함으로써, (S)-2-(((2-히드록시부틸)아미노)메틸)나프탈렌-1-올(149mg)을 다색 유상물로서 얻었다.

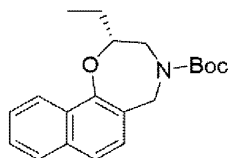
[2559]

(2) (1)에서 제조한 (S)-2-(((2-히드록시부틸)아미노)메틸)나프탈렌-1-올(149mg)의 메탄올(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2탄산디-tert-부틸(0.225mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 철야 교반하였다. 이어서, 8M 수산화나트륨 수용액(0.550mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(96mg)을 갈색 유상물로서 얻었다.

[2560] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 344[M-H]<sup>-</sup>

[2561] 참고예 24-(b)

[2562] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조



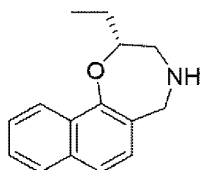
[2563]

[2564] 참고예 24-(a)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((1-히드록시나프탈렌-2-일)메틸)카르바메이트(96mg) 및 트리페닐포스핀(84mg)의 테트라히드로푸란(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.9M 디이소프로필아조 디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.168mL)을 빙랭 하에서 첨가하고, 실온에서 2일간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(47mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2565] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 328[M+H]<sup>+</sup>

[2566] 참고예 24-(c)

[2567] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀의 제조



[2568]

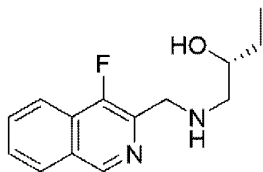
[2569] 참고예 24-(b)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(47mg)의 tert-부틸메틸에테르(1mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.359mL)을 실온에서

첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.72mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.72mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 tert-부틸메틸 에테르로 세정하였다. 수층에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 pH9 부근으로 조정하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물(27mg)을 갈색 유상물로서 얻었다.

[2570] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 228[M+H]<sup>+</sup>

[2571] 참고예 25-(a)

[2572] (R)-1-(((4-플루오로이소퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



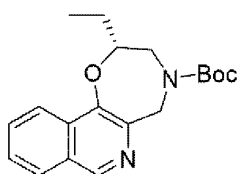
[2573]

[2574] [Chemical Communications, 2013, 49, 8537.]에 기재된 방법으로 합성한 4-플루오로이소퀴놀린-3-카르발데히드(250mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.162mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(605mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(311mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2575] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 249[M+H]<sup>+</sup>

[2576] 참고예 25-(b)

[2577] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



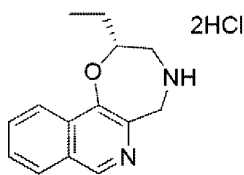
[2578]

[2579] 참고예 25-(a)에서 제조한 (R)-1-(((4-플루오로이소퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올(311mg)의 디메틸술폭시드(8mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 칼륨tert-부톡시드(169mg)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하고, 90℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하였다. 2탄산디-tert-부틸(0.349mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(323mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2580] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[2581] 참고예 25-(c)

[2582] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린 2염산염의 제조



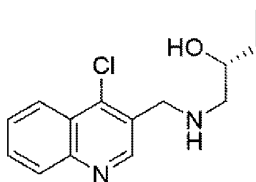
[2583]

[2584] 참고예 25-(b)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(323mg)의 1,4-디옥산(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.984mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 0.5시간 교반하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실온까지 방랭하고, 헥산(4mL)을 첨가하고, 실온에서 15시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, tert-부틸메틸에테르로 세정하고, 실온에서 진공 건조시킴으로써, 표기 화합물(296mg)을 백색 고체로 얻었다.

[2585] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2586] 참고예 26-(a)

[2587] (R)-1-(((4-클로로퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



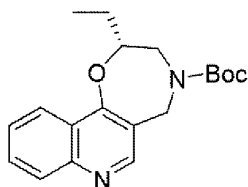
[2588]

[2589] 4-클로로퀴놀린-3-카르발데히드(300mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.178mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로하이드리드(664mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(324mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2590] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 265[M+H]<sup>+</sup>

[2591] 참고예 26-(b)

[2592] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



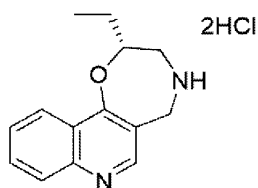
[2593]

[2594] 참고예 26-(a)에서 제조한 (R)-1-(((4-클로로퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올(324mg)의 디메틸술폭시드(8mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 칼륨tert-부톡시드(165mg)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하고, 90℃에서 1시간 교반하였다. 그 후, 실온까지 방랭하였다. 2탄산디-tert-부틸(0.341mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(43mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2595] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[2596] 참고예 26-(c)

[2597] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린 2염산염의 제조



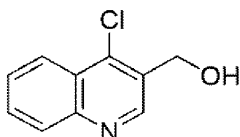
[2598]

[2599] 참고예 26-(b)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(43mg)의 1,4-디옥산(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.131mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 0.5시간 교반하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 농축함으로써, 표기 화합물(32mg)을 얻었다.

[2600] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2601] 참고예 26-(d)

[2602] (4-클로로퀴놀린-3-일)메탄올의 제조



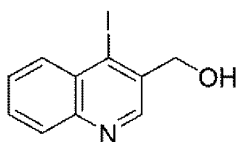
[2603]

[2604] 에틸4-클로로퀴놀린-3-카르복실레이트(2.0g)의 tert-부틸메틸에테르(20mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 70% 수소화비스(2-메톡시에톡시)알루미늄나트륨의 톨루엔 용액(2.47mL)을 -10℃에서 적하하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 5M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층은 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(587mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2605] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 194[M+H]<sup>+</sup>

[2606] 참고예 26-(e)

[2607] (4-요오도퀴놀린-3-일)메탄올의 제조



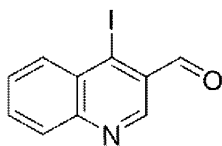
[2608]

[2609] 참고예 26-(d)에서 제조한 (4-클로로퀴놀린-3-일)메탄올(0.586g)의 테트라히드로푸란(12mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.37mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 아세트니트릴을 첨가하고, 요오드화나트륨(1.82g)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 환류 하에서 14시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 따라서 첨가하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.648g)을 황색 고체로서 얻었다.

[2610] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 286[M+H]<sup>+</sup>

[2611] 참고예 26-(f)

[2612] 4-요오도퀴놀린-3-카르발데히드의 제조



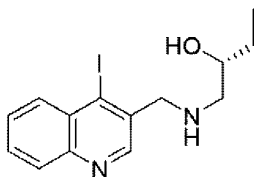
[2613]

[2614] 참고예 26-(e)에서 제조한 (4-요오도퀴놀린-3-일)메탄올(647mg)의 디클로로메탄(50mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 테스-마틴 퍼요오디난(1.16g)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 따라서 첨가하고, 티오황산나트륨 수용액으로 세정하고, 그 혼합액으로부터 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 아세트산에틸/tert-부틸메틸에테르=8:2의 혼합 용매를 첨가하고, 초음파 처리하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, tert-부틸메틸에테르로 세정함으로써, 표기 화합물(763mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2615] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 284[M+H]<sup>+</sup>

[2616] 참고예 26-(g)

[2617] (R)-1-(((4-요오도퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



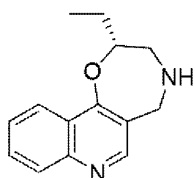
[2618]

[2619] 참고예 26-(f)에서 제조한 4-요오도퀴놀린-3-카르발데히드(642mg)의 에탄올(20mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.24mL)을 실온에서 첨가하고, 50℃에서 1시간 교반하였다. 이어서, 수소화붕소나트륨(103mg)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 10시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물 및 2M 염산을 첨가하여 pH2.5로 조정하고, 30분간 교반하였다. 그 혼합액을 tert-부틸메틸에테르로 세정하고, 수층에 5M 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH9로 조정하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물(585mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[2620] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 357[M+H]<sup>+</sup>

[2621] 참고예 26-(h)

[2622] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]퀴놀린의 제조



[2623]

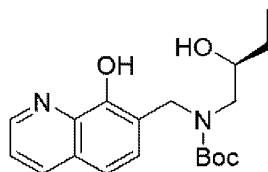
[2624] 참고예 26-(g)에서 제조한 (R)-1-(((4-요오도퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올(583mg)의 2-프로판올(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(1.07g) 및 요오드화구리(I)(156mg)을 실온에서 순차 첨가하고, 환류 하에서 4시간 교반하였다. 요오드화구리(I)(78mg) 및 탄산세슘(134mg)을 추가하고, 환류 하에서 3시간 교반하였다. 또한, 요오드화구리(I)(78mg) 및 탄산세슘(134mg)을 추가하고, 환류 하에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 아

세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(145mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2625] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2626] 참고예 27-(a)

[2627] tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((8-히드록시퀴놀린-7-일)메틸)카르바메이트의 제조



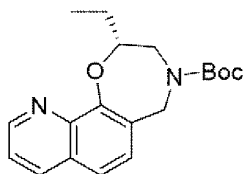
[2628]

[2629] 8-히드록시퀴놀린-7-카르발데히드(400mg) 및 (2S)-1-아미노-2-부탄올(0.24mL)의 디클로로메탄(12mL) 용액을, 아르곤 기류 하 실온에서 30분간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(734mg)를 첨가하고, 실온에서 10시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 메탄올(4mL) 및 8M 수산화나트륨 수용액(2.89mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(1.06mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 또한 2탄산디-tert-부틸(1.06mL)을 추가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 또한 8M 수산화나트륨 수용액(0.7mL)을 추가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 1M 염산을 첨가하여 pH6.5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(474mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2630] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 347[M+H]<sup>+</sup>

[2631] 참고예 27-(b)

[2632] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



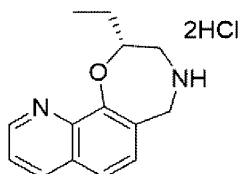
[2633]

[2634] 참고예 27-(a)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((8-히드록시퀴놀린-7-일)메틸)카르바메이트(470mg)의 테트라히드로푸란(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(350mg) 및 트리-n-부틸포스핀(0.502mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 10시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(336mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2635] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[2636] 참고예 27-(c)

[2637] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린 2염산염의 제조



[2638]

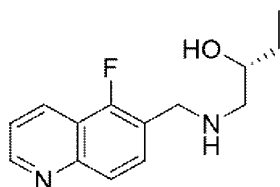
[2639] 참고예 27-(b)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트

이트(333mg)의 1,4-디옥산(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(1.01mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 1시간 교반하고, 50℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, tert-부틸메틸에테르(5mL)를 첨가하여 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(200mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[2640] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2641] 참고예 28-(a)

[2642] (R)-1-(((5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



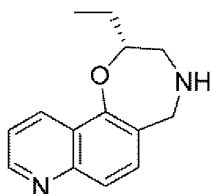
[2643]

[2644] (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.153g)의 디클로로메탄(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 5-플루오로퀴놀린-6-카르발데히드(0.251g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(0.608g)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 17.25시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(0.263g)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2645] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 249[M+H]<sup>+</sup>

[2646] 참고예 28-(b)

[2647] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]퀴놀린의 제조



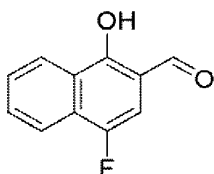
[2648]

[2649] 참고예 28-(a)에서 제조한 (R)-1-(((5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)아미노)부탄-2-올(0.263g)의 디메틸술폭시드(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 칼륨tert-부톡시드(0.142g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(0.407g)을 옅은 다색 유상물로서 얻었다.

[2650] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2651] 참고예 49-(a)

[2652] 4-플루오로-1-히드록시-2-나프토알데히드의 제조



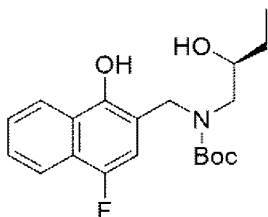
[2653]

[2654] 4-플루오로나프탈렌-1-올(800mg)의 트리플루오로아세트산(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 헥사메틸렌 테트라민(968mg)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 농축하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(287mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[2655] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 189[M-H]<sup>-</sup>

[2656] 참고예 49-(b)

[2657] tert-부틸(S)-((4-플루오로-1-히드록시나프탈렌-2-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



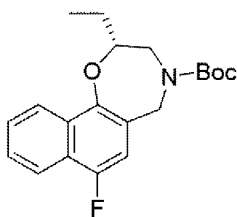
[2658]

[2659] 참고예 49-(a)에서 제조한 4-플루오로-1-히드록시-2-나프토탄알데히드(287mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(0.171mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(480mg)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 메탄올(5mL) 및 8M 수산화나트륨 수용액(1.89mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(0.693mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 이어서, 2탄산디-tert-부틸(0.300mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 8M 수산화나트륨 수용액(0.700mL)을 첨가하고, 실온에서 15시간 교반하였다. 그 후 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(299mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2660] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 364[M+H]<sup>+</sup>

[2661] 참고예 49-(c)

[2662] tert-부틸(R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토탄[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조

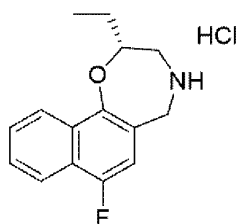


[2663]

[2664] 참고예 49-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-((4-플루오로-1-히드록시나프탈렌-2-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(299mg)의 테트라히드로푸란(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(212mg) 및 트리-n-부틸포스핀(0.304mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(231mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2665] 참고예 49-(d)

[2666] (R)-2-에틸-7-플루오로-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀 염산염의 제조



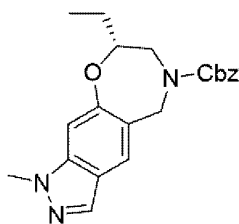
[2667]

[2668] 참고예 49-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-7-플루오로-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(231mg)의 시클로펜틸메틸에테르(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 시클로펜틸메틸에테르 용액(0.669mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 15시간 교반하였다. 그 후, 90℃로 승온하여 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하고, 헥산(4mL)을 첨가하여 1시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, tert-부틸메틸에테르로 세정하고, 실온에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(166mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2669] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 246[M+H]<sup>+</sup>

[2670] 참고예 50-(a)

[2671] 벤질(R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-카르복실레이트의 제조



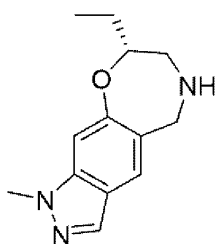
[2672]

[2673] 참고예 15-(i)와 동일하게 하여 제조한 벤질(R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-카르복실레이트(186mg)의 디메틸포름아미드(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(25mg)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 1시간 교반하였다. 이어서, 요오드메탄(0.033mL)을 교반 하에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 54시간 정치하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(82mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2674] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 366[M+H]<sup>+</sup>

[2675] 참고예 50-(b)

[2676] (R)-8-에틸-1-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸의 제조



[2677]

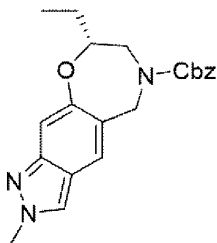
[2678] 참고예 50-(a)에서 제조한 벤질(R)-8-에틸-1-메틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-카르복실레이트(87mg)의 에탄올(2mL) 용액에, 교반하면서 10% 팔라듐/탄소[PE type(상품명), N.E.CHEMCAT사제, 50% 함유](52mg)를 실온에서 첨가하고, 수소 분위기 하로 한 후, 실온에서 3.5시간 교반하였다. 반응 종

료 후, 반응 용액을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 표기 화합물(62mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2679] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 232[M+H]<sup>+</sup>

[2680] 참고예 51-(a)

[2681] 벤질(R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-카르복실레이트의 제조



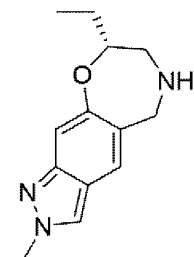
[2682]

[2683] 참고예 15-(i)와 동일하게 하여 제조한 벤질(R)-8-에틸-1,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-카르복실레이트(186mg)의 디메틸포름아미드(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(25mg)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 1시간 교반하였다. 이어서, 요오드메탄(0.033mL)을 교반 하에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 54시간 정치하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(42mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2684] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 366[M+H]<sup>+</sup>

[2685] 참고예 51-(b)

[2686] (R)-8-에틸-2-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸의 제조



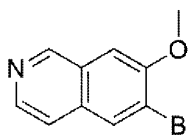
[2687]

[2688] 참고예 51-(a)에서 제조한 벤질(R)-8-에틸-2-메틸-2,5,7,8-테트라히드로-6H-[1,4]옥사제피노[6,7-f]인다졸-6-카르복실레이트(42mg)의 에탄올(2mL) 용액에, 교반하면서 10% 팔라듐/탄소(PE type(상품명), N.E.CHEMCAT사 제, 50% 함유)(25mg)를 실온에서 첨가하고, 수소 분위기 하로 한 후, 실온에서 3.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 셀라이트 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 표기 화합물(21mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2689] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 232[M+H]<sup>+</sup>

[2690] 참고예 52-(a)

[2691] 6-브로모-7-메톡시이소퀴놀린의 제조



[2692]

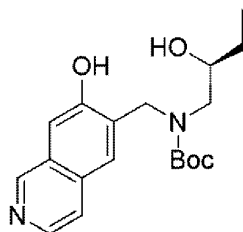
[2693] 4-브로모-3-메톡시벤즈알데히드(2.0g)의 톨루엔(15mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2,2-디메톡시에탄-1-

아민(1.20mL)을 실온에서 적하하고, 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)을 사용하여 가열 환류 하에서 2시간 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에, 아르곤 기류 하 교반하면서 폴리인산(10.8mL)을 실온에서 적하하고, 85℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하고, 빙랭 물에 따라서 첨가하였다. 4M 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH7.0으로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(960mg)을 다색 고체로서 얻었다.

[2694] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 238[M+H]<sup>+</sup>

[2695] 참고예 52-(b)

[2696] tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((7-히드록시이소퀴놀린-6-일)메틸)카르바메이트의 제조



[2697]

[2698] 참고예 52-(a)에서 제조한 6-브로모-7-메톡시이소퀴놀린(960mg)의 디에틸에테르(15mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(2.65mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 1시간 교반하였다. 이어서, 디메틸포름아미드(0.624mL)를 교반 하에 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 1시간 교반하였다. 실온까지 서서히 승온하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)하고, 7-메톡시이소퀴놀린-6-카르발데히드를 포함하는 분획을 감압 농축하였다.

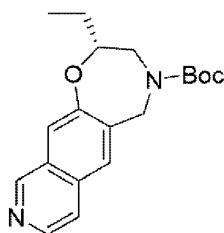
[2699] 얻어진 잔사의 디클로로메탄(6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 3브로모벤조산의 디클로로메탄 용액(3.82mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 서서히 승온하고, 0℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 정치해 두면 고체가 석출되었다. 고체를 여과 취출하고, tert-부틸메틸에테르로 세정하고, 실온에서 감압 건조하였다.

[2700] 얻어진 고체의 디클로로메탄(8mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(0.176mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(494mg)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 메탄올(8mL) 및 8M 수산화나트륨 수용액(1.94mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(0.714mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 또한, 2탄산디-tert-부틸(0.150mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 그 후 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(34mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2701] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 347[M+H]<sup>+</sup>

[2702] 참고예 52-(c)

[2703] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



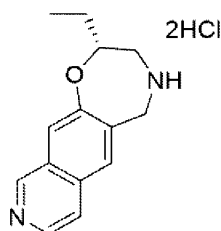
[2704]

[2705] 참고예 52-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((7-히드록시이소퀴놀린-6-일)메틸)카르바메이트 (34mg)의 테트라히드로푸란(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(25mg) 및 트리-n-부틸포스핀(0.036mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(21mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2706] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[2707] 참고예 52-(d)

[2708] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린 2염산염의 제조



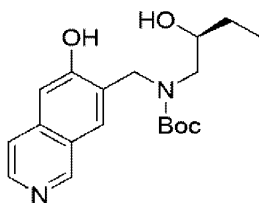
[2709]

[2710] 참고예 52-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-g]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(21mg)의 시클로펜틸메틸에테르(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 시클로펜틸메틸에테르 용액(0.064mL)을 실온에서 적하하고, 60℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하고, 반응 용액을 감압 농축함으로써, 표기 화합물(19mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2711] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2712] 참고예 53-(a)

[2713] tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((6-히드록시이소퀴놀린-7-일)메틸)카르바메이트의 제조



[2714]

[2715] 7-브로모-6-메톡시이소퀴놀린(0.600g)의 디에틸에테르(15mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(1.66mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 1시간 교반하였다. 이어서, 디메틸포름아미드(0.39mL)를 교반 하에 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 1시간 교반하였다. 실온까지 서서히 승온하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)하고, 6-메톡시이소퀴놀린-7-카르

발데히드를 포함하는 분획을 감압 농축하였다.

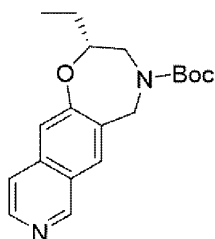
[2716] 얻어진 잔사의 디클로로메탄(3.2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1M 3브롬화붕소의 디클로로메탄 용액(1.07mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 1시간 교반하였다. 서서히 승온하고, 0℃에서 2시간 교반하였다. 그 후, 실온에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다.

[2717] 얻어진 잔사의 디클로로메탄(8mL)/메탄올(5mL) 혼합 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(80mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(316mg)를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사의 메탄올(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 8M 수산화나트륨 수용액(1.862mL)과 2탄산디-tert-부틸(1.371mL)을 0℃에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 그 후, 실온에서 주말 정치하였다. 또한, 2탄산디-tert-부틸(0.685mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 8M 수산화나트륨 수용액(1.862mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(73mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2718] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 347[M+H]<sup>+</sup>

[2719] 참고예 53-(b)

[2720] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



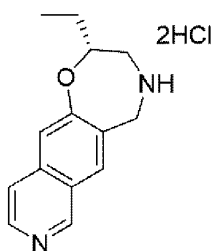
[2721]

[2722] 참고예 53-(a)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((6-히드록시이소퀴놀린-7-일)메틸)카르바메이트(73mg)의 테트라히드로푸란(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리-n-부틸포스핀(0.057mL) 및 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(40mg)를 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(61mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2723] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[2724] 참고예 53-(c)

[2725] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]이소퀴놀린 2염산염의 제조



[2726]

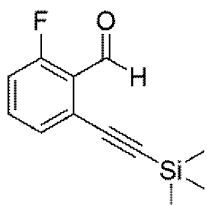
[2727] 참고예 53-(b)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]이소퀴놀린-4(5H)-카르복

실레이트(60mg)의 1,4-디옥산(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.457mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 20.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축함으로써, 표기 화합물(59mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2728] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2729] 참고예 54-(a)

[2730] 2-플루오로-6-((트리메틸실릴)에티닐)벤즈알데히드의 제조



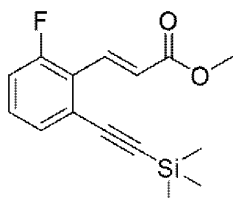
[2731]

[2732] 2-브로모-6-플루오로벤즈알데히드(2.0g)의 트리에틸아민(20mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(346mg), 요오드화구리(I)(94mg), 및 에티닐트리메틸실란(1.64mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 50℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 여과하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(1.97g)을 미황색 유상물로서 얻었다.

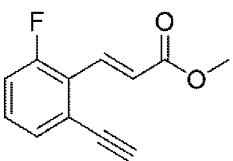
[2733] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 221[M+H]<sup>+</sup>

[2734] 참고예 54-(b) 및 참고예 54-(c)

[2735] 메틸(E)-3-(2-플루오로-6-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아크릴레이트 및 메틸(E)-3-(2-에티닐-6-플루오로페닐)아크릴레이트의 제조



[2736]



[2737]

[2738] 메틸디에틸포스포노아세테이트(8.1mL)의 테트라히드로푸란(20mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(1.17g)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 참고예 54-(a)에서 제조한 2-플루오로-6-((트리메틸실릴)에티닐)벤즈알데히드(1.97g)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액을 교반 하에 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 메틸(E)-3-(2-플루오로-6-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아크릴레이트(1.18g)를 무색 유상물로서 얻었다. 또한, (E)-3-(2-에티닐-6-플루오로페닐)아크릴레이트(795mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2739] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

[2740] 참고예 54-(b)에서 제조한 메틸(E)-3-(2-플루오로-6-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아크릴레이트(1.18g)의 메탄올(7mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산칼륨(118mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다.

반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, (E)-3-(2-에티닐-6-플루오로페닐)아크릴레이트(800mg)를 무색 유상물로서 얻었다.

[2741] 참고예 54-(b)

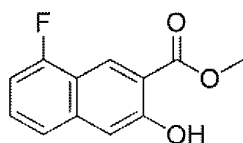
[2742] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 277[M+H]<sup>+</sup>

[2743] 참고예 54-(c)

[2744] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 205[M+H]<sup>+</sup>

[2745] 참고예 54-(d)

[2746] 메틸8-플루오로-3-히드록시-2-나프토에이트의 제조



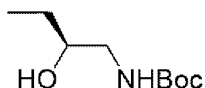
[2747]

[2748] 참고예 54-(c)에서 제조한 (E)-3-(2-에티닐-6-플루오로페닐)아크릴레이트(1.59g)의 클로로벤젠(15mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 비스(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I)트리플루오로메탄술포네이트(0.219g), 트리-p-톨릴 포스핀(0.569g), 및 피리딘N-옥시드(1.48g)를 실온에서 순차 첨가하고, 100℃에서 7시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(172mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2749] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 221[M+H]<sup>+</sup>

[2750] 참고예 54-(e)

[2751] tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조

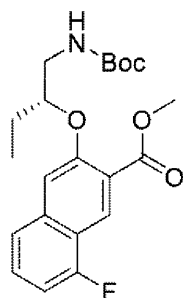


[2752]

[2753] (2S)-1-아미노-2-부탄올(200mg)의 디클로로메탄(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2탄산디-tert-부틸 (0.547mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(420mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2754] 참고예 54-(f)

[2755] 메틸(R)-3-((1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)옥시)-8-플루오로-2-나프토에이트의 제조



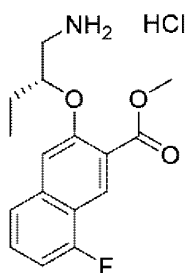
[2756]

[2757] 참고예 54-(e)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)카르바메이트(177mg)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 54-(d)에서 제조한 메틸8-플루오로-3-히드록시-2-나프토에이트(172mg), (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(202mg), 및 트리-n-부틸포스핀(0.289mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(232mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2758] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 392[M+H]<sup>+</sup>

[2759] 참고예 54-(g)

[2760] 메틸(R)-3-((1-아미노부탄-2-일)옥시)-8-플루오로-2-나프토에이트 염산염의 제조



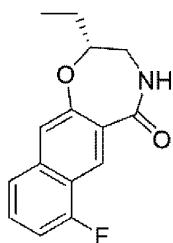
[2761]

[2762] 참고예 54-(f)에서 제조한 메틸(R)-3-((1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)옥시)-8-플루오로-2-나프토에이트(232mg)의 시클로헥실메틸에테르(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 시클로헥실메틸에테르 용액(0.593mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 그 후, 60℃로 승온하고, 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하고, 반응 용액을 감압 농축함으로써, 표기 화합물(190mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2763] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 292[M+H]<sup>+</sup>

[2764] 참고예 54-(h)

[2765] (R)-2-에틸-7-플루오로-3,4-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온의 제조



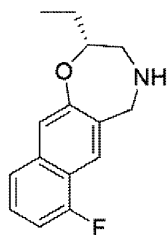
[2766]

[2767] 참고예 54-(g)에서 제조한 메틸(R)-3-((1-아미노부탄-2-일)옥시)-8-플루오로-2-나프토에이트 염산염(190mg)의 메탄올(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(101mg)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(121mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[2768] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 260[M+H]<sup>+</sup>

[2769] 참고예 54-(i)

[2770] (R)-2-에틸-7-플루오로-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀의 제조



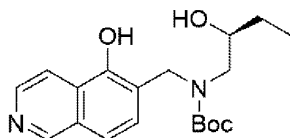
[2771]

[2772] 참고예 54-(h)에서 제조한 (R)-2-에틸-7-플루오로-3,4-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온(121mg)의 테트라히드로푸란(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 0.9M 보란-테트라히드로푸란 착체의 테트라히드로푸란 용액(1.56mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 그 후, 60℃로 승온하고, 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 에탄올(0.163mL)을 첨가하여 1시간 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축하고, 시클로펜틸메틸에테르(2mL)를 첨가하였다. 4M 염화수소의 시클로펜틸메틸에테르 용액(2mL)을 첨가하여 30분간 교반하였다. 그 후, 4M 수산화나트륨 수용액(2mL)을 첨가하여 잠시동안 교반하였다. 또한 포화 탄산수소나트륨 수용액(10mL)을 첨가하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(97mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2773] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 246[M+H]<sup>+</sup>

[2774] 참고예 55-(a)

[2775] tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((5-히드록시이소퀴놀린-6-일)메틸)카르바메이트의 제조



[2776]

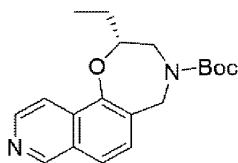
[2777] 5-히드록시이소퀴놀린(1.00g)의 아세토니트릴(15mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리에틸아민(3.55mL), 염화마그네슘(1.64g), 및 파라포름알데히드(1.26g)를 실온에서 순차 첨가하고, 90℃에서 9시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 메탄올에 용해시키고, 불용물을 여과 분별하여 제거하고, 여액을 감압 농축하였다.

[2778] 얻어진 잔사의 디클로로메탄(15mL)/메탄올(5mL) 혼합 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(0.735g)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(2.91g)를 첨가하고, 실온에서 13.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사의 메탄올(30mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 8M 수산화나트륨 수용액(17.2mL) 및 2탄산디-tert-부틸(12.6mL)을 0℃에서 순차 첨가하고, 실온에서 32시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.422g)을 황색 기포상물로서 얻었다.

[2779] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 347[M+H]<sup>+</sup>

[2780] 참고예 55-(b)

[2781] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



[2782]

[2783] 참고예 55-(a)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((5-히드록시이소퀴놀린-6-일)메틸)카르바메이트(0.422g)의 테트라히드로푸란(11mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리-n-부틸포스핀(0.334mL) 및 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(0.231g)를 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.355g)을 무색 유상물로서 얻었다.

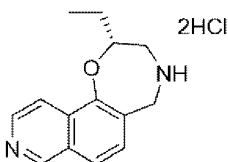
[2784] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

[2785] 참고예 55-(a)와 동일하게 하여 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((5-히드록시이소퀴놀린-6-일)메틸)카르바메이트(32mg)의 테트라히드로푸란(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리페닐포스핀(31mg) 및 1.9M 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.060mL)을 0℃에서 순차 첨가하고, 실온에서 9시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(12mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2786] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[2787] 참고예 55-(c)

[2788] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린 2염산염의 제조



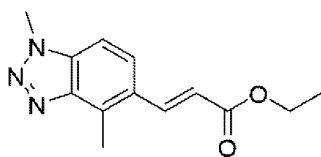
[2789]

[2790] 참고예 55-(b)와 동일하게 하여 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-f]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(0.36g)의 1,4-디옥산(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(2.7mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 17시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 tert-부틸메틸에테르를 첨가하고, 석출된 고체를 여과 취출하고, 감압 건조함으로써, 표기 화합물(0.30g)을 백색 고체로서 얻었다.

[2791] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2792] 참고예 56-(a)

[2793] 에틸(E)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)아크릴레이트의 제조



[2794]

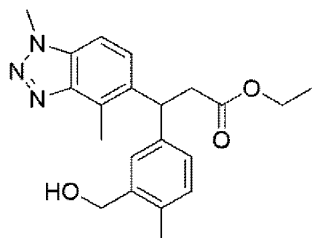
[2795] 5-브로모-1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(1.00g)의 디메틸포름아미드(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 에틸아크릴레이트(2.41mL), 트리-o-톨릴포스핀(269mg), N,N-디이소프로필에틸아민(11.1mL), 및 팔라듐(II)아세테이트(99mg)를 실온에서 순차 첨가하고, 마이크로웨이브 반응 장치(Anton Paar사제, 마이크로파 합성

Monowave300)를 사용하여 120℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액을 물에 따라서 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(903mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2796] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 246[M+H]<sup>+</sup>

[2797] 참고예 56-(b)

[2798] 에틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)프로파노에이트의 제조



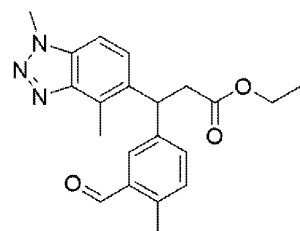
[2799]

[2800] 참고예 56-(a)에서 제조한 에틸(E)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)아크릴레이트(900mg)의 1,4-디옥산(13mL)/물(6.5mL)의 혼합 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)보론산(914mg), 트리에틸아민(0.77mL), 및 디-μ-클로로비스[(η-시클로옥타-1,5-디엔)로듐(I)](36mg)을 실온에서 순차 첨가하고, 95℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(919mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[2801] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 368[M+H]<sup>+</sup>

[2802] 참고예 56-(c)

[2803] 에틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-포르밀-4-메틸페닐)프로파노에이트의 제조



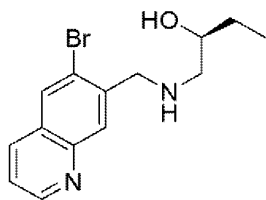
[2804]

[2805] 참고예 56-(b)에서 제조한 에틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)프로파노에이트(918mg)의 디클로로메탄(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 데스-마틴 퍼요오디난(1.27g)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(862mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2806] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 366[M+H]<sup>+</sup>

[2807] 참고예 57-(a)

[2808] (S)-1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



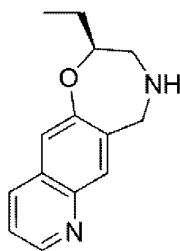
[2809]

[2810] (2S)-1-아미노-2-부탄올(0.600mL)의 아세트니트릴(19mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필 에틸아민(2.18mL) 및 참고예 12-(a)와 동일하게 하여 제조한 6-브로모-7-(브로모메틸)퀴놀린(1.28g)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(605mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[2811] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 309[M+H]<sup>+</sup>

[2812] 참고예 57-(b)

[2813] (S)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린의 제조



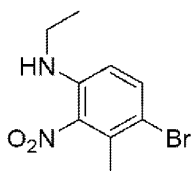
[2814]

[2815] 참고예 57-(b)에서 제조한 (S)-1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)부탄-2-올(604mg)의 2-프로판올(12mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(1.27g) 및 요오드화구리(I)(186mg)을 실온에서 순차 첨가하고, 90℃에서 8시간 교반하였다. 이어서, 요오드화구리(I)(186mg)을 첨가하고, 90℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 세정하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(242mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

[2816] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2817] 참고예 59-(a)

[2818] 4-브로모-N-에틸-3-메틸-2-니트로아닐린의 제조



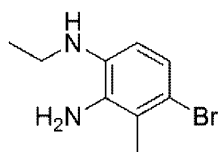
[2819]

[2820] 밀봉된 튜브에 넣은 1-브로모-4-플루오로-2-메틸-3-니트로벤젠(1.0g) 및 에틸아민 염산염(1.74g)의 에탄올(26.9mL) 용액에, 트리에틸아민(1.49mL) 및 탄산칼륨(1.48g)을 실온에서 순차 첨가하고, 덮개를 덮은 후, 90℃에서 7시간 교반하였다. 그 후, 실온에서 15.5시간 교반하였다. 또한, 90℃에서 6.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물을 포함하는 잔사(1.05g)를 황색 유상물로서 얻었다.

[2821] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 259[M+H]<sup>+</sup>

[2822] 참고예 59-(b)

[2823] 4-브로모-N1-에틸-3-메틸벤젠-1,2-디아민의 제조



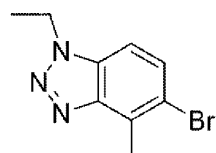
[2824]

[2825] 참고예 59-(a)에서 제조한 4-브로모-N-에틸-3-메틸-2-니트로아닐린(1.05g)의 에탄올(11.25mL)/물(5mL) 혼합 용액에, 철 분말(1.58g) 및 염화암모늄(0.87g)을 실온에서 순차 첨가하고, 80℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하고, 반응 용액을 여과하였다. 여액을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(604mg)을 갈색 고체로서 얻었다.

[2826] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2827] 참고예 59-(c)

[2828] 5-브로모-1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸의 제조



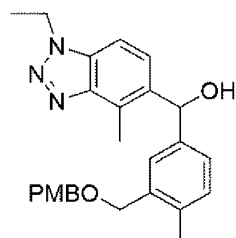
[2829]

[2830] 참고예 59-(b)와 동일하게 하여 제조한 4-브로모-N1-에틸-3-메틸벤젠-1,2-디아민(3.21g)의 물(56.3mL) 현탁액에, 농황산(3mL) 및 아질산나트륨(1.45g)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 강하게 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액을 여과하고, 여과 취출한 고체를 클로로포름에 용해시키고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(2.62g)을 적갈색 고체로서 얻었다.

[2831] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 240[M+H]<sup>+</sup>

[2832] 참고예 59-(d)

[2833] (1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메탄올의 제조



[2834]

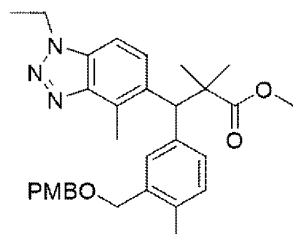
[2835] 참고예 59-(c)에서 제조한 5-브로모-1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(2.62g)의 테트라히드로푸란(22mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.0M i-프로필마그네슘클로라이드의 테트라히드로푸란 용액(10.9mL)을 -40℃에서 적하하였다. 이어서, 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(13.6mL)을 교반 하에 -40℃에서 적하하고, -40℃에서 1시간 교반하였다. 또한 참고예 1-(j)와 동일하게 하여 제조한 8M 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸벤즈알데히드의 테트라히드로푸란 용액(2.1mL)을 교반 하에 -40℃에서 적하하고, -40℃에서 1시간 교반하였다. 또한 참고예 1-(j)와 동일하게 하여 제조한 8M 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸벤즈알데히드의 테트라히드로푸란 용액(0.4mL)을 교반 하에 -40℃에서 적하하고, -40℃에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화

식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(2.67g)을 갈색 유상물로서 얻었다.

[2836] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 432[M+H]<sup>+</sup>

[2837] 참고예 59-(e)

[2838] 메틸3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



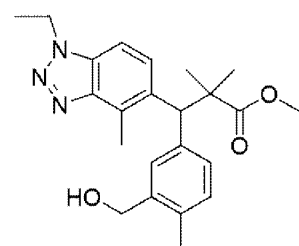
[2839]

[2840] 참고예 59-(d)와 동일하게 하여 제조한 (1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메탄올(2.93g)의 아세트니트릴(29mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 트리클로로아세트니트릴(1.96mL) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.21mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 디메틸케텐메틸트리메틸실릴아세탈(3.44mL) 및 트리플루오로메탄술폰이미드(0.57g)를 교반 하에 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.379g)을 갈색 고체로서 얻었다.

[2841] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 516[M+H]<sup>+</sup>

[2842] 실시예 59-(f)

[2843] 메틸3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



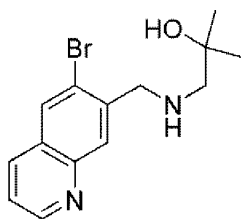
[2844]

[2845] 실시예 59-(e)에서 제조한 메틸3-(1-에틸-4-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(0.379g)의 아세트니트릴(3.4mL)/물(0.4mL) 혼합 용액에, 질산2암모늄세륨(IV)(0.16g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 질산2암모늄세륨(IV)(0.16g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 또한, 질산2암모늄세륨(IV)(0.16g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(146mg)을 갈색 유상물로서 얻었다.

[2846] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ): 396[M+H]<sup>+</sup>

[2847] 참고예 60-(a)

[2848] 1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)-2-메틸프로판-2-올의 제조



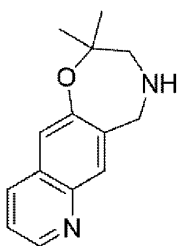
[2849]

[2850] 1-아미노-2-메틸프로판-2-올(0.47mL)의 아세트니트릴(7.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.85mL) 및 참고예 12-(a)와 동일하게 하여 제조한 6-브로모-7-(브로모메틸)퀴놀린(500mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(266mg)을 다갈색 유상물로서 얻었다.

[2851] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 309[M+H]<sup>+</sup>

[2852] 참고예 60-(b)

[2853] 2,2-디메틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린의 제조



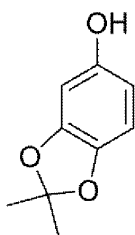
[2854]

[2855] 참고예 60-(a)에서 제조한 1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)-2-메틸프로판-2-올(265mg)의 2-프로판올(6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(558mg) 및 요오드화구리(I)(82mg)을 실온에서 순차 첨가하고, 90℃에서 8시간 교반하였다. 이어서, 요오드화구리(I)(82mg)을 첨가하고, 90℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 세정하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(49mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

[2856] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2857] 참고예 61-(a)

[2858] 2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-올의 제조



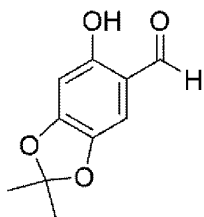
[2859]

[2860] 벤젠-1,2,4-트리올(1.0g)의 톨루엔(80mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 피리디늄p-톨루엔술포네이트(0.10g)를 실온에서 첨가하고, 130℃에서 잠시동안 교반하였다. 이어서, 2,2-디메톡시프로판(1.65mL)을 분할 첨가하고, 120℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(0.20g)을 다색 유상물로서 얻었다.

[2861] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 167[M+H]<sup>+</sup>

[2862] 참고예 61-(b)

[2863] 6-히드록시-2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르발데히드의 제조



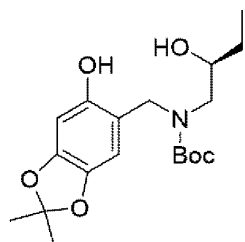
[2864]

[2865] 참고예 61-(a)에서 제조한 2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-올(200mg)의 디에틸에테르(6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 오르토포름산트리에틸에스테르(1.4mL)를 실온에서 적하하고, 실온에서 5분간 교반하였다. 이어서, 염화알루미늄(III)(160mg)을 교반 하에 0℃에서 분할 첨가하고, 0℃에서 10분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산(10mL)을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(93mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[2866] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 195[M+H]<sup>+</sup>

[2867] 참고예 61-(c)

[2868] tert-부틸(S)-((6-히드록시-2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



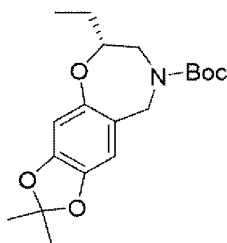
[2869]

[2870] 참고예 61-(b)에서 제조한 6-히드록시-2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-카르발데히드(93mg)의 디클로로메탄(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(0.054mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(152mg)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 메탄올(4mL) 및 8M 수산화나트륨 수용액(0.599mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(0.220mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 또한, 2탄산디-tert-부틸(0.100mL)을 첨가하고, 실온에서 15시간 교반하였다. 그 후 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(76mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2871] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 368[M+H]<sup>+</sup>

[2872] 참고예 61-(d)

[2873] tert-부틸(R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-카르복실레이트의 제조



[2874]

[2875]

참고예 61-(c)에서 제조한 tert-부틸(S)-((6-히드록시-2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(76mg)의 테트라히드로푸란(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카복사미드(53mg) 및 트리-n-부틸포스핀(0.077mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(32mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2876]

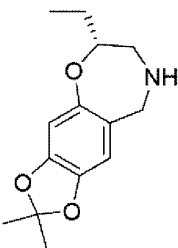
매스 스펙트럼(ESI, m/z): 350[M+H]<sup>+</sup>

[2877]

참고예 61-(e)

[2878]

(R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7,8,9-테트라히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀의 제조



[2879]

[2880]

참고예 61-(d)에서 제조한 tert-부틸(R)-6-에틸-2,2-디메틸-6,7-디히드로-[1,3]디옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-8(9H)-카복실레이트(32mg)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2,6-루티딘(0.016mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 5분간 교반하였다. 이어서, 트리플루오로메탄술포산트리메틸실릴에스테르(0.020mL)를 교반 하에 0℃에서 적하하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 또한, 트리플루오로메탄술포산트리메틸실릴에스테르(0.020mL)를 적하하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(17mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2881]

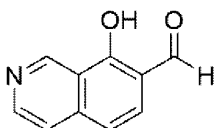
매스 스펙트럼(ESI, m/z): 250[M+H]<sup>+</sup>

[2882]

참고예 62-(a)

[2883]

8-히드록시이소퀴놀린-7-카르발데히드의 제조



[2884]

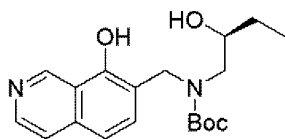
[2885]

이소퀴놀린-8-올(2.97g)의 클로로포름(40mL) 현탁액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 8M 수산화나트륨 수용액(25.8mL)을 90℃에서 적하하고, 90℃에서 8시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액에 염산을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(20mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[2886] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 174[M+H]<sup>+</sup>

[2887] 참고예 62-(b)

[2888] tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((8-히드록시이소퀴놀린-7-일)메틸)카르바메이트의 제조



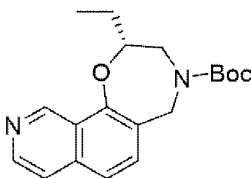
[2889]

[2890] 참고예 62-(a)에서 제조한 8-히드록시이소퀴놀린-7-카르발데히드(20mg)의 디클로로메탄(2mL)/메탄올(1mL) 혼합 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(13mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(50mg)를 첨가하고, 실온에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사의 메탄올(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2탄산디-tert-부틸(0.212mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 14시간 교반하였다. 이어서, 8M 수산화나트륨 수용액(0.289mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 10시간 교반하였다. 그 후, 실온에서 철야 정치하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(32mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

[2891] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 347[M+H]<sup>+</sup>

[2892] 참고예 62-(c)

[2893] tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



[2894]

[2895] 참고예 62-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((8-히드록시이소퀴놀린-7-일)메틸)카르바메이트(32mg)의 테트라히드로푸란(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리페닐포스핀(28mg) 및 1.9M 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(0.055mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(29mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

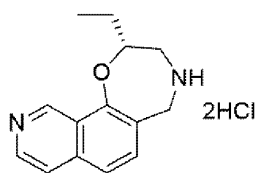
[2896] 다른 방법으로서, 표기 화합물을 이하의 방법으로도 제조하였다.

[2897] 참고예 62-(b)와 동일하게 하여 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)((8-히드록시이소퀴놀린-7-일)메틸)카르바메이트(37mg)의 테트라히드로푸란(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리-n-부틸포스핀(0.029mL) 및 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(30mg)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 14시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(7mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2898] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[2899] 참고예 62-(d)

[2900] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]이소퀴놀린 2염산염의 제조



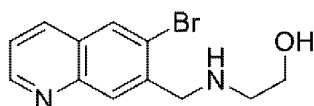
[2901]

[2902] 참고예 62-(c)와 동일하게 하여 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-h]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(35mg)의 1,4-디옥산(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.266mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 20시간 교반하였다. 그 후, 50℃로 승온하고, 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 농축함으로써, 표기 화합물(36mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[2903] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[2904] 참고예 63-(a)

[2905] 2-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)에탄-1-올의 제조



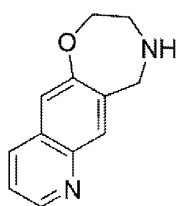
[2906]

[2907] 2-아미노에탄올(204mg)의 아세트니트릴(17mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.568mL) 및 참고예 12-(a)와 동일하게 하여 제조한 6-브로모-7-(브로모메틸)퀴놀린(500mg)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(250mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[2908] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 281[M+H]<sup>+</sup>

[2909] 참고예 63-(b)

[2910] 2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린의 제조



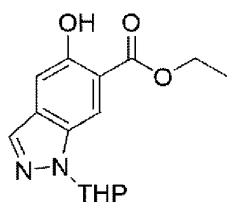
[2911]

[2912] 참고예 63-(b)에서 제조한 2-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)에탄-1-올(250mg)의 2-프로판올(6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(580mg) 및 요오드화구리(I)을 실온에서 첨가하고, 90℃에서 6시간 교반하였다. 그 후, 실온에서 14.5시간 교반하였다. 또한, 90℃에서 5.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응액을 여과하고, 아세트산에틸로 세정하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(110mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2913] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 201[M+H]<sup>+</sup>

[2914] 참고예 64-(a)

[2915] 에틸5-히드록시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-6-카르복실레이트의 제조



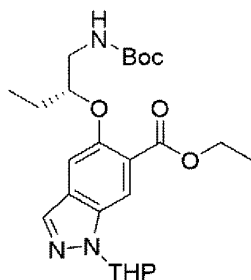
[2916]

[2917] 에틸5-히드록시-1H-인다졸-6-카르복실레이트(101mg)의 디클로로메탄(1.2mL)/테트라히드로푸란(1mL) 혼합 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 디히드로피란(0.047mL) 및 메탄술폰산(0.0032mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(109mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2918] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 291[M+H]<sup>+</sup>

[2919] 참고예 64-(b)

[2920] 에틸5-(((R)-1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)옥시)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-6-카르복실레이트의 제조



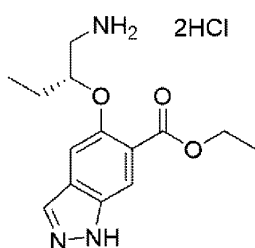
[2921]

[2922] 참고예 64-(a)에서 제조한 에틸5-히드록시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-6-카르복실레이트(108mg), 참고예 54-(e)와 동일하게 하여 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)카르바메이트(71mg), 및 트리-n-부틸포스핀(0.096mL)의 테트라히드로푸란(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(98mg)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(61mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[2923] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 462[M+H]<sup>+</sup>

[2924] 참고예 64-(c)

[2925] 에틸(R)-5-((1-아미노부탄-2-일)옥시)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 2염산염의 제조



[2926]

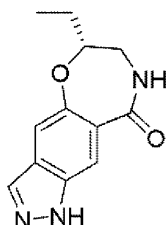
[2927] 참고예 64-(b)에서 제조한 에틸5-(((R)-1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)옥시)-1-(테트라히드로-

2H-피란-2-일)-1H-인다졸-6-카르복실레이트(56mg)의 1,4-디옥산(2mL) 용액에, 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.230mL)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 5시간 교반하였다. 또한, 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.230mL)을 교반 하에 80℃에서 첨가하고, 80℃에서 3.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하고, 여과함으로써, 표기 화합물(47mg)을 유백색 고체로서 얻었다.

[2928] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 278[M+H]<sup>+</sup>

[2929] 참고예 64-(d)

[2930] (R)-6-에틸-7,8-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-9(6H)-온의 제조



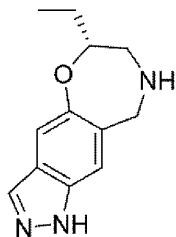
[2931]

[2932] 참고예 64-(c)에서 제조한 에틸(R)-5-((1-아미노부탄-2-일)옥시)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 2염산염(47mg)의 에탄올(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(16mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 또한, 수소화나트륨(16mg)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 17시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(47mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2933] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 232[M+H]<sup>+</sup>

[2934] 참고예 64-(e)

[2935] (R)-6-에틸-6,7,8,9-테트라히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸의 제조



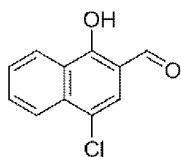
[2936]

[2937] 참고예 64-(d)에서 제조한 (R)-6-에틸-7,8-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[7,6-f]인다졸-9(6H)-온(47mg)의 테트라히드로푸란(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2.5M 수소화알루미늄리튬의 테트라히드로푸란 용액(0.250mL)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 45분간 교반하였다. 또한, 2.5M 수소화알루미늄리튬의 테트라히드로푸란 용액(0.250mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 14시간 교반하였다. 또한, 2.5M 수소화알루미늄리튬의 테트라히드로푸란 용액(0.250mL)을 교반 하에 실온에서 첨가하고, 50℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 타르타르산칼륨나트륨 수용액을 첨가하고, 4시간 교반하였다. 그 후, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용출 용매; 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(10mg)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[2938] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 218[M+H]<sup>+</sup>

[2939] 참고예 67-(a)

[2940] 4-클로로-1-히드록시-2-나프토알데히드의 제조



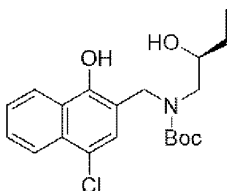
[2941]

[2942] 4-클로로나프탈렌-1-올(800mg)의 트리플루오로아세트산(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 헥사메틸렌테트라민(879mg)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(403mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[2943] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 207[M+H]<sup>+</sup>

[2944] 참고예 67-(b)

[2945] tert-부틸(S)-((4-클로로-1-히드록시나프탈렌-2-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트의 제조



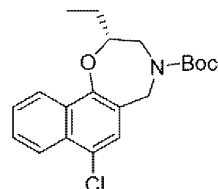
[2946]

[2947] 참고예 67-(a)에서 제조한 4-클로로-1-히드록시-2-나프토알데히드(403mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(0.221mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(620mg)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 메탄올(5mL) 및 8M 수산화나트륨 수용액(2.44mL)을 첨가하고, 2탄산디-tert-부틸(0.896mL)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 1M 염산을 첨가하여 pH5로 조정하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(420mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2948] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 380[M+H]<sup>+</sup>

[2949] 참고예 67-(c)

[2950] tert-부틸(R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조



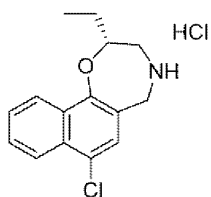
[2951]

[2952] 참고예 67-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-((4-클로로-1-히드록시나프탈렌-2-일)메틸)(2-히드록시부틸)카르바메이트(420mg)의 테트라히드로푸란(6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(286mg)와 트리-n-부틸포스핀(0.409mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(348mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2953] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 362[M+H]<sup>+</sup>

[2954] 참고예 67-(d)

[2955] (R)-7-클로로-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀 염산염의 제조



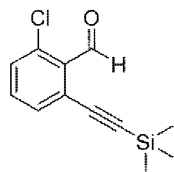
[2956]

[2957] 참고예 67-(c)에서 제조한 tert-부틸(R)-7-클로로-2-에틸-2,3-디히드로나프토[2,1-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(348mg)의 시클로펜틸메틸에테르(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 시클로펜틸메틸에테르 용액(0.962mL)을 실온에서 적하하고, 60℃에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하고, 반응 용액을 농축함으로써, 표기 화합물(214mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2958] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 262[M+H]<sup>+</sup>

[2959] 참고예 68-(a)

[2960] 2-클로로-6-((트리메틸실릴)에티닐)벤즈알데히드의 제조



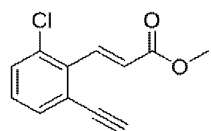
[2961]

[2962] 2-브로모-6-클로로벤즈알데히드(2.0g)의 트리에틸아민(20mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(320mg)와 요오드화구리(I)(87mg)과 에티닐트리메틸실란(1.51mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 50℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 여과하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(1.94g)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2963] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 237[M+H]<sup>+</sup>

[2964] 참고예 68-(b)

[2965] 메틸(E)-3-(2-클로로-6-에티닐페닐)아크릴레이트의 제조



[2966]

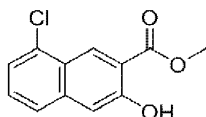
[2967] 메틸디에틸포스포노아세테이트(7.42mL)의 테트라히드로푸란(20mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(1.07g)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 참고예 68-(a)에서 제조한 2-클로로-6-((트리메틸실릴)에티닐)벤즈알데히드(1.94g)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액을 교반 하에 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물과 메틸(E)-3-(2-클로로-6-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아크릴레이트의 혼합물(1.36g)을 무색 유상물로서 얻었다. 또한, 표기 화합물(513mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2968] 표기 화합물과 메틸(E)-3-(2-클로로-6-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)아크릴레이트의 혼합물(1.36g)의 메탄올(7mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산칼륨(128mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(882mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2969] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 221[M+H]<sup>+</sup>

[2970] 참고예 68-(c)

[2971] 메틸8-클로로-3-히드록시-2-나프토에이트의 제조



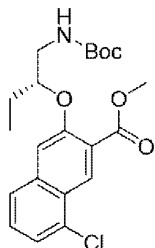
[2972]

[2973] 참고예 68-(b)와 동일하게 하여 제조한 메틸(E)-3-(2-클로로-6-에티닐페닐)아크릴레이트(1.39g)의 클로로벤젠(15mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 비스(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I)트리플루오로메탄술포네이트(177mg)와 트리-p-톨릴포스핀(460mg)과 피리딘N-옥시드(1.20g)를 실온에서 순차 첨가하고, 100℃에서 7시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(299mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2974] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 237[M+H]<sup>+</sup>

[2975] 참고예 68-(d)

[2976] 메틸(R)-3-((1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)옥시)-8-클로로-2-나프토에이트의 제조



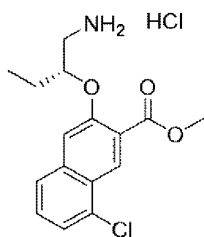
[2977]

[2978] 참고예 54-(e)와 동일하게 하여 제조한 tert-부틸(S)-(2-히드록시부틸)카르바메이트(315mg)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 68-(c)에서 제조한 메틸8-클로로-3-히드록시-2-나프토에이트(299mg)와 (E)-N1,N1,N2,N2-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복사미드(326mg)와 트리-n-부틸포스핀(0.468mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 아세트산에틸로 희석하고, 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(481mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[2979] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 408[M+H]<sup>+</sup>

[2980] 실시예 68-(e)

[2981] 메틸(R)-3-((1-아미노부탄-2-일)옥시)-8-클로로-2-나프토에이트 염산염의 제조



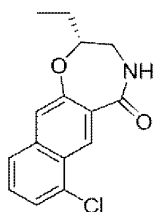
[2982]

[2983] 참고예 68-(d)에서 제조한 메틸(R)-3-((1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄-2-일)옥시)-8-클로로-2-나프토에이트(481mg)의 시클로펜틸메틸에테르(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 시클로펜틸메틸에테르 용액(1.18mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 그 후, 60℃로 승온하고, 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축함으로써, 표기 화합물(400mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[2984] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 308[M+H]<sup>+</sup>

[2985] 실시예 68-(f)

[2986] (R)-7-클로로-2-에틸-3,4-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온의 제조



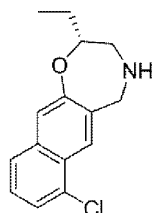
[2987]

[2988] 실시예 68-(e)에서 제조한 메틸(R)-3-((1-아미노부탄-2-일)옥시)-8-클로로-2-나프토에이트 염산염(400mg)의 메탄올(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(203mg)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(242mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[2989] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 276[M+H]<sup>+</sup>

[2990] 참고예 68-(g)

[2991] (R)-7-클로로-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀의 제조



[2992]

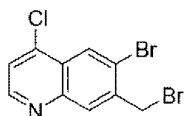
[2993] 실시예 68-(f)에서 제조한 (R)-7-클로로-2-에틸-3,4-디히드로나프토[2,3-f][1,4]옥사제핀-5(2H)-온(242mg)의 테트라히드로푸란(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 보란-테트라히드로푸란 착체의 0.9M 테트라히드로푸란 용액(2.93mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 그 후, 60℃로 승온하고, 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 에탄올(0.307mL)을 첨가하여 1시간 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축한 후, 시클로펜틸메틸에테르(2mL)에 용해시켰다. 또한, 4M 염화수소의 시클로펜틸메틸에테르 용액(2mL)을 첨가하여 30분간 교반하였다. 4M 수산화나트륨 수용액(2mL)을 첨가하여 교반한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액(10mL)을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조

시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(160mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2994] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 262[M+H]<sup>+</sup>

[2995] 참고예 69-(a)

[2996] 6-브로모-7-(브로모메틸)-4-클로로퀴놀린의 제조



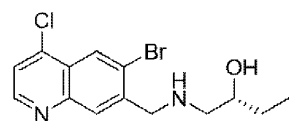
[2997]

[2998] 6-브로모-4-클로로-7-메틸퀴놀린(2.00g)의 클로로벤젠(50mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N-브로모숙신 이미드(2.09g)와 2,2'-아조비스(2,4-디메틸발레로니트릴)(0.194g)을 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 8.5시간 교반하고, 실온에서 14.5시간 교반하였다. N-브로모숙신이미드(0.695g)와 2,2'-아조비스(2,4-디메틸발레로니트릴)(0.098g)을 교반 하에 실온에서 순차 첨가하고, 60℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 헵탄(10mL)을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 헥산/아세트산 에틸을 첨가하고, 석출된 개체를 여과 취출하고, 헥산으로 세정하고, 실온에서 감압 건조하였다. 얻어진 개체에 메탄올/물=1/9의 혼합 용매를 첨가한 후, 초음파 처리를 행하였다. 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 40℃에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(1.10g)을 미황색 고체로서 얻었다.

[2999] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 334[M+H]<sup>+</sup>

[3000] 참고예 69-(b)

[3001] (R)-1-(((6-브로모-4-클로로퀴놀린-7-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



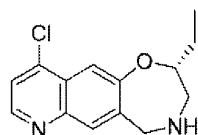
[3002]

[3003] (2R)-1-아미노-2-부탄올(0.644g)의 아세토니트릴(30mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 참고예 69-(a)에서 제조한 6-브로모-7-(브로모메틸)-4-클로로퀴놀린(1.20g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.22mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(1.05g)을 미황색 고체로서 얻었다.

[3004] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 343[M+H]<sup>+</sup>

[3005] 참고예 69-(c)

[3006] (R)-10-클로로-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린의 제조



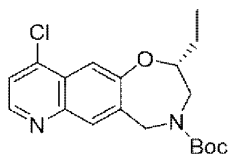
[3007]

[3008] 참고예 69-(b)에서 제조한 (R)-1-(((6-브로모-4-클로로퀴놀린-7-일)메틸)아미노)부탄-2-올(1.05g)의 2-프로판올(34mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(2.28g)과 요오드화구리(I)(335mg)을 실온에서 순차 첨가하고, 90℃에서 3.5시간 교반하였다. 실온에서 14.5시간 교반하였다. 90℃에서 5.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 석출물을 여과에 의해 제거하고, 아세트산에틸로 세정하였다. 여액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(498mg)을 담황색 개체로서 얻었다.

[3009] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 263[M+H]<sup>+</sup>

[3010] 참고예 70-(a)

[3011] tert-부틸(R)-10-클로로-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



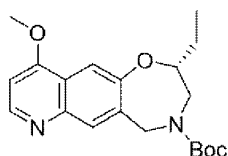
[3012]

[3013] 참고예 69-(c)에서 제조한 (R)-10-클로로-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(306mg)의 메탄올(6mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 2탄산디-tert-부틸(0.315mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(360mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[3014] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 363[M+H]<sup>+</sup>

[3015] 참고예 70-(b)

[3016] tert-부틸(R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



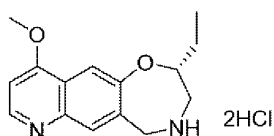
[3017]

[3018] 참고예 70-(a)에서 제조한 tert-부틸(R)-10-클로로-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(200mg)의 메탄올(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 5M 나트륨메톡시드의 메탄올 용액(0.551mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 9시간 교반하였다. 5M 나트륨메톡시드의 메탄올 용액(0.551mL)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(182mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[3019] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 359[M+H]<sup>+</sup>

[3020] 참고예 70-(c)

[3021] (R)-2-에틸-10-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린 2염산염의 제조



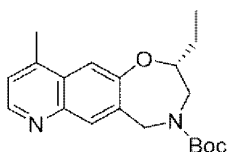
[3022]

[3023] 참고예 70-(b)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-10-메톡시-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(180mg)의 1,4-디옥산(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(1.26mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 19시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, tert-부틸메틸에테르를 첨가하고, 석출된 고체를 여과 추출하고, tert-부틸메틸에테르로 세정하고, 실온에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(167mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[3024] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 259[M+H]<sup>+</sup>

[3025] 참고예 71-(a)

[3026] tert-부틸(R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



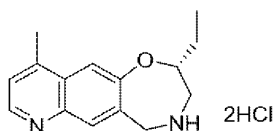
[3027]

[3028] 참고예 70-(a)에서 제조한 tert-부틸(R)-10-클로로-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(101mg)의 1,4-디옥산(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.013g), 및 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시비페닐(0.012g)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 5분 간 교반하였다. 이어서, 메틸보론산(0.051g), 및 탄산세슘(0.270g)을 실온에서 첨가하고, 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(91mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[3029] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 343[M+H]<sup>+</sup>

[3030] 참고예 71-(b)

[3031] (R)-2-에틸-10-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린 2염산염의 제조



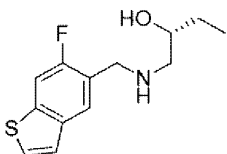
[3032]

[3033] 참고예 71-(a)에서 제조한 tert-부틸(R)-2-에틸-10-메틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(89mg)의 1,4-디옥산(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(0.657mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 23시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, tert-부틸메틸에테르를 첨가하고, 석출된 고체를 여과 추출하고, tert-부틸메틸에테르로 세정하고, 실온에서 감압 건조시킴으로써, 표기 화합물(98mg)을 담황색 고체로서 얻었다.

[3034] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 243[M+H]<sup>+</sup>

[3035] 참고예 72-(a)

[3036] (R)-1-(((6-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



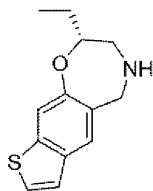
[3037]

[3038] 6-플루오로벤조[b]티오펜-5-카르발데히드(300mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (R)-1-아미노부탄-2-올(0.189mL)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(706mg)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(220mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[3039] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 254[M+H]<sup>+</sup>

[3040] 참고예 72-(b)

[3041] (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀의 제조



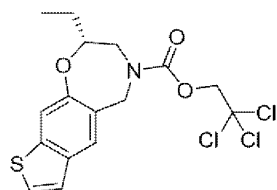
[3042]

[3043] 참고예 72-(a)에서 제조한 (R)-1-(((6-플루오로벤조[b]티오펜-5-일)메틸)아미노)부탄-2-올(190mg)의 디메틸술폭시드(10mL) 용액에, 아르곤 분위기 하 교반하면서 칼륨tert-부톡시드(126mg)를 실온에서 첨가하고, 70℃에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(100mg)을 미황색 유상물로서 얻었다.

[3044] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 234[M+H]<sup>+</sup>

[3045] 참고예 73-(a)

[3046] 2,2,2-트리클로로에틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트의 제조



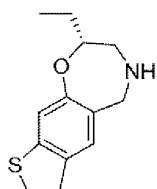
[3047]

[3048] 참고예 72-(b)와 동일하게 하여 제조한 (R)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀(359mg)의 디클로로메탄(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리에틸아민(0.322mL)을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 2,2,2-트리클로로에틸카르보노클로리데이트(0.249mL)를 교반 하에 0℃에서 적하하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(447mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[3049] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 408[M+H]<sup>+</sup>

[3050] 참고예 73-(b)

[3051] (R)-2-에틸-2,3,4,5,7,8-헥사히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀의 제조



[3052]

[3053] 참고예 73-(a)에서 제조한 2,2,2-트리클로로에틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(447mg)의 트리플루오로아세트산(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리ethyl실란(0.434mL)을 실온에서 적하하고, 60℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, pH7.0으로 하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로

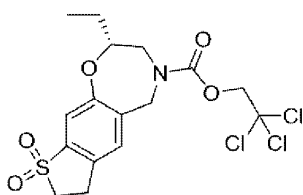
정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)하고, 2,2,2-트리클로로에틸(R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트를 포함하는 분획을 감압 농축하였다.

[3054] 얻어진 잔사(296mg)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 아연 분말(105mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 5분간 교반하였다. 이어서, 아세트산(1mL)을 첨가하여 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 고체를 여과 분별하였다. 여액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(48mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[3055] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 236[M+H]<sup>+</sup>

[3056] 참고예 74-(a)

[3057] 2,2,2-트리클로로에틸(R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트9,9-디옥시드의 제조



[3058]

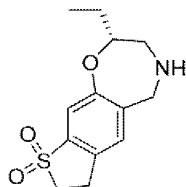
[3059] 참고예 73-(a)에서 제조한 2,2,2-트리클로로에틸(R)-2-에틸-2,3-디히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트(447mg)의 트리플루오로아세트산(4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리에틸실란(0.434mL)을 실온에서 적하하고, 60℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 1M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, pH7.0으로 하였다. 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)하고, 2,2,2-트리클로로에틸(R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트를 포함하는 분획을 감압 농축하였다.

[3060] 얻어진 잔사(300mg)의 메탄올(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 칼륨퍼옥시모노술페이트(2.22g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서, 물(1mL)을 첨가하여 교반하였다. 반응 종료 후, 고체를 여과 분별하고, 아세트산에틸로 세정하였다. 이어서, 여액을 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(161mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[3061] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 442[M+H]<sup>+</sup>

[3062] 참고예 74-(b)

[3063] (R)-2-에틸-2,3,4,5,7,8-헥사히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀9,9-디옥시드의 제조



[3064]

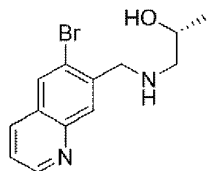
[3065] 참고예 74-(a)에서 제조한 2,2,2-트리클로로에틸(R)-2-에틸-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2',3':4,5]벤조[1,2-f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트9,9-디옥시드(161mg)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 아연 분말(72mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 5분간 교반하였다. 이어서, 아세트산(1mL)을 첨가하여 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 고체를 여과 분별하였다. 여액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(DIOL 실리카겔, 용리액: 아세트산에틸:메탄

을)함으로써, 표기 화합물(72mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[3066] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 268[M+H]<sup>+</sup>

[3067] 참고예 75-(a)

[3068] (R)-1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)프로판-2-올의 제조



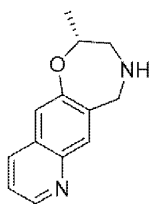
[3069]

[3070] 참고예 12-(a)와 동일하게 하여 제조한 6-브로모-7-(브로모메틸)퀴놀린(570mg)의 아세트니트릴(8.7mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 (2R)-1-아미노-2-프로판올(0.21g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.99mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 50℃에서 1.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액(50mL)을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올) 함으로써, 표기 화합물(445mg)을 갈색 고체로서 얻었다.

[3071] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 295[M+H]<sup>+</sup>

[3072] 참고예 75-(b)

[3073] (R)-2-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린의 제조



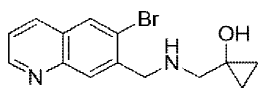
[3074]

[3075] 참고예 75-(a)에서 제조한 (R)-1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)프로판-2-올(445mg)의 2-프로판올(12mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(0.98g)과 요오드화구리(I)(0.14g)을 실온에서 순차 첨가하고, 90℃에서 5.7시간 교반하였다. 이어서, 요오드화구리(I)(0.14g)을 첨가하고, 90℃에서 16.7시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 세정하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(209mg)을 갈색 고체로서 얻었다.

[3076] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 215[M+H]<sup>+</sup>

[3077] 참고예 76-(a)

[3078] 1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)메틸)시클로프로판-1-올의 제조



[3079]

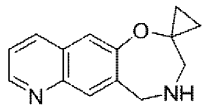
[3080] 1-(아미노메틸)시클로프로판-1-올(4.08g)의 아세트니트릴(75mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 N,N-디이소프로필에틸아민(8mL) 및 참고예 12-(a)와 동일하게 하여 제조한 6-브로모-7-(브로모메틸)퀴놀린(4.70g)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)

함으로써, 표기 화합물(3.24g)을 얻은 다색 유상물로서 얻었다.

[3081] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 307[M+H]<sup>+</sup>

[3082] 참고예 76-(b)

[3083] 4',5'-디히드로-3'H-스피로(시클로프로판-1,2'-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린)의 제조



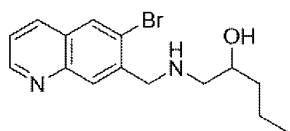
[3084]

[3085] 참고예 76-(a)에서 제조한 1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)메틸)시클로프로판-1-올(3.20g)의 2-프로판올(70mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(6.79g)과 요오드화구리(I)(0.992g)을 실온에서 순차 첨가하고, 90℃에서 8시간 교반하였다. 이어서, 요오드화구리(I)(0.992g)을 첨가하고, 90℃에서 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 세정하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(202mg)을 얻은 다색 유상물로서 얻었다.

[3086] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 227[M+H]<sup>+</sup>

[3087] 참고예 77-(a)

[3088] 1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)펜탄-2-올의 제조



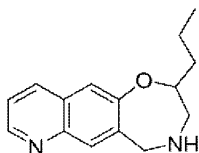
[3089]

[3090] 참고예 12-(a)와 동일하게 하여 제조한 6-브로모-7-(브로모메틸)퀴놀린(2.1g)의 아세트니트릴(32.2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1-아미노-2-펜탄올(1.00g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(3.65mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 50℃에서 3.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액(50mL)을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(1.71g)을 얻은 갈색 고체로서 얻었다.

[3091] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 323[M+H]<sup>+</sup>

[3092] 참고예 77-(b)

[3093] 2-프로필-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린의 제조



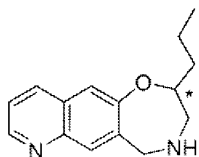
[3094]

[3095] 참고예 77-(a)에서 제조한 1-(((6-브로모퀴놀린-7-일)메틸)아미노)펜탄-2-올(1.71g)의 2-프로판올(40mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 탄산세슘(3.45g)과 요오드화구리(I)(0.5g)을 실온에서 순차 첨가하고, 90℃에서 3.2시간 교반하였다. 이어서, 요오드화구리(I)(0.5g)을 첨가하고, 90℃에서 16.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭한 반응 용액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 세정하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(781mg)을 갈색 고체로서 얻었다.

[3096] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 243[M+H]<sup>+</sup>

[3097] 참고예 77-(c)

[3098] 2-프로필-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(제1 피크)



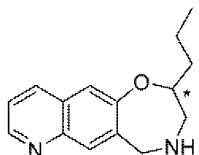
[3099]

[3100] 참고예 77-(b)에서 제조한 2-프로필-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(760mg)을 고속 액체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상: 헥산:에탄올 에탄올 비율(%) 50(0min)→70(30min))하였다. 먼저 용출되는 에난티오머를 포함하는 분획을 감압 농축함으로써 참고예 78-(a)의 화합물(339mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[3101] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ):  $243[M+H]^+$

[3102] 참고예 78-(a)

[3103] 2-프로필-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(제2 피크)



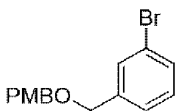
[3104]

[3105] 참고예 77-(b)에서 제조한 2-프로필-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[7,6-g]퀴놀린(760mg)을 고속 액체 크로마토그래피로 분리 정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상: 헥산:에탄올 에탄올 비율(%) 50(0min)→70(30min))하였다. 나중에 용출되는 에난티오머를 포함하는 분획을 감압 농축함으로써 참고예 78-(b)의 화합물(352mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[3106] 매스 스펙트럼(ESI,  $m/z$ ):  $243[M+H]^+$

[3107] 참고예 79-(a)

[3108] 1-브로모-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)벤젠의 제조

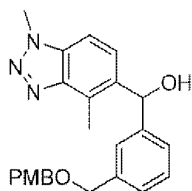


[3109]

[3110] (3-브로모페닐)메탄올(500mg)의 디메틸포름아미드(2.5mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(75mg)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 4-메톡시벤질클로라이드(0.49g)를 교반 하에 0℃에서 적하하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(560mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[3111] 참고예 79-(b)

[3112] (1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)메탄올의 제조



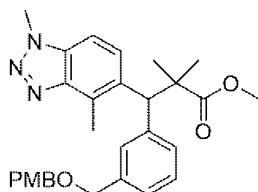
[3113]

[3114] 참고예 79-(a)에서 제조한 1-브로모-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)벤젠(0.52g)의 테트라히드로푸란(7mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(1.1mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-카르발데히드(0.27g)의 테트라히드로푸란(1.8mL) 용액을 교반 하에 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 서서히 실온까지 승온하고, 19.7시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(72mg)을 무색 유상물로서 얻었다.

[3115] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 404[M+H]<sup>+</sup>

[3116] 참고예 79-(c)

[3117] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조

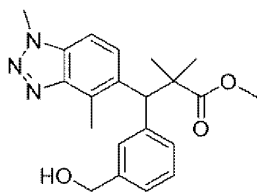


[3118]

[3119] 참고예 79-(b)와 동일하게 하여 제조한 (1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)메탄올(2.94g)의 탈수 아세트니트릴(29.4mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리클로로아세트니트릴(1.46mL)과 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.218mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 40분간 교반하였다. 이어서, 디메틸케텐메틸트리메틸실릴아세탈(3.7mL)과 트리플루오로메탄술폰이미드(0.61g)를 교반 하에 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 45분간 교반하였다. 또한, 디메틸케텐메틸트리메틸실릴아세탈(1.47mL)과 트리플루오로메탄술폰이미드(0.2g)를 첨가하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물을 포함하는 잔사(4.8g)를 얻었다.

[3120] 참고예 79-(d)

[3121] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트의 제조



[3122]

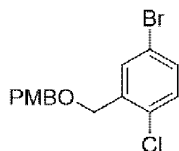
[3123] 참고예 79-(c)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트를 포함하는 잔사(4.8g)의 아세트니트릴(32mL)/물(3.6mL) 혼합액에, 교반하면서 질산2암모늄세륨(IV)(2.0g)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1.3시간 교반하였다. 이어서 질산2암모늄세륨

(IV)(합계 0.81g)를 실온에서 2회로 나누어서 첨가하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고(50mL), 셀라이트 여과하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(1.53g)을 황색 기포상물로서 얻었다.

[3124] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 368[M+H]<sup>+</sup>

[3125] 참고예 80-(a)

[3126] 4-브로모-1-클로로-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)벤젠의 제조

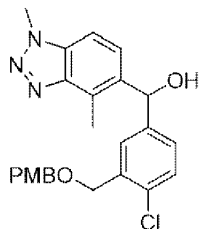


[3127]

[3128] (5-브로모-2-클로로페닐)메탄올(2.0g)의 디메틸포름아미드(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(0.44g)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 4-메톡시벤질클로라이드(1.48g)를 교반 하에 0℃에서 적하하고, 실온에서 4.3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(2.8g)을 무색 유상물로서 얻었다.

[3129] 참고예 80-(b)

[3130] (4-클로로-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)메탄올의 제조



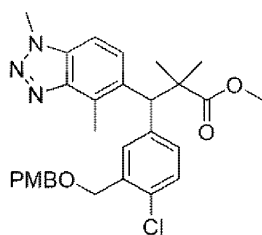
[3131]

[3132] 참고예 80-(a)에서 제조한 4-브로모-1-클로로-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)벤젠(1.13g)의 테트라히드로푸란(13.9mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(2.12mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-카르발데히드(523mg)의 테트라히드로푸란(3.5mL) 용액을 교반 하에 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 서서히 실온까지 승온하고, 1.2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(1.17g)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[3133] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 438[M+H]<sup>+</sup>

[3134] 참고예 80-(c)

[3135] 메틸3-(4-클로로-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조

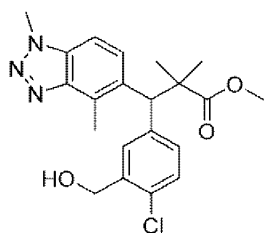


[3136]

[3137] 참고예 80-(b)에서 제조한 (4-클로로-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)메탄올(1.17g)의 탈수 아세트니트릴(11.7mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리클로로아세트니트릴(0.536mL)과 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.08mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 40분간 교반하였다. 이어서, 디메틸케텐메틸트리메틸실릴아세탈(1.35mL)과 트리플루오로메탄술폰이미드(0.23g)를 교반 하에 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 50분간 교반하였다. 또한, 디메틸케텐메틸트리메틸실릴아세탈(0.056mL)과 트리플루오로메탄술폰이미드(0.08g)를 첨가하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물을 포함하는 잔사(2.0g)를 얻었다.

[3138] 참고예 80-(d)

[3139] 메틸3-(4-클로로-3-(히드록시메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



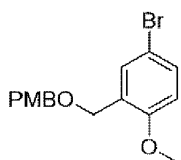
[3140]

[3141] 참고예 80-(c)에서 제조한 메틸3-(4-클로로-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-2,2-디메틸프로파노에이트를 포함하는 잔사(2.0g)의 아세트니트릴(12.5mL)/물(1.4mL) 혼합액에, 교반하면서 질산2암모늄세륨(IV)(0.73g)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1.3시간 교반하였다. 이어서 질산2암모늄세륨(IV)(합계 0.292g)을 실온에서 2회로 나누어서 첨가하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고(50mL), 셀라이트 여과하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(446mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[3142] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 402[M+H]<sup>+</sup>

[3143] 참고예 81-(a)

[3144] 4-브로모-1-메톡시-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)벤젠의 제조



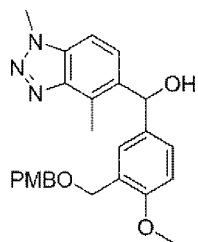
[3145]

[3146] (5-브로모-2-메톡시페닐)메탄올(2.0g)의 디메틸포름아미드(10mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 수소화나트륨(0.44g)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 4-메톡시벤질클로라이드(1.52g)를 교반 하에 0℃에서 적하하고, 실온에서 4.8시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 톨루엔으로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에

틸)함으로써, 표기 화합물(3.0g)을 무색 유상물로서 얻었다.

[3147] 참고예 81-(b)

[3148] (1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(4-메톡시-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)메탄올의 제조



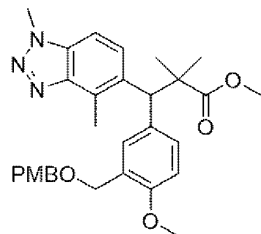
[3149]

[3150] 참고예 81-(a)에서 제조한 4-브로모-1-메톡시-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)벤젠(1.8g)의 테트라히드로푸란(22.3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(3.41mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-카르발데히드(840mg)의 테트라히드로푸란(6.1mL) 용액을 교반 하에 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 서서히 실온까지 승온하고, 1.3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(1.42g)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[3151] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 434[M+H]<sup>+</sup>

[3152] 참고예 81-(c)

[3153] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(4-메톡시-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조

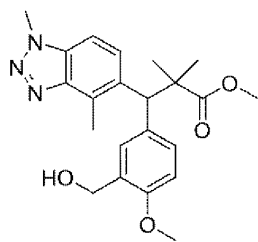


[3154]

[3155] 참고예 81-(b)에서 제조한 (1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(4-메톡시-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)메탄올(1.42g)의 탈수 아세트니트릴(14.2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리클로로아세트니트릴(0.657mL)과 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.1mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 40분간 교반하였다. 이어서, 디메틸케텐메틸트리메틸실릴아세탈(1.7mL)과 트리플루오로메탄술폰이미드(0.28g)를 교반 하에 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 40분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물을 포함하는 잔사(2.5g)를 얻었다.

[3156] 참고예 81-(d)

[3157] 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(3-(히드록시메틸)-4-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트의 제조



[3158]

[3159]

참고예 81-(c)에서 제조한 메틸3-(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)-3-(4-메톡시-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트를 포함하는 잔사(2.5g)의 아세트니트릴(15.3mL)/물(1.7mL) 혼합액에, 교반하면서 질산2암모늄세륨(IV)(1.26g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서 질산2암모늄세륨(IV)(0.51g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.75시간 교반하였다. 또한, 질산2암모늄세륨(IV)(1.26g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 셀라이트 여과하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(303mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[3160]

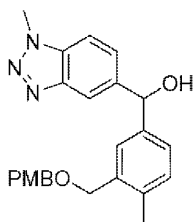
매스 스펙트럼(ESI, m/z): 398[M+H]<sup>+</sup>

[3161]

참고예 82-(a)

[3162]

(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)메탄올의 제조



[3163]

[3164]

참고예 1-(e)와 동일하게 하여 제조한 4-브로모-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1-메틸벤젠(2.5g)의 테트라히드로푸란(32.7mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 1.6M n-부틸리튬의 헥산 용액(5mL)을 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, 1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-카르발데히드(1.13g)의 테트라히드로푸란(12.5mL) 현탁액을 교반 하에 -78℃에서 적하하고, -78℃에서 0.5시간 교반하였다. 그 후, 서서히 실온까지 승온하고, 1.8시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(2.36g)을 갈색 기포상물로서 얻었다.

[3165]

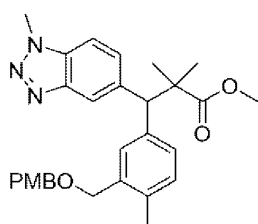
매스 스펙트럼(ESI, m/z): 404[M+H]<sup>+</sup>

[3166]

참고예 82-(b)

[3167]

메틸3-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로파노에이트의 제조



[3168]

[3169]

참고예

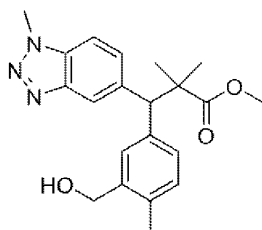
82-(a)에서

제조한

(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)메탄올(2.37g)의 탈수 아세트니트릴(23.7mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리클로로아세트니트릴(1.18mL)과 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.176mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1.2시간 교반하였다. 이어서, 디메틸케텐메틸트리메틸실릴아세탈(2.98mL)과 트리플루오로메탄술폰이미드(0.5g)를 교반 하에 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물을 포함하는 잔사(4.1g)를 얻었다.

[3170] 참고예 82-(c)

[3171] 메틸3-(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로파노에이트의 제조



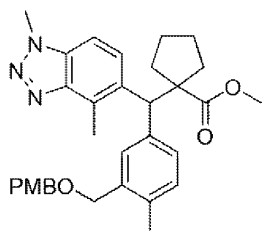
[3172]

[3173] 참고예 82-(b)에서 제조한 메틸3-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)-2,2-디메틸-3-(1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)프로파노에이트를 포함하는 잔사(4.1g)의 아세트니트릴(25.8mL)/물(2.86mL) 혼합액에, 교반하면서 질산2암모늄세륨(IV)(1.61g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 45분간 교반하였다. 이어서 질산2암모늄세륨(IV)(1.61g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이어서 질산2암모늄세륨(IV)(0.322g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서 질산2암모늄세륨(IV)(0.322g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 셀라이트 여과하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헵탄:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(976mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[3174] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 368[M+H]<sup>+</sup>

[3175] 참고예 83-(a)

[3176] 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트의 제조



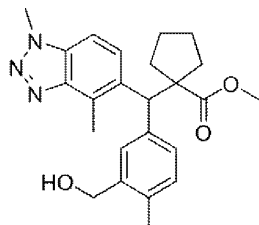
[3177]

[3178] 참고예 1-(f)와 동일하게 하여 제조한 (1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메탄올(835mg)의 탈수 아세트니트릴(8mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리클로로아세트니트릴(0.40mL)과 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.060mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, (시클로펜틸리덴(메톡시)메톡시)트리메틸실란(1.00g)의 탈수 아세트니트릴(1mL) 용액과 트리플루오로메탄술폰이미드(172mg)를 교반 하에 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물을 포함하는 잔사(1.06g)를 얻었다.

[3179] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 528[M+H]<sup>+</sup>

[3180] 참고예 83-(b)

[3181] 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트의 제조



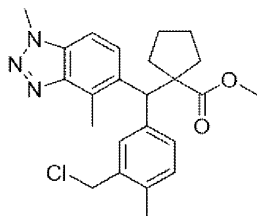
[3182]

[3183] 참고예 83-(a)에서 제조한 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트(1.06g)의 아세트니트릴(9mL)/물(1mL) 혼합액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 질산2암모늄세륨(IV)(1.10g)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 질산2암모늄세륨(IV)(115mg)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 질산2암모늄세륨(IV)(112mg)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 질산2암모늄세륨(IV)(111mg)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(533mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[3184] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 408[M+H]<sup>+</sup>

[3185] 참고예 83-(c)

[3186] 메틸1-((3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트의 제조



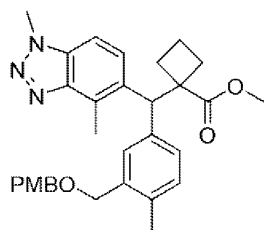
[3187]

[3188] 참고예 83-(b)에서 제조한 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로펜탄-1-카르복실레이트(100mg)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.036mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축함으로써, 표기 화합물(104mg)을 백색 기포상물로서 얻었다.

[3189] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 426[M+H]<sup>+</sup>

[3190] 참고예 84-(a)

[3191] 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트의 제조



[3192]

[3193]

참고예 1-(f)와 동일하게 하여 제조한 (1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메탄올(991mg)의 탈수 아세트니트릴(8mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 트리클로로아세트니트릴(0.48mL)과 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.073mL)을 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이어서, (시클로부틸리덴(메톡시)메톡시)트리메틸실란(1.11g)과 트리플루오로메탄술폰이미드(203mg)를 교반 하에 실온에서 순차 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축함으로써, 표기 화합물을 포함하는 잔사(1.22g)를 얻었다.

[3194]

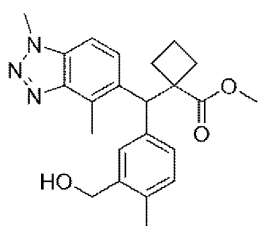
매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 514[M+H]<sup>+</sup>

[3195]

참고예 84-(b)

[3196]

메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(히드록시메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트의 제조



[3197]

[3198]

참고예 84-(a)에서 제조한 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트(1.22g)의 아세트니트릴(9mL)/물(1mL) 혼합액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 질산2암모늄세륨(IV)(1.31g)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 질산2암모늄세륨(IV)(130mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 질산2암모늄세륨(IV)(261mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 질산2암모늄세륨(IV)(261mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(332mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[3199]

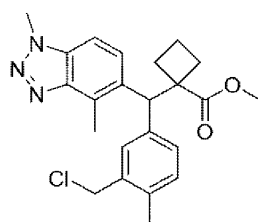
매스 스펙트럼(ESI, m/z): 394[M+H]<sup>+</sup>

[3200]

참고예 84-(c)

[3201]

메틸1-((3-(클로로메틸)-4-메틸페닐)(1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트의 제조



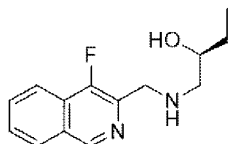
[3202]

[3203] 참고예 84-(b)에서 제조한 메틸1-((1,4-디메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일)(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-4-메틸페닐)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트(71mg)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 아르곤 기류 하 교반하면서 염화티오닐(0.026mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축함으로써, 표기 화합물(73mg)을 미황색 기포상물로서 얻었다.

[3204] 매스 스펙트럼(DUIS, m/z): 412[M+H]<sup>+</sup>

[3205] 참고예 89-(a)

[3206] (S)-1-(((4-플루오로이소퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올의 제조



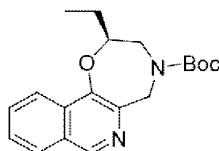
[3207]

[3208] [Chemical Communications, 2013, 49, 8537.]에 기재된 방법으로 합성한 4-플루오로이소퀴놀린-3-카르발데히드(473mg)의 디클로로메탄(9.5mL) 용액에, 질소 분위기 하 교반하면서 (2S)-1-아미노-2-부탄올(289mg)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이어서, 나트륨트리아세톡시보로히드라이드(1.14g)를 교반 하에 실온에서 첨가하고, 실온에서 19시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(NH 실리카겔, 용리액: 아세트산에틸:메탄올)함으로써, 표기 화합물(379mg)을 황색 유상물로서 얻었다.

[3209] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 249[M+H]<sup>+</sup>

[3210] 참고예 89-(b)

[3211] tert-부틸(S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트의 제조



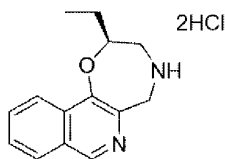
[3212]

[3213] 참고예 89-(a)에서 제조한 (S)-1-(((4-플루오로이소퀴놀린-3-일)메틸)아미노)부탄-2-올(379mg)의 디메틸술폭사이드(10mL) 용액에, 질소 분위기 하 교반하면서 칼륨tert-부톡사이드(206mg)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하고, 90℃에서 1.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 실온까지 방랭하였다. 2탄산디-tert-부틸(400mg)을 첨가하고, 실온에서 19시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 그 혼합액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼으로 정제(용리액: 헥산:아세트산에틸)함으로써, 표기 화합물(432mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[3214] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 329[M+H]<sup>+</sup>

[3215] 참고예 89-(c)

[3216] (S)-2-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린 2염산염의 제조



[3217]

[3218] 참고예 89-(b)에서 제조한 tert-부틸(S)-2-에틸-2,3-디히드로-[1,4]옥사제피노[6,7-c]이소퀴놀린-4(5H)-카르복실레이트(432mg)의 1,4-디옥산(4mL) 용액에, 질소 분위기 하 교반하면서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(1.3mL)을 실온에서 적하하고, 실온에서 0.5시간 교반하고, 60℃에서 1시간 교반하였다. 이어서 4M 염화수소의 1,4-디옥산 용액(1.3mL)을 실온에서 적하하고, 60℃에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실온까지 방랭하고, 헥산(5.3mL)을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, tert-부틸메틸에테르로 세정하고, 실온에서 진공 건조시킴으로써, 표기 화합물(315mg)을 미황색 고체로서 얻었다.

[3219] 매스 스펙트럼(ESI, m/z): 229[M+H]<sup>+</sup>

[3220] [표 1]

표 1. 비교 화합물

| 비교 번호 | 화합물의 구조 | 비고                                                                                                                                         |
|-------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C1    |         | 디아스테레오머1<br>WO2016/202253 Example 103을<br>초임계 유체 크로마토그래피로 분리<br>정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상:<br>CO <sub>2</sub> :메탄올=70:30)하고, 먼저 용출된<br>성분.  |
| C2    |         | 디아스테레오머2<br>WO2016/202253 Example 103을<br>초임계 유체 크로마토그래피로 분리<br>정제(칼럼: CHIRALPAK IG, 이동상:<br>CO <sub>2</sub> :메탄올=70:30)하고, 나중에 용출된<br>성분. |

[3221]

[3222] 약리 시험예

[3223] (시험예 1) Keap1-Nrf2 결합 저해 시험

[3224] 피검 화합물의 Nrf2와 Keap1간의 결합에 대한 저해 활성을 형광 편광법으로 측정하였다. 20mM 트리스-염산염 pH7.5(닛폰 진, REF: 318-90225), 150mM NaCl [후지 필름 와코준야쿠, REF: 191-01665], 0.05% Tween 20(BioRAD, REF: 161-0781), 및 5mM DTT(후지 필름 와코준야쿠, REF: 049-08972)를 포함하는 용액을 완충액으로서 사용하였다. 10% DMSO(후지 필름 와코준야쿠, REF: 043-07216)로 각 농도로 조제한 피검 화합물 용액 70 μL에 대하여, 6nM FITC 표지 Nrf2 펩티드(FITC-Ahx-LDEETGEFL-NH<sub>2</sub>, Invitrogen) 및 0.2mg/mL BSA(후지 필름 와코준야쿠, REF: 017-22231)를 포함하는 완충액 350 μL를 첨가하였다. 이것으로부터 120 μL를 흑색 96웰 플레이트에 취하고, 2.5nM GST 융합 인간 Keap1(아미노산 잔기: 325-624) 단백질(Protein tech, REF: Ag0779)을 포함하는 완충액 80 μL를 첨가하였다. 일부의 웰에는 Keap1을 포함하지 않는 완충액을 첨가하고, 음성 대조로 하였다. 화합물 무첨가의 웰을 양성 대조로 하였다. 30분간 실온에서 인큐베이트하고, 플레이트 리더 Clariostar(BMG Labtech)로 여기 파장 482nm, 형광 파장 530nm의 형광 편광을 측정하였다. 음성 대조의 형광 편광을 100% 저해, 양성 대조의 형광 편광을 0% 저해로 하고, 피검 화합물의 100nM에 있어서의 저해율을 이하의 계산식을 사용하여 산출하였다.

[3225] 저해율(%)=100-((피검 화합물을 첨가한 경우의 형광 편광-음성 대조의 형광 편광)/(양성 대조의 형광 편광-음성 대조의 형광 편광))×100

[3226] 본 시험에 있어서 본 발명의 화합물은 우수한 Keap1 저해 활성을 나타내고, 예를 들어 실시예 1-(b), 2-(b), 3-

(b), 4-(b), 6-(b), 7-(b), 8-(b), 9-(b), 10-(b), 11-(b), 12-(b), 13-(b), 14-(b), 15-(b), 16-(b), 17-(b), 18-(b), 19-(b), 20-(b), 21-(b), 22-(b), 23, 24-(b), 25-(b), 26-(b), 27-(b), 28-(b), 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49-(b), 50-(b), 51-(b), 52-(b), 53, 54-(b), 55-(b), 56-(b), 57-(c), 59-(b), 60-(b), 61-(b), 62, 63-(b), 64-(b), 65-(b), 66-(b), 67-(b), 68-(b), 69, 70-(b), 71-(b), 72-(b), 73-(b), 74-(b), 75-(b), 76-(b), 77-(b), 78-(b), 79-(b), 80-(b), 81-(b), 82-(b), 84-(b), 85, 87, 89-(b)의 화합물, 및 비교 화합물 C1은 100nM의 화합물 농도에서 저해율이 50% 이상이었다.

[3227] (시험예 2) NQ01 효소 유도 시험(인비트로)

[3228] NQ01 어세이는 기보(Anal Biochem 1998; 169: 328-, Methods Enzymol 2004; 382: 243-)를 개변하여 실시하였다. Hepalcl7 세포(마우스 간세포주, DS 파마 바이오메디컬사제 REF.No.95090613)를 배양했다(5% CO<sub>2</sub>, 37도). 10% FBS(GIBCO사제 REF.10082) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/암포테리신 B(GIBCO사제 REF.15240) 함유의 MEM α (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation제 REF.135-15175) 배지에서 배양하고, 96 웰 플레이트(Costar사제 REF.3610)에  $2.0 \times 10^3$  cells/well씩 파종하였다. 다음날, DMSO(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation제 REF.043-07216)에 용해한 피검 화합물(DMSO 최종 농도 0.1%)을 첨가하고, 추가로 약 48시간 배양하였다.

[3229] Roche Diagnostics K.K제(REF.11-873580001)의 프로테아제 억제제를 첨가한 Cell signaling Technology, Inc제(REF.9803)를 세포 용해액으로서 사용하였다. 반응 용액(트리스염산을 25mM, 알부민을 0.07%, Tween-20을 0.01%, 글루코오스-6-인산데히드로게나아제를 2U/mL, 플라빈아데닌디뉴클레오티드를 5 μM, 글루코오스-6-인산을 1 μM, 니코틴아미드아데닌디뉴클레오티드인산을 30 μM, 3-(4,5-디메틸-2-티아졸릴)-2,5-디페닐테트라졸륨브로마이드(MTT)를 0.03%, 및 메나디온을 50 μM 포함하는 용액), 정지액(디쿠마를 0.3mM, 및 인산2수소칼륨을 5mM 포함하는 용액, pH는 7.4)을 조제하였다. 배지를 제거 후, 세포 용해액을 50 μL 첨가하고, 실온에서 20분간 진탕시켰다. 반응 용액을 200 μL 첨가하고, 실온에서 5분간 정치하였다. 정지액을 50 μL 첨가하고, 540nm (레퍼런스 750nm)의 흡광도를 측정하였다.

[3230] 세포수는 상기와 동일한 조건에서 파종한 다른 플레이트를 사용하여, Cell Titer Glo 어세이(Promega Corporation제 REF.G9242)로 측정하고, 흡광도의 보정을 행하였다. 시험 결과를 엑셀로 해석하고, NQ01의 활성을 1.5배로 상승시키는 농도의 EC<sub>150</sub>값을 산출하였다.

[3231] 본 시험에 있어서의, 각 피검 화합물의 결과를 하기 표 2에 나타내었다. A: EC<sub>150</sub><0.5nM, B: 0.5nM≤EC<sub>150</sub><5nM, C: 5nM≤EC<sub>150</sub><50nM, D: 50nM≤EC<sub>150</sub><500nM, 또는 E: EC<sub>150</sub>≥500nM.

[3232] [표 2A]

표 2A. 실시예 화합물에 관한 NQO1 효소 유도 시험의 결과

| 실시예 번호 | EC <sub>150</sub> | 실시예 번호 | EC <sub>150</sub> | 실시예 번호 | EC <sub>150</sub> |
|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|
| 1-(b)  | B                 | 31     | B                 | 61-(b) | C                 |
| 2-(b)  | B                 | 32     | E                 | 62     | B                 |
| 3-(b)  | C                 | 33     | C                 | 63-(b) | C                 |
| 4-(b)  | C                 | 34     | E                 | 64-(b) | C                 |
| 5-(b)  | D                 | 35     | C                 | 65-(b) | B                 |
| 6-(b)  | C                 | 36     | D                 | 66-(b) | B                 |
| 7-(b)  | C                 | 37     | A                 | 67-(b) | C                 |
| 8-(b)  | B                 | 38     | D                 | 68-(b) | C                 |
| 9-(b)  | B                 | 39     | B                 | 69     | A                 |
| 10-(b) | B                 | 40     | D                 | 70-(b) | B                 |
| 11-(b) | B                 | 41     | A                 | 71-(b) | B                 |
| 12-(b) | B                 | 42     | C                 | 72-(b) | C                 |
| 13-(b) | B                 | 43     | B                 | 73-(b) | C                 |
| 14-(b) | B                 | 44     | D                 | 74-(b) | B                 |
| 15-(b) | B                 | 45     | B                 | 75-(b) | B                 |
| 16-(b) | D                 | 46     | D                 | 76-(b) | B                 |
| 17-(b) | C                 | 47     | B                 | 77-(b) | B                 |
| 18-(b) | C                 | 48     | D                 | 78-(b) | C                 |
| 19-(b) | B                 | 49-(b) | B                 | 79-(b) | C                 |
| 20-(b) | B                 | 50-(b) | B                 | 80-(b) | C                 |
| 21-(b) | D                 | 51-(b) | B                 | 81-(b) | C                 |
| 22-(b) | B                 | 52-(b) | B                 | 82-(b) | C                 |
| 23     | D                 | 53     | B                 | 83-(b) | C                 |
| 24-(b) | C                 | 54-(b) | C                 | 84-(b) | B                 |
| 25-(b) | B                 | 55-(b) | B                 | 85     | B                 |
| 26-(b) | B                 | 56-(b) | B                 | 86     |                   |
| 27-(b) | C                 | 57-(c) | C                 | 87     | B                 |
| 28-(b) | B                 | 58     | E                 | 88     |                   |
| 29     | B                 | 59-(b) | B                 | 89-(b) | C                 |
| 30     | D                 | 60-(b) | B                 | 90     | E                 |

[3233]

[3234] [표 2B]

표 2B. 비교 화합물에 관한 NQO1 효소 유도 시험의 결과

| 비교 화합물 | EC <sub>150</sub> |
|--------|-------------------|
| C1     | C                 |

[3235]

[3236] (시험예 3) 마우스 신장 중 NQO1 발현 유도 시험(단회 투여)

[3237] 투여용의 피검 화합물 용액은, 0.5w/v% 메틸셀룰로오스 수용액(0.5% MC)(와코순야쿠사제)에 피검 화합물을 용해 또는 현탁하여 조제하였다.

[3238] BALB/c 마우스(암형, 니혼 찰스 리버사로부터 공급)에 조제한 피검 화합물을 경구 투여하였다. 대조군으로서 무처치군을 사용하였다. 투여로부터 6시간 후, 마우스를 이소플루란으로 마취하고, 하대동맥 절개로 방혈 안락사시켰다. 바로 좌 신장을 적출하고, 세밀하게 잘게 자른 후, RNA later(Thermo Fisher Scientific사)로 세단한 신장편을 옮겼다.

[3239] 다음으로 채취한 신장편으로부터, NucleoSpin(등록 상표) RNA Kit(다카라 바이오사)를 사용하여 mRNA를 추출하고, 각 농도를 FlexStation3(Molecular Devices사)으로 정량 후, 균일한 농도로 조제하였다. 농도를 일정하게 한 mRNA로부터 PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser 및 PCR Thermal Cycler(다카라 바이오사)를 사용하여 cDNA의 역전사 합성을 실시하였다. 이어서, 얻어진 cDNA에 첨가하고, SYBR(등록 상표) Premix Ex Taq™ II와 NQ01, GAPDH primer(다카라 바이오사)를 사용하여, PCR Thermal Cycler Dice Real time(다카라 바이오사)으로 실시간 PCR을 행하고, GAPDH 발현을 레퍼런스로 취하고, NQ01 발현을 정량화하였다.

[3240] 각 군의 NQ01 발현 유도를 평가하기 위해서, 이하의 계산식을 사용하여 NQ01 발현 유도비를 산출하였다.

[3241] (NQ01 발현 유도비)=(피검 화합물 투여군 평균 NQ01 발현)÷(대조군 평균 NQ01 발현)

[3242] 본 시험에 있어서 본 발명의 화합물은 우수한 NQ01 발현 유도 활성을 나타냈다. 각 피검 화합물의 결과를 하기 표 3에 나타내었다. A: NQ01 발현 유도비>6, B: 3<NQ01 발현 유도비≤6, 또는 C: NQ01 발현 유도비≤3.

[3243] [표 3A]

표 3A. 실시예 화합물에 관한 마우스 신장 중 NQ01 발현 유도 시험의 결과

| 실시예 번호 | NQ01 발현 유도 활성 |         |         |
|--------|---------------|---------|---------|
|        | 투여량           |         |         |
|        | 30mg/kg       | 20mg/kg | 10mg/kg |
| 1-(b)  | B             |         |         |
| 2-(b)  | B             |         |         |
| 3-(b)  | A             |         |         |
| 4-(b)  | A             |         |         |
| 5-(b)  |               |         |         |
| 6-(b)  | B             |         |         |
| 7-(b)  | B             |         |         |
| 8-(b)  | B             |         |         |
| 9-(b)  | B             |         |         |
| 10-(b) | A             |         |         |
| 11-(b) | A             |         |         |
| 12-(b) | A             |         |         |
| 13-(b) | B             |         |         |
| 14-(b) | A             |         |         |
| 15-(b) | B             |         |         |
| 16-(b) | C             |         |         |
| 17-(b) | B             |         |         |
| 18-(b) | B             |         |         |
| 19-(b) | C             |         |         |
| 20-(b) |               |         |         |
| 21-(b) | C             |         |         |
| 22-(b) | A             |         |         |
| 23     | C             |         |         |
| 24-(b) | A             |         |         |
| 25-(b) | A             |         |         |
| 26-(b) | A             |         |         |
| 27-(b) | C             |         |         |
| 28-(b) | B             |         |         |
| 29     |               |         | A       |
| 30     |               |         |         |
| 31     |               |         | B       |
| 32     |               |         |         |
| 33     |               |         | B       |
| 34     |               |         |         |

[3244]

-

|        |   |   |   |
|--------|---|---|---|
| 35     |   |   | A |
| 36     |   |   |   |
| 37     |   |   | A |
| 38     |   |   |   |
| 39     |   |   | B |
| 40     |   |   |   |
| 41     |   |   | A |
| 42     |   |   |   |
| 43     |   |   | A |
| 44     |   |   |   |
| 45     |   |   | A |
| 46     |   |   |   |
| 47     |   |   | A |
| 48     |   |   |   |
| 49-(b) | A |   |   |
| 50-(b) | A |   |   |
| 51-(b) | A |   |   |
| 52-(b) | A |   |   |
| 53     | A |   |   |
| 54-(b) | B |   |   |
| 55-(b) | C |   |   |
| 56-(b) | B |   |   |
| 57-(c) |   |   |   |
| 58     |   |   |   |
| 59-(b) | A |   |   |
| 60-(b) | C |   |   |
| 61-(b) | B |   |   |
| 62     | C |   |   |
| 63-(b) | B |   |   |
| 64-(b) |   |   |   |
| 65-(b) |   | B |   |
| 66-(b) |   | A |   |
| 67-(b) |   | C |   |
| 68-(b) |   | B |   |
| 69     |   | B |   |
| 70-(b) |   | A |   |
| 71-(b) |   | A |   |
| 72-(b) |   | C |   |
| 73-(b) |   | A |   |

[3245]

|        |  |   |   |
|--------|--|---|---|
| 74-(b) |  | B |   |
| 75-(b) |  | A |   |
| 76-(b) |  | A |   |
| 77-(b) |  | A |   |
| 78-(b) |  | B |   |
| 79-(b) |  | B |   |
| 80-(b) |  | A |   |
| 81-(b) |  | B |   |
| 82-(b) |  | A |   |
| 83-(b) |  | A |   |
| 84-(b) |  | A |   |
| 85     |  |   |   |
| 86     |  |   |   |
| 87     |  |   |   |
| 88     |  |   |   |
| 89-(b) |  |   | B |
| 90     |  |   |   |

[표 3B]

표 3B. 비교 화합물에 관한 마우스 신장 중 NQO1 발현 유도 시험의 결과

| 비교 화합물 | NQO1 발현 유도 활성 |         |         |
|--------|---------------|---------|---------|
|        | 투여량           |         |         |
|        | 30mg/kg       | 20mg/kg | 10mg/kg |
| C1     |               |         | C       |

약물 동태 시험예

(시험예 4) 인간·원숭이 간장 마이크로솜 분획을 사용한 대사 시험

인간 간장 마이크로솜(Xenotech사제 CatNo.H610) 또는 원숭이 간장 마이크로솜(Xenotech사제 CatNo.P2000) 1mg 단백 상당을 현탁시킨 반응 조성액(NADPH 산생계 용액 A(Corning사제 REF.451220) 50  $\mu$ L, NADPH 산생계 용액 B(Corning사제 REF.451200) 10  $\mu$ L, 250mM UDP-글루쿠론산 40  $\mu$ L, UGT Reaction Mix 용액 B(Corning사제 REF.451320) 200  $\mu$ L, 및 증류수 640  $\mu$ L를 포함한다)을 준비하였다. 37℃에서 5분간 인큐베이트 후, DMSO(후지 필름 와코준야쿠 가부시기가이샤제 CodeNo.043-07216)에 용해한 피검 화합물을 최종 농도 10  $\mu$ mol/L가 되도록 첨가함으로써 반응 개시하였다. 대사 반응 개시 후 0, 5, 10, 15, 20, 및 30분에 반응계로부터 100  $\mu$ L 취출하고, 200  $\mu$ L의 아세토니트릴에 첨가함으로써 반응을 정지하였다. 반응 종료 후에는 계단백 등 조작 후, UV-HPLC 분석에 제공하고, 이하의 해석을 실시하였다.

해석 방법

피검 화합물의 피크 면적을 LabSolution 소프트웨어(시마즈 세이사쿠쇼)로 산출하고, 피검 물질의 각 배양 시간에 있어서의 잔존율(%)을 이하의 계산식을 사용하여 구하였다.

잔존율(%)=각 배양 시간에 있어서의 피크 면적÷0 시점의 피크 면적

이어서, 피검 물질의 각 배양 시간에 있어서의 잔존량(nmol/mg/mL)을 이하의 계산식을 사용하여 구하였다.

잔존량(nmol/mg/mL)=반응액 첫 농도(10nmol/mg/mL)×잔존율÷100

마지막으로, 횡축에 반응 시간, 종축에 잔존량을 플롯한 그래프를 엑셀 상에서 작성하고, 직선성이 보이는 시간 범위에서 기울기를 소실 속도(pmol/min/mg-P)로서 산출하였다.

사용한 LC의 시스템은 이하와 같다.

LC: 시마즈제 LC20 HPLC 시스템

- [3260] 칼럼: Phenomenex Kinetex C18(100x2.1mm, 2.6 $\mu$ m)
- [3261] 칼럼 온도: 40℃
- [3262] 유속; 0.25mL/min
- [3263] 이동상 A: 0.1% 포름산 수용액, 이동상 B: 0.1% 포름산, 50% 아세토니트릴/메탄올 혼합액
- [3264] 구배; 0 내지 3분; A/B=90/10, 3 내지 11분; 90/10 내지 5/95, 11 내지 15분; A/B=5/95, 15 내지 15.1분; A/B=5/95 내지 90/10
- [3265] 측정 UV 파장; 200 내지 350nm
- [3266] 본 시험에 있어서 본 발명의 대표적인 화합물은 대사 안정성이 우수하였다.
- [3267] 각 피검 화합물의 인간의 결과를 하기 표 4에 나타내었다. A: 대사 속도<100pmol/min/mg protein, B: 100≤대사 속도<150pmol/min/mg protein, C: 150≤대사 속도<200pmol/min/mg protein, D: 200≤대사 속도<250pmol/min/mg protein, 또는 E: 대사 속도>250pmol/min/mg protein.
- [3268] [표 4A]

표 4A. 실시예 화합물에 관한 인간 간장 마이크로솜 분획을 사용한 대사 시험의 결과

| 실시예 번호 | 인간 대사 속도 | 실시예 번호 | 인간 대사 속도 | 실시예 번호 | 인간 대사 속도 |
|--------|----------|--------|----------|--------|----------|
| 1-(b)  | C        | 31     | B        | 61-(b) | A        |
| 2-(b)  | A        | 32     | D        | 62-(b) |          |
| 3-(b)  | C        | 33     | A        | 63-(b) | C        |
| 4-(b)  | B        | 34     | C        | 64-(b) | B        |
| 5-(b)  |          | 35     | B        | 65-(b) | D        |
| 6-(b)  | B        | 36     | C        | 66-(b) | E        |
| 7-(b)  | B        | 37     | A        | 67-(b) |          |
| 8-(b)  | A        | 38     | E        | 68-(b) | A        |
| 9-(b)  | D        | 39     | A        | 69     | D        |
| 10-(b) | C        | 40     | E        | 70-(b) | E        |
| 11-(b) | D        | 41     | A        | 71-(b) | D        |
| 12-(b) | D        | 42     | E        | 72-(b) | A        |
| 13-(b) | E        | 43     | A        | 73-(b) | C        |
| 14-(b) |          | 44     | E        | 74-(b) | B        |
| 15-(b) | E        | 45     | A        | 75-(b) | E        |
| 16-(b) | E        | 46     | E        | 76-(b) | B        |
| 17-(b) | E        | 47     | B        | 77-(b) | B        |
| 18-(b) | E        | 48     | E        | 78-(b) | B        |
| 19-(b) | E        | 49-(b) | B        | 79-(b) | E        |
| 20-(b) | D        | 50-(b) | C        | 80-(b) | D        |
| 21-(b) | D        | 51-(b) | B        | 81-(b) | A        |
| 22-(b) | B        | 52-(b) | C        | 82-(b) | B        |
| 23     |          | 53     | C        | 83-(b) | C        |
| 24-(b) |          | 54-(b) | B        | 84-(b) | C        |
| 25-(b) | D        | 55-(b) | C        | 85     | A        |
| 26-(b) | E        | 56-(b) | E        | 86     | E        |
| 27-(b) |          | 57-(c) | C        | 87     | A        |
| 28-(b) |          | 48     | C        | 88     | E        |
| 29     | A        | 59-(b) | D        | 89-(b) | E        |
| 30     | E        | 60-(b) | D        | 90     | C        |

[3269]

[3270] [표 4B]

표 4B. 비교 화합물에 관한 인간 간장 마이크로솜 분획을 사용한 대사 시험의 결과

| 비교 화합물 | 인간 대사<br>속도 |
|--------|-------------|
| C1     | C           |
| C2     | E           |

[3271]

### 산업상 이용가능성

[3272] 본 발명의 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염은 우수한 Keap1 저해 작용을 갖는 것으로부터, Keap1 저해에 의해 증상이 개선되는 질환의 예방, 완화, 및/또는 치료에 유용하다.