(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0041647
(43) 공개일자 2015년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 267/14 (2006.01) *A61K 31/553* (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01) *C07D 498/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 267/14 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7005929
(22) 출원일자(국제) 2013년08월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/066431
(87) 국제공개번호 WO 2014/023708
국제공개일자 2014년02월13일
(30) 우선권주장
61/681,337 2012년08월09일 미국(US)

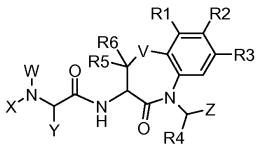
(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
도넬 앤드류 에프
미국 뉴저지주 08550 웨스트 윈저 테일러 코트 8221
한 시아오춘
미국 뉴저지주 07009 세다 그로브 사우쓰 마운틴 애비뉴 68
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 헤테로-아제핀온**

(57) 요 약

하기 화학식 I의 화합물이 제공된다:



I

상기 식에서,

W, X, Y, Z, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6은 본원에 기술된 바와 같다.

상기 화합물은 증식성 질환, 예컨대 암의 치료에 유용하다.

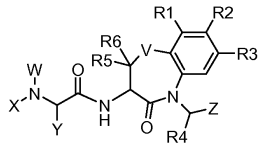
(52) CPC특허분류
A61K 31/554 (2013.01)
C07D 498/10 (2013.01)
(72) 발명자
케스터 로버트 프란시스
미국 뉴저지주 07052 웨스트 오렌지 포레스트 힐 로드 162
콩 노만
중국 100176 베이징 비디에이 타이-허 로드 6
르 강
미국 뉴저지주 08812 그린 브룩 톨우드 레인 802
로우 얀
미국 캘리포니아주 94536 프레몬트 윈드햄 드라이브 3280
미슈드 크리스토프
미국 뉴욕주 10128 뉴욕 이스트 93번가 155 아파트먼트 11이
몰리터니 존 안토니
미국 뉴저지주 07003 블룸필드 헤인즈 드라이브 52
레미제프스키 스테이시
미국 뉴저지주 07676 워싱턴 타운쉽 허니석클 드라이브 147
루퍼트 케네스 캐리
미국 뉴저지주 07921 베드민스터 애슐리 코트 8
윤 웨이야
미국 뉴저지주 07059 워렌 슈어맨 테라스 31

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



I

상기 식에서,

W 및 X는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 하이드록시-C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알켄일-C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알킨일-C_{1-6}-알킬 및 헤테로사이클로부터 선택되거나,

X 및 W는 이들이 부착된 질소와 함께 C_{2-9}-헤테로사이클을 형성할 수 있거나, W는 자신이 부착된 질소와 함께 및 Y는 자신이 부착된 탄소와 함께 C_{3-9}-헤테로사이클을 형성할 수 있고;

Y는 C_{1-6}-알킬, 하이드록시-C_{1-6}-알킬 또는 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬이고;

R1은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 할로-C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, COOH, C(O)NR8'R9', 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R2는 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R3은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 할로-C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R4는 H 또는 C_{1-6}-알킬이고;

R5 및 R6은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬-S-C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬-O-C_{1-6}-알킬, 아릴 및 C_{3-7}-사이클로알킬로부터 선택되거나,

R5 및 R6은 이들이 부착된 탄소와 함께, 임의적으로 C_{1-6}-알킬-SO_2로 치환된 C_{4-7}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

V는 S, O 또는 SO_2이고;

Z는,

C_{1-6}-알킬,

아릴(임의적으로, C_{3-7}-사이클로알킬, C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알콕시, 할로, 할로-C_{1-6}-알콕시, C(O)N(C_{1-6}-알킬,C_{1-6}-알킬), C(O)NHSO_2-C_{1-6}-알킬, C(O)N(C_{1-6}-알킬,하이드록시-C_{1-6}-알킬), C(O)N(C_{1-6}-알킬,COOH-C_{1-6}-알킬), 임의적으로 시아노로 치환된 페닐, COO-C_{1-6}-알킬 또는 COOH로 치환됨),

아릴-C_{1-6}-알킬,

헤테로아릴(임의적으로, 시아노, C_{1-6}-알콕시, 또는 임의적으로 C(O)N(H,C_{1-6}-알킬), 시아노 또는 COOH로 치환된 페닐로 치환됨),

폴리사이클릭 방향족,

폴리사이클릭 헤테로방향족(임의적으로, 할로, SO_2-페닐, C_{1-6}-알킬-페닐, 또는 임의적으로 시아노로 치환된 페닐로 치환됨);

혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리사이클, 및

혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클(임의적으로, SO_2-C_{1-6}-알킬, 옥소, 할로 또는 C_{1-6}-알킬로 치환됨)

로부터 선택되고;

R7은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 설폰일이고;

R8 및 R9는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬(이때, 알킬 부분은 임의적으로 옥소로 치환됨) 및 헤테로아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고,

R8'는 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

R9'는 HOOC-C_{1-6}-알킬, 하이드록시-C_{1-6}-알킬 및 아릴-C_{1-6}-알킬(이때, 아릴 부분은 COOH로 치환됨)로부터 선택되거나,

R8' 및 R9'는 이들이 부착된 질소와 함께, 하이드록시-C_{1-6}-알킬로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

R10은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 아릴-C_{1-6}-알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

W 및 X가 동일하거나 상이하며, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 하이드록시-C_{1-6}-알킬 및 헤테로사이클로부터 선택되거나,

Y가 C_{1-6}-알킬 또는 하이드록시-C_{1-6}-알킬이고;

R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 할로-C_{1-6}-알킬, COOH, C(O)NR8'R9', NR8R9, N-아실 또는 N-설폰일이고;

R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬 또는 시아노이고;

R3이 H 또는 할로-C_{1-6}-알킬이고;

R4가 H 또는 C_{1-6}-알킬이고;

R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, H, C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬-S-C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬-O-C_{1-6}-알킬 또는 C_{3-7}-사이클로알킬이거나,

R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께, 임의적으로 C_{1-6}-알킬-SO_2로 치환된 C_{4-7}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

V가 S, O 또는 SO_2이고;

Z가,

C_{1-6}-알킬,

아릴(임의적으로, C_{3-7}-사이클로알킬, C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알콕시, 할로, 할로-C_{1-6}-알콕시, C(O)N(C_{1-6}-알킬,C_{1-6}-알킬), C(O)NHSO$_2$-C_{1-6}-알킬, C(O)N(C_{1-6}-알킬,하이드록시-C_{1-6}-알킬), C(O)N(C_{1-6}-알킬,COOH-C_{1-6}-알킬), 임의적으로 시아노로 치환된 페닐, COO-C_{1-6}-알킬 또는 COOH로 치환됨),

아릴-C_{1-6}-알킬,

헤테로아릴(임의적으로, 시아노, C_{1-6}-알콕시, 또는 임의적으로 C(O)N(H,C_{1-6}-알킬), 시아노 또는 COOH로 치환된 페닐로 치환됨),

폴리사이클릭 헤테로방향족(임의적으로, 할로, SO_2-페닐, C_{1-6}-알킬-페닐, 또는 임의적으로 시아노로 치환된 페닐로 치환됨), 및

혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클(임의적으로, SO_2-C_{1-6}-알킬, 옥소, 할로 또는 C_{1-6}-알킬로 치환됨)

로부터 선택되고;

R8 및 R9가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬(이때, 알킬 부분은 임의적으로 옥소로 치환됨), 및 헤테로아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

R8'가 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

R9'가 HOOC-C_{1-6}-알킬, 하이드록시-C_{1-6}-알킬 및 아릴-C_{1-6}-알킬(이때, 아릴 부분은 COOH로 치환됨)로부터 선택되거나,

R8' 및 R9'가 이들이 부착된 질소와 함께, 하이드록시-C_{1-6}-알킬로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

R10이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 아릴-C_{1-6}-알킬인,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

W가 H인, 화학식 I의 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 C_{1-6}-알킬인, 화학식 I의 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 C_{1-6}-알킬인, 화학식 I의 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

R1, R2, R3 및 R4가 H인, 화학식 I의 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R5 및 R6이 개별적으로 H, C_{1-6}-알킬 및 C_{4-7}-카보사이클로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z가, 임의적으로 할로, C_{1-6}-알킬 및 C_{1-6}-알콕시로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 나프틸인, 화학

식 I의 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

W 및 X가 동일하거나 상이하며, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알켄일-C_{1-6}-알킬 및 C_{2-6}-알킨일-C_{1-6}-알킬로부터 선택되거나,

X 및 W가 이들이 부착된 질소와 함께 C_{2-9}-헤테로사이클을 형성할 수 있거나, W는 자신이 부착된 질소와 함께 및 Y는 자신이 부착된 탄소와 함께 C_{3-9}-헤테로사이클을 형성할 수 있고;

Y가 C_{1-6}-알킬, 또는 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬이고;

R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R3이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R4가 H 또는 C_{1-6}-알킬이고;

R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴 및 C_{3-7}-사이클로알킬로부터 선택되거나,

R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{4-7}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있되, 단, R5 및 R6 둘 다가 수소는 아니고;

V가 S 또는 O이고;

Z가,

아릴,

헤테로아릴

폴리사이클릭 방향족,

폴리사이클릭 헤테로방향족, 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리사이클, 및

혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클

로부터 선택되고;

R7이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 설폰일이고;

R8 및 R9가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬, 및 헤테로아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

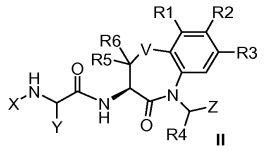
R10이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 아릴-C_{1-6}-알킬인,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



II

상기 식에서,

X는 C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알켄일-C_{1-6}-알킬 및 C_{2-6}-알킨일-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

Y는 C_{1-6}-알킬 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

R1은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R2는 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R3은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R4는 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

R5 및 R6은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되거나, R5 및 R6은 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-7}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있되, 단, R5 및 R6 둘 다가 수소는 아니고;

V는 S 및 O로부터 선택되고;

Z는 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족, 폴리사이클릭 헤테로방향족, 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리사이클 또는 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클로부터 선택되고;

R7은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 설폰일로부터 선택되고;

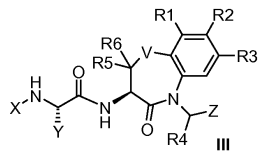
R8 및 R9는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬 및 헤테로아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

R10은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택된다.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



III

상기 식에서,

X는 C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

Y는 C_{1-6}-알킬 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

R1은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R2는 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R3은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

R4는 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

R5 및 R6은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6은 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

V는 S 및 O로부터 선택되고;

Z는 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되고;

R7은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 설폰일로부터 선택되고;

R10은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택된다.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 메틸, 에틸, 메틸-d3, 에틸-d5, n-프로필, i-프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 옥세탄-3-일로부터 선택되고;

Y가 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 메틸사이클로프로필, 하이드록시메틸, (S)-1-하이드록시에틸 및 (R)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R3이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R4가 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

V가 S 및 O로부터 선택되고;

Z가 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되고;

R7이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 설폰일로부터 선택되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 메틸, 에틸, 메틸-d3, 에틸-d5 및 2-하이드록시에틸로부터 선택되고;

Y가 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, N-아실 또는 N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R3이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R4가 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되고;

R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

V가 S 및 O로부터 선택되고;

Z가 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 메틸, 에틸, 메틸-d3, 에틸-d5 및 2-하이드록시에틸로부터 선택되고;

Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R3이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R4가 H이고;

R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

V가 S 및 O로부터 선택되고;

Z가 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고;

Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고;

R4가 H이고;

R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

V가 O이고;

Z가 2,5-이치환된 페닐, 2-치환된-나프탈렌-1-일, 2,5-이치환된-나프탈렌-1-일, 2,6-이치환된-나프탈렌-1-일, 2,7-이치환된-나프탈렌-1-일, 5-치환된-나프탈렌-1-일, 1-치환된-1H-인다졸-3-일, 벤조[d]아이속사졸-3-일, 4-퀴놀린일, 5-퀴놀린일, 3-치환된-퀴놀린-4-일, 1,2-이치환된-인돌-3-일, 1,6-이치환된-1H-인다졸-3-일, 1-치환된-1,3-다이하이드로-인돌-2-온-4-일, 1,6-1H-퀴놀린-2-온-4-일, 2-치환된-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-4-일, 2-(4-메틸-인돌-1-일)-벤조나이트릴 및 1-치환된-인돌-4-일로부터 선택되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고;

Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

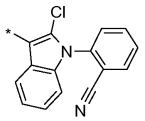
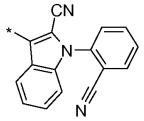
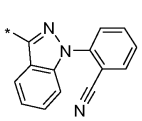
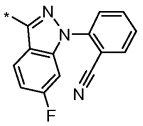
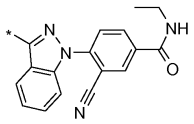
R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고;

R4가 H이고;

R5 및 R6이 메틸 또는 H이지만 둘 다가 수소는 아니고;

V가 O이고;

Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡시-나프탈렌-1-일,  ,  ,  ,  및  로부터 선택되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고;

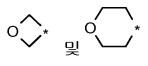
Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

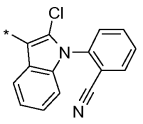
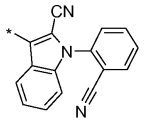
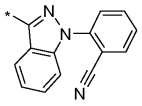
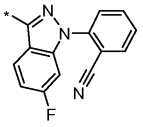
R3이 H, F, Cl, Br 및r 시아노로부터 선택되고;

R4가 H;

R5 및 R6이 함께,  로부터 선택되는 고리를 형성하고;

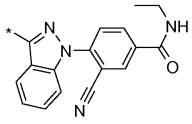
V가 O이고;

Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡

시-나프탈렌-1-일,

및



로부터 선택되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고;

Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고;

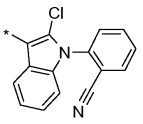
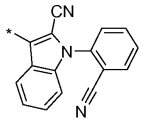
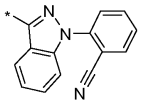
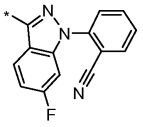
R4가 H이고;

R5가 이고;

R6이 이고;

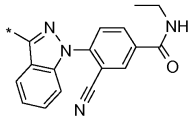
V가 O이고;

Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡

시-나프탈렌-1-일,

및



로부터 선택되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고;

Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

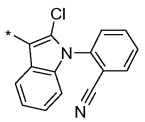
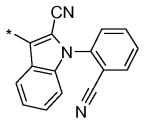
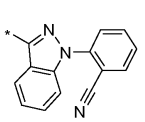
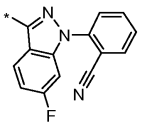
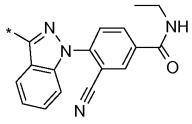
R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고;

R4가 H이고;

R5가 이고;

R6이 이고;

V가 O이고;

Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡시-나프탈렌-1-일,  ,  ,  ,  및  로부터 선택되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트;

6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-N-(메틸설폰일)-2-나프트아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(R)-N-[(S)-5-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-(5-벤질-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-메틸아미노프로판아마이드 하이드로클로라이드;

N-(5-벤질-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

N-(5-(4-페닐-부틸)-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

N-(5-바이페닐-3-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-

3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)프로판아마이드;

(2S)-N-(5-((3-메톡시퀴놀린-N-옥사이드-4-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸-d3-아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(2S)-N-(5-((6-브로모-2-(메톡시-d3)-나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸-d3-아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(R)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노프로판아마이드;

(S)-N-{(R)-9-[2-(2-메톡시-에톡시)-아세틸아미노]-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일}-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드;

5-옥소-헥산산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드 하이드로클로라이드;

3,4,5-트라이메톡시-N-[(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-벤즈아마이드 하이드로클로라이드;

6-옥소-헵탄산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

N-[(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-벤즈아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-[(S)-9-(6-사이클로프로필-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

메틸 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-2-나프토에이트 트라이플루오로아세테이트;

6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b] [1,4]옥사제핀-

5(2H)-일)메틸)-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트;

6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-메틸-아마이드;

4-({6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카보닐}-아미노)-부티르산 트라이플루오로아세테이트;

6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카복실산 다이메틸아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(2S,3R)-2-아미노-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(2S,3S)-2-아미노-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

메틸 5-(((2S,3S)-2,8-다이메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트 트라이플루오로아세테이트;

(2S,3S)-2-아미노-N-[(6S,7S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-3,6-다이메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-[(6S,7S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-6-메틸-8-옥소-2-트라이플루오로메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-2-메틸아미노-N-[(S)-9-(2-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-프로피온아마이드;

(S)-N-((S)-5-(2-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-(3-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-(4-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트;

3-{[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐]-아미노}-프로피온산 트라이플루오로아세테이트;

4-({[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐]-아미노}-메틸)-벤조산 메틸 에스터;

(S)-5-((6-카복시-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트;

5-(((S)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트;

S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤

조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(3-하이드록시프로필)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((2-클로로-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((2-클로로-1-(페닐설폰일)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-[(S)-9-(1-벤젠설폰일-2-클로로-1H-인돌-3-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-((S)-5-((6-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-[(S)-9-(1-벤질-2-클로로-1H-인돌-3-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드;

(S)-N-((S)-5-((1-에틸-2-옥소인돌린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-2-아미노-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(옥세탄-3-일아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시-2-메틸프로필아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸-d5-아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

S)-N-((S)-5-((6-브로모-1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(2S)-N-((2S,3S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-((R)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로

벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

(S)-N-((S)-8-브로모-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-((S)-8-시아노-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;

3-시아노-4-(3-(((2S,3S)-2-메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조산 트라이플루오로아세테이트;

3-시아노-N-에틸-4-(3-(((2S,3S)-2-메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤즈아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)부탄아마이드 트라이플루오로아세테이트;

(S)-N-((S)-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-((S)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-((R)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-플루오로-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-2-(메틸아미노)-N-((S)-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-((S)-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-N-((S)-9-브로모-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

(S)-5-((2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트; 및

(S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료 활성 성분으로 사용하기 위한 화합물.

청구항 22

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

청구항 23

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료학적 비활성 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 24

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 암의 치료 또는 예방을 위한 용도.

청구항 25

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 암의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 용도.

청구항 26

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 효과량을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법.

청구항 27

본원에 기술된 바와 같은 발명.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 치환된 헤테로-아제핀온, 및 인간 질환(예컨대, 암)을 치료하기 위해 세포자멸사 단백질(IAP)의 억제제에 대한 SMAC 단백질의 결합 및/또는 활성화된 카스파제 단백질의 IAP에 대한 결합을 억제하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암은, 종양의 국부적 확장 및 잠재적으로 원격 전이를 유발하는 비제어된 세포 성장 질환이다. 암 세포가 성장하는 하나의 기작은, 세포자멸사 또는 프로그램화된 세포 사멸을 억제하는 것이다. 세포자멸사 경로의 변경은 표준 치료법(예컨대, 화학 요법 또는 방사선)에 내성을 갖는 암 세포 및 암의 발병률 및 전파와 관련이 있었다.

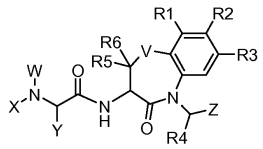
[0003] 세포자멸사적 세포 사멸에 대한 2가지 기본적인 경로는 내인성 경로 및 외인성 경로이다. 내인성 세포자멸사 경로는 다양한 기작(예컨대, 세포 스트레스, 약물-유발된 손상 또는 DNA 손상)에 의해 개시될 수 있다. 외인성 경로는 케모카인에 의한 사멸 수용체의 활성화에 의해 개시될 수 있다. 이들 중 하나의 경로에 의한 개시는, 카스파제로 불리는 프로테아제의 하나의 부류를 활성화시킨다. 카스파제가 활성화되면, 이는 다양한 기질을 분할하여, 이펙터(effector) 카스파제 3 및 7의 활성화 및 궁극적인 세포 사멸을 유발하는 사건의 다단화를 유발할 수 있다. IAP 부류의 단백질은 카스파제에 결합하여, 이의 활성을 억제하여, 세포자멸사를 억제할 수 있다.

[0004] IAP는, 배큘로바이러스 IAP 반복(BIR) 도메인으로 불리는 상동인 구조 도메인들(BIR1, BIR2 및 BIR3)의 카피를 3개까지 함유할 수 있다. 원형(prototypical) IAP, cIAP 및 XIAP의 BIR3 도메인은, 활성화된 카스파제 9에 결합하여, 이를 억제할 수 있다. 반면에, BIR2 도메인은 카스파제 3 및 7에 결합하여, 이들을 억제한다. 세포자멸사 전구 단백질(proapoptotic protein) Smac(디아블로(DIABLO)로도 공지됨)는, 활성화된 카스파제와 경쟁하는 IAP의 BIR2 및 BIR3 도메인에 결합하여, 활성화된 카스파제를 IAP로부터 방출시키고, 세포자멸사 프로그램을 완료할 수 있다. XIAP 및 cIAP의 BIR3 영역에 결합하여 Smac 단백질의 작용을 모방하고 IAP에 의해 억제된 활성화된 카스파제를 방출시키는 것으로 펩타이드 및 소분자가 보고되었다. 소분자로써 IAP(XIAP 포함)의 BIR2 영

역을 표적화하는 것은 덜 개발되었다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



[0006] I

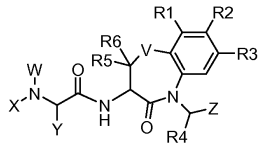
[0007] 상기 식에서,

[0008] W, X, Y, Z, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6은 본원에 기술된 바와 같다.

[0009] 상기 화합물은 IAP 단백질(XIAP 및 cIAP 포함)의 BIR2 및/또는 BIR3 영역에 결합하여, 카스파제 케스케이드(cascade)를 활성화 또는 재활성화시키며, 따라서 증식성 질환(예컨대, 암)의 치료에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



[0011] I

[0012] 상기 식에서,

[0013] W 및 X는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 H, 알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 알켄일알킬 및 알킨일알킬로부터 선택되거나, X 및 W는 이들이 부착된 질소와 함께 C_{2-9}-헤테로사이클을 형성할 수 있거나, W는 자신이 부착된 질소와 함께 및 Y는 자신이 부착된 탄소와 함께 C_{3-9}-헤테로사이클을 형성할 수 있고; Y는 C_{1-6}-알킬 또는 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬이고; R1은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고; R2는 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고; R3은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고; R4는 H 또는 C_{1-6}-알킬이고; R5 및 R6은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴 및 C_{3-7}-사이클로알킬로부터 선택되거나, R5 및 R6은 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{4-7}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있되, 단, R5 및 R6 둘 다가 수소는 아니고; V는 S 또는 O이고; Z는 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족, 폴리사이클릭 헤테로방향족, 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리사이클 또는 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클로부터 선택되고; R7은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 설폰일이고; R8 및 R9 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬 및 헤테로아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고; R10은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 아릴-C_{1-6}-알킬이다.

[0014] 본 발명의 하나의 양태는,

[0015] W 및 X가 동일하거나 상이하며, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 하이드록시-C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알켄일-C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알킨일-C_{1-6}-알킬 및 헤테로사이클로부터 선택되거나,

[0016] X 및 W가 이들이 부착된 질소와 함께 C_{2-9}-헤테로사이클을 형성할 수 있거나, W가 자신이 부착된 질소와 함께 및

Y는 자신이 부착된 탄소와 함께 C_{3-9}-헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0017] Y가 C_{1-6}-알킬, 하이드록시-C_{1-6}-알킬 또는 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬이고;

[0018] R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 할로-C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, COOH, C(O)NR8'R9', 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

[0019] R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

[0020] R3이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 할로-C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10으로부터 선택되고;

[0021] R4가 H 또는 C_{1-6}-알킬이고;

[0022] R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬-S-C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬-O-C_{1-6}-알킬, 아릴 및 C_{3-7}-사이클로알킬로부터 선택되거나,

[0023] R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께, 임의적으로 C_{1-6}-알킬-SO_2로 치환된 C_{4-7}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0024] V가 S, O 또는 SO_2이고;

[0025] Z가,

[0026] C_{1-6}-알킬,

[0027] 아릴(임의적으로, C_{3-7}-사이클로알킬, C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알콕시, 할로, 할로-C_{1-6}-알콕시, C(O)N(C_{1-6}-알킬,C_{1-6}-알킬), C(O)NHSO_2-C_{1-6}-알킬, C(O)N(C_{1-6}-알킬,하이드록시-C_{1-6}-알킬), C(O)N(C_{1-6}-알킬,COOH-C_{1-6}-알킬), 임의적으로 시아노로 치환된 페닐, COO-C_{1-6}-알킬 또는 COOH로 치환됨),

[0028] 아릴-C_{1-6}-알킬,

[0029] 헤테로아릴(임의적으로, 시아노, C_{1-6}-알콕시, 또는 임의적으로 C(O)N(H,C_{1-6}-알킬), 시아노 또는 COOH로 치환된 페닐로 치환됨),

[0030] 폴리사이클릭 방향족,

[0031] 폴리사이클릭 헤테로방향족(임의적으로, 할로, SO_2-페닐, C_{1-6}-알킬-페닐, 또는 임의적으로 시아노로 치환된 페닐로 치환됨);

[0032] 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리사이클, 및

[0033] 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클(임의적으로, SO_2-C_{1-6}-알킬, 옥소, 할로 또는 C_{1-6}-알킬로 치환됨)

[0034] 로부터 선택되고;

[0035] R7이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 설폰일이고;

[0036] R8 및 R9가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬(이때, 알킬 부분은 임의적으로 옥소로 치환됨) 및 헤테로아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고,

[0037] R8'가 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0038] R9'가 HOOC-C_{1-6}-알킬, 하이드록시-C_{1-6}-알킬 및 아릴-C_{1-6}-알킬(이때, 아릴 부분은 COOH로 치환됨)로부터 선택되거나,

[0039] R8' 및 R9'가 이들이 부착된 질소와 함께, 하이드록시-C_{1-6}-알킬로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0040] R10이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 아릴-C_{1-6}-알킬인,

[0041] 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0042] 본 발명의 하나의 양태는,

[0043] W 및 X가 동일하거나 상이하며, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 하이드록시-C_{1-6}-알킬, 및 헤테로사이클로부터 선택되거나,

[0044] Y가 C_{1-6}-알킬 또는 하이드록시-C_{1-6}-알킬이고;

[0045] R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 할로-C_{1-6}-알킬, COOH, C(O)NR8'R9', NR8R9, N-아실 또는 N-설폰일이고;

[0046] R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬 또는 시아노이고;

[0047] R3이 H 또는 할로-C_{1-6}-알킬이고;

[0048] R4가 H 또는 C_{1-6}-알킬이고;

[0049] R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, H, C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬-S-C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬-O-C_{1-6}-알킬 또는 C_{3-7}-사이클로알킬이거나,

[0050] R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께, 임의적으로 C_{1-6}-알킬-SO_2로 치환된 C_{4-7}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0051] V가 S, O 또는 SO_2이고;

[0052] Z가,

[0053] C_{1-6}-알킬,

[0054] 아릴(임의적으로, C_{3-7}-사이클로알킬, C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알콕시, 할로, 할로-C_{1-6}-알콕시, C(O)N(C_{1-6}-알킬,C_{1-6}-알킬), C(O)NHSO$_2$-C_{1-6}-알킬, C(O)N(C_{1-6}-알킬,하이드록시-C_{1-6}-알킬), C(O)N(C_{1-6}-알킬,COOH-C_{1-6}-알킬), 임의적으로 시아노로 치환된 페닐, COO-C_{1-6}-알킬 또는 COOH로 치환됨);

[0055] 아릴-C_{1-6}-알킬;

[0056] 헤테로아릴(임의적으로, 시아노, C_{1-6}-알콕시, 또는 임의적으로 C(O)N(H,C_{1-6}-알킬), 시아노 또는 COOH로 치환된 페닐로 치환됨),

[0057] 폴리사이클릭 헤테로방향족(임의적으로, 할로, SO_2-페닐, C_{1-6}-알킬-페닐, 또는 임의적으로 시아노로 치환된 페닐로 치환됨); 및

[0058] 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클(임의적으로, SO_2-C_{1-6}-알킬, 옥소, 할로 또는 C_{1-6}-알킬로 치환됨)

[0059] 로부터 선택되고;

[0060] R8 및 R9가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬(이때, 알킬 부분은 임의적으로 옥소로 치환됨), 및 헤테로아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고,

[0061] R8'가 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0062] R9'가 HOOC-C_{1-6}-알킬, 하이드록시-C_{1-6}-알킬 및 아릴-C_{1-6}-알킬(이때, 아릴 부분은 COOH로 치환됨)로부터 선택되거나,

[0063] R8' 및 R9'가 이들이 부착된 질소와 함께, 하이드록시-C_{1-6}-알킬로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0064] R10이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 아릴-C_{1-6}-알킬인,

[0065] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0066] 본 발명의 하나의 양태는, W가 H인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0067] 본 발명의 하나의 양태는, X가 C_{1-6}-알킬, 특히 메틸인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0068] 본 발명의 하나의 양태는, Y가 C_{1-6}-알킬, 특히 메틸인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0069] 본 발명의 하나의 양태는, R1, R2, R3 및 R4가 H인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0070] 본 발명의 하나의 양태는, R5 및 R6이 개별적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되거나, 함께 C_{4-7}-카보사이클을 형성하는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0071] 본 발명의 하나의 양태는, R5 및 R6이 개별적으로 H, C_{1-6}-알킬, 특히 메틸로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0072] 본 발명의 하나의 양태는, Z가, 임의적으로 할로, C_{1-6}-알킬 및 C_{1-6}-알콕시로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 나프틸인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0073] 본 발명의 하나의 양태는, W가 H이고, X 및 Y가 메틸이고, R1, R2, R3 및 R4가 H이고, V가 O이고, R5 및 R6이 개별적으로 H, C_{1-6}-알킬, 특히 메틸로부터 선택되고, Z가, 임의적으로 할로, C_{1-6}-알킬 및 C_{1-6}-알콕시로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 나프틸인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0074] 본 발명의 하나의 양태는, W가 H이고, X 및 Y가 메틸이고, R1, R2, R3 및 R4가 H이고, V가 S이고, R5 및 R6이 개별적으로 H, C_{1-6}-알킬, 특히 메틸로부터 선택되고, Z가, 임의적으로 할로, C_{1-6}-알킬 및 C_{1-6}-알콕시로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 나프틸인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0075] 본 발명의 하나의 양태는, W가 H이고, X 및 Y가 메틸이고, R1, R2, R3 및 R4가 H이고, V가 O이고, R5 및 R6이 함께 C_{4-7}-카보사이클을 형성하고, Z가, 임의적으로 할로, C_{1-6}-알킬 및 C_{1-6}-알콕시로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 나프틸인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0076] 본 발명의 하나의 양태는, W가 H이고, X 및 Y가 메틸이고, R1, R2, R3 및 R4가 H이고, V가 S이고, R5 및 R6이 함께 C_{4-7}-카보사이클을 형성하고, Z가, 임의적으로 할로, C_{1-6}-알킬 및 C_{1-6}-알콕시로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 나프틸인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0077] 본 발명의 하나의 양태는,

[0078] W 및 X가 동일하거나 상이하며, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알켄일-C_{1-6}-알킬 및 C_{2-6}-알킨일-C_{1-6}-알킬로부터 선택되거나,

[0079] X 및 W가 이들이 부착된 질소와 함께 C_{2-9}-헤테로사이클을 형성할 수 있거나, W가 자신이 부착된 질소와 함께 및 Y가 자신이 부착된 탄소와 함께 C_{3-9}-헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0080] Y가 C_{1-6}-알킬 또는 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬이고;

[0081] R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고;

[0082] R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고;

[0083] R3이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고;

[0084] R4가 H 또는 C_{1-6}-알킬이고;

[0085] R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴 및 C_{3-7}-사이클로알킬로부터 선택되거나,

[0086] R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{4-7}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있되, 단, R5 및 R6 둘 다가 수소는 아니고;

[0087] V가 S 또는 O이고;

[0088] Z가,

[0089] 아릴,

[0090] 헤테로아릴

[0091] 폴리사이클릭 방향족, 및

[0092] 폴리사이클릭 헤테로방향족, 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리사이클 또는 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클

[0093] 로부터 선택되고;

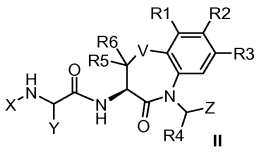
[0094] R7이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 설폰일이고;

[0095] R8 및 R9가 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬, 및 헤테로아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0096] R10이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 아릴-C_{1-6}-알킬인,

[0097] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0098] 본 발명의 하나의 양태는, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0099] 

II

[0100] 상기 식에서,

[0101] X는 C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알켄일-C_{1-6}-알킬 및 C_{2-6}-알킨일-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0102] Y는 C_{1-6}-알킬 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0103] R1은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고;

[0104] R2는 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고;

[0105] R3은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고;

[0106] R4는 H 또는 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0107] R5 및 R6은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되거나, R5 및 R6은 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-7}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있되, 단, R5 및 R6

둘 다가 수소는 아니고;

[0108] V는 S 및 O로부터 선택되고;

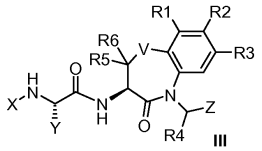
[0109] Z는 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족, 폴리사이클릭 헤테로방향족, 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리사이클 또는 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클로부터 선택되고;

[0110] R7은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 설폰일로부터 선택되고;

[0111] R8 및 R9는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬 및 헤테로아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0112] R10은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택된다.

[0113] 본 발명의 하나의 양태는, 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0114] 

III

[0115] 상기 식에서,

[0116] X는 C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0117] Y는 C_{1-6}-알킬 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0118] R1은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고;

[0119] R2는 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고;

[0120] R3은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고;

[0121] R4는 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0122] R5 및 R6은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6은 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0123] V는 S 및 O로부터 선택되고;

[0124] Z는 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되고;

[0125] R7은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 설폰일로부터 선택되고;

[0126] R10은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택된다.

[0127] 본 발명의 하나의 양태는,

[0128] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3, 에틸-d5, n-프로필; i-프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 옥세탄-3-일로부터 선택되고;

[0129] Y가 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 메틸사이클로프로필, 하이드록시메틸, (S)-1-하이드록시에틸 및 (R)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

[0130] R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0131] R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0132] R3이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0133] R4가 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고;

[0134] R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0135] V가 S 및 O로부터 선택되고;

[0136] Z가 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되고;

[0137] R7이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 설폰일로부터 선택되는,

[0138] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0139] 본 발명의 하나의 양태는,

[0140] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3, 에틸-d5 및 2-하이드록시에틸로부터 선택되고;

[0141] Y가 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

[0142] R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0143] R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0144] R3이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0145] R4가 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되고;

[0146] R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0147] V가 S 및 O로부터 선택되고;

[0148] Z가 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되는,

[0149] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0150] 본 발명의 하나의 양태는,

[0151] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3, 에틸-d5 및 2-하이드록시에틸로부터 선택되고;

[0152] Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

[0153] R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0154] R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0155] R3이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0156] R4가 H이고;

[0157] R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6은 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있거나;

[0158] V가 S 및 O로부터 선택되고;

[0159] Z가 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되는,

[0160] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0161] 본 발명의 하나의 양태는,

[0162] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고;

[0163] Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

[0164] R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0165] R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0166] R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고;

[0167] R4가 H이고;

[0168] R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6은 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0169] V가 O이고;

[0170] Z가 2,5-이치환된 페닐, 2-치환된-나프탈렌-1-일, 2,5-이치환된-나프탈렌-1-일, 2,6-이치환된-나프탈렌-1-일, 2,7-이치환된-나프탈렌-1-일, 5-치환된-나프탈렌-1-일, 1-치환된-1H-인다졸-3-일, 벤조[d]아이속사졸-3-일, 4-퀴놀린일, 5-퀴놀린일, 3-치환된-퀴놀린-4-일, 1,2-이치환된-인돌-3-일, 1,6-이치환된-1H-인다졸-3-일, 1-치환된-1,3-다이하이드로-인돌-2-온-4-일, 1,6-1H-퀴놀린-2-온-4-일, 2-치환된-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-4-일, 2-(4-메틸-인돌-1-일)-벤조나이트릴 및 1-치환된-인돌-4-일로부터 선택되는,

[0171] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0172] 본 발명의 하나의 양태는,

[0173] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고;

[0174] Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

[0175] R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

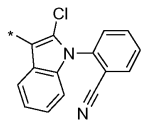
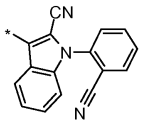
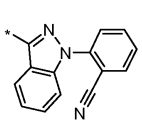
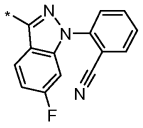
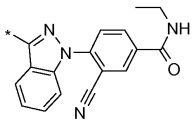
[0176] R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0177] R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고;

[0178] R4가 H이고;

[0179] R5 및 R6이 메틸 또는 H이지만 둘 다가 수소는 아니고;

[0180] V가 O이고;

[0181] Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡시-나프탈렌-1-일,  ,  ,  ,  및  로부터 선택되는,

[0182] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0183] 본 발명의 하나의 양태는,

[0184] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고;

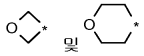
[0185] Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

[0186] R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

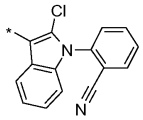
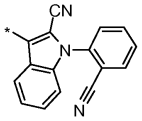
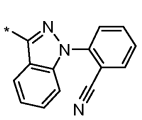
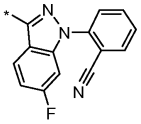
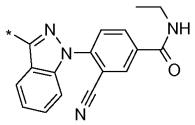
[0187] R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0188] R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고;

[0189] R4가 H이고;

[0190] R5 및 R6이 함께,  로부터 선택되는 고리를 형성하고;

[0191] V가 O이고;

[0192] Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡시-나프탈렌-1-일,  ,  ,  ,  및  로부터 선택되는,

[0193] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0194] 본 발명의 하나의 양태는,

[0195] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고;

[0196] Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

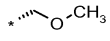
[0197] R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0198] R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

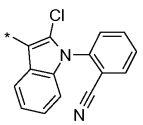
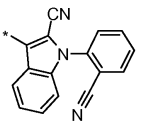
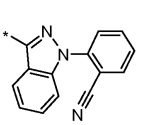
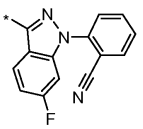
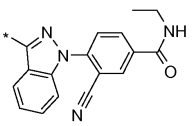
[0199] R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고;

[0200] R4가 H이고;

[0201] R5가 이고;

[0202] R6이  이고;

[0203] V가 O이고;

[0204] Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡시-나프탈렌-1-일,  ,  ,  ,  및  로부터 선택되는,

[0205] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0206] 본 발명의 하나의 양태는,

[0207] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고;

[0208] Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고;

[0209] R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

[0210] R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고;

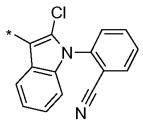
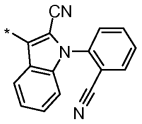
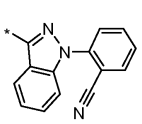
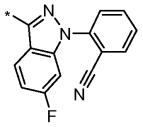
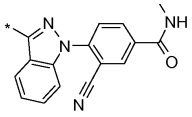
[0211] R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고;

[0212] R4가 H이고;

[0213] R5가 이고;

[0214] R6이 이고;

[0215] V가 O이고;

[0216] Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡시-나프탈렌-1-일,  ,  ,  ,  및  로부터 선택되는,

[0217] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0218] 본 발명의 하나의 양태는, 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0219] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0220] 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트;

[0221] 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-N-(메틸설폰일)-2-나프트아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0222] (R)-N-[(S)-5-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

[0223] (S)-N-(5-벤질-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-메틸아미노프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0224] N-(5-벤질-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0225] N-(5-(4-페닐-부틸)-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0226] N-(5-바이페닐-3-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

[0227] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0228] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0229] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0230] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0231] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

[0232] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

[0233] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0234] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

[0235] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)프로판아마이드;

[0236] (2S)-N-(5-((3-메톡시퀴놀린-N-옥사이드-4-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0237] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸-d3-아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0238] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-(메톡시-d3)-나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸-d3-아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0239] (R)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노프로판아마이드;

[0240] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노프로판아마이드;

[0241] (S)-N-{(R)-9-[2-(2-메톡시-에톡시)-아세틸아미노]-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일}-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

[0242] 1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드;

[0243] 5-옥소-헥산산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드 하이드로클로라이드;

[0244] 3,4,5-트라이메톡시-N-[(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-벤즈아마이드 하이드로클로라이드;

[0245] 6-옥소-헵탄산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드 하이드로클로라이드;

[0246] (S)-N-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

[0247] N-[(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-벤즈아마이드 하이드로클로라이드;

[0248] (S)-N-[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0249] (S)-N-[(S)-9-(6-사이클로프로필-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0250] 메틸 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-2-나프토에이트 트라이플루오로아세테이트;

[0251] 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트;

[0252] 6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-메틸-아마이드;

[0253] 4-({6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카보닐}-아미노)-부티르산 트라이플루오로아세테이트;

[0254] 6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카복실산 다이메틸아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0255] (S)-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0256] (2S,3R)-2-아미노-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0257] (2S,3S)-2-아미노-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0258] (S)-N-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0259] 메틸 5-(((2S,3S)-2,8-다이메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트 트라이플루오로아세테이트;

[0260] (2S,3S)-2-아미노-N-[(6S,7S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-3,6-다이메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0261] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0262] (S)-N-[(6S,7S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-6-메틸-8-옥소-2-트라이플루오로메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0263] (S)-2-메틸아미노-N-[(S)-9-(2-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-프로피온아마이드;

[0264] (S)-N-((S)-5-(2-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0265] (S)-N-((S)-5-(3-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0266] (S)-N-((S)-5-(4-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0267] (S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트;

[0268] 3-{[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐]-아미노}-프로피온산 트라이플루오로아세테이트;

[0269] 4-({[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐]-아미노}-메틸)-벤조산 메틸 에스터;

[0270] (S)-5-((6-카복시-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트;

[0271] 5-(((S)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트;

[0272] (S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트;

[0273] (S)-N-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0274] (S)-N-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(3-하이드록시프로필)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0275] (S)-N-((S)-5-((2-클로로-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0276] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0277] (S)-N-((S)-5-((2-클로로-1-(페닐설폰일)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0278] (S)-N-[(S)-9-(1-벤젠설폰일-2-클로로-1H-인돌-3-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

[0279] (S)-N-((S)-5-((6-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0280] (S)-N-[(S)-9-(1-벤질-2-클로로-1H-인돌-3-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드;

[0281] (S)-N-((S)-5-((1-에틸-2-옥소인돌린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0282] (S)-2-아미노-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드;

[0283] (S)-N-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0284] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(옥세탄-3-일아미노)프로판아마이드;

[0285] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시-2-메틸프로필아미노)프로판아마이드;

[0286] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)프로판아마이드;

[0287] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0288] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸-d5-아미노)프로판아마이드;

[0289] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

[0290] S)-N-((S)-5-((6-브로모-1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0291] (S)-N-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0292] (2S)-N-((2S,3S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0293] (S)-N-((R)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

[0294] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0295] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

[0296] (S)-N-((S)-8-브로모-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0297] (S)-N-((S)-8-시아노-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;

[0298] 3-시아노-4-(3-(((2S,3S)-2-메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조산 트라이플루오로아세테이트;

[0299] 3-시아노-N-에틸-4-(3-(((2S,3S)-2-메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤즈아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0300] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

[0301] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)부탄아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0302] (S)-N-((S)-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0303] (S)-N-((S)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0304] (S)-N-((R)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0305] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-플루오로-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라드;

[0306] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0307] (S)-2-(메틸아미노)-N-((S)-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0308] (S)-N-((S)-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0309] (S)-N-((S)-9-브로모-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0310] (S)-5-((2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트;

[0311] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드.

[0312] 본 발명의 하나의 양태는, W가 H이고, X가 메틸, 메틸-d3, 에틸, 에틸-d5, n-프로필, 2-하이드록시에틸, 사이클

로부틸 또는 옥세탄-3-일인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0313] 또다른 양태에서, 본 발명은, Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸, 또는 1-하이드록시에틸인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

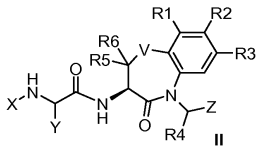
[0314] 또다른 양태에서, 본 발명은, R1이 H, C_{1-6}-알킬, 시아노, 또는 할로인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0315] 또다른 양태에서, 본 발명은, R2가 H, C_{1-6}-알킬, 할로, 시아노, 또는 알콕시인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0316] 또다른 양태에서, 본 발명은, R3이 H, C_{1-6}-알킬, 할로, 시아노, 또는 C_{1-6}-알콕시인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또다른 양태에서, 본 발명은, R4가 H 또는 C_{1-6}-알킬인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다;

[0317] 또다른 양태에서, 본 발명은, Z가 아릴 또는 아릴-C_{1-6}-알킬-바이사이클릭인, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0318] 본 발명의 또다른 양태는 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



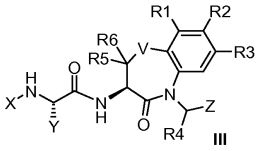
II

[0319]

[0320] 상기 식에서,

[0321] X는 C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알켄일C_{1-6}-알킬 및 C_{2-6}-알킨일C_{1-6}-알킬로부터 선택되고; Y는 C_{1-6}-알킬 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고; R1은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고; R2는 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고; R3은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬, C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, SR7, NR8R9, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고; R4는 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고; R5 및 R6은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴 및 C_{3-7}-사이클로알킬로부터 선택되거나, R5 및 R6은 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-7}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있되, 단, R5 및 R6 둘 다가 수소는 아니고; V는 S 및 O로부터 선택되고; Z는 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족, 폴리사이클릭 헤테로방향족, 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리사이클 또는 혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클로부터 선택되고; R7은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 설폰일로부터 선택되고; R8 및 R9 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, C_{1-6}-알킬, 아릴, 아릴-C_{1-6}-알킬 및 헤테로아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고; R10은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택된다.

[0322] 본 발명의 또다른 양태는 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



III

[0323]

[0324] 상기 식에서,

[0325] X는 C_{1-6}-알킬, 아릴-C_{1-6}-알킬 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고; Y는 C_{1-6}-알킬 및 C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬로부터 선택되고; R1은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고; R2는 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고; R3은 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일, 시아노 및 SO_2R10로부터 선택되고; R4는 H 및 C_{1-6}-알킬로부터

선택되고; R5 및 R6은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6은 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고; V는 S 및 O로부터 선택되고; Z는 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되고; R7은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 설폰일로부터 선택되고; R10은 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 아릴-C_{1-6}-알킬로부터 선택된다.

[0326] 본 발명의 또다른 양태는,

[0327] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3, 에틸-d5, n-프로필; i-프로필, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 사이클로프로필, 메틸사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 옥세탄-3-일로부터 선택되고;

[0328] Y가 메틸,에틸, 사이클로프로필, 하이드록시메틸, (S)-1-하이드록시에틸 및 (R)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고; R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R3이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, OR7, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R4가 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되고; R5 및 R6은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6가 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고; V가 S 및 O로부터 선택되고; Z가 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되고; R7이 C_{1-6}-알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 설폰일로부터 선택되는,

[0329] 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0330] 본 발명의 또다른 양태는,

[0331] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3, 에틸-d5 및 2-하이드록시에틸로부터 선택되고; Y가 메틸,에틸, 사이클로프로필, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고; R1이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R2가 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R3이 H, 할로, C_{1-6}-알킬, 아실, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R4가 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되고; R5 및 R6은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고; V가 S 및 O로부터 선택되고; Z가 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되는,

[0332] 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0333] 본 발명의 또다른 양태는,

[0334] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3, 에틸-d5 및 2-하이드록시에틸로부터 선택되고; Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고; R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R3이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R4가 H로부터 선택되고; R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고; V가 S 및 O로부터 선택되고; Z가 아릴, 헤테로아릴, 폴리사이클릭 방향족 및 폴리사이클릭 헤테로방향족으로부터 선택되는,

[0335] 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0336] 본 발명의 또다른 양태는,

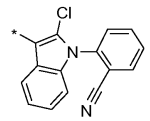
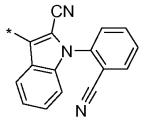
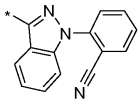
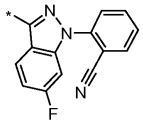
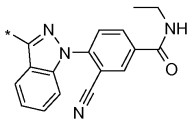
[0337] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고; Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고; R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고; R4가 H이고; R5 및 R6이 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H 및 C_{1-6}-알킬로부터 선택되지만 둘 다가 수소는 아니거나, R5 및 R6이 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{3-6}-카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

V가 O이고; Z가 2,5-이치환된 페닐, 2-치환된-나프탈렌-1-일, 2,5-이치환된-나프탈렌-1-일, 2,6-이치환된-나프탈렌-1-일, 2,7-이치환된-나프탈렌-1-일, 5-치환된-나프탈렌-1-일, 1-치환된-1H-인다졸-3-일, 벤조[d]아이속사졸-3-일, 4-퀴놀린일, 5-퀴놀린일, 3-치환된-퀴놀린-4-일, 1,2-이치환된-인돌-3-일, 1,6-이치환된-1H-인다졸-3-일, 1-치환된-1,3-다이하이드로-인돌-2-온-4-일, 1,6-1H-퀴놀린-2-온-4-일, 2-치환된-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-4-일, 2-(4-메틸-인돌-1-일)-벤조나이트릴 및 1-치환된-인돌-4-일로부터 선택되는,

[0338] 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0339] 본 발명의 또다른 양태는,

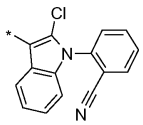
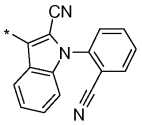
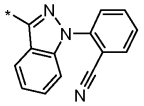
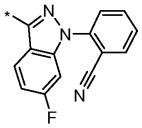
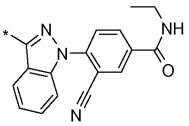
[0340] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고; Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고; R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고; R4가 H이고; R5 및 R6이 메틸 또는 H이지만 둘 다가 수소는 아니고; V가 O이고; Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡시-나프탈렌-1-일,


,

,

,

및

로부터 선택되는,

[0341] 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

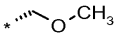
[0342] 본 발명의 또다른 양태는,

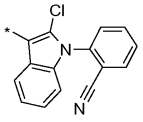
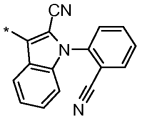
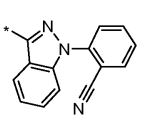
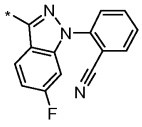
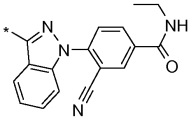
[0343] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고; Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고; R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고; R4가 H이고; R5 및 R6이 함께, 및 로부터 선택되는 고리를 형성하고; V가 O이고; Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡시-나프탈렌-1-일,


,

,

,

및

로부터 선택되는,

[0344] 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0345] 본 발명의 또다른 양태는,

[0346] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고; Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고; R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고; R4가 H이고; R5가 이고; R6이  이고; V가 O이고; Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡시-나프탈렌-1-일,

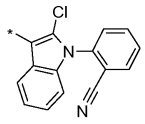
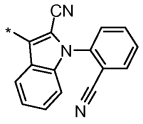
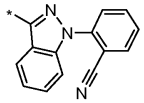
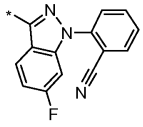
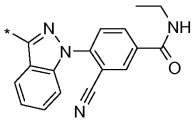

,

,

,

및

로부터

선택되는,

[0347] 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0348] 본 발명의 또다른 양태는,

[0349] X가 메틸, 에틸, 메틸-d3 및 에틸-d5로부터 선택되고; Y가 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 (S)-1-하이드록시에틸로부터 선택되고; R1이 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R2가 H, F, Cl, Br, 카복시아마이드, N-아실, N-설폰일 및 시아노로부터 선택되고; R3이 H, F, Cl, Br 및 시아노로부터 선택되고; R4가 H이고; R5가 이고; R6이 이고; V가 O이고; Z가 5-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일, 6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일, 3-메톡시-퀴놀린-4-일, 퀴놀린-4-일, 2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일, 2-다이플루오로메톡시-나프탈렌-1-일,

 ,  ,  ,  및  로부터 선택되는,

[0350] 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0351] 본 발명의 또다른 양태는 하기 화합물에 관한 것이다:

[0352] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0353] 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트;

[0354] 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-N-(메틸설폰일)-2-나프트아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0355] (R)-N-[(S)-5-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

[0356] (S)-N-(5-벤질-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-메틸아미노프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0357] N-(5-벤질-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0358] N-(5-(4-페닐-부틸)-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0359] N-(5-바이페닐-3-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

[0360] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0361] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0362] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0363] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0364] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-

3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

[0365] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

[0366] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0367] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

[0368] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)프로판아마이드;

[0369] (2S)-N-(5-((3-메톡시퀴놀린-N-옥사이드-4-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0370] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸-d3-아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0371] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-(메톡시-d3)-나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸-d3-아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0372] (R)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노프로판아마이드;

[0373] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노프로판아마이드;

[0374] (S)-N-{(R)-9-[2-(2-메톡시-에톡시)-아세틸아미노]-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일}-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

[0375] 1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드;

[0376] 5-옥소-헥산산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드 하이드로클로라이드;

[0377] 3,4,5-트라이메톡시-N-[(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-벤즈아마이드 하이드로클로라이드;

[0378] 6-옥소-헵탄산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드 하이드로클로라이드;

[0379] (S)-N-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

[0380] N-[(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-벤즈아마이드 하이드로클로라이드;

[0381] (S)-N-[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0382] (S)-N-[(S)-9-(6-사이클로프로필-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0383] 메틸 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-2-나프토에이트 트라이플루오로아세테이트;

[0384] 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트;

[0385] 6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이

클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-메틸-아마이드;

[0386] 4-({6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카보닐}-아미노)-부티르산 트라이플루오로아세테이트;

[0387] 6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카복실산 다이메틸아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0388] (S)-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0389] (2S,3R)-2-아미노-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0390] (2S,3S)-2-아미노-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0391] (S)-N-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0392] 메틸 5-(((2S,3S)-2,8-다이메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트 트라이플루오로아세테이트;

[0393] (2S,3S)-2-아미노-N-[(6S,7S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-3,6-다이메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0394] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0395] (S)-N-[(6S,7S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-6-메틸-8-옥소-2-트라이플루오로메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0396] (S)-2-메틸아미노-N-[(S)-9-(2-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-프로피온아마이드;

[0397] (S)-N-((S)-5-(2-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0398] (S)-N-((S)-5-(3-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0399] (S)-N-((S)-5-(4-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0400] (S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트;

[0401] 3-{[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐]-아미노}-프로피온산 트라이플루오로아세테이트;

[0402] 4-({[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐]-아미노}-메틸)-벤조산 메틸 에스터;

[0403] (S)-5-((6-카복시-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트;

[0404] 5-(((S)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트;

[0405] S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트;

[0406] (S)-N-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테

트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0407] (S)-N-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(3-하이드록시프로필)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0408] (S)-N-((S)-5-((2-클로로-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0409] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0410] (S)-N-((S)-5-((2-클로로-1-(페닐설폰일)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0411] (S)-N-[(S)-9-(1-벤젠설폰일-2-클로로-1H-인돌-3-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드;

[0412] (S)-N-((S)-5-((6-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0413] (S)-N-[(S)-9-(1-벤질-2-클로로-1H-인돌-3-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드;

[0414] (S)-N-((S)-5-((1-에틸-2-옥소인돌린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0415] (S)-2-아미노-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드;

[0416] (S)-N-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0417] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(옥세탄-3-일아미노)프로판아마이드;

[0418] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시-2-메틸프로필아미노)프로판아마이드;

[0419] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)프로판아마이드;

[0420] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0421] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸-d5-아미노)프로판아마이드;

[0422] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

[0423] S)-N-((S)-5-((6-브로모-1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0424] (S)-N-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0425] (2S)-N-((2S,3S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0426] (S)-N-((R)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

[0427] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤

조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0428] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

[0429] (S)-N-((S)-8-브로모-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0430] (S)-N-((S)-8-시아노-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;

[0431] 3-시아노-4-(3-(((2S,3S)-2-메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조산 트라이플루오로아세테이트;

[0432] 3-시아노-N-에틸-4-(3-(((2S,3S)-2-메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤즈아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0433] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드;

[0434] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)부탄아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0435] (S)-N-((S)-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0436] (S)-N-((S)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0437] (S)-N-((R)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0438] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-플루오로-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0439] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0440] (S)-2-(메틸아미노)-N-((S)-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0441] (S)-N-((S)-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0442] (S)-N-((S)-9-브로모-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0443] (S)-5-((2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트; 및

[0444] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드.

[0445] 본 발명의 바람직한 양태는 하기 화합물이다:

[0446] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0447] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,3'-옥세탄]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트;

[0448] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2-(메톡시메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조

[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0449] (2S,3S)-2-아미노-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-3-하이드록시부탄아마이드 하이드로클로라이드;

[0450] (S)-N-((S)-5-((3-메톡시퀴놀린-4-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 다이하이드로클로라이드;

[0451] (S)-2-(메틸아미노)-N-((S)-4-옥소-5-(퀴놀린-4-일메틸)-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)프로판아마이드 다이하이드로클로라이드;

[0452] (S)-2-(메틸아미노)-N-((S)-4-옥소-5-((2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0453] (S)-N-((S)-5-((2-클로로-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0454] (S)-N-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0455] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)부탄아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0456] (S)-N-((S)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드;

[0457] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0458] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)프로판아마이드;

[0459] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸-d5-아미노)프로판아마이드;

[0460] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

[0461] (S)-N-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0462] (2S)-N-((2S,3S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트;

[0463] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드;

[0464] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드;

[0465] (S)-N-((S)-8-시아노-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트; 및

[0466] 3-시아노-N-에틸-4-(3-(((2S,3S)-2-메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤즈아마이드 트라이플루오로아세테이트.

[0467] 본 발명의 특정 양태는, 치료 활성 성분으로 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

[0468] 본 발명의 특정 양태는, 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 특허청구범위 제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0469] 본 발명의 특정 양태는, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 및 치료학적 비활성 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0470] 본 발명의 특정 양태는, 본원에 정의된 바와 같은 화합물의 암의 치료 또는 예방을 위한 용도에 관한 것이다.

[0471] 본 발명의 특정 양태는, 본원에 정의된 바와 같은 화합물의 암의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

[0472] 본 발명의 특정 양태는, 본원에 정의된 바와 같은 화합물의 효과량을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0473] **정의**

[0474] 본원에서 하기 용어는 하기 정의를 가질 것이다.

[0475] "알킬"이라는 용어는, 탄소수 1 내지 약 12, 예컨대 탄소수 1 내지 약 7 및 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화된 탄화수소 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬 치환기는 저급 알킬 치환기일 수 있다. "저급 알킬"이라는 용어는, 탄소수 1 내지 6(C_{1-6}-알킬), 바람직하게는 탄소수 1 내지 4(C_{1-4}-알킬)의 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기의 예는, 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 및 s-펜틸을 포함한다. 알킬 기는 임의적으로 중수소가 풍부할 수 있다(예컨대, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$ 등).

[0476] "알켄일"이라는 용어는, 하나 이상의 이중 결합을 갖는 탄소수 2 내지 6(C_{2-6}-알켄일), 바람직하게는 탄소수 2 내지 4(C_{2-4}-알켄일)의 불포화된 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 이러한 "알켄일 기"의 예는 비닐, 에텐일, 알릴, 아이소프로펜일, 1-프로펜일, 2-메틸-1-프로펜일, 1-부텐일, 2-부텐일, 3-부텐일, 2-에틸-1-부텐일, 3-메틸-2-부텐일, 1-펜텐일, 2-펜텐일, 3-펜텐일, 4-펜텐일, 4-메틸-3-펜텐일, 1-헥센일, 2-헥센일, 3-헥센일, 4-헥센일 및 5-헥센일이다.

[0477] "C_{2-6}-알켄일-C_{1-6}-알킬"은, C_{2-6}-알켄일(본원에 정의된 바와 같음)에 연결된 C_{1-6}-알킬(본원에 정의된 바와 같음)을 지칭한다.

[0478] "알콕시, 알콕실 또는 저급 알콕시"는, 산소 원자에 의해 분자의 잔부에 부착된 임의의 상기 저급 알킬(RO-)을 지칭한다. "C_{1-6}-알콕시"는, 알킬 잔부가 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 지칭한다. 전형적인 저급 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시 또는 프로폭시, 부틸옥시 등을 포함한다. 알콕시의 의미에 추가로 포함되는 것은, 다중 알콕시 측쇄(예컨대, 에톡시 에톡시, 메톡시 에톡시, 메톡시 에톡시 에톡시 등) 및 치환된 알콕시 측쇄(예컨대, 다이메틸아미노 에톡시, 다이에틸아미노 에톡시, 다이메톡시-포스포릴 메톡시 등)이다.

[0479] 본원에서 "알킨일"라는 용어는, 1개의 삼중 결합을 포함하는 탄소수 2 내지 6(C_{2-6}-알킨일), 바람직하게는 탄소수 2 내지 4(C_{2-4}-알킨일)의 불포화된 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 이러한 "알킨일 기"의 예는 에틴일, 1-프로핀일, 2-프로핀일, 1-부틴일, 2-부틴일, 3-부틴일, 1-펜틴일, 2-펜틴일, 3-펜틴일, 4-펜틴일, 1-헥신일, 2-헥신일, 3-헥신일, 4-헥신일 및 5-헥신일이다.

[0480] "C_{2-6}-알킨일-C_{1-6}-알킬"은, C_{2-6}-알킨일(본원에 정의된 바와 같음)에 연결된 C_{1-6}-알킬(본원에 정의된 바와 같음)을 지칭한다.

[0481] "아실" 치환기는 구조식 -C(O)R11(이때, R11은 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴임)의 기, 예를 들어 아세틸, 프로피온일, 니코틴일 등을 포함한다.

[0482] "설폰일" 치환기는 구조식 $-SO_2R11$의 기, 예를 들어, 메탄설폰일, 벤젠설폰일, 토실 등을 포함한다.

[0483] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 의미한다.

[0484] "아릴"은, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 라디칼, 바람직하게는 6원 내지 14원 방향족 고리 시스템을 의미한다. 바람직한 아릴 기는, 비제한적으로 페닐, 나프틸, 톨릴, 자일릴, 피리딘일, 퀴놀린일, 피리미딘일, 이미다졸, 티아졸 및 테트라졸릴을 포함한다. 아릴

기는 임의적으로, 예를 들어 저급 알킬, 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 트라이할로-저급 알킬(예컨대, 트라이플루오로메틸), 하이드록실, 알콕시로 치환될 수 있다. 2개 이상의 치환기가 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 존재하는 경우, 이들은 융합된 고리 형태로 존재할 수도 있다. 이러한 융합된 고리는, 비제한적으로 3,4-메틸렌다이옥시페닐 및 3,4-에틸렌다이옥시페닐을 포함한다.

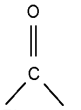
[0485] "아릴"은, 1가의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 카복실 탄화수소 라디칼, 바람직하게는 6원 내지 10원 방향족 고리 시스템을 의미한다. 바람직한 아릴 기는, 비제한적으로 페닐, 나프틸, 톨릴, 및 자일릴을 포함한다. 특정 아릴은 페닐이다.

[0486] "아릴-C_{1-6}-알킬"은, 아릴(본원에 정의된 바와 같음)에 연결된 C_{1-6}-알킬(본원에 정의된 바와 같음)을 지칭한다.

[0487] "C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬"은, C_{3-7}-사이클로알킬(본원에 정의된 바와 같음)에 연결된 C_{1-6}-알킬(본원에 정의된 바와 같음)을 지칭한다.

[0488] "카보사이클" 또는 "카보사이클릭 고리"는, 탄소를 함유하는 고리를 지칭한다.

[0489] "카복실 또는 카복시"는, 1가 -COOH 기를 의미한다. 카복시 저급 알킬은 -COOR(이때, R은 저급 알킬임)을 의미한다. "카복시 저급 알콕시"는, -COOROH(이때, R은 저급 알킬임)를 의미한다.

[0490] "카보닐"은  기를 의미하며, 이때 R' 및 R"는 독립적으로 임의의 개수의 화학 기(알킬 기 포함)일 수 있다.

[0491] 본원에서 "사이클로알킬"이라는 용어는, 탄소 원자로만 이루어지고 임의의 고리가 포화된 임의의 안정한 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 시스템을 의미하며, "사이클로알켄일"이라는 용어는, 탄소 원자로만 이루어지고 이의 하나 이상의 고리가 부분적으로 불포화된 임의의 안정한 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 시스템을 지칭하는 것으로 의도된다. 특정 사이클로알킬은 "C_{3-7}-사이클로알킬", 즉, 3 내지 7개의 탄소를 갖는 사이클로알킬이다. 사이클로알킬의 예는, 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 아다만틸, 사이클로옥틸, 바이사이클로알킬, 예를 들면 바이사이클로옥탄, 예컨대 [2.2.2]바이사이클로옥탄 또는 [3.3.0]바이사이클로옥탄, 바이사이클로노난, 예컨대 [4.3.0]바이사이클로노난, 및 바이사이클로데칸, 예컨대 [4.4.0]바이사이클로데칸(데칼린), 또는 스파이로 화합물을 포함한다. 사이클로알켄일의 예는, 비제한적으로 사이클로펜텐일 또는 사이클로헥센일을 포함한다.

[0492] 본원에서 "C_{3-7}-사이클로알킬-C_{1-6}-알킬"이라는 용어는, C_{1-6}-알킬 기에 연결된 C_{3-7}-사이클로알킬 기를 지칭한다.

[0493] 본원에서 "할로겐" 또는 "할로"라는 용어는, 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br), 또는 요오도(I), 바람직하게는 플루오로 및 클로로를 의미한다.

[0494] "할로-C_{1-6}-알킬"은, 1개 또는 2개의 할로겐 기로 치환된 C_{1-6}-알킬(본원에 정의된 바와 같음)을 지칭한다.

[0495] "헤테로아릴"이란, 2개 이하의 고리를 포함하는 방향족 헤테로사이클릭 고리 시스템을 의미한다. 바람직한 헤테로아릴 기는, 비제한적으로 티엔일, 퓨릴, 인돌일, 피롤일, 피리딘일, 피라진일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 퀴놀린일, 피리미딘일, 이미다졸-치환되거나 비치환된 트라이아졸일, 및 치환되거나 비치환된 테트라졸릴을 포함한다.

[0496] 아릴 또는 헤테로아릴이 바이사이클릭인 경우, 하나의 고리는 아릴일 수 있고, 다른 고리는 헤테로아릴이며, 이들 두 고리는 치환되거나 비치환됨을 이해해야 한다.

[0497] "헤테로 원자"는, N, O 및 S로부터 선택되는 원자를 의미한다.

[0498] "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭 고리"는, 치환되거나 비치환된 5원 내지 8원의 모노- 또는 바이사이클릭 비-방향족 탄화수소를 의미하며, 이때 1 내지 3개의 탄소 원자는, 질소, 산소 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된다. 그 예는, 피롤리딘-2-일; 피롤리딘-3-일; 피페리딘일; 모폴린-4-일(이들은 또한 치환될 수 있음) 등을 포함한다.

[0499] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은, 1가 -O-H 기의 존재를 지칭하는 전치사이다.

[0500] "하이드록시-C_{1-6}-알킬"은, 1개 또는 2개의 하이드록시 기로 치환된 C_{1-6}-알킬(본원에 정의된 바와 같음)을 지칭한다.

[0501] "저급 알켄일"에서와 같은 "저급"은, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 기를 의미한다.

[0502] "혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리사이클"은, 하나의 고리는 아릴(본원에 정의된 바와 같음)이고 다른 고리는 사이클로알킬(본원에 정의된 바와 같음)인 2개의 고리의 고리 시스템을 지칭한다.

[0503] "혼합된 아릴 및 비-아릴 폴리헤테로사이클"은, 하나의 고리는 아릴(본원에 정의된 바와 같음)이고 다른 고리는 헤테로사이클릴(본원에 정의된 바와 같음)인 2개의 고리의 고리 시스템을 지칭한다.

[0504] "나이트로"는, $-NO_2$를 의미한다.

[0505] "옥소"는, =O 기를 의미한다.

[0506] 예를 들어, 치환된 알킬에서와 같은 "치환된"은, 치환이 하나 이상의 위치에서 일어날 수 있으며, 달리 언급되지 않는 한, 각각의 치환 위치에서의 치환기들은 독립적으로 지정된 옵션으로부터 선택된다. "임의적으로 치환된"이라는 용어는, 화학 기(하나 이상의 수소 원자를 가짐)의 하나 이상의 수소 원자가, 반드시 그럴 필요는 없지만, 또다른 치환기로 치환될 수 있다는 사실을 지칭한다. 명세서에서 명시되는 경우, 다양한 기는 바람직하게는 H, 카복실, 아마이도, 하이드록실, 알콕시, 치환된 알콕시, 설파이드, 설폰, 설폰아마이드, 설폭사이드, 할로겐, 나이트로, 아미노, 치환된 아미노, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 옥시알킬, 저급 사이클로알킬, 치환된 저급 사이클로알킬, 저급 알켄일, 치환된 저급 알켄일, 저급 사이클로알켄일, 치환된 저급 사이클로알켄일, 아실, 아실아미노, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클 및 치환된 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0507] "약학적으로 허용가능한", 예컨대 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 등은, 특정 화합물이 투여되는 개체에 약물학적으로 허용가능하고, 실질적으로 비독성임을 의미한다.

[0508] "약학적으로 허용가능한 염"은, 본 발명의 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하고, 적합한 비독성 유기산 또는 무기산 또는 유기 염기 또는 무기 염기로부터 형성되는 통상적인 산-부가 염 또는 염기-부가 염을 지칭한다. 산-부가 염의 예는, 무기산(예컨대, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 설팜산, 인산 및 질산)으로부터 유도된 것, 및 유기산(예컨대, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 메탄설폰산, 옥살산, 석신산, 시트르산, 말산, 락트산, 퓨마르산, 트라이플루오로 아세트산 등)으로부터 유도된 것을 포함한다. 염기-부가 염의 예는, 암모늄, 칼륨, 나트륨 및 4급 암모늄 하이드록사이드로부터 유도된 것, 예를 들어 테트라메틸암모늄 하이드록사이드를 포함한다. 약학적 화합물(즉, 약물)에서 염으로의 화학적 개질은, 화합물의 개선된 물리적 및 화학적 안정성, 흡습성, 유동성 및 가용성을 수득하기 위해 약사들에게 널리 공지된 기술이다. 예를 들어, 문헌[Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1995) at pgs. 456-457]을 참조한다.

[0509] "폴리사이클릭 방향족"이라는 용어는, 2개 이상의 방향족 고리를 포함하는 아릴(본원에 정의된 바와 같음)을 지칭한다.

[0510] "폴리사이클릭 헤테로방향족"이라는 용어는, 2개 이상의 방향족 고리를 포함하는 헤테로아릴(본원에 정의된 바와 같음)을 지칭한다.

[0511] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 수단에 의해, 예컨대 경구, 국소(구강 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내 및 경막내, 경막외 및 비강내, 및 필요한 경우, 국소 치료, 병소내 투여에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.

[0512] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌제, 젤, 유화액, 패취 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 제제, 예를 들어 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 벌크화제 및 추가적 활성 제제에 통상적인 구성성분을 함유할 수 있다.

[0513] 전형적 제형은 본 발명의 화합물 및 담체 또는 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에 주지되어 있고, 예를 들어 문헌[Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004]; 문헌[Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 문헌[Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상세히 개시되어 있다. 또한, 상기 제형은 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활

제, 유화제, 현탁화제, 방부제, 항산화제, 오페이킹제, 활주제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 향료제, 향미제, 희석제, 및 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 조성물)의 우아한 외형을 제공하거나 약학 제품(즉, 약제)의 제조를 돕는 기타 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0514] 화학식 I의 화합물뿐만 아니라 이의 염은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가지며, 따라서 상이한 입체 이성질체들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 다양한 이성질체는 공지된 분리 방법(예컨대, 크로마토그래피)에 의해 단리될 수 있다.

[0515] 따라서, 하나의 실시양태는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 다른 실시양태에서는, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0516] 또다른 실시양태는, 과증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 또다른 실시양태는, 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0517] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법은 오토놈(AUTONOM, 상표명) v.4.0(IUPAC 체계적 명명법의 생성에 대한 바일스타인 인스티튜트(Beilstein Institute) 컴퓨터화된 시스템)을 기초로 한다. 도시된 구조와 그 구조에 제공된 명칭이 불일치하는 경우, 도시된 구조에 더 비중을 둔다. 또한, 구조 또는 구조의 일부의 입체화학이, 예를 들어 굵은선 또는 점선을 사용하여, 명시되지 않는 경우, 이러한 구조 또는 구조의 일부는 이의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.

[0518] "치료 효과량 또는 효과량"은, 실질적으로 증식을 억제하고/하거나 인간 종양 세포(인간 종양 세포주 포함)의 분화를 방지하는 하나 이상의 지정된 화합물의 양을 의미한다.

[0519] 본 발명의 화합물은 세포 증식성 장애, 예컨대 특히, 종양학적 장애의 치료 또는 제어에 유용하다. 상기 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 제형은 혈액암(예컨대, 급성 골수성 백혈병) 또는 고형 종양(예컨대, 유방, 결장, 폐 및 전립선 종양)의 치료 또는 제어에 유용할 수 있다.

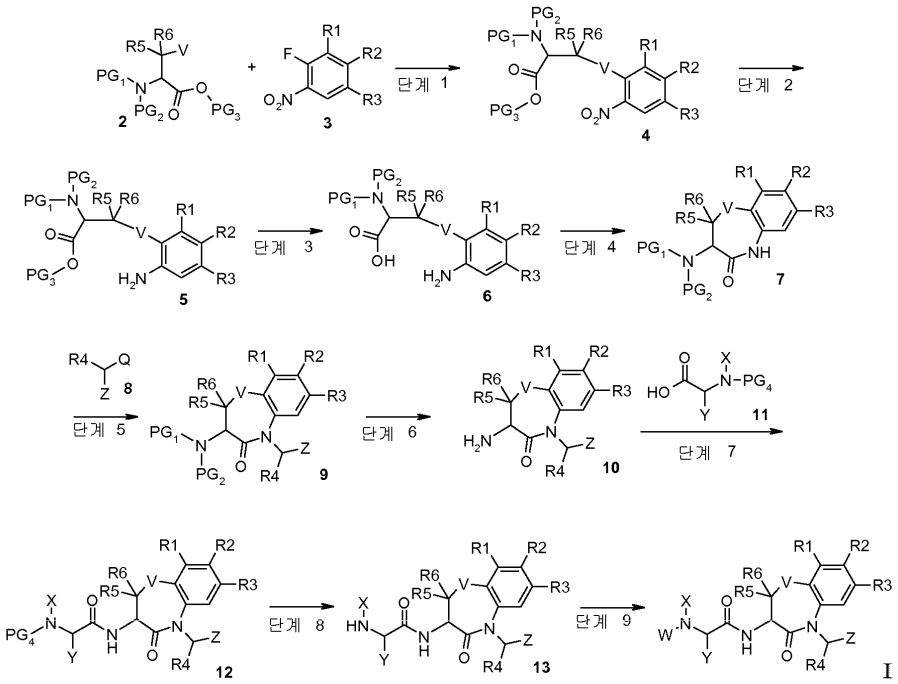
[0520] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 IAP의 BIR 도메인에 결합하여, IAP가 다른 단백질에 결합하는 것을 방지한다. BIR 결합 단백질의 예는, 비제한적으로 카스파제 3, 카스파제 7, 카스파제 9, Smac 등을 포함한다. IAP의 예는, 비제한적으로 XIAP, cIAP1, cIAP2 또는 NAIP를 포함한다. 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물은 XIAP, cIAP1및/또는 cIAP2의 BIR2 및/또는 BIR3 도메인에 결합한다. 또다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 XIAP, cIAP1및/또는 cIAP2의 BIR2 도메인에 결합한다.

[0521] 본 발명의 화합물은, 세포에서 세포자멸사를 유도하거나, 특히 암세포에서 세포가 세포자멸사 신호에 민감하도록 하는데 유용하다. 세포자멸사 신호는, 예를 들어 방사선 요법 또는 항종양성 화학요법에 의해 암세포 내에서 유도될 수 있다. 다르게는, 세포자멸사 신호는, 사멸 수용체 작용제에 의해 사멸 수용체를 활성화 함으로써 암세포 내에서 유도될 수 있다. 사멸 수용체 작용제는 자연발생적이거나(예컨대, 종양 괴사 인자 α(TNF-α)) 자연발생적이 아닐 수 있다(예를 들면, 합성 항체, 예컨대 DR4 또는 DR5 항체).

[0522] **반응식**

[0523] 본 발명의 화합물(화학식 I의 화합물)은 하기 반응식 1에 개시된 일반 반응식을 사용하여, 제조할 수 있다.

[0524] [반응식 1]



[0525]

[0526] 단계 1: 적합하게 보호된 2-아미노-3-하이드록시프로피온산 또는 화학식 2의 2-아미노-3-티오프로피온산(이때, PG1는, 나머지 합성 절차에서 사용되는 반응 조건에 대해 2-아민의 N에 비활성을 제공하는 기이고, PG2는, 나머지 합성 절차에서 사용되는 반응 조건에 대해 2-아민의 N에 비활성을 제공하는 임의적인 기이고, PG3는, 나머지 합성 절차에서 사용되는 반응 조건에 대해 카복실산에 비활성을 제공하는 임의적인 기임) 및 화학식 3의 치환되거나 비치환된 1-플루오로-2-나이트로벤젠을, 적절한 용매 중에서 및 적절한 온도에서, 화학식 4의 생성물을 제공하기에 충분한 시간 동안 염기와 반응시킬 수 있다. 이러한 염기는 무기(예컨대, NaH, Na_2CO_3 또는 Cs_2CO_3) 또는 유기(예컨대, 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드)일 수 있다. 용매는, 상기 염기 및 다른 반응 조건(예컨대, 온도)과 혼화성이 되도록 선택되며, 예컨대 비제한적으로, THF 또는 DMF를 포함한다. 이러한 반응에 적합한 온도는 약 -40℃ 내지 약 150℃ 범위일 수 있다. 보호 기 PG1, PG2 및 PG3에 대한 바람직한 선택은, 유기 화학 교재(예컨대, 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene et al.]) 또는 화학 문헌 원본을 참조할 수 있거나, 유기 합성 분야의 당업자에게 일반적으로 공지된 것일 수 있다. 특히, 2-아민의 N이 PG1로 단일-보호된 경우, 카바메이트계 보호 기, 예컨대 3급-부틸옥시카보닐 및 벤질옥시카보닐이 바람직하다. 2-아민의 N이 PG1 및 PG2로 이중-보호된 경우, 아릴알킬계 보호 기, 예컨대 벤질 또는 4-메톡시벤질이 바람직하다. PG1 단독 또는 PG1와 PG2 둘 다에 대한 다른 아민-보호 기도 효과적일 수 있다. PG3은 H이거나 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 3급-부틸일 수 있다.

[0527] 단계 2: 본 단계는, 화학식 4의 화합물에서 나이트로 기를 환원시켜 화학식 5의 화합물을 수득하는 것을 포함한다. 당업자는, 이러한 환원(촉매적 수소화 및 화학적 환원 포함)을 수행하는 몇몇 방법이 존재함을 인식하고, 있을 것이다. 환원 방법의 선택은, 원치않는 부반응이 일어나지 않도록, R1, R2 및 R3으로 제시되는 페닐 고리 상의 치환기에 의해 및 보호 기 PG1, PG2 및 PG3에 의해 영향을 받을 것이다. 예를 들어, 화학식 4의 화합물을 적절한 용매(예컨대, MeOH) 중에서 적절한 수소화 촉매(예컨대, 10% Pd/C)로 처리하고, 대기압 내지 약 60 PSI 이하의 승압 범위의 압력에서, 이러한 전환을 수행하기에 충분한 시간 동안 수소화시킬 수 있다. 다르게는, 화학식 4의 화합물을 적절한 용매 또는 용매 혼합물(예컨대, EtOAc, 또는 EtOAc와 EtOH의 혼합물 또는EtOH와 HCl의 혼합물) 중에서 약 0℃ 내지 약 80℃ 범위의 적절한 온도에서, 이러한 전환을 수행하기에 충분한 시간 동안, 적절한 화학적 환원제(예컨대, Zn 또는 $SnCl_2$)로 처리할 수 있다.

[0528] 단계 3: 화학식 5의 화합물에서 임의적 카복실산 보호 기 PG3을 제거하여, 화학식 6의 화합물을 수득할 수 있다. 전술된 바와 같이, 보호 기 PG3의 선택 및 단계 3 동안 PG3의 제거에 사용되는 조건의 선택은, 어떤 다른 잠재적인 반응성 작용 기가 화학식 5의 화합물에 존재하는지에 의해, 및 상기 반응의 출발 물질 또는 생성물

(즉, 화학식 5 및 6의 화합물, 각각)의 다른 곳에서 바람직하지 않은 반응을 피하기 위한 요건에 의해 영향을 받는다. 예를 들어, PG2가 에스터(예컨대, 메틸 또는 에틸)인 경우, 화학식 4의 화합물을 적절한 용매 또는 용매 혼합물(예컨대, THF/H_2O 또는 MeOH/H_2O) 중에서 약 0℃ 내지 약 80℃ 범위의 적절한 온도에서, 이러한 전환을 수행하기에 충분한 시간 동안 염기(예컨대, NaOH 또는 LiOH)로 처리할 수 있다. 당업자는, 카복실산으로부터 보호 기를 제거하기 위한 다양한 조건이 존재함을 인지할 것이며, 이는 유기 화학 교재(예컨대, 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene et al.]) 또는 화학 문헌 원문을 참조하여, 확인할 수 있다. PG3가 H인 화학식 5의 화합물은 화학식 6의 화합물과 동일함을 인지할 것이다.

[0529] 단계 4: 본 단계는 화학식 6의 화합물에서 화학식 7의 락탐으로의 전환을 수반한다. 이러한 전환을 달성하는데 사용될 수 있는 시약은 다이이미드계 시약, 예컨대 다이사이클로헥실카보다이이미드, (3-다이메틸아미노-프로필)-에틸-카보다이이미드 하이드로클로라이드; 또는 유로늄계 시약, 예컨대 O-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트 또는 O-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)유로늄 헥사플루오로포스페이트를 포함한다. 추가적으로, 이 반응에 임의적으로 촉매, 예컨대, 1-하이드록시벤조트라이아졸 또는 N-하이드록시석신이미드를 가할 수 있다. 대안적 시약이 또한 이러한 전환을 수행하는데 효과적일 수 있으며, 이의 선택은 화학 문헌 원문을 참고하거나, 유기 합성 분야의 당업자에게 일반적으로 공지된 것일 수 있다.

[0530] 단계 5: 본 단계는 화학식 7의 화합물과 화학식 8의 화합물을 반응시켜 화학식 9의 화합물을 형성하는 것을 포함하며, 이때 Q는 적합한 이탈 기(예를 들면, 할로겐(예컨대, Br 또는 I) 또는 설포네이트 에스터(예컨대, 메탄설포네이트 에스터)이거나, Q는 하이드록실이다. Q가 이탈 기인 경우, 단계 5는, 적합한 용매 중에서 이러한 전환을 수행하기에 충분한 시간 동안 화학식 7의 화합물을 염기 및 화학식 9의 화합물로 처리함으로써 달성될 수 있다. 사용되는 염기는 무기(예컨대, Cs_2CO_3) 또는 유기(예컨대, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드)일 수 있다. 용매는 상기 염기 및 다른 반응 조건(예컨대, 온도)과 상용성이 되도록 선택되며, 예컨대 비제한적으로, THF 또는 DMF를 포함한다. 이러한 반응에 적합한 온도는 -78℃ 내지 100℃ 범위일 수 있다. 당업자는, 이러한 반응 혼합물에 촉매를 가할 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 촉매는, 예컨대 비제한적으로, NaI 또는 테트라부틸암모늄 요오다이드를 포함할 수 있다.

[0531] 화학식 8의 화합물에서 Q가 하이드록실인 경우, 화학식 7의 화합물에서 화학식 9의 화합물로의 전환은 미츠노부(Mitsunobu) 반응에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 화학식 7의 화합물 및 화학식 8의 화합물(이때, Q는 OH)을, 적합한 용매 중에서 이러한 전환을 수행하기에 충분한 시간 동안 아조다이카복실레이트(예컨대, 다이에틸 아조다이카복실레이트 또는 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트) 및 포스핀(예컨대, 트라이페닐포스핀 또는 또다른 적합한 포스핀)으로 처리할 수 있다. 용매는 반응 조건(예컨대, 온도)과 상용성이 되도록 선택되며, 예컨대 비제한적으로, THF, 톨루엔, CH_2Cl_2 또는 DMF를 포함한다. 이러한 반응에 적합한 온도는 약 0℃ 내지 100℃ 범위일 수 있다. 이러한 전환을 달성하기 위한 추가적인 방법은 유기 합성 분야의 당업자에게 일반적으로 공지되어 있으며, 미츠노부 반응의 개요는 최근의 문헌[Chem. Rev., 2009, 109 (6), pp 2551-2651]에 기술되어 있다.

[0532] 단계 6: 본 단계는 화학식 9의 화합물로부터 보호 기 PG1 및 임의적 보호 기 PG2를 제거하여, 화학식 10의 아민-함유 화합물을 형성하는 것을 수반한다. 전술된 바와 같이, 보호 기 PG1 및 임의적 PG2의 선택 및 단계 6 동안 PG1 및 임의적 PG2의 제거에 사용되는 조건의 선택은, 어떤 다른 잠재적인 반응성 작용 기가 화학식 10의 화합물에 존재하는지에 의해 및 상기 반응의 출발 물질 또는 생성물(즉, 화학식 9 및 10의 화합물 각각)의 다른 곳에서 바람직하지 않은 반응을 피하기 위한 요건에 의해 영향을 받는다. 화학식 5의 화합물에 존재하는 아민-보호 기 PG1이 3급-부틸옥시카보닐인 경우, 이러한 보호 기는 산성 조건(예컨대, 다이클로로메탄 중의 트라이플루오로아세트산, 또는 p-다이옥산 또는 에터 중의 염산) 하에 제거될 수 있다. 산성 조건 하에 3급-부틸옥시카보닐 기의 제거는, 먼저 화학식 10의 화합물의 대응 염을 유리시키고, 이로부터 화학식 10의 자유 아민은 임의적으로 염기로 처리된 후 유리될 수 있다. 다르게는, 2-아미노 N이 보호 기 PG1 및 PG2로 이중-보호되고 이들이 예를 들어 벤질인 경우, 이러한 보호 기의 제거는, 적합한 촉매(예컨대, 10% Pd/C)를 사용하는 촉매적 수소화 및 적절한 용매(예컨대, EtOH) 중에서 이러한 혼합물을 수소 공급원(예컨대, H_2 또는 암모늄 포메이트)로 처리함으로써 달성될 수 있다. 당업자는, 질소 원자로부터 보호 기를 제거하기 위한 다양한 조건이 존재함을 인지할 것이며, 이는 유기 화학 교재(예컨대, 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene et al.]) 또는 화학 문헌 원문을 참조하여, 확인할 수 있다.

[0533] 단계 7: 본 단계는, 적합하게 보호된 화학식 11의 α-아미노산을 화학식 10의 화합물에 커플링시키는 것을 수반

하며, 이때 PG4는, 나머지 합성 절차에 사용되는 반응 조건에 대해 α-아민의 N이 비활성이 되도록 하는 기이며, W는 전술된 바와 같다. 보호 기 PG4의 바람직한 선택은 유기 화학 교재 (예컨대, 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene et al.]) 또는 화학 문헌 원문을 참조할 수 있거나, 또는 유기 합성 분야의 당업자에게 일반적으로 공지된 것일 수 있다. 특히, 카바메이트계 보호 기, 예컨대 3급-부틸옥시카보닐 및 벤질옥시카보닐이 바람직하지만, 다른 아민-보호 기도 효과적일 수 있다. 당업자는, 화학식 10의 화합물 및 화학식 11의 화합물을 화학식 12의 화합물로 전환시키는 공지된 펩타이드 커플링 반응 기술을 사용하는 몇몇 방법이 존재함을 인지할 것이다. 사용될 수 있는 전형적인 펩타이드 커플링 시약은 다이이미드계 시약, 예컨대 다이사이클로헥실카보다이이미드, (3-다이메틸아미노-프로필)-에틸-카보다이이미드 하이드로클로라이드; 또는 유로늄계 시약, 예컨대 O-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트 또는 O-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)유로늄 헥사플루오로포스페이트를 포함한다. 추가적으로, 이 반응물에 임의적으로 촉매(예컨대, 1-하이드록시벤조트라이아졸 또는 N-하이드록시석신이미드)를 가할 수 있다. 대안적인 펩타이드 커플링 시약도 이러한 전환을 수행하는데 효과적일 수 있다. 대안적인 펩타이드 커플링 시약의 선택은 화학 문헌 원문을 참조하거나, 유기 합성 분야의 당업자에게 일반적으로 공지된 것일 수 있다.

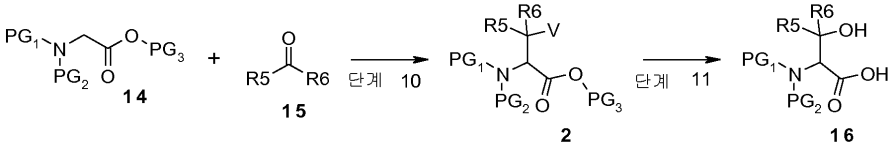
[0534] 단계 8: 본 단계는 화학식 12의 화합물로부터 보호 기 PG4를 제거하여, 화학식 13의 아민 화합물을 수득하는 것을 수반한다. 본 단계에 사용되는 조건 및 방법은 단계 6에 대해 전술된 것과 유사하다.

[0535] 화학식 I에서 X가 일반적으로 H인 것이 바람직한 경우에는, 화학식 13의 화합물이 화학식 I의 화합물(이때, W가 H)과 동일하기 때문에 추가의 반응이 불필요하다.

[0536] 단계 9는 화학식 13의 화합물에서 질소 원자 함유 기 X에 추가적인 치환을 도입하는 것을 포함한다. 당업자는, 이러한 전환을 달성하기 위한 몇몇 방법이 존재함을 인지할 것이다. 이는, 비제한적으로 환원성 아미노화 또는 알킬화를 포함한다. 예를 들어, 화학식 13의 화합물을, 적합한 용매(예컨대, MeOH 또는 EtOH) 중에서 약 -20℃ 내지 약 100℃ 범위의 적절한 온도에서, 이러한 전환을 수행하기에 충분한 시간 동안 알데하이드(예컨대, 아세트알데하이드, 벤즈알데하이드 또는 3-피리딘카복스알데하이드) 및 환원제(예컨대, $NaBH_4$ 또는 $NaBH_3CN$)로 처리할 수 있다. 다르게는, 상기 화합물을, 적합한 용매(예컨대, 다이클로로메탄(DCM) 또는 THF) 중에서 약 -20℃ 내지 약 100℃ 범위의 적절한 온도에서, 이러한 전환을 수행하기에 충분한 시간 동안 알킬화제(예컨대, 메틸 요오다이드, 벤질 브로마이드 또는 알릴 브로마이드) 및 염기(예컨대, 피리딘 또는 트라이에틸아민(TEA))로 처리할 수 있다. 당업자는, 이 반응 혼합물에 촉매를 가할 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 촉매는, 예컨대 비제한적으로, NaI 또는 테트라부틸암모늄 요오다이드를 포함할 수 있다.

[0537] 화학식 I에 도시된 화합물에서, X, W, Y 또는 R1 내지 R6으로 표시된 하나 이상의 치환기 또는 이들의 정의 내에 드는 치환기가 그 자체로 화학적으로 반응성 기이거나, 화학적으로 반응성 기를 포함하는 경우, 이어서 이러한 반응성 기를 포함하는 화학식 I 내지 13의 화합물의 추가적인 개질이 가능할 수 있음이 유기 합성 분야의 당업자에게 자명할 것이다. 상기 합성 절차에서 화학적으로 반응성 기의 개질이 발생하는 시점은, 새로 형성된 기가, 합성 절차의 나머지 단계 동안에 사용되는 시약에 화학적으로 비활성이 되고 반응식 1에 도시된 합성 절차의 나머지 단계를 방해하지 않도록 선택될 수 있다. 다르게는, 새로 형성된 기가 화학적으로 비활성이 아니거나 합성 절차의 나머지 단계를 방해할 수 있는 경우, 상기 반응성 작용 기를 적절한 보호 기로 임시적으로 차폐하거나, 상기 작용기를 합성 절차의 나머지 전환에 안정하고, 반응 절차의 최종 생성물 중에 존재하는 잔기로 유도체화시키는 것이 필요할 수 있다. 화학식 I의 최종 화합물에 필요하지 않은 보호 기가 도입되는 경우, 이는 이어서, 반응식 1에 도시된 합성 절차의 나머지 단계 조건 하에 제거되거나, 사용되는 보호 기의 특성에 따라 상기 합성 절차에 추가적인 탈보호 단계를 도입할 수 있다.

[0538] [반응식 2]



[0539]

[0540] 당업자는, 적합하게 보호된 2-아미노-3-하이드록시프로피온산이 문헌에 공지되어 있지 않거나 시판되지 않는 특정 경우, 상기 화합물을 합성할 필요가 있음을 인지할 것이다. 반응식 2는, 보호된 2-아미노-3-하이드록시프로

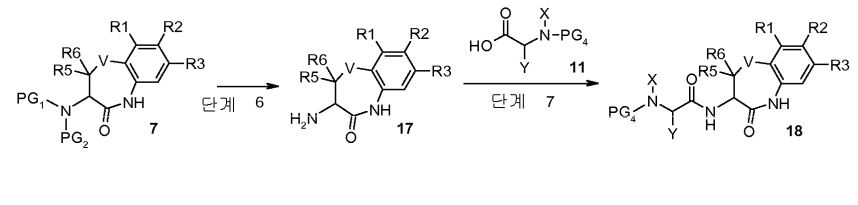
피온산의 하나의 일반적 합성을 예시한다.

[0541] 단계 10: 적합하게 보호된 2-아미노아세트산, 예컨대, N,N-다이벤질글라이신 에틸 에스터를 적합한 용매 중에서, 이러한 전환을 수행하기에 충분한 시간 동안 염기 및 화학식 15의 화합물(이때, R5 및 R6은 전술된 바와 같음)로 처리하여, 화학식 2의 화합물(이때, V는 O임)을 수득할 수 있다. 사용되는 염기는 유기(예컨대, 리튬 다이아이소프로필아마이드) 또는 무기(예컨대, NaH)일 수 있다. 용매는 상기 염기 및 다른 반응 조건(예컨대, 온도)과 상용성이 되도록 선택되며, 예컨대 비제한적으로, THF 또는 DMF이다. 이러한 반응에 적합한 온도는 약 -78℃ 내지 약 80℃ 범위일 수 있다.

[0542] 몇몇 경우, 보호 기 PG3을 제거하여, 화학식 16의 화합물을 수득하는 것이 바람직할 수 있으며, 이는 단계 11에 예시된다. 전술된 바와 같이, 보호 기 PG3의 선택 및 단계 11 동안 PG3의 제거에 사용되는 조건의 선택은, 화학식 2 및 16 각각에 어떤 다른 잠재적인 반응성 작용 기가 존재하는지에 의해 및 상기 출발 물질 또는 생성물의 다른 곳에서 바람직하지 않은 반응을 방지하기 위한 요건에 의해 영향을 받는다. PG3이 알킬 에스터인 경우, 화학식 2의 화합물(이때, V는 O임)을, 적합한 용매 또는 용매 혼합물(예컨대, MeOH, MeOH/H_2O 또는 THF/H_2O) 중에서 약 0℃ 내지 약 100℃ 범위의 적절한 온도에서, 이러한 전환을 수행하기에 충분한 시간 동안 염기(예컨대, NaOH, KOH 또는 $LiOH \cdot H_2O$)로 처리할 수 있다. 당업자는, 카복실산으로부터 보호 기를 제거하기 위한 다양한 조건이 존재함을 인지할 것이며, 이는 유기 화학 교재(예컨대, 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene et al.]) 또는 화학 문헌 원문을 참조하여, 확인할 수 있다. 화학식 16의 화합물이, PG3이 임의적으로 부재하고, V가 O인 화학식 2의 화합물과 동일함을 인지할 것이다.

[0543] 상기 반응에 대한 반응 조건은 특정한 정도로 변할 수 있다. 당업자는, 반응식 1에 기술된 몇몇 반응 단계의 절차가 하기 반응식 3에 도시된 바와 같이 변할 수 있음을 인지할 것이다.

[0544] [반응식 3]



[0545] I

[0546] 화학식 7의 화합물을 단계 6에 대해 전술된 바와 같이 처리하여, 화학식 17의 화합물을 수득할 수 있다.

[0547] 화학식 17의 화합물을 단계 7에 대해 전술된 바와 같이 처리하여, 화학식 18의 화합물을 수득할 수 있다.

[0548] 화학식 18의 화합물을 단계 5에 대해 전술된 바와 같이 처리하여, 화학식 12의 화합물을 수득할 수 있다.

[0549] 화학식 12의 화합물을 단계 8에 대해 전술된 바와 같이 처리하여, 화학식 13의 화합물을 수득할 수 있다.

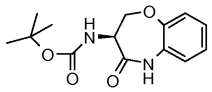
[0550] 화학식 13의 화합물을 단계 9에 대해 전술된 바와 같이 처리하여, 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다.

[0551] 전술된 반응 및 공정을 수행하는 방법은 본원 명세서에 기초하여, 당업자에게 자명하거나, 실시예로부터 유사하게 유도될 수 있다. 출발 물질은 시판되거나, 실시예에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

[0552] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 예시하지만, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0553] **중간체 제조**

[0554] (S)-3급-부틸 4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트



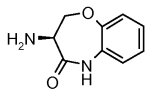
[0555]

[0556] 단계 1: 0℃에서, DMF(25 mL) 중의 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 2.88 g, 72 mmol)의 현탁액에 DMF(25 mL) 중의 (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시프로판산(7 g, 34 mmol)을 가했다. 2시간 후, DMF(25 mL) 중의 1-플루오로-2-나이트로벤젠(5.29 g, 37.5 mmol)을 가하고, 생성 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 얼음/H_2O(200 mL)에 붓고, 1 N HCl을 사용하여, pH 5.0으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여, (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(2-나이트로-페녹시)-프로피온산(10.9 g, 97%)을 수득하였다.

[0557] 단계 2: MeOH(215 mL) 중의 (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(2-나이트로-페녹시)-프로피온산(7.6 g, 23.3 mmol, 1 당량) 및 10% Pd/C(496 mg)의 혼합물을 1 atm에서 2시간 동안 수소화하였다. 이론적 양의 수소 소모 이후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 헥산으로 마쇄하여, 고체를 수득하고, 이를 여과하고, 헥산으로 세척하여, (S)-3-(2-아미노-페녹시)-2-3급-부톡시카보닐아미노-프로피온산(3.8 g, 55%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0558] 단계 3: DMF(56.4 mL) 중의 (S)-3-(2-아미노-페녹시)-2-3급-부톡시카보닐아미노-프로피온산(3.8 g, 12.8 mmol, 1 당량) 및 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 2.46 g,12.8 mmol, 1 당량)의 혼합물을 1시간 45분 동안 교반하였다. 이 반응물을 H_2O(250 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 표제 화합물(3.1g, 87%)을 황갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

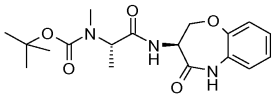
[0559] (S)-3-아미노-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트



[0560]

[0561] 0℃에서, DCM(16.7 mL) 중의 (S)-3급-부틸 4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(2 g, 7.19 mmol, 당량: 1.00)의 용액에 트라이플루오로아세트산(TFA, 16.4 g, 10.7 mL, 144 mmol, 당량: 20.00)을 가했다. 1시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 5 mL의 Et_2O 및 35 mL의 펜탄으로 마쇄하여, 검을 수득하였다. 이 용액을 제거하고, 이 검형 잔사 물질을 건조하여, 표제 화합물(2.1 g)을 분홍색 거품으로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

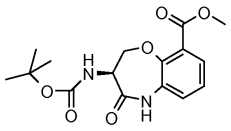
[0562] 3급-부틸
메틸((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트



[0563]

[0564] DMF(5 mL) 중의 (S)-3-아미노-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(500 mg, 1.71 mmol, 당량: 1.00), (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(348 mg, 1.71 mmol, 당량: 1.00), O-벤조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU, 682 mg, 1.8 mmol, 당량: 1.05) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸 수화물(HOBT·H_2O, 243 mg, 1.8 mmol, 당량: 1.05)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIEA, 553 mg, 4.28 mmol, 당량: 2.50)을 가했다. 이 혼합물을 45분 동안 교반하고, 50 mL의 EtOAc로 희석하고, H_2O, 2% $KHSO_4$, 5% $NaHCO_3$ 및 5% 염수로 세척하였다. 이 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(525 mg, 84%)을 황갈색 거품으로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0565] (S)-메틸 3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트

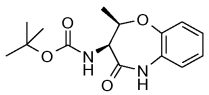
[0566] 

[0567] 단계 1: DMF(15 mL) 중의 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 1.48 g, 36.9 mmol, 당량: 2.10)의 현탁액을 0℃로 냉각하고, DMF(15 mL) 중의 (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시프로판산(3.61 g, 17.6 mmol, 당량: 1.00)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 및 실온(RT)에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃로 냉각하고, DMF(15 mL) 중의 메틸 2-플루오로-3-나이트로벤조에이트(3.5 g, 17.6 mmol, 당량: 1.00)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 2.5시간 후, 이 혼합물을 빙냉 H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 크로마토그래피로 정제하여, 2-((S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-2-카복시-에톡시)-3-나이트로벤조산 메틸 에스터(4.3 g, 50%)를 황색 거품으로서 수득하였다.

[0568] 단계 2: 여액을 농축한 후 수득된 물질을 마쇄하지 않는 것을 제외하고는, (S)-3-(2-아미노-페녹시)-2-3급-부톡시카보닐아미노-프로피온산에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (S)-3-(2-아미노-페녹시)-2-3급-부톡시카보닐아미노-프로피온산(4.3 g, 11.2 mmol)을 회백색 거품으로서 (S)-3-(2-아미노-6-(메톡시카보닐)페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(3.9 g, 50%)으로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0569] 단계 3: 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하는 것을 제외하고는, (S)-3급-부틸 4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (S)-3-(2-아미노-6-(메톡시카보닐)페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(3.9 g, 6.6 mmol)을 백색 거품으로서 표제 화합물(1.46 g, 65%)로 전환시켰다.

[0570] 3급-부틸 (2R,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트

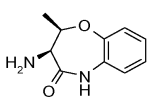
[0571] 

[0572] 단계 1: (2S,3R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-하이드록시부티르산 및 NaH(미네랄 오일 중의 60%)의 혼합물을 0℃에서 30분 동안 및 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키는 것을 제외하고는, (S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(2-나이트로-페녹시)-프로피온산의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (2S,3R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-하이드록시-부티르산(4.99 g) 및 1-플루오로-2-나이트로벤젠(3.22 g)의 혼합물을 황색 거품으로서 (2S,3R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(2-나이트로-페녹시)-부티르산(3.6 g, 53%)으로 전환시켰다.

[0573] 단계 2: 여액을 농축한 후 수득된 물질을 마쇄하지 않는 것을 제외하고는, (S)-3-(2-아미노-페녹시)-2-3급-부톡시카보닐아미노-프로피온산에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (2S,3R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(2-나이트로-페녹시)-부티르산(3.6 g, 10.6 mmol)을 보라색 거품으로서 (2S,3R)-3-(2-아미노-페녹시)-2-3급-부톡시카보닐아미노-부티르산(3.4 g, 90%)으로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0574] 단계 3: 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하는 것을 제외하고는, (S)-3급-부틸 4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (S)-3-(2-아미노-6-(메톡시카보닐)페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(1.5 g, 4.83 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물(0.65 g, 46%)로 전환시켰다.

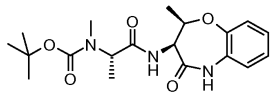
[0575] (6R,7S)-7-아미노-6-메틸-6,7-다이하이드로-9H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-8-온

[0576] 

[0577] 0℃에서, DCM(11.2 mL) 중의 3급-부틸 (2R,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(0.65 g, 2.22 mmol, 당량: 1.00)의 용액에 TFA(12.7 g, 8.26 mL, 111 mmol, 당량: 50.00)를 가했

다. 1시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 50 mL의 DCM에 용해시키고, 포화된 $NaHCO_3$로 세척하였다. 이 $NaHCO_3$ 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합친 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(0.42 g, 96%)을 황색 거품으로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

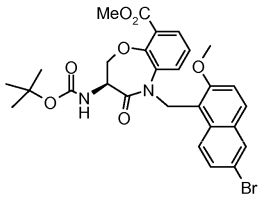
[0578] 메틸-[(S)-1-((6R,7S)-6-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로 헵텐-7-일카밤오일)-에틸]-카밤산 3급-부틸 에스터



[0579]

[0580] 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하는 것을 제외하고는, 3급-부틸 메틸((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (2R,3S)-3-아미노-2-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]-옥사제핀-4(5H)-온(420 mg, 2.19 mmol)을 백색 거품으로서 표제 화합물(505 mg, 61%)로 전환시켰다.

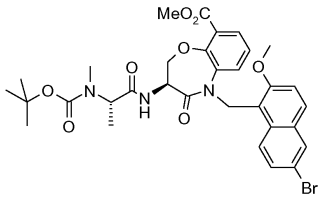
[0581] (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-(3급-부톡시카보닐 아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트



[0582]

[0583] Cs_2CO_3(1.02 g, 3.12 mmol, 당량: 1.05) 및 NaI(446 mg, 2.97 mmol, 당량: 1.0)를 DMF(20 mL) 중의 (S)-메틸 3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(1 g, 2.97 mmol, 당량: 1.00) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(866 mg, 3.03 mmol, 당량: 1.02)의 용액에 가했다. 이 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 50℃로 가열하였다. 75분 후, 이 혼합물을 RT로 냉각하고, EtOAc/H_2O(1/1)로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기 상을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로 벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(1.35 g, 75%)를 백색 거품으로서 수득하였다.

[0584] (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트



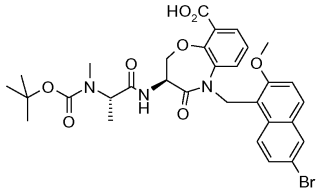
[0585]

[0586] 단계 1: (S)-3-아미노-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(652 mg, 1.11 mmol)를 (S)-메틸 3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트(660 mg, 99%)로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0587] 단계 2: 0℃에서, DMF(12.5 mL) 중의 DIEA(712 mg, 972 μL, 5.51 mmol, 당량: 5.00)를 (S)-메틸 3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트(660 mg, 1.1 mmol, 당량: 1.00), (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(224

mg, 1.1 mmol, 당량: 1.0), HBTU(418 mg, 1.1 mmol, 당량: 1.0) 및 HOBT·H_2O(149 mg, 1.1 mmol, 당량: 1.0)의 혼합물에 가했다. 이 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 이 혼합물을 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(725 mg, 98%)을 회백색 거품으로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

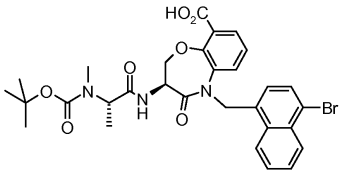
[0588] (S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산



[0589]

[0590] LiOHT·H_2O(31.3 mg, 746 μmol, 당량: 2.5) 및 H_2O(1.00 mL)를 MeOH(6.0 mL) 중의 (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(200 mg, 298 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 50℃로 가열하였다. 90분 후, 이 혼합물을 농축하고, H_2O로 희석하고, Et_2O로 추출하였다. 합친 Et_2O 추출물을 5% $NaHCO_3$로 추출하였다. 합친 수성 혼합물을 1 N HCl로 pH 2.0으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 표제 화합물(180 mg, 91%)을 회백색 거품으로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0591] (S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸) 아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산



[0592]

[0593] 단계 1: 0.01 당량의 NaI를 사용하고, 이 혼합물을 RT에서 2시간 45분 동안 교반하는 것을 제외하고는, (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (S)-메틸 3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(349 mg, 1.04 mmol, 당량: 1.00) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)나프탈렌(311 mg, 1.04 mmol, 당량: 1.0)을 백색 거품으로서 (S)-메틸 5-((4-브로모나프탈렌1-일)메틸)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b] [1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(519 mg, 90%)로 전환시켰다.

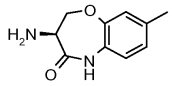
[0594] 단계 2: (S)-3-아미노-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (S)-메틸 5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(519 mg, 934 μmol)를 백색 고체로서 (S)-메틸 3-아미노-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트(511 mg, 96%)로 전환시켰다.

[0595] 단계 3: 수득된 생성물을 Et_2O/펜탄으로 마쇄하는 것을 제외하고는, (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트의 단계 2의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (S)-메틸 3-아미노-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트 2,2,2-트라이플루오로아세테이트(511 mg, 898 μmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(182 mg, 898 μmol, 당량: 1.0)을 백색 고체로서 (S)-메틸 5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-

부톡시카보닐(메틸) 아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(568 mg, 99%)로 전환시켰다.

[0596] 단계 4: 0℃에서, LiOHT·H_2O(8.87 mL, 887 μmol, 당량: 1.00)의 0.1 M 용액을 MeOH(10 mL) 중의 (S)-메틸 5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(568 mg, 887 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 이 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반하고, 이어서 40℃로 가열하였다. 6.5시간 후, MeOH를 진공 중에서 제거하고, 이 수성 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석하고, Et_2O로 추출하였다. 이 수성 혼합물을 0℃로 냉각하고, 3 N HCl로 pH 3으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(433 mg, 78%)을 백색 거품으로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0597] (S)-3-아미노-8-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트

[0598] 

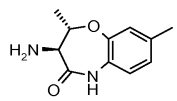
[0599] 단계 1: 0℃에서, (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시프로판산(5.5 g, 26.8 mmol, 당량: 1.00)을 DMF(90 mL)에 용해시키고, NaH(미네랄 오일 중의 60%, 2.57 g, 64.3 mmol, 당량: 2.4)를 소분획들로 나누어 가했다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, DMF(10mL) 중의 2-플루오로-4-메틸-1-나이트로벤젠(4.16 g, 26.8 mmol, 당량: 1.00)을 적가하였다. 생성 혼합물을 60분 동안 교반하고, 1.0 M $KHSO_4$로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(5-메틸-2-나이트로페녹시)프로판산(7.60 g, 83%)을 적색 오일로서 수득하였다.

[0600] 단계 2: RT에서, MeOH(300 mL) 중의 (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(5-메틸-2-나이트로페녹시)프로판산(7.50 g, 22.0 mmol, 당량: 1.00) 및 10% Pd/C(0.75 g, 당량: 0.03)를 주위 압력에서 4시간 동안 수소화시켰다. 이 혼합물을 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 여액을 농축하여, (S)-3-(2-아미노-5-메틸페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(3.85, 56%)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0601] 단계 3: (S)-3-(2-아미노-5-메틸페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(3.85 g, 12.4 mmol, 당량: 1.00) 및 EDCI(2.38 g, 12.4 mmol, 당량: 1.00)를 DMF(50 mL)에 용해시키고, 이 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 이 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 이 혼합물을 여과하고, 농축하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-3급-부틸 8-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(2.51 g, 69%)를 회백색 거품으로서 수득하였다.

[0602] 단계 4: 0℃에서, (S)-3급-부틸 8-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(2.50 g, 8.55 mmol, 당량: 1.00)를 다이클로로메탄(DCM, 10 mL)에 용해시키고, TFA(10 mL)를 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 농축하여, 표제 화합물(2.69 g, 103%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0603] (2S,3S)-3-아미노-2,8-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로 아세테이트

[0604] 

[0605] 단계 1: 반응 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하는 것을 제외하고는, (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(5-메틸-2-나이트로페녹시)프로판산의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (2S,3S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시부탄산 DCHA(2.0 g, 5.00 mmol) 및 2-플루오로-4-메틸-1-나이트로벤젠(1.55 g, 9.99 mmol)을 (2S,3S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(5-메틸-2-나이트로-페녹시)-부티르산(0.95 g, 53.6% 수율)으로 전환시켰다.

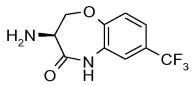
[0606] 단계 2: EtOH(100 mL) 중의 (2S,3S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(5-메틸-2-나이트로-페녹시)-부티르산(0.95

g, 2.68 mmol, 당량: 1.00) 및 5% Pd/C(200 mg, 94.0 μmol, 당량: 0.0351)를 밤새도록 RT 및 주위 압력에서 수소화시키고, 10% Pd/C(100 mg, 47.0 μmol, 당량: 0.0176)의 추가적인 분획을 가했다. 2시간 후, 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (2S,3S)-3-(2-아미노-5-메틸-페녹시)-2-3급-부톡시카보닐아미노-부티르산(294 mg, 34%)을 고체로서 수득하였다.

[0607] 단계 3: 1.5 당량의 EDCI를 사용하는 것을 제외하고는, (S)-3급-부틸 8-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (2S,3S)-3-(2-아미노-5-메틸-페녹시)-2-3급-부톡시카보닐아미노-부티르산(290 mg, 894 μmol)을 고체로서 3급-부틸 (2S,3S)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(152 mg, 55.5% 수율)로 전환시켰다.

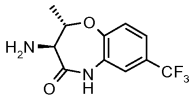
[0608] 단계 4: 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 및 RT에서 20분 동안 교반하는 것을 제외하고는, (S)-3-아미노-8-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, 3급-부틸 (2S,3S)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트를 표제 화합물(175 mg, 112%)로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0609] (S)-3-아미노-7-트라이플루오로메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로 아세테이트

[0610] 

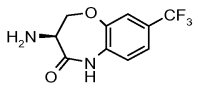
[0611] 단계 3에서 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 단계 4에서 수득된 물질을 헥산으로 마쇄하는 것을 제외하고는, (S)-3-아미노-8-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시프로판산(4.1 g, 20.0 mmol) 및 1-플루오로-2-나이트로-4-(트라이플루오로메틸)벤젠(4.18 g, 20.0 mmol)을 표제 화합물(1.06 g)로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0612] (2S,3S)-3-아미노-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트

[0613] 

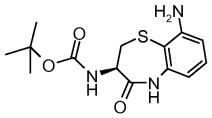
[0614] 단계 1에서 혼합물을 밤새도록 교반하고, 단계 2에서 혼합물을 3시간 동안 교반하는 것을 제외하고는, (S)-3-아미노-8-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (2S,3S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시부탄산 다이사이클로헥실아민 염(2.0 g, 5.00 mmol) 및 1-플루오로-2-나이트로-4-(트라이플루오로메틸)벤젠(1.04 g, 5.00 mmol)을 표제 화합물(58 mg)로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0615] (S)-3-아미노-8-트라이플루오로메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트

[0616] 

[0617] 단계 3에서 1.2 당량의 EDCI를 사용하고, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 단계 4에서 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 수득된 물질을 Et_2O/펜탄으로 마쇄하는 것을 제외하고는, (S)-3-아미노-8-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로, (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시프로판산(4.96 g, 24.2 mmol) 및 2-플루오로-1-나이트로-4-(트라이플루오로메틸)벤젠(5.05 g, 24.2 mmol)을 연황색 고체로서 표제 화합물(1.6 g)로 전환시켰다.

[0618] ((R)-9-아미노-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-카밤산 3급-부틸 에스터



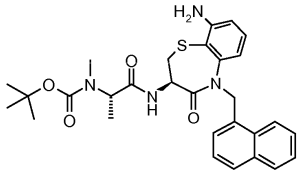
[0619]

[0620] 단계 1: DMF(25 mL) 중의 2-클로로-1,3-다이나이트로벤젠(1.0 g, 4.9 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(4.0 g, 12.3 mmol) 및 이어서 L-BOC-Cys-OH(1.1 g, 4.9 mmol)를 가하고, 생성 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃로 냉각하고, 1.0 N HCl(15 mL)로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층들을 합치고, H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, (R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(2,6-다이나이트로-페닐설판일)-프로피온산(1.9 g)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0621] 단계 2: NH_4Cl(7.0 g, 130 mmol)을 함유하는 MeOH/H_2O(3:1, 부피비)(80 mL) 중의 (R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(2,6-다이나이트로-페닐설판일)-프로피온산(1.7 g, 4.4 mmol)의 용액에 Zn 가루(5.7 g, 87.2 mmol)를 가하고, 생성 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여액의 부피를 진공 중에서 감소시키고, 1.0 M HCl로 pH 4로 산성화시켰다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합친 추출물을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, (R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(2,6-다이아미노-페닐설판일)-프로피온산(1.0 g)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0622] 단계 3: DMF(12 mL) 중의 (R)-2-3급-부톡시카보닐아미노-3-(2,6-다이아미노-페닐설판일)-프로피온산(1.0 g, 3.1 mmol)의 용액에 DIEA(1.6 mL, 9.1 mmol), HOBT·H_2O(859 mg, 6.2 mmol) 및 HBTU(2.3 g, 6.2 mmol)를 가했다. 이 혼합물을 N_2 대기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 H_2O에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 0.5 M HCl, H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(560 mg, 59%)을 수득하였다.

[0623] [(S)-1-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일)-에틸]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터



[0624]

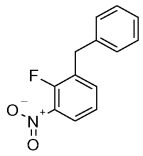
[0625] 단계 1: 0℃에서, 염화수소 기체를 다이옥산(15 mL) 중의 ((R)-9-아미노-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-카밤산 3급-부틸 에스터(560 mg, 1.8 mmol)의 용액 내로 1분 동안 버블링하고, 이 반응물을 실온으로 가온하였다. 1시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 Et_2O로 마쇄하였다. 생성 고체를 여과하고, 헥산으로 세척하고, 건조하여, (R)-3,9-다이아미노-2,3-다이하이드로-5H-벤조[b][1,4]티아제핀-4-온 다이하이드로클로라이드(500 mg. 99%)를 수득하였다.

[0626] 단계 2: DMF(10 mL) 중의 (R)-3,9-다이아미노-2,3-다이하이드로-5H-벤조[b][1,4]티아제핀-4-온 다이하이드로클로라이드(500 mg, 1.8 mmol)의 용액에 L-BOC-Ala-OH(396 mg, 1.9 mmol), DIEA(1.2 mL, 7.2 mmol), HOBT·H_2O(489 mg, 3.6 mmol) 및 HBTU(1.3 g, 3.6 mmol)를 가했다. 3시간 후, 이 반응물을 H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 0.5 M HCl, H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-1-((R)-9-아미노-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일)-에틸-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터(660 mg, 94%)를 수득하였다.

[0627] 단계 3: DMF(25 mL) 중의 (S)-1-((R)-9-아미노-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일)-에틸-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터(1.5 g, 3.9 mmol)의 용액에 DMF(10 mL) 중의 K_2CO_3(2.6 g, 19.0 mmol) 및 1-브로모메틸-나프탈렌(631 mg, 2.9 mmol)을 적가하였다. 36시간 후, 이 혼합물을 포화된 수성 시트르산으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고,

농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(1.3 g, 81%)을 수득하였다.

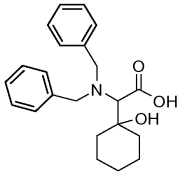
[0628] 1-벤질-2-플루오로-3-나이트로-벤젠



[0629]

[0630] 다이옥산/H_2O(10:1, 18 mL) 중의 1-브로모-2-플루오로-3-나이트로벤젠(800 mg, 3.6 mmol), 칼륨 벤질트라이플루오로보레이트(2.2 g, 10.9 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.6 g, 10.9 mmol)의 혼합물에 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(60 mg, 2 mol%)를 가하고, 이 혼합물을 8시간 동안 100℃로 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고, H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(520 mg, 62%)을 수득하였다.

[0631] 2-(다이벤질아미노)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산

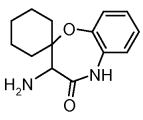


[0632]

[0633] 단계 1: -40℃에서, THF(40 mL) 중의 에틸 2-(다이벤질아미노)아세테이트(4.92 g, 17.4 mmol, 당량: 1.2)를 THF 중의 LDA의 용액에 가했다. 15분 후, 이 혼합물을 -78℃로 냉각하고, THF(10 mL) 중의 사이클로헥산온(1.42 g, 1.5 mL, 14.5 mmol, 당량: 1.00)을 가했다. 2시간 후, 10 mL의 포화된 NH_4Cl을 가하고, 이 혼합물을 실온으로 가온하였다. 2시간 후, 이 혼합물을 H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 2-(다이벤질아미노)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세테이트(1.63 g, 30%)를 무색 오일로서 수득하였다. MS m/z 382.1 (MH^+)

[0634] 단계 2: H_2O(20 mL) 중의 KOH(1.44 g, 25.6 mmol, 당량: 6)를 MeOH(60 mL) 중의 에틸 2-(다이벤질아미노)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세테이트(1.63 g, 4.27 mmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 60℃로 가열하였다. 18시간 후, 이 반응물을 RT로 냉각하고, 100 mL의 H_2O로 희석하였다. 이 반응물의 pH를 포화된 $KHSO_4$를 사용하여, 약 4로 조절하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 백색 거품으로서 표제 화합물(1.44 g, 95%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS m/e 354.1 (MH^+).

[0635] 3-아미노-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-4(5H)-온



[0636]

[0637] 단계 1: 2-(다이벤질아미노)-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(0.70 g, 1.98 mmol, 당량: 1.00) 및 1-플루오로-2-나이트로벤젠(293 mg, 219 μL, 2.08 mmol, 당량: 1.05)을 THF(10 mL)에 용해시키고, 톨루엔(8.71 mL, 4.36 mmol, 당량: 2.2) 중의 0.5 M 칼륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드의 용액을 가했다. 이 혼합물을 60℃로 가열하였다. 1시간 후, 이 혼합물을 RT로 냉각하고, 0.2 mL 1-플루오로-2-나이트로벤젠 및 추가적인 9 mL의 칼륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드(톨루엔 중의 0.5 M)를 가하고, 이 혼합물을 60℃에서 90분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 H_2O로 희석하고, 포화된 $KHSO_4$로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O 및

염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 2-(1-(2-아미노페녹시)사이클로헥실)-2-(다이벤질아미노)아세트산(0.80 g, 85%)을 연갈색 오일로서 수득하였다. MS m/z 475.1 (MH^+)

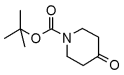
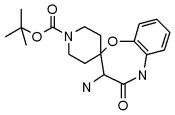
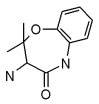
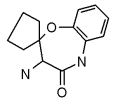
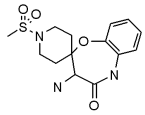
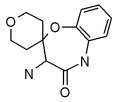
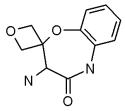
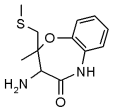
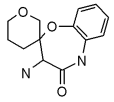
[0638] 단계 2: 2-(다이벤질아미노)-2-(1-(2-나이트로페녹시)사이클로헥실)아세트산(0.8 g, 1.69 mmol, 당량: 1.00), NH_4Cl(180 mg, 3.37 mmol, 당량: 2) 및 Zn(1.71 g, 26.1 mmol, 당량: 15.5)을 MeOH(35.0 mL)와 합쳐, 회색 현탁액을 수득하고, 이 혼합물을 90분 동안 65℃로 가열하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하고, 포화된 수성 NaOAc와 Et_2O 사이에 분배하였다. 상들을 분리하고, 유기 층을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 2-(1-(2-아미노페녹시)사이클로헥실)-2-(다이벤질아미노)아세트산(0.6365 g, 85%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. MS m/z 475.1 (MH^+).

[0639] 단계 3: DMF(12 mL) 중의 2-(1-(2-아미노페녹시)사이클로헥실)-2-(다이벤질아미노)아세트산(0.6365 g, 1.43 mmol, 당량: 1.00), HOBT·H_2O(307 mg, 2.00 mmol, 당량: 1.4) 및 EDCI(274 mg, 1.43 mmol, 당량: 1.00)의 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하고, 이 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 3-(다이벤질아미노)-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-4(5H)-온(0.387 g, 64%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 427.1 (MH^+)

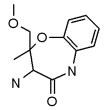
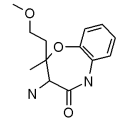
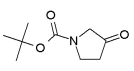
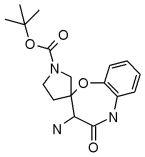
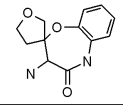
[0640] 단계 4: 3-(다이벤질아미노)-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-4(5H)-온(0.3875 g, 908 μmol, 당량: 1.00) 및 20% $Pd(OH)_2$/C(0.47 g, 3.35 mmol, 당량: 3.68)를 MeOH(100 mL) 및 아세트산(0.1 mL)과 합치고, 이 혼합물을 50 psi에서 수소화시켰다. 18시간 후, 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하고, 잔사를 MeCN/H_2O에 용해시키고, 동결 건조하여, 표제 화합물(0.297 g, 100%)을 회백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS m/z 247.0 (MH^+)

[0641] 하기 표 1의 화합물을 유사한 방법으로 제조하였다.

[0642] [표 1]

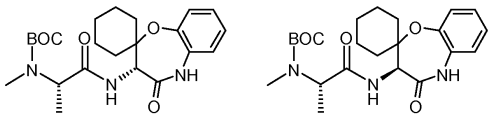
번호	케톤	생성물	MS (m/z)
1			247.9 (M - Boc)
2			207.0
3			233.0
4			326.0
5			249.0
6			220.9
7			253.0
8			248.9

[0643]

번호	케톤	생성물	MS (m/z)
9			237.0
10			251.0
11			ND
12			ND

[0644]

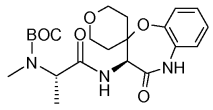
[0645] 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트; 및 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트



[0646]

[0647] 3-아미노-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-4(5H)-온(0.29 g, 1.18 mmol, 당량: 1.00), BOC-N-Me-Ala-OH(287 mg, 1.41 mmol, 당량: 1.2) 및 TEA(357 mg, 492 μL, 3.53 mmol, 당량: 3)를 DMF(10 mL)와 합치고, DMF(10 mL) 중의 HBTU(536 mg, 1.41 mmol, 당량: 1.2) 및 HOBT·H_2O(216 mg, 1.41 mmol, 당량: 1.2)의 용액을 가했다. 1시간 후, 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$/염수(1:1) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 2개의 부분입체 이성질체인 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(이것이 먼저 용리됨) 및 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(이것이 두번째로 용리됨)를 수득하였다. 각각의 부분입체 이성질체를 개별적으로 MeCN/H_2O에 용해시키고, 동결 건조하여, 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(98.2 mg) 및 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(44.1 mg) 각각의 부분입체 이성질체를 백색 고체로서 수득하였다.

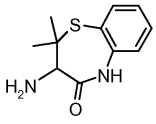
[0648] 3급-부틸 메틸((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트



[0649]

[0650] DMF(300 mL) 중의 HBTU(43.2 g, 114 mmol, 당량: 1.2) 및 HOBT·H_2O(17.4 g, 114 mmol, 당량: 1.2)의 용액을 DMF(300 mL) 중의 3-아미노-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온 하이드로클로라이드(27 g, 94.8 mmol, 당량: 1.00), BOC-N-Me-Ala-OH(23.1 g, 114 mmol, 당량: 1.2) 및 TEA(38.4 g, 52.9 mL, 379 mmol, 당량: 4)의 혼합물에 가했다. 18시간 후, 이 혼합물을 염수(750 mL)에 붓고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 포화된 $NaHCO_3$/염수(1:1) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 부분입체 이성질체의 혼합물(36.2 g)을 연황색 고체로서 수득하였다. 부분입체 이성질체들을, 15% MeOH/CO_2를 사용하여 200 mL/min로 용리하는 다이셀(Daicel) AD 컬럼(5X25 cm), 100 bar 배압에서의 220 nM 검출 및 35℃ 오븐을 사용하는 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)을 사용하여 분리하였다. 상기 컬럼으로부터 먼저 용리된 부분입체 이성질체를 회백색 거품의 표제 화합물(15.29 g, 37%)로서 수득하였다. MS m/z 434.1 (MH^+).

[0651] 3-아미노-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-4(5H)-온

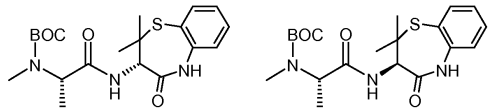


[0652]

[0653] 벤질 2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카바메이트(0.67 g, 1.88 mmol, 당량: 1.00, 국제 특허 출원 공개 제 WO96/11940 호) 및 33% HBr/HOAc(9 mL, 54.7 mmol, 당량: 29)를 합쳐, 황색 용액을 수득하였다. 75분 후, 이 혼합물을 100 mL의 Et_2O로 희석하였다. 생성 침전물을 여과에 의해 수집하고, Et_2O로 세척하고, 100 mL의 수성 $NaHCO_3$에 가했다. 이 혼합물을 EtOAc 및 DCM로 추출하였다. 합친 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하여, 표제 화합물(0.3370 g, 81%)을 백색 고체로서 수득하

고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS m/z 379.0 (MH^+).

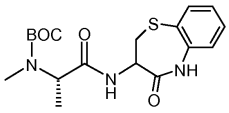
[0654] 3급-부틸 (S)-1-((S)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤0조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트; 및 3급-부틸 (S)-1-((R)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트



[0655]

[0656] 3-아미노-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-4(5H)-온(0.337 g, 1.52 mmol, 당량: 1.00), BOC-N-Me-Ala-OH(370 mg, 1.82 mmol, 당량: 1.2) 및 TEA(460 mg, 634 μL, 4.55 mmol, 당량: 3)를 DMF(5 mL)와 합치고, DMF(5 mL) 중의 HBTU(690 mg, 1.82 mmol, 당량: 1.2) 및 HOBT·H_2O(279 mg, 1.82 mmol, 당량: 1.2)의 용액을 가했다. 15시간 후, 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$/염수(1:1) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 2개의 부분입체이성질체인 3급-부틸 (S)-1-((S)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(먼저 용리됨, 0.241g, 백색 거품) 및 3급-부틸 (S)-1-((R)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(두번째로 용리됨, 0.207 g, 백색 거품)를 단리하였다.

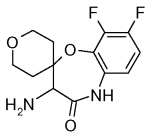
[0657] 3급-부틸 (S)-1-(4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트



[0658]

[0659] 3-아미노-2,3-다이하이드로-1,5-벤조티아제핀-4(5H)-온 하이드로클로라이드(1.0 g, 5.15 mmol, 당량: 1.00), BOC-N-Me-Ala-OH(1.26 g, 1.62 mmol, 당량: 1.2) 및 TEA(2.2 mL, 15.45 mmol, 당량: 3.00)를 DMF(30 mL)에 용해시키고, HOBT·H_2O(697 mg, 5.14 mmol, 당량: 1.20) 및 HBTU(2.34 g, 6.18 mmol, 당량: 1.20)를 가했다. 1시간 20분 후, 이 혼합물을 1 N HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 1 N NaOH, 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 표제 화합물(1.66 g, 85% 수율)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0660] 3-아미노-8,9-다이플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온



[0661]

[0662] 단계 1: RT에서, THF(4.22 mL, 4.22 mmol, 당량: 3.00) 중의 1M 칼륨 비스(트라이메틸실릴) 아마이드 용액을 THF(10 mL) 중의 2-(다이벤질아미노)-2-(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)-아세트산(0.5 g, 1.41 mmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃로 냉각하고, 2,3,4-트라이플루오로나이트로벤젠(1.25 g, 0.83 mL, 7 mmol, 당량: 5.00)을 가하고, 이 혼합물을 0℃에서 45분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃에서 H_2O로 희석하고, 실온으로 가온하였다. 포화된 $KHSO_4$로 pH를 약 2 내지 3으로 조절하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 2-(다이벤질아미노)-2-(4-(5,6-다이플루오로-2-나이트로페녹시)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-아세트산(0.23g, 32% 수율)을 수득하였다. MS m/z 513.0 (MH^+)

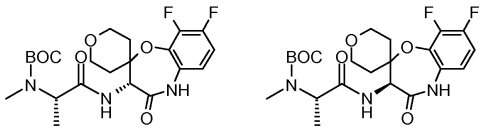
[0663] 단계 2: NH_4Cl(48.0 mg, 0.90 mmol, 당량: 2) 및 Zn 분말(440 mg, 6.73 mmol, 당량: 15)을 MeOH(10 mL) 중의 2-(다이벤질아미노)-2-(4-(2,3-다이플루오로-6-나이트로페녹시)테트라하이드로-2H-피란-4-일)-아세트산(230 mg, 449 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 65℃로 가열하였다. 2시간 후, 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축하고, 1 N NaOAc와 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 이어서 감압 하에 농축하여, [4-(6-아미노-2,3-다이플루오로-페녹시)-테트라하이드로-피란-4-일]-다이벤질아미노-아세트산(185 mg)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0664] 단계 3: HOBT·H_2O(70.5 mg, 460 μmol, 당량: 1.2) 및 EDCI(88.2 mg, 460 μmol, 당량: 1.2)를 DMF(5 mL) 중의 [4-(6-아미노-2,3-다이플루오로-페녹시)-테트라하이드로-피란-4-일]-다이벤질아미노-아세트산(185 mg, 383 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 이 혼합물을 RT에서 밤새도록 교반하고, H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 3-(다이벤질아미노)-8,9-다이플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온(102 mg, 57% 수율)을 수득하였다. MS m/z 465.0 (MH^+)

[0665] 단계 4: 3-(다이벤질아미노)-8,9-다이플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b] [1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온(100 mg, 215 μmol, 당량: 1.00)을 MeOH(10 mL)에 가하고, 이 혼합물을 40℃로 가온하여, 연황색 현탁액을 수득하였다. 여기에 20% $Pd(OH)_2/C$(100 mg, 215 μmol, 당량: 1.00)를 가하고, 이 혼합물을 탈기시키고, RT에서 H_2 하에 6.5시간 동안 교반하였다.

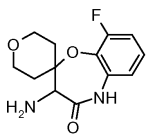
[0666] 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에 농축하여, 3-아미노-8,9-다이플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5 h)-온(60 mg, 98% 수율)을 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS m/z 285.0(MH^+)

[0667] 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트

[0668] 

[0669] HOBT·H_2O(38.8 mg, 253 μmol, 당량: 1.2) 및 HBTU(96.1 mg, 253 μmol, 당량: 1.2)를 DMF(3 mL) 중의 3-아미노-8,9-다이플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5 h)-온(60 mg, 211 μmol, 당량: 1.00), BOC-N-Me-Ala-OH(51.5 mg, 253 μmol, 당량: 1.2) 및 TEA(53.4 mg, 74.2 μl, 528 μmol, 당량: 2.5)의 혼합물에 가했다. 2시간 후, 이 혼합물을 H_2O/1 N HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 1 N NaOH 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(첫번째로 용리됨, 40 mg, 40%) 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(두번째로 용리됨, 42 mg, 42% 수율)를 수득하였다.

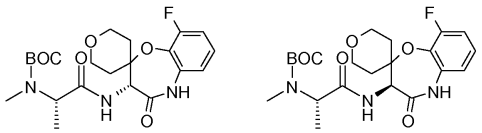
[0670] 3-아미노-9-플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온

[0671] 

[0672] 3-아미노-8,9-다이플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-

4(5H)-온의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 4에서 혼합물을 밤새도록 수소화시켜, 2,3-다이플루오로나이트로벤젠(4.48 g, 2.98 mL, 28.1 mmol)을 베이지색 고체의 표제 화합물(480 mg)로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS m/z 266.9(MH^+)

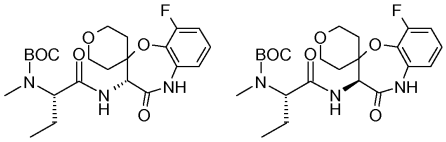
[0673] 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트



[0674]

[0675] 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 1시간 동안 교반하여, 3-아미노-9-플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온(80 mg, 300 μmol, 당량: 1.00) 및 BOC-N-Me-Ala-OH(73.3 mg, 361 μmol, 당량: 1.2)를 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(첫번째로 용리됨, 64 mg, 47%, MS m/z 492.0(MH^+)) 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(두번째로 용리됨, 49 mg, 36%, MS m/z 492.0(MH^+))로 전환시켰다.

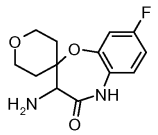
[0676] 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트



[0677]

[0678] 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 1시간 동안 교반하여, 3-아미노-9-플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온(80 mg, 300 μmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)부탄산(78 mg, 361 μmol, 당량: 1.20)을 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트(첫번째로 용리됨, 50 mg, 36%, MS m/z 488.0(MH+)) 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트(두번째로 용리됨, 40 mg, 36%, MS m/z 488.0(MH^+))로 전환시켰다.

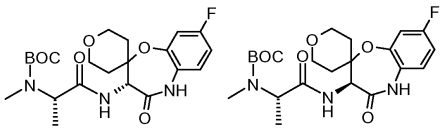
[0679] 3-아미노-8-플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온



[0680]

[0681] 3-아미노-8,9-다이플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 2에서 2.5 당량의 NH_4Cl 및 12 당량의 Zn을 사용하고, 단계 3에서 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 단계 4에서 혼합물을 밤새도록 수소화시켜, 2,4-다이플루오로나이트로벤젠(2.69 g, 1.79 mL, 16.9 mmol)을 베이지색 고체의 표제 화합물(110 mg)로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

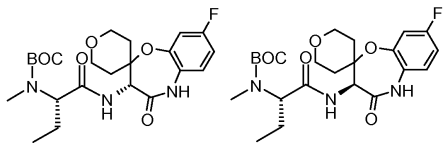
[0682] 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트



[0683]

[0684] 혼합물을 1.5시간 동안 교반하는 것을 제외하고는, 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로, 3-아미노-8-플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온(59 mg, 222 μmol, 당량: 1.00) 및 BOC-N-Me-Ala-OH(54.0 mg, 266 μmol, 당량: 1.2)를 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(첫번째로 용리됨, 42 mg, 42%, MS m/z 474.0($M+Na^+$)) 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(두번째로 용리됨, 42 mg, 42%, MS m/z 474.0($M+Na^+$))로 전환시켰다.

[0685] 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트

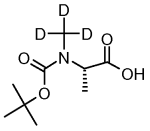


[0686]

[0687] 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 1.5시간 동안 교반하여, 3-아미노-8-플루오로-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온(54 mg, 203 μmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)부탄산(52.9 mg, 243 μmol, 당량: 1.2)을 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트(첫번째로 용리됨, 40 mg, 42%, MS m/z

488.0(M+Na^+)) 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트(두번째로 용리됨, 42 mg, 44%, MS m/z 488.0(M+Na^+)로 전환시켰다.

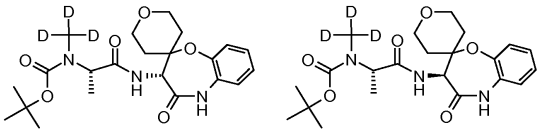
[0688] BOC-N-(메틸-d3)-Ala-OH



[0689]

[0690] 나트륨 하이드라이드(1.27 g, 31.7 mmol, 당량: 3.00)를 THF(40 mL) 중의 (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(2 g, 10.6 mmol, 당량: 1.00) 및 요오드메탄-d3(12.3 g, 5.26 mL, 84.6 mmol, 당량: 8.00)의 혼합물에 0 ℃에서 가하고, 이어서 혼합물을 5분 동안 RT에서 교반하였다. 4시간 후, 이 혼합물을 물로 희석하고, Et_2O로 추출하였다. 이 수성 혼합물의 pH를 약 2로 조절하고, Et_2O로 추출하고, 이러한 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 표제 화합물을 무색의 오일로서 수득하고, 이를 정치하여, 고화시키고(2.1 g, 96% 수율), 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

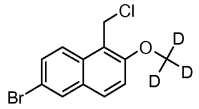
[0691] 메틸-d3-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트 및 메틸-d3-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트



[0692]

[0693] 혼합물을 2.5시간 동안 교반하는 것을 제외하고는, 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트 및 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로, 3-아미노-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온 하이드로클로라이드(80 mg, 281 μmol, 당량: 1.00) 및 BOC-N-(메틸-d3)-Ala-OH(69.5 mg, 337 μmol, 당량: 1.2)를 메틸-d3-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(첫번째로 용리됨, 41 mg, 33%, MS m/z 459.1(M+Na^+)) 및 메틸-d3-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(두번째로 용리됨, 50 mg, 41%, MS m/z 459.1(M+Na^+))로 전환시켰다.

[0694] 6-브로모-1-클로로메틸-2-(메톡시-d3)-나프탈렌



[0695]

[0696] 단계 1: 요오드메탄-d3(3.9 g, 1.67 mL, 26.9 mmol, 당량: 1.2)을 DMF(100 mL) 중의 6-브로모-2-나프톨(5 g, 22.4 mmol, 당량: 1.00) 및 K_2CO_3(4.65 g, 33.6 mmol, 당량: 1.5)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 H_2O로 희석하고, 생성 침전물을 여과하고, EtOAc 중에 용해시키고, 1 N NaOH 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프톨을 베

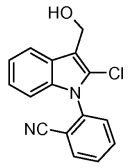
이지색 고체(5 g, 93%)로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0697] 단계 2: DCM 중의 티타늄 테트라클로라이드, 1.0 M(18.3 mL, 18.3 mmol, 당량: 2.2) 및 다이클로로메틸 메틸 에터(1.05 g, 817 μl, 9.16 mmol, 당량: 1.1)를 DCM(70 mL)과 합치고, 용액을 0℃로 냉각하였다. DCM(10 mL) 중의 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프톨(2 g, 8.33 mmol, 당량: 1.00)을 가하고, 혼합물을 RT로 가온하였다. 2.5시간 후, 이 혼합물을 1 N HCl(150 mL)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-카브알데하이드(2.11 g, 95%)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0698] 단계 3: 나트륨 보로하이드라이드(1.19 g, 31.3 mmol, 당량: 4.00)를 3개의 분획으로 나누어, MeOH(50 mL) 중의 6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-카브알데하이드(2.1 g, 7.83 mmol, 당량: 1.00)에 RT에서 가했다. 10분 후, 이 혼합물을 1 N HCl 및 H_2O로 희석하고, 생성 침전물을 여과하고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여, (6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일)-메탄올(1.38 g, 65%)을 수득하였다. MS m/z 253.9$(M-H_2O+H)^+$

[0699] 단계 4: 피리딘(606 mg, 618 μl, 7.66 mmol, 당량: 1.5) 및 티오닐클로라이드(912 mg, 559 μl, 7.66 mmol, 당량: 1.5)를 DCM(30 mL) 중의 (6-브로모-2-(d3-메톡시)-나프탈렌-1-일)-메탄올(1.38 g, 5.11 mmol, 당량: 1.00)에 가하고, 이 혼합물을 RT에서 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석하고, DCM으로 추출하고, 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 목적 화합물을 베이지색 고체(1.4 g, 95% 수율)로서 수득하였다.

[0700] 2-(2-클로로-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-일)벤조나이트릴

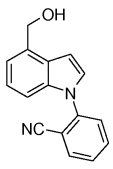


[0701]

[0702] 단계 1: NaH(미네랄 오일 중 60%, 223 mg, 5.57 mmol, 당량: 1.00)를 마이크로파 바이알 내의 1-메틸-2-피롤리딘온(NMP, 5 mL) 중의 2-클로로-1H-인돌-3-카브알데하이드(1g, 5.57 mmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 10분 후, 2-플루오로벤조나이트릴(3.37 g, 3.02 mL, 27.8 mmol, 당량: 5)을 가했다. 반응물을 밀폐시키고, 150℃에서 가열하였다. 16시간 후, 이 혼합물을 포화된 NH_4Cl 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합친 추출물을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 2-(2-클로로-3-폼일-1H-인돌-1-일)벤조나이트릴(120 mg, 8%)을 연갈색 고체로서 수득하였다.

[0703] 단계 2: $NaBH_4$(6 mg, 159 μmol, 당량: 0.387)를 0℃에서 DCM(3 mL) 및 MeOH(3.00 mL) 중의 2-(2-클로로-3-폼일-1H-인돌-1-일)벤조나이트릴(115 mg, 410 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 혼합물을 RT로 가온하였다. 2시간 15분 후, 이 혼합물을 포화된 NH_4Cl로 희석하고, DCM으로 추출하고, 추출물을 농축하여, 표제 화합물(116 mg, 100%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0704] 2-(4-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-일)벤조나이트릴



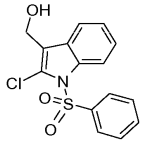
[0705]

[0706] 단계 1: NaH(미네랄 오일 중의 60%, 303 mg, 7.58 mmol, 당량: 1.1)를 0℃에서 DMF(12 mL) 중의 1H-인돌-4-카브알데하이드(1 g, 6.89 mmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 10분 후, 이 혼합물을 RT로 가온하고, 2분 동안 초음파 처리하고, 2-플루오로벤조나이트릴(918 mg, 822 μl, 7.58 mmol, 당량: 1.1)을 가하고, 이 혼합물을 3분 동안 초음파 처리하였다. 3시간 후, 이 혼합물을 포화된 NH_4Cl로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, 농축하였다. 잔사를 헥산/Et_2O로 마쇄하여, 2-(4-폼일-1H-인돌-1-일)벤조나이트릴(1.2g,

70.7%)을 회색 고체로서 수득하였다.

[0707] 단계 2: $NaBH_4$(50 mg, 1.35 mmol 당량: 0.4)를 0℃에서 EtOH(30 mL) 및 DCM(15 mL) 중의 2-(4-폼일-1H-인돌-1-일)벤조나이트릴(810 mg, 3.29 mmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 혼합물을 RT로 가온하였다. 3시간 후, 이 혼합물을 농축하여, DCM을 제거하였다. 생성 혼합물을 포화된 NH_4Cl로 희석하고, DCM으로 추출하고, 합친 추출물을 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(810 mg, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다.

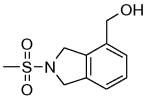
[0708] (2-클로로-1-(페닐설폰일)-1H-인돌-3-일)메탄올

[0709] 

[0710] 단계 1: Cs_2CO_3(996 mg, 3.06 mmol)를 DMF(5 mL) 중의 2-클로로-1H-인돌-3-카브알데하이드(0.5g, 2.78 mmol) 및 벤젠 설폰일 클로라이드(0.39 mL, 3.06 mmol)의 용액에 가하고, 혼합물을 60℃로 가열하였다. 3시간 후, 이 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 2-클로로-1-(페닐설폰일)-1H-인돌-3-카브알데하이드(33 mg, 5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0711] 단계 2: $NaBH_4$(7.81 mg, 0.206 mmol)를 DCM/MeOH 1:1(10 mL) 중의 2-클로로-1-(페닐설폰일)-1H-인돌-3-카브알데하이드(33 mg, 0.103 mmol)의 용액에 가했다. 16시간 후, 이 혼합물을 포화된 NH_4Cl 및 EtOAc로 희석하고, 유기 층들을 분리하고, H_2O로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하여, 표제 화합물(33 mg, 99%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

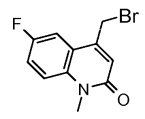
[0712] (2-(메틸설폰일)아이소인돌린-4-일)메탄올

[0713] 

[0714] 단계 1: DIEA(0.438 g, 3.39 mmol)를 DCM(10 mL) 중의 메틸 아이소인돌린-4-카복실레이트(0.5 g, 2.82 mmol) 및 메실클로라이드(0.36 g, 3.1 mmol)의 용액에 가했다. 12시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 2-(메틸설폰일)아이소인돌린-4-카복실레이트(0.37 g 52%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0715] 단계 2: 리튬 알루미늄 하이드라이드(LAH, THF 중의 1 M, 2 mL, 2.0 mmol)를 THF(15 mL) 중의 메틸 2-(메틸설폰일)아이소인돌린-4-카복실레이트의 용액에 가했다. 10시간 후, 이 혼합물을 5% NaOH 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 DCM로부터 재결정화하여, 표제 화합물(200 mg, 61%)을 회색 고체로서 수득하였다.

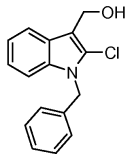
[0716] 4-(브로모메틸)-6-플루오로-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온

[0717] 

[0718] 단계 1: MeI(130 mg, 0.914 mmol)를 DMF(10 mL) 중의 6-플루오로-4-메틸퀴놀린-2(1H)-온(135 mg, 0.762 mmol) 및 Cs_2CO_3(248 mg, 0.762 mmol)의 현탁액에 가했다. 반응 혼합물을 밤새도록 교반하고, Na_2CO_3 용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하였다. 생성 고체를 헥산으로 세척하고, 건조하여, 6-플루오로-1,4-다이메틸퀴놀린-2(1H)-온(100 mg, 68%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

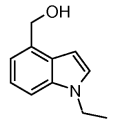
[0719] 단계 2: 2,2'-아조비스(2-메틸프로피온나이트릴)(AIBN, 17.2 mg, 0.105 mmol) 및 N-브로모석신이미드(NBS, 97.7 mg, 0.549 mmol)를 70℃에서 CCl_4(10 mL) 중의 6-플루오로-1,4-다이메틸퀴놀린-2(1H)-온(100 mg, 0.523 mmol)의 현탁액에 가했다. 1시간 후, 추가의 2 당량의 NBS 및 0.4 당량의 AIBN을 가하고, 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 목적하는 표제 화합물(55 mg, 31%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0720] 1-벤질-2-클로로-1H-인돌-3-카브알데하이드

[0721] 

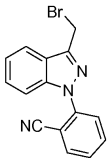
[0722] NaBH4(71.5 mg, 1.89 mmol)를 MeOH(10 mL) 중의 1-벤질-2-클로로-1H-인돌-3-카브알데하이드(0.51g, 1.89 mmol)의 용액에 가했다. 12시간 후, 이 혼합물을 포화된 NH_4Cl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(350 mg, 68%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0723] (1-에틸-1H-인돌-4-일)메탄올

[0724] 

[0725] NaBH4(49.8 mg, 1.32 mmol, 당량: 0.3)를 0℃에서 EtOH(30 mL) 및 DCM(15 mL) 중의 1-에틸-1H-인돌-4-카브알데하이드(800 mg, 4.39 mmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 RT로 가온하고, 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 농축하여, DCM을 제거하고, 생성 혼합물을 NH_4Cl로 희석하고, DCM으로 추출하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 91%)을 황색 오일로서 수득하였다.

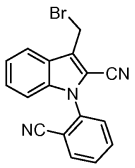
[0726] 2-(3-(브로모메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴

[0727] 

[0728] 단계 1: Cs_2CO_3(1.56 g, 4.8 mmol)를 DMF(20 mL) 중의 3-메틸 인다졸(0.634 g, 4.8 mmol) 및 2-플루오로벤조나이트릴(1 mL, 9.6 mmol)의 용액에 가하고, 혼합물을 RT에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화된 NH_4Cl로 희석하자, 침전물이 형성되었다. 고체를 여과하고, H_2O및 헥산으로 세척하고, 진공 하에 건조하여, 2-(3-메틸-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(1 g, 89%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0729] 단계 2: AIBN(141 mg, 0.857 mmol) 및 NBS(839 mg, 4.72 mmol)를 CCl_4(20 mL) 중의 2-(3-메틸-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(1g, 4.29 mmol)의 현탁액에 가하고, 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(1.25g, 93%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0730] 3-(브로모메틸)-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-2-카보나이트릴

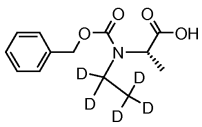


[0731]

[0732] 단계 1: DMF(10 mL) 중의 3-메틸-1H-인돌-2-카보나이트릴(500 mg, 3.2 mmol), 2-플루오로벤조나이트릴(388 mg, 3.2 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.05g, 3.2 mmol)의 혼합물을 60℃에서 밤새도록 가열하였다. 이 혼합물을 H_2O에 붓자, 침전물이 형성되었다. 고체를 여과하여, 수집하고, H_2O 및 헥산으로 세척하고, 진공 하에 건조하여, 1-(2-시아노페닐)-3-메틸-1H-인돌-2-카보나이트릴(780 mg, 94.6%)을 회백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0733] 단계 2: 3-(브로모메틸)-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-2-카보나이트릴의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 2에서 혼합물을 1.5시간 동안 가열 환류시켜, 1-(2-시아노페닐)-3-메틸-1H-인돌-2-카보나이트릴을 표제 화합물(1.0 g, 98%)로 전환시켜, 이를 회백색 고체로서 수득하였다.

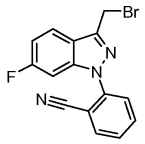
[0734] (S)-2-(벤질옥시카보닐-에틸 (d5)-아미노)-프로피온산



[0735]

[0736] NaH(미네랄 오일 중의 60%, 480 mg, 12 mmol)를 THF(20 mL) 중의 (S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)프로판산(0.892g, 4 mmol) 및 d5-에틸 아이오다이드(5.15g, 2.64 mL, 32 mmol)에 가하고, 혼합물을 60℃로 밤새도록 가열하였다. 이 혼합물을 EtOAc와 H_2O 사이에 분배하고, 유기 층을 H_2O로 세척하였다. 합친 수성 혼합물을 시트르산 용액을 사용하여, pH 4로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 합친 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여액을 농축하여, 표제 화합물(440 mg, 40%)을 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

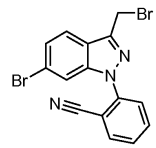
[0737] 2-(3-(브로모메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴



[0738]

[0739] 2-(3-(브로모메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 H_2O로 희석하고, 단계 2에서 혼합물을 밤새도록 가열 환류시켜, 6-플루오로-3-메틸-1H-인다졸(2 g, 13.3 mmol) 및 2-플루오로벤조나이트릴(1.73 mL, 16 mmol)을 표제 화합물(800 mg, 61%)로 전환시켜, 이를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0740] 2-(3-(브로모메틸)-6-브로모-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴

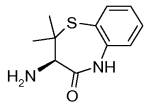


[0741]

[0742] 2-(3-(브로모메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 H_2O로 희석하고, 단계 2에서 혼합물을 밤새도록 가열 환류시켜, 6-브로모-3-메틸-1H-인다졸(1 g, 4.74 mmol) 및 2-플루오로벤조나이트릴(0.617 mL, 5.69 mmol)을 표제 화합물(800 mg, 64%)로 전환시켜, 이를

회백색 고체로서 수득하였다.

[0743] (R)-3-아미노-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-4(5H)-온

[0744] 

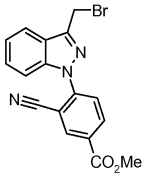
[0745] 단계 1: $NaHCO_3$(14.5 g, 172 mmol, 당량: 2.5) 및 H_2O(210 mL)를 EtOH(70.0 mL) 중의 (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-메르캅토-3-메틸부탄산(19.5 g, 68.8 mmol, 당량: 1.00)의 슬러리에 가했다. 20분 후에 혼합물이 균질해졌고, 1-플루오로-2-나이트로벤젠(9.71 g, 7.00 mL, 68.8 mmol, 당량: 1.00)을 가하고, 혼합물을 6시간 동안 가열 환류시켰다. 이 혼합물을 RT로 냉각시키고, H_2O(300 mL)에 붓고, MTBE로 추출하였다. 수성 층을 1 N HCl을 사용하여, pH 5로 산성화시키고, Et_2O로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-메틸-3-(2-나이트로페닐티오)부탄산(18.7 g, 67.2%)을 밝은 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0746] 단계 2: MeOH(500 mL) 중의 (R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-메틸-3-(2-나이트로페닐티오)부탄산(18.3 g, 45.2 mmol, 당량: 1.00), NH_4Cl(4.84 g, 90.5 mmol, 당량: 2) 및 Zn(45.9 g, 701 mmol, 당량: 15.5)의 혼합물을 6시간 동안 가열 환류시키고, 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 뜨거운 MeOH로 세척하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 H_2O 및 Et_2O/헥산(1:3)으로 마쇄하고, 톨루엔으로 공비혼합하였다. 생성물질을 진공 하에 건조하여, (R)-3-(2-아미노페닐티오)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(16.9 g, 100%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0747] 단계 3: DIEA(4.14 g, 5.6 mL, 32.0 mmol, 당량: 2) 및 (벤조트라이아졸-1-일옥시)트라이피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP, 12.5 g, 24.0 mmol, 당량: 1.5)를 DMF(200 mL) 중의 (R)-3-(2-아미노페닐티오)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(6 g, 16.0 mmol, 당량: 1.00)에 가했다. 이 혼합물을 RT에서 밤새도록 교반하고, 이어서 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 포화된 NH_4Cl 상에서 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, 농축하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (R)-벤질 2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카바메이트(3 g, 52%)를 수득하였다.

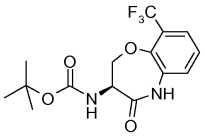
[0748] 단계 4: (R)-벤질 2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카바메이트(0.67 g, 1.88 mmol, 당량: 1.00)를 AcOH(13.4 g, 9 mL, 54.7 mmol, 당량: 29.1) 중의 33% HBr에 가했다. 이 혼합물을 RT에서 75분 동안 교반하고, 100 mL의 Et_2O에 붓고, 침전물을 여과하고, Et_2O로 세척하였다. 고체 물질을 포화된 $NaHCO_3$에 가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합친 추출물을 농축하여, 표제 화합물(343 mg, 82.2%)을 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0749] 메틸 3-시아노-4-(3-(브로모메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조에이트

[0750] 

[0751] 2-(3-(브로모메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 H_2O로 희석하고, 생성물을 MeOH로부터 재결정화시키고, 단계 2에서 CCl_4 대신에 1,2-다이클로로에탄을 사용하여, 3-메틸-1H-인다졸(1g, 7.57 mmol)) 및 메틸 3-시아노-4-플루오로벤조에이트(1.36g, 7.57 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0752] (S)-3급-부틸 4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트



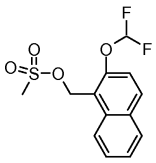
[0753]

[0754] 단계 1: DMF(5.00 mL) 중의 BOC-Ser-OH(981 mg, 4.78 mmol)의 용액을 DMF(5 mL) 중의 NaH(미네랄 오일 중 60%, 402 mg, 10.0 mmol)의 현탁액에 가했다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, DMF(5 mL) 중의 2-플루오로-1-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)벤젠(1 g, 4.78 mmol)의 용액을 가했다. 2시간 후, 이 혼합물을 H_2O로 희석하고, 1 N HCl을 사용하여, pH 3으로 산성화하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합친 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(2-나이트로-6-(트라이플루오로메틸)페녹시)프로판산(1.53 g, 81%)을 연황색 고체로서 수득하였다. MS m/z 417$(M+Na)^+$

[0755] 단계 2: 10% Pd/C(150 mg)를 MeOH 중의 (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(2-나이트로-6-(트라이플루오로메틸)페녹시)프로판산(1.5 g, 3.8 mmol)의 용액에 가하고, 혼합물을 H_2 하에 교반하였다. 4시간 후, 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척하고, 여액을 농축하여, (S)-3-(2-아미노-6-(트라이플루오로메틸)페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(1.23g, 89%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0756] 단계 3: DMF(25mL) 중의 (S)-3-(2-아미노-6-(트라이플루오로메틸)페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(1.23 g, 3.38 mmol) 및 EDCI(803 mg, 4.19 mmol)의 용액을 RT에서 6시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, H_2O로 세척하였다. 합친 수성 세척물을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기 용액을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(1.04 g, 89%)을 연갈색 오일로서 수득하였다. MS m/z 369$(M+Na)^+$

[0757] (2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸 메탄설설폰에이트



[0758]

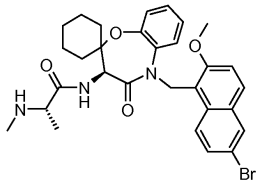
[0759] 단계 1: $NaBH_4$(255 mg, 6.73 mmol)를 EtOH(29.9 mL) 중의 2-(다이플루오로메톡시)-1-나프트알데하이드(0.997 g, 4.49 mmol)의 현탁액에 가했다. 3시간 후, 이 혼합물을 H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합친 추출물을 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메탄올(387 mg, 39%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0760] 단계 2: 메탄설폰일 클로라이드(160 μl, 2.07 mmol)를 CH_2Cl_2(8.63 mL) 중의 (2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메탄올(387 mg, 1.73 mmol) 및 TEA(505 μl, 3.62 mmol)의 혼합물에 가했다. 20시간 후, 이 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하여, (2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸 메탄설설폰에이트(342 mg)를 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0761] **실시예**

[0762] 실시예 1

[0763] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

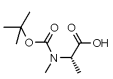
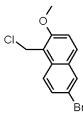
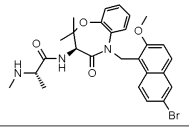
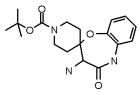
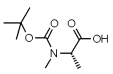
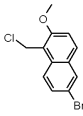
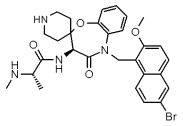
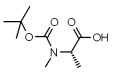
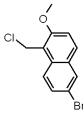
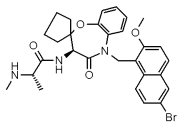
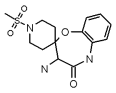
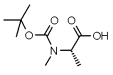
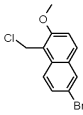
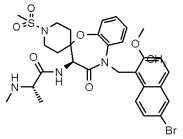
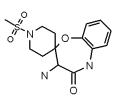
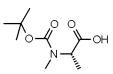
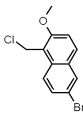
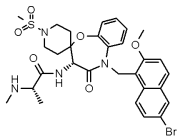
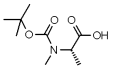
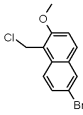
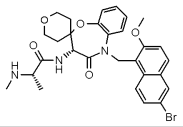
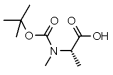
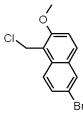
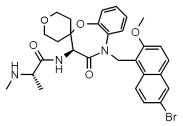
[0764] 

[0765] 단계 1: DMF(2 mL) 중의 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(44.1 mg, 102 μmol, 당량: 1.00), 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(43.8 mg, 153 μmol, 당량: 1.5), NaI(23.0 mg, 153 μmol, 당량: 1.5) 및 Cs_2CO_3(49.9 mg, 153 μmol, 당량: 1.5)의 혼합물을 65℃로 가열하였다. 18시간 후, 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화된 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (2S)-1-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(33.7 mg, 48%)를 백색 거품으로서 수득하였다. MS m/z 682.0(MH^+)

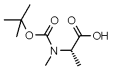
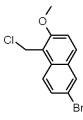
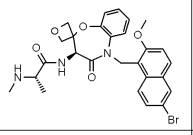
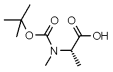
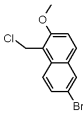
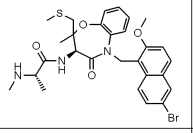
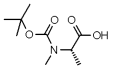
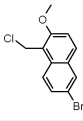
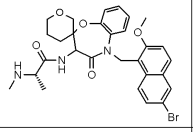
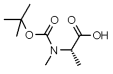
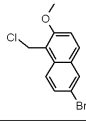
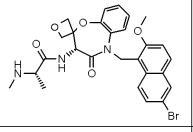
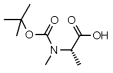
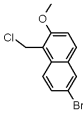
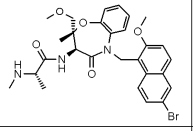
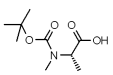
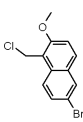
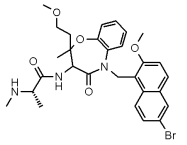
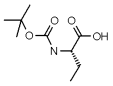
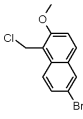
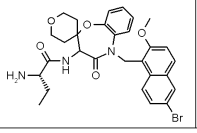
[0766] 단계 2: 3급-부틸 (2S)-1-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(33.7 mg, 49.5 μmol, 당량: 1.00) 및 Et_2O(2 mL, 4.00 mmol, 당량: 80.8) 중의 2 M HCl을 MeOH(0.5 mL)와 합쳐, 무색의 용액을 수득하였다. 90분 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeCN/H_2O 중에 용해시키고, 감압 건조하여, 표제 화합물(26.0 mg, 백색 고체, 85%)을 수득하였다. MS m/z 582.0(MH^+).

[0767] 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트, 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트, 및 실시예 1의 (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-4,5-다이하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,1'-사이클로헥산]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 따라, 하기 표 2의 화합물을 제조하였다.

[0768] [표 2]

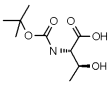
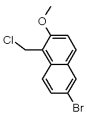
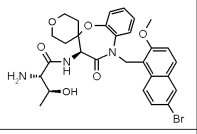
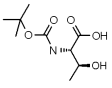
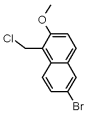
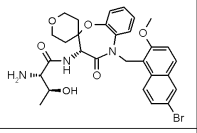
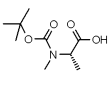
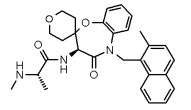
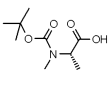
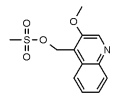
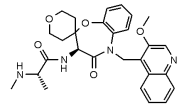
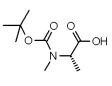
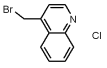
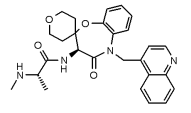
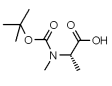
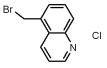
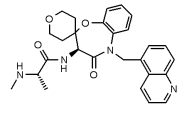
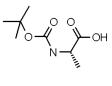
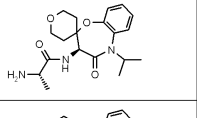
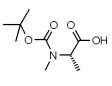
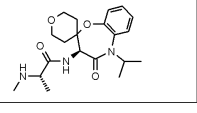
실시예	출발 물질	아미노산	알킬화제	생성물	MS
1a					541.9
1b					583.0
1c					568.0
1d					660.9
1e					660.9
1f					584.0
1g					584.0

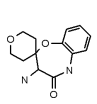
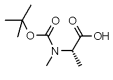
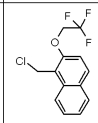
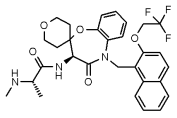
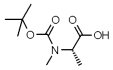
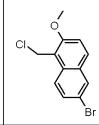
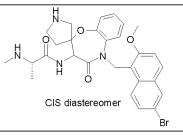
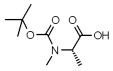
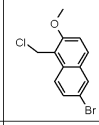
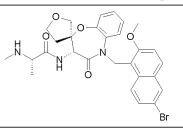
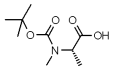
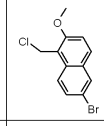
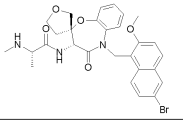
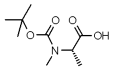
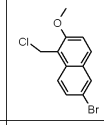
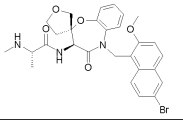
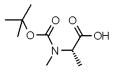
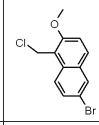
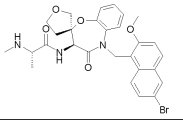
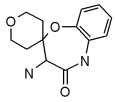
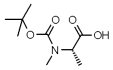
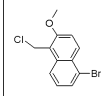
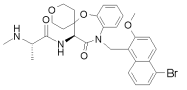
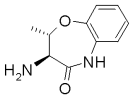
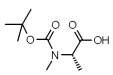
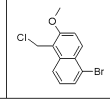
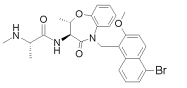
[0769]

실시예	출발 물질	아미노산	알킬화제	생성물	MS
1h					556.2
1i					588.0
1j					584.0
1k					556.2
1L					570.0
1m					586.0
1n					584.0

[0770]

[0771]

실시예	출발 물질	아미노산	알킬화제	생성물	MS
1o					599.9
1p					599.9
1q					488.1
1r					505.1
1s					475.1
1t					475.0
1u					362.1
1v					376.2

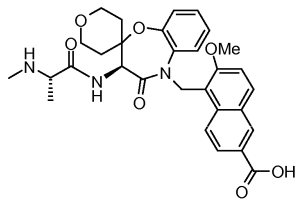
실시예	출발 물질	아미노산	알킬화제	생성물	MS
1w					572.1
1x					569.0
1y					569.9
1z					569.9
1a'					569.9
1b'					569.9
1c'					584.0
1d'					526.0

[0772]

[0773] 표 2에 나열된 생성물을 제조하는 과정에서 수득된 중간체를 추가로 유도체화하여, 하기 예시된 추가의 화합물을 수득하였다.

[0774] 실시예 2

[0775] 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트



[0776]

[0777] 단계 1: 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(0.17 g, 249 μmol, 당량: 1.00), $Pd(OAc)_2$(2.24 mg, 9.96 μmol, 당량: 0.04) 및 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(잔트포스)(11.5 mg, 19.9 μmol, 당량: 0.08)을 5 mL 마이크로파 튜브 중에 합치고, 용기를 진공처리하고, N_2로 퍼지하였다. MeOH(79.8 mg, 101 μl, 2.49 mmol, 당량: 10) 및 TEA(0.5 mL)를 가하고, 용기를 CO 가스로 대략 30초 동안 퍼지하고, 오일 욕 내에 두고, 70℃로 가열하였다. 18시간 후, 이 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, H_2O, 및 염수로 세척하였다. 이 유기 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마

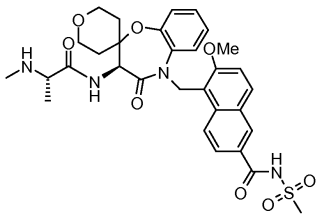
이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(110.5 mg, 67%, 연황색 거품으로서)를 수득하였다. MS m/z 662.3(MH^+)

[0778] 단계 2: H_2O(4 mL) 중의 LiOH·H_2O(35.0 mg, 835 μmol, 당량: 5)의 용액을 THF(3 mL) 중의 메틸 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(110.5 mg, 167 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 18시간 후, 이 혼합물을 1 M HCl(20 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 MeCN/H_2O 중에 용해시키고, 감압 건조하여, 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산(95.2 mg, 88%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS m/z 648.2(MH^+)

[0779] 단계 3: TFA(0.2 mL, 56.4 μmol, 당량: 1.00)를 DCM(1 mL) 중의 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산(36.5 mg, 56.4 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 1시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeCN/H_2O 중에 용해시키고, 감압 건조하여, 표제 화합물(31.0 mg, 83%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 548.4(MH^+)

[0780] 실시예 3

[0781] 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-N-(메틸설폰일)-2-나프트아마이드 트라이플루오로아세테이트



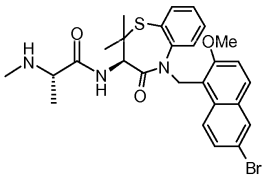
[0782]

[0783] 메탄설폰아마이드(10.9 mg, 115 μmol, 당량: 1.25)를 DCM(5 mL) 중의 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산(59.4 mg, 91.7 μmol, 당량: 1.00), EDCI(22.0 mg, 115 μmol, 당량: 1.25) 및 DMAP(14.0 mg, 115 μmol, 당량: 1.25)의 혼합물에 가했다. 2시간 후, 이 혼합물을 DCM으로 희석하고, 1 M HCl, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-6-메톡시-N-(메틸설폰일)-2-나프트아마이드(65.4 mg)를 백색 거품으로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0784] 단계 2: 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-5(4H)-일)메틸)-6-메톡시-N-(메틸설폰일)-2-나프트아마이드를 DCM(1 mL)에 용해시키고, 0.25 mL TFA를 가했다. 90분 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeCN/H_2O 중에 용해시키고, 감압 건조하여, 표제 화합물(45.4 mg, 67%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 625.4(MH^+)

[0785] 실시예 4

[0786] (R)-N-[(S)-5-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드

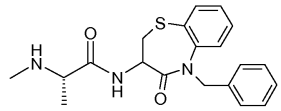


[0787]

[0788] 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 15시간 동안 가열하고, 단계 2에서 혼합물을 2시간 동안 교반하여, 3급-부틸 (S)-1-((R)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(0.2067 g, 507 μmol, 당량: 1.00) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(217 mg, 761 μmol, 당량: 1.5)을 표제 화합물(49.0 mg)로 전환시켜, 이를 황색 고체로서 수득하였다. MS m/z 557.7(MH^+)

[0789] 실시예 5

[0790] (S)-N-(5-벤질-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-메틸아미노프로판아마이드 하이드로클로라이드



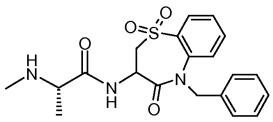
[0791]

[0792] 단계 1: NaH(미네랄 오일 중의 60%,16 mg, 0.40 mmol, 당량: 1.50)를 RT에서 DMF 중의 3급-부틸 (S)-1-(4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(100 mg, 0.26 mmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 5분 후, 벤질 브로마이드(35 μl, 0.29mmol, 당량: 1.10)를 가하고, 이 혼합물을 35분 동안 교반하고, 1 N HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 포화된 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-(5-벤질-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(96 mg, 77%)를 수득하였다.

[0793] 단계 2: Et_2O(2 mL, 2.00 mmol, 당량: 26.7) 중의 1 M HCl을 MeOH(1 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-(5-벤질-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(35 mg, 75 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 2시간 후, RT에서, 이 혼합물을 냉동고에서 밤새도록 저장하고, 냉동고로부터 제거하고, 추가로 2시간 동안 RT에서 교반하였다. 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeCN/H_2O 중에 용해시키고, 감압 건조하여, 표제 화합물(25 mg, 83%)을 수득하였다. MS m/z 370.0(MH^+)

[0794] 실시예 6

[0795] N-(5-벤질-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드



[0796]

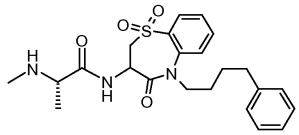
[0797] 단계 1: 77% 3-클로로퍼옥시벤조산(mCPBA, 72 mg, 319 μmol, 당량: 2.50)을 DCM(1.5 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-(5-벤질-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(60 mg, 128 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 45분 후, 반응물을 1 N NaOH로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 3급-부틸 (S)-1-(5-벤질-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3- 일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(52 mg, 81% 수율)를 무색 오일로서 수득하고, 이를 정치하여, 고화시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0798] 단계 2: Et_2O(4 mL, 4.00 mmol, 당량: 40) 중의 1 M HCl을 MeOH(1.5 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-(5-벤질-

1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3- 일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트의 용액에 가했다. 3시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeCN/H_2O 중에 용해시키고, 감압 건조하여, 표제 화합물(45 mg, 100%)을 수득하였다. MS m/z 402.0(MH^+)

[0799] 실시예 7

[0800] N-(5-(4-페닐-부틸)-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드



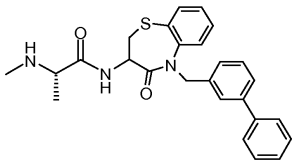
[0801]

[0802] 단계 1: 77% mCPBA(62 mg, 274 μmol, 당량: 2.50)를 DCM(1.5 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-(4-옥소-5-(4-페닐-부틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(56 mg, 109 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 1 N NaOH로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 3급-부틸 (S)-1-(5-(4-페닐-부틸)-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(56 mg, 95%)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0803] 단계 2: 실시예 1의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 2시간 동안 교반하여, 3급-부틸 (S)-1-(5-(4-페닐-부틸)-1,1,4-트라이옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(56 mg, 103 μmol)를 표제 화합물(48 mg, 85%)로 전환시켰다. MS m/z 440.0(MH^+)

[0804] 실시예 8

[0805] N-(5-바이페닐-3-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(S)-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드



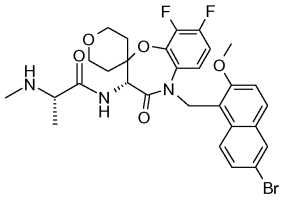
[0806]

[0807] 단계 1: DMF(6 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-(4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(200 mg, 527 μmol, 당량: 1.00), 3-브로모메틸-바이페닐(195 mg, 0.79 mmol, 당량: 1.5) 및 Cs_2CO_3(49.9 mg, 153 μmol, 당량: 1.5)의 혼합물을 60℃로 가열하였다. 1시간 후, 이 혼합물을 1 N HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((5-바이페닐-3-일메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(264 mg, 92%)를 수득하였다.

[0808] 단계 2: 실시예 1의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 3시간 동안 교반하여, 3급-부틸 (S)-1-((5-바이페닐-3-일메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(44 mg, 80 μmol)를 표제 화합물(38 mg, 100%)로 전환시켰다. MS m/z 445.9(MH^+)

[0809] 실시예 9

[0810] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

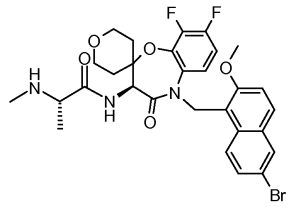


[0811]

[0812] 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 60℃에서 가열시키고, 단계 2에서 혼합물을 6시간 동안 교반하여, 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(40 mg, 85.2 μmol)를 표제 화합물(40 mg)로 전환시켰다. MS m/z 619.8(MH^+)

[0813] 실시예 10

[0814] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

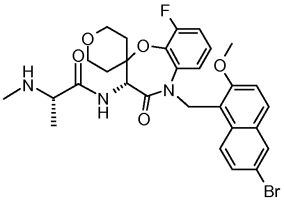


[0815]

[0816] 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 60℃에서 가열시키고, 단계 2에서 혼합물을 6시간 동안 교반하여, 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8,9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(42 mg, 89.5 μmol)를 표제 화합물(36 mg)로 전환시켰다. MS m/z 619.8(MH^+)

[0817] 실시예 11

[0818] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

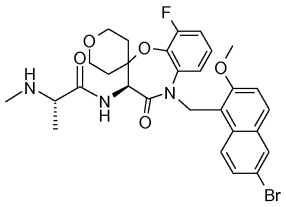


[0819]

[0820] 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 4.5시간 동안 교반하고, 단계 2에서 혼합물을 밤새도록 교반하여, 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(64 mg, 142 μmol)를 표제 화합물(63 mg)로 전환시켰다. MS m/z 601.9(MH^+)

[0821] 실시예 12

[0822] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

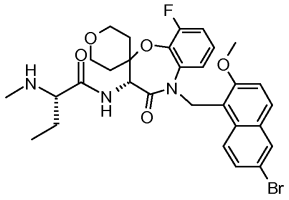


[0823]

[0824] 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 4.5시간 동안 교반하고, 단계 2에서 혼합물을 밤새도록 교반하여, 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(9-다이플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(49 mg, 109 μmol)를 표제 화합물(49 mg)로 전환시켰다. MS m/z 601.9(MH^+)

[0825] 실시예 13

[0826] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3R)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드

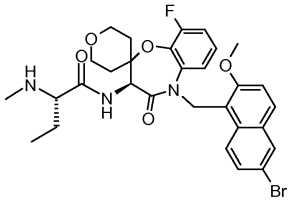


[0827]

[0828] 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 단계 2에서 혼합물을 밤새도록 교반하여, 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3R)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트(50 mg, 107 μmol)를 표제 화합물(57 mg)로 전환시켰다. MS m/z 616.0(MH^+)

[0829] 실시예 14

[0830] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-9-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드

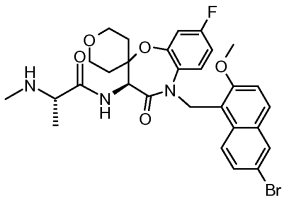


[0831]

[0832] 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 단계 2에서 혼합물을 밤새도록 교반하여, 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(9-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트(51.5 mg, 180 μmol)를 표제 화합물(58 mg)로 전환시켰다. MS m/z 615.9(MH^+)

[0833] 실시예 15

[0834] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

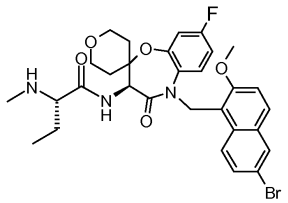


[0835]

[0836] 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 단계 2에서 혼합물을 4시간 동안 교반하여, 3급-부틸-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(39.8 mg, 140 μmol)를 표제 화합물(30 mg)로 전환시켰다. MS m/z 601.9(MH^+)

[0837] 실시예 16

[0838] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-8-플루오로-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드

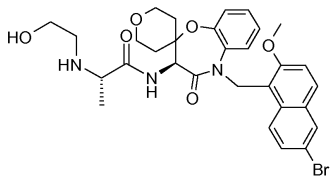


[0839]

[0840] 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 단계 2에서 혼합물을 4시간 동안 교반하여, 메틸-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(8-플루오로-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))부탄-2-일 카바메이트(38.6 mg, 135 μmol)를 표제 화합물(29 mg)로 전환시켰다. MS m/z 616.0(MH^+)

[0841] 실시예 17

[0842] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)프로판아마이드

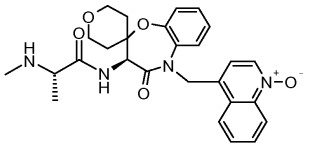


[0843]

[0844] 나트륨 시아노보로하이드라이드(5.14 mg, 81.8 μmol, 당량: 1.50)를 MeOH(1 mL) 중의 (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노-프로판아마이드(31 mg, 54.5 μmol, 당량: 1.00), 글라이콜알데하이드 이량체(3.6 mg, 30.0 μmol, 당량: 0.55) 및 아세트산(3.27 mg, 3.15 μl, 54.5 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 혼합물을 RT에서 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 1 N HCl로 희석하고, H_2O/1 N NaOH를 가하여, pH를 8 내지 9로 조절하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 생성 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(30 mg, 90% 수율)을 수득하였다. MS m/z 613.8(MH^+).

[0845] 실시예 18

[0846] (2S)-N-(5-((3-메톡시퀴놀린-N-옥사이드-4-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드



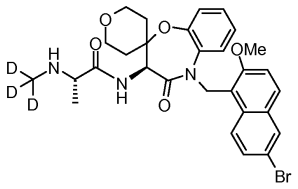
[0847]

[0848] 단계 1: 77% mCPBA(23.3 mg, 104 μmol, 당량: 2.1)를 DCM(1 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((3-메톡시퀴놀린-4-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(30 mg, 49.6 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 RT에서 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 0.1 N NaOH로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((3-메톡시퀴놀린-N-옥사이드-4-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(22 mg, 71%)를 수득하였다. MS m/z 621.1(MH^+)

[0849] 단계 2: 에터(403 μl, 806 μmol, 당량: 25) 중의 2 M HCl을 MeOH(0.5 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((3-메톡시퀴놀린-N-옥사이드-4-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(20 mg, 32.2 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 2.5시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeCN/H_2O 중에 용해시키고, 용액을 감압 건조하였다. 생성 물질을 EtOAc와 1 N HCl 사이에 분배하고, 층들을 분리하고, 수성 층을 10 N NaOH로 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하여, 물질을 수득하고, 이를 MeCN/H_2O로부터 감압 건조하여, 표제 화합물(14 mg, 84%)을 수득하였다. MS m/z 521.1(MH^+)

[0850] 실시예 19

[0851] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸-d3-아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드



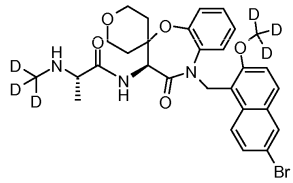
[0852]

[0853] 단계 1: Cs_2CO_3(56.0 mg, 172 μmol, 당량: 1.5) 및 NaI(25.8 mg, 172 μmol, 당량: 1.5)를 메틸-d3-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(50 mg, 115 μmol, 당량: 1.00) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(49.1 mg, 172 μmol, 당량: 1.5)의 용액에 가하고, 혼합물을 65℃에서 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 생성 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸-d3)카바메이트(57 mg, 73%)를 수득하였다. MS m/z 687.0(MH^+)

[0854] 단계 2: 실시예 1의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 3시간 동안 교반하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸-d3)카바메이트(57 mg, 83.1 μmol)를 표제 화합물(42 mg, 81%)로 전환시켰다. MS m/z 587.0(MH^+)

[0855] 실시예 20

[0856] (2S)-N-(5-((6-브로모-2-(메톡시-d3)-나프탈렌-1-일)메틸)-(3S)-4-옥소-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸-d3-아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

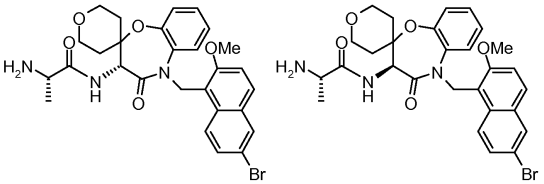


[0857]

[0858] 실시예 19에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 NaI를 생략하고, 단계 2에서 혼합물을 2시간 동안 교반하여, 메틸-d3-(3급-부틸)-(2S)-1-옥소-1-((3S)-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노))프로판-2-일 카바메이트(65 mg, 149 μmol, 당량: 1.00) 및 6-브로모-1-클로로메틸-2-(메톡시-d3)-나프탈렌(64.5 mg, 223 μmol, 당량: 1.5)을 표제 화합물(35 mg)로 전환시켰다. MS m/z 589.8(MH^+)

[0859] 실시예 21

[0860] (R)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노프로판아마이드 및 (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노프로판아마이드



[0861]

[0862] 단계 1: DMF(8 mL) 중의 HBTU(550 mg, 1.45 mmol, 당량: 1.2) 및 HOBT·H_2O(222 mg, 1.45 mmol, 당량: 1.2)의 용액을 DMF(8 mL) 중의 3-아미노-2',3',5',6'-테트라하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-4(5H)-온(0.3 g, 1.21 mmol, 당량: 1.00), BOC-Ala-OH(229 mg, 1.21 mmol, 당량: 1.00) 및 TEA(367 mg, 505 μl, 3.62 mmol, 당량: 3)의 용액에 가했다. 2일 후, 이 혼합물을 EtOAc에 붓고, 1:1 포화된 $NaHCO_3$/포화된 NaCl, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (2S)-1-옥소-1-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)프로판-2-일카바메이트(0.46 g, 91%)를 백색 거품으로서 수득하였다. MS m/z 420.0(MH^+)

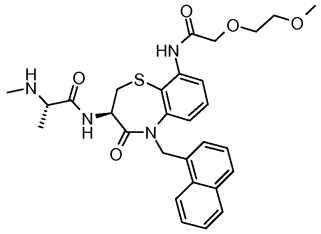
[0863] 단계 2: 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 가열하여, 3급-부틸 (2S)-1-옥소-1-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)프로판-2-일카바메이트(0.46 g, 1.1 mmol, 당량: 1.00) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(470 mg, 1.64 mmol, 당량: 1.5)을 3급-부틸 (2S)-1-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일카바메이트(0.5222 g, 71.2%)로 전환시켜, 이를 백색 거품으로서 수득하였다. MS m/z 669.9(MH^+)

[0864] 단계 3: Et_2O(25 mL, 50.0 mmol, 당량: 64.0) 중의 2.0 M HCl을 MeOH(5 mL) 중의 3급-부틸 (2S)-1-(5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일카바메이트(0.5222 g, 781 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 90분 후, 반응물을 농축하여, Et_2O를 제거하고, 생성 용액을 1 M NaOH에 붓고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 화합물의 입체이성질체 혼합물(0.4186 g)을 백색 고체로서 수득하였다. 상기 입체이성질체를 키랄 SFC로 분리하여, (R)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노프로판아마이드(47.5 mg)(첫번째로 용리됨)(MS m/z 569.9(MH^+)) 및 (S)-N-((S)-5-

((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-아미노프로판아마이드(42.7mg)(두번째로 용리됨)(MS m/z 569.9(MH^+))를 수득하였다

[0865] 실시예 22

[0866] (S)-N-{(R)-9-[2-(2-메톡시-에톡시)-아세틸아미노]-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일}-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드

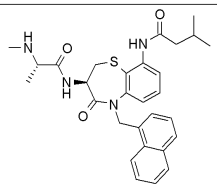
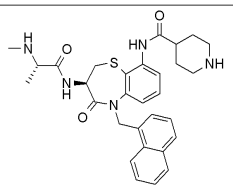
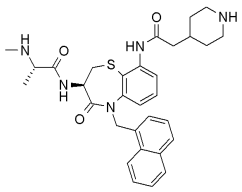
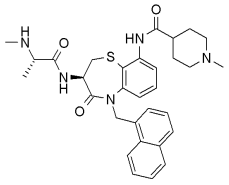
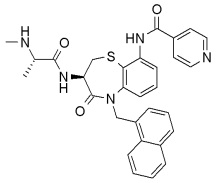
[0867] 

[0868] 단계 1: (2-메톡시-에톡시)-아세틸 클로라이드(29.8 μl, 224 μmol)를 피리딘(2 mL) 중의 [(S)-1-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일)-에틸]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터(100 mg, 187 μmol), DMAP(1.1 mg, 9.4 μmol) 및 TEA(104 μl, 748 μmol)의 용액에 가했다. 6시간 후, 이 혼합물을 0.5 M HCl(5 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, ((S)-1-{(R)-9-[2-(2-메톡시-에톡시)-아세틸아미노]-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일}-에틸)-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터(80 mg, 66%)를 수득하였다.

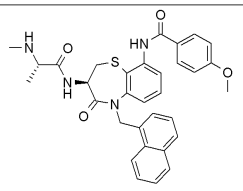
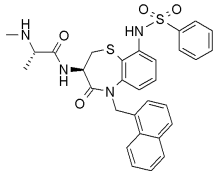
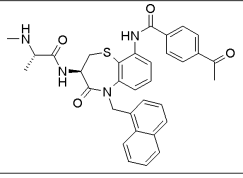
[0869] 단계 2: 염화수소 가스를 0℃에서 1분 동안 다이옥산(5 mL) 중의 ((S)-1-{(R)-9-[2-(2-메톡시-에톡시)-아세틸아미노]-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일}-에틸)-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터(70 mg, 108 μmol)의 용액 내로 버블링하고, 이 혼합물을 RT로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 Et_2O로 마쇄하고, 생성 고체를 여과하고, Et_2O로 세척하고, 표제 화합물(25 mg, 40%)을 수득하였다. HR-MS: $C_{29}H_{34}N_4O_5S(MH^+)$에 대한 계산치 551.2326, 검출치 551.2323.

[0870] 실시예 22의 제조에 대해 기술된 절차를 따라, 하기 표 3의 화합물을 제조하였다.

[0871] [표 3]

실시예	구조	HRMS (MH^+)	
		계산치	검출치
22a		519.2425	519.2425
22b		546.2534	546.2534
22c		560.2690	560.2690
22d		560.2690	560.2690
22e		540.2064	540.2061

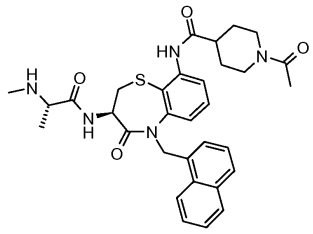
[0872]

실시예	구조	HRMS (MH^+)	
		계산치	검출치
22f		569.2217	569.2217
22g		575.1781	575.1780
22h		581.2217	581.2217

[0873]

[0874] 실시예 23

[0875] 1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드

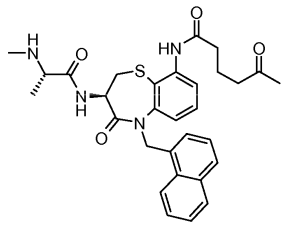


[0876]

[0877] 실시예 22에 기술된 것과 유사한 방법으로, [(S)-1-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일)-에틸]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터 및 1-아세틸-피페리딘-4-카보닐 클로라이드를 1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드 하이드로클로라이드로 전환시켰다. 마쇄 후 수득된 물질을 역상 HPLC로 정제하여, 1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드 트라이플루오로아세테이트를 수득하고, 이 물질을 EtOAc(10 mL) 및 $NaHCO_3$(5 mL)의 포화된 용액으로 마쇄하였다. 유기 층을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물을 수득하였다. HRMS: $C_{32}H_{37}N_5O_4S(MH^+)$에 대한 계산치 588.2639, 검출치 588.2639

[0878] 실시예 24

[0879] 5-옥소-헥산산[(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드 하이드로클로라이드

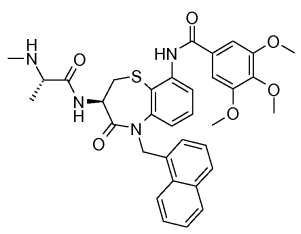


[0880]

[0881] 인 옥시클로라이드(34.4 mg, 0.22 mmol)를 피리딘(1.0 mL) 중의 [(S)-1-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일)-에틸]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터(80 mg, 0.15 mmol) 및 5-옥소-헥산산(29.2 mg, 0.22 mmol)의 용액에 가했다. 2시간 후, 이 혼합물을 0.5 M HCl(5 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하고, 합친 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다. HR-MS: $C_{30}H_{34}N_4O_4S(MH^+)$에 대한 계산치 547.2374, 검출치 547.2374

[0882] 실시예 25

[0883] 3,4,5-트라이메톡시-N-[(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-벤즈아마이드 하이드로클로라이드

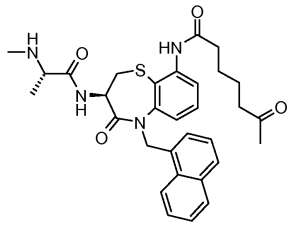


[0884]

[0885] 실시예 24에 기술된 것과 유사한 방법으로, [(S)-1-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일)-에틸]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터 및 3,4,5-트라이메톡시-벤조산을 표제 화합물로 전환시켰다. HR-MS: $C_{34}H_{36}N_4O_6S(MH^+)$에 대한 계산치 629.2429, 검출치 629.2428

[0886] 실시예 26

[0887] 6-옥소-헵탄산 [(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-아마이드 하이드로클로라이드

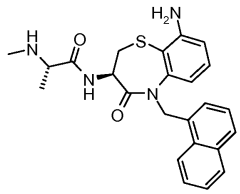


[0888]

[0889] 실시예 24에 기술된 것과 유사한 방법으로, [(S)-1-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일)-에틸]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터 및 6-옥소-헵탄산을 표제 화합물로 전환시켰다. HR-MS: $C_{31}H_{36}N_4O_4S(MH^+)$에 대한 계산치 561.2530, 검출치 561.2530

[0890] 실시예 27

[0891] (S)-N-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드

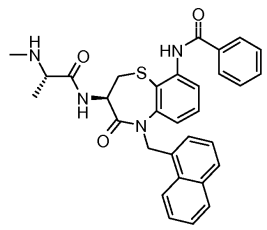


[0892]

[0893] 실시예 22의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, [(S)-1-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일)-에틸]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터를 표제 화합물로 전환시켰다. HR-MS: $C_{24}H_{26}N_4O_2S(MH^+)$에 대한 계산치 435.1849, 검출치 435.1850

[0894] 실시예 28

[0895] N-[(R)-3-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-9-일]-벤즈아마이드 하이드로클로라이드

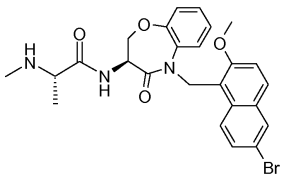


[0896]

[0897] 실시예 22에 기술된 것과 유사한 방법으로, [(S)-1-((R)-9-아미노-5-나프탈렌-1-일메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]티아제핀-3-일카밤오일)-에틸]-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터 및 벤조일 클로라이드를 표제 화합물로 전환시켰다. MS m/z 539(MH^+)

[0898] 실시예 29

[0899] (S)-N-[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트



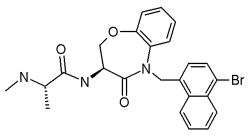
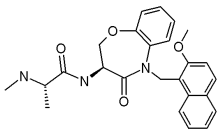
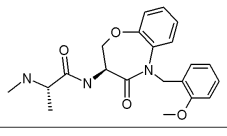
[0900]

[0901] 단계 1: DMF(20 mL) 중의 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(1.1 g, 3.03 mmol, 당량: 1.00)(실시예 1), 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(951 mg, 3.33 mmol, 당량: 1.10), Cs_2CO_3(1.08 g, 3.33 mmol, 당량: 1.10), 및 NaI(499 mg, 3.33 mmol, 당량: 1.1)의 혼합물을 3.5시간 동안 RT에서 교반하고, 이어서 50℃에서 1시간 동안 가열하고, 이어서 60℃에서 30분 동안 가열하고, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(1.00 g, 1.63 mmol, 53.9%)를 연황색 거품으로서 수득하였다.

[0902] 단계 2: TFA(1.48 g, 1 mL, 13.0 mmol, 당량: 153)를 0℃에서 DCM 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(52 mg, 84.9 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 1시간 후, 혼합물을 농축하고, 잔사를 Et_2O로 마쇄하여, 표제 화합물(30 mg, 58.5 μmol, 69.0%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. MS m/z(MH^+) 363.0

[0903] 실시예 29에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 온도가 50℃ 내지 70℃의 범위가 되고 반응시간이 2 내지 24시간이 되고 1 내지 3 당량의 NaI가 임의적으로 첨가될 수 있도록 조건을 다양화하여, 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트를 하기 표 4에 도시된 화합물로 전환시킬 수 있다.

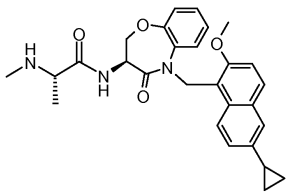
[0904] [표 4]

실시예	최종 생성물	m/z (MH^+)
29a		484.0
29b		434.2
29c		384.4

[0905]

[0906] 실시예 30

[0907] (S)-N-[(S)-9-(6-사이클로프로필-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트



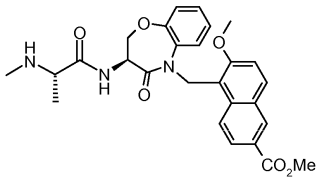
[0908]

[0909] 단계 1: N_2를 1,4-다이옥산(2 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(200 mg, 327 μmol, 당량: 1.00), 사이클로프로필보론산(33.7 mg, 392 μmol, 당량: 1.20), Na_2CO_3(408 μl, 816 μmol, 당량: 2.50)의 혼합물을 통해 5분 동안 버블링하고, 이어서 $Pd(Ph_3P)_4$(18.9 mg, 16.3 μmol, 당량: 0.05)를 가했다. 이 혼합물을 밤새도록 가열 환류시키고, 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 이 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-사이클로프로필-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(24 mg, 41.8 μmol, 12.8%)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0910] 단계 2: 실시예 29의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 0℃ 에서 1시간 동안 및 RT에서 1시간 동안 교반하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-사이클로프로필-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(24 mg, 41.8 μmol)를 표제 화합물(23 mg, 96%)로 전환시켰다. MS m/z(MH^+) 474.1

[0911] 실시예 31

[0912] 메틸 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-2-나프토에이트 트라이플루오로아세테이트



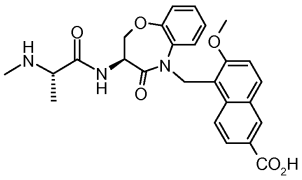
[0913]

[0914] 단계 1: 마이크로파 튜브 내에서, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(1.8 g, 2.94 mmol, 당량: 1.00), $Pd(OAc)_2$(33.0 mg, 147 μmol, 당량: 0.05) 및 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(잔트포스)(170 mg, 294 μmol, 당량: 0.10)의 혼합물을 진공처리하고, N_2로 퍼지하였다. MeOH(1.43 g, 1.8 mL, 44.5 mmol, 당량: 15.1) 및 TEA를 가하고, 용기를 CO로 퍼지하고, 70℃에서 CO 하에 밤새도록 가열하였다. 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(1.24 g, 2.1 mmol, 71.3%)를 수득하였다.

[0915] 단계 2: 실시예 29의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, 메틸 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(100 mg, 169 μmol)를 표제 화합물(75 mg, 124 μmol, 73.3%)로 전환시켰다. MS m/z(MH^+) 492.2

[0916] 실시예 32

[0917] 6-메톡시-5-(((S)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트



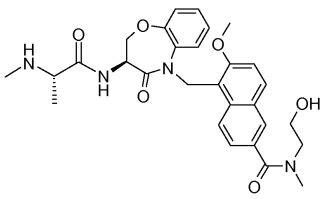
[0918]

[0919] 단계 1: LiOH·H_2O(24.0 mg, 573 μmol, 당량: 3)를 물 중에 용해시키고, 용액을 MeOH(3 mL) 중의 메틸 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(113 mg, 191 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열하고, 이어서 60℃로 1시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, $KHSO_4$ 용액을 가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 농축하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산(103 mg, 93%)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0920] 단계 2: 실시예 29의 단계 2로 기술된 바와 유사한 절차로, 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산(102 mg, 177 μmol)을 표제 화합물(73 mg, 58%)로 전환시켰다. MS m/z(MH^+) 478.2

[0921] 실시예 33

[0922] 6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카복실산(2-하이드록시-에틸)-메틸-아마이드



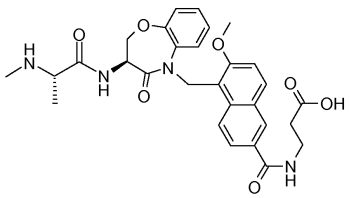
[0923]

[0924] 단계 1: DMF 중의 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산(100 mg, 173 μmol, 당량: 1.00), 2-(메틸아미노)에탄올(26.0 mg, 27.8 μl, 346 μmol, 당량: 2.00), HOBT·H_2O(31.8 mg, 208 μmol, 당량: 1.20), HBTU(78.8 mg, 208 μmol, 당량: 1.2) 및 DIEA(67.1 mg, 90.5 μl, 519 μmol, 당량: 3.00)의 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(94 mg, 85% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[0925] 단계 2: TFA(1.48 g, 1mL, 13.0 mmol, 당량: 88.6)를 0℃에서 DCM 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(93 mg, 147 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 1시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 Et_2O로 마쇄하였다. 생성 물질을 DCM 중에 용해시키고, 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 유기 층을 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 백색 분말로서 수득하였다. MS m/z(MH^+) 535.2

[0926] 실시예 34

[0927] 4-({6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카보닐}-아미노)-부티르산 트라이플루오로아세테이트



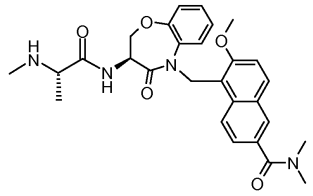
[0928]

[0929] 단계 1: DMF 중의 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산(100 mg, 173 μmol, 당량: 1.00), DIEA(90.5 μl, 519 μmol, 당량: 3.00), HOBT·H_2O(31.8 mg, 208 μmol, 당량: 1.20), HBTU(78.8 mg, 208 μmol, 당량: 1.2) 및 3급-부틸 3-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(31.6 mg, 173 μmol, 당량: 1.00)의 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3-[(5-{(S)-7-[(S)-2-(3급-부톡시카보닐-메틸-아미노)-프로피온일아미노]-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸}-6-메톡시-나프탈렌-2-카보닐)-아미노]-프로피온산 3급-부틸 에스터(93 mg, 76%)를 수득하였다.

[0930] 단계 2: 실시예 29의 단계 2로 기술된 바와 유사한 방법으로, 3-[(5-{(S)-7-[(S)-2-(3급-부톡시카보닐-메틸-아미노)-프로피온일아미노]-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸}-6-메톡시-나프탈렌-2-카보닐)-아미노]-프로피온산 3급-부틸 에스터(91mg, 129 μmol)를 표제 화합물로 전환시켰다. MS m/z(MH^+) 549.5

[0931] 실시예 35

[0932] 6-메톡시-7-[(S)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일메틸]-나프탈렌-2-카복실산 다이메틸아마이드 트라이플루오로아세테이트

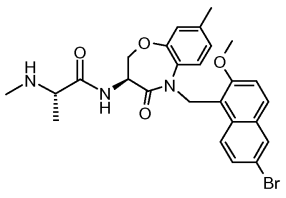


[0933]

[0934] 실시예 33으로 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 DIEA를 생략하고, THF를 DMF 대신에 사용하고, 물질을 정제하지 않고, 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산(96 mg, 166 μmol, 당량: 1.00) 및 다이메틸아민(249 μl, 499 μmol, 당량: 3.00)을 표제 화합물(99 mg)로 전환시켰다. MS m/z(MH^+) 505.2

[0935] 실시예 36

[0936] (S)-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트



[0937]

[0938] 단계 1: 0℃에서 DMF(50 mL) 중의 (S)-3-아미노-8-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(1.60 g, 5.23 mmol, 당량: 1.00), (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(1.06 g, 5.23 mmol, 당량: 1.00), HOBT(801 mg, 5.23 mmol, 당량: 1.00), HBTU(1.98 g, 5.23 mmol, 당량: 1.00) 및 DIEA(2.03 g, 2.73 mL, 15.7 mmol, 당량: 3.00)의 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로

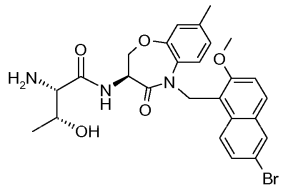
정제하여, 메틸-[(S)-1-((S)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일)-에틸]-카밤산 3급-부틸 에스터(2.04 g)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0939] 단계 2: DMF(3 mL) 중의 메틸-[(S)-1-((S)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일)-에틸]-카밤산 3급-부틸 에스터(241 mg, 639 μmol, 당량: 1.00), NaI(95.7 mg, 639 μmol, 당량: 1.00), Cs_2CO_3(312 mg, 958 μmol, 당량: 1.50) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(219 mg, 766 μmol, 당량: 1.20)의 혼합물을 RT에서 1시간 동안 및 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 생성 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, {(S)-1-[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일]-에틸}-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터(63 mg, 16%)를 오일로서 수득하였다.

[0940] 단계 3: 실시예 29의 단계 2로 기술된 바와 유사한 방법으로, {(S)-1-[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일]-에틸}-메틸-카밤산 3급-부틸 에스터(60 mg, 95.8 μmol)를 표제 화합물(37 mg)로 전환시켰다. MS m/z MH^+ 527.8

[0941] 실시예 37

[0942] (2S,3R)-2-아미노-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트



[0943]

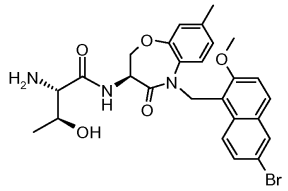
[0944] 단계 1: 실시예 36의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 4당량의 DIEA를 사용하고, 혼합물을 0℃에서 2분 동안 교반하여, (S)-3-아미노-8-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(0.50 g, 1.63 mmol) 및 (2S,3R)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시부탄산(358 mg, 1.63 mmol)을 3급-부틸 (2S,3R)-3-하이드록시-1-((S)-8-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소부탄-2-일카바메이트(500 mg, 78%)로 전환시켜, 이를 연황색 거품으로서 수득하였다.

[0945] 단계 2: 실시예 36의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하여, 3급-부틸 (2S,3R)-3-하이드록시-1-((S)-8-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소부탄-2-일카바메이트(160 mg, 407 μmol, 당량: 1.00) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(174 mg, 610 μmol, 당량: 1.50)을 3급-부틸 (2S,3R)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-8-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-3-하이드록시-1-옥소부탄-2-일카바메이트(128 mg, 49%)로 전환시켜, 이를 백색 분말로서 수득하였다.

[0946] 단계 3: 실시예 29의 단계 2로 기술된 바와 유사한 방법으로, 3급-부틸 (2S,3R)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-8-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-3-하이드록시-1-옥소부탄-2-일카바메이트(80 mg, 125 μmol)를 표제 화합물(54 mg, 66%)로 전환시켰다. MS m/z MH^+ 543.9

[0947] 실시예 38

[0948] (2S,3S)-2-아미노-N-[(S)-9-(7-브로모-3-메톡시-나프탈렌-2-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트



[0949]

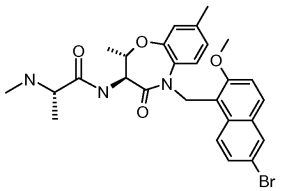
[0950] 단계 1: 실시예 36의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 4 당량의 DIEA를 사용하고, 혼합물을 0 ℃에서 2시간 동안 교반하여, (S)-3-아미노-8-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(0.3 g, 980 μmol) 및 (2S,3S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시부탄산 다이사이클로헥실아민 염(0.39 mg, 980 μmol, 당량: 1.00)을 [(1S,2S)-2-하이드록시-1-((S)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일)-프로필]-카밤산 3급-부틸 에스터(0.37 g, 99%)로 전환시켰다.

[0951] 단계 2: 실시예 36의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하여, [(1S,2S)-2-하이드록시-1-((S)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일)-프로필]-카밤산 3급-부틸 에스터(280 mg, 712 μmol) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(244 mg, 854 μmol)을 {(1S,2S)-1-[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일]-2-하이드록시-프로필}-카밤산 3급-부틸 에스터(190 mg, 42%)로 전환시켰다.

[0952] 단계 3: 실시예 29의 단계 2로 기술된 바와 유사한 방법으로, {(1S,2S)-1-[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-3-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일]-2-하이드록시-프로필}-카밤산 3급-부틸 에스터(185mg, 288 μmol)를 표제 화합물(180 mg, 274 μmol)로 전환시켰다. MS m/z MH^+ 544.1

[0953] 실시예 39

[0954] (S)-N-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트



[0955]

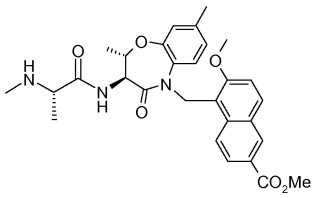
[0956] 단계 1: 실시예 36의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 4 당량의 DIEA를 사용하여, (2S,3S)-3-아미노-2,8-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(100 mg, 278 μmol) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(56.5 mg, 278 μmol)을 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(95 mg, 87%)로 전환시켰다.

[0957] 단계 2: 실시예 36의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하고, NaI를 생략하여, 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(92 mg, 235 μmol) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(101 mg, 352 μmol)을 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(89 mg, 59%)로 전환시켰다.

[0958] 단계 3: 실시예 29의 단계 2로 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하되, 생성물을 마쇄하지 않으며, 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(15mg, 23.4 μmol)를 표제 화합물(12.4 mg, 81%)로 전환시켰다 MS m/z MH^+ 542.2

[0959] 실시예 40

[0960] 메틸 5-(((2S,3S)-2,8-다이메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트 트라이플루오로아세테이트

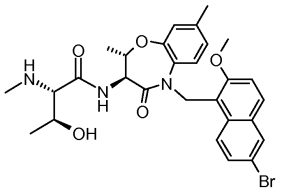
[0961] 

[0962] 단계 1: 마이크로파 튜브 내의 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(70mg, 109 μmol, 당량: 1.00), $Pd(OAc)_2$(2.45 mg, 10.9 μmol, 당량: 0.1), 잔트포스(12.6 mg, 21.9 μmol, 당량: 0.2), MeOH(35.0 mg, 44.2 μl, 1.09 mmol, 당량: 10) 및 TEA의 혼합물을 CO로 퍼지하고, 70℃에서 CO 하에 밤새도록 가열하였다. 이 혼합물을 EtOAc, 물, 염수로 희석하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 5-(((2S,3S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-2,8-다이메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(43 mg, 63%)를 수득하였다.

[0963] 단계 2: 실시예 29의 단계 2로 기술된 바와 유사한 방법으로, 메틸 5-(((2S,3S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-2,8-다이메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(41 mg, 66.2 μmol)를 표제 화합물(35 mg, 83%)로 전환시켰다. MS m/z MH^+ 520.2

[0964] 실시예 41

[0965] (2S,3S)-2-아미노-N-[(6S,7S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-3,6-다이메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-3-하이드록시-부티르아마이드 트라이플루오로아세테이트

[0966] 

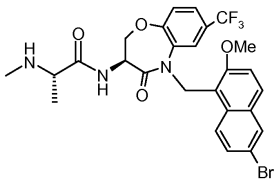
[0967] 단계 1: 실시예 36의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 4 당량의 DIEA를 사용하고, 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하여, (2S,3S)-3-아미노-2,8-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(75 mg, 208 μmol) 및 (2S,3S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-하이드록시부탄산 다이사이클로헥실아민 염(83.4 mg, 208 μmol, 당량: 1.00)을 3급-부틸 (2S,3S)-1-((2S,3S)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-3-하이드록시-1-옥소부탄-2-일카바메이트(72mg, 85%)로 전환시켰다.

[0968] 단계 2: 실시예 36의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하고, NaI를 생략하여, 3급-부틸 (2S,3S)-1-((2S,3S)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-3-하이드록시-1-옥소부탄-2-일카바메이트(70 mg, 172 μmol, 당량: 1.00) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(73.6 mg, 258 μmol, 당량: 1.50)을 3급-부틸 (2S,3S)-1-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-3-하이드록시-1-옥소부탄-2-일카바메이트(3.5 mg, 3%)로 전환시켰다.

[0969] 단계 3: 실시예 29의 단계 2로 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하되, 생성물을 마쇄하지 않으며, 3급-부틸 (2S,3S)-1-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,8-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-3-하이드록시-1-옥소부탄-2-일카바메이트(3.5 mg, 5.33 μmol)를 표제 화합물(3.1 mg, 86%)로 전환시켰다. MS m/z MH^+ 558.1

[0970] 실시예 42

[0971] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트



[0972]

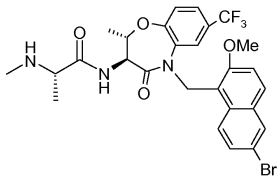
[0973] 단계 1: 실시예 36의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 6 당량의 DIEA를 사용하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 생성물을 정제 없이 사용하여, (S)-3-아미노-8-트라이플루오로메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(0.70 g, 1.97 mmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(0.40 g, 1.97 mmol, 당량: 1.00)을 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(0.90 g)로 전환시켰다.

[0974] 단계 2: 실시예 36의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 1 당량의 Cs_2CO_3를 사용하여, 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(863 mg, 2 mmol) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(571 mg, 2.00 mmol)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(0.51 g, 38%)로 황색 거품으로서 전환시켰다.

[0975] 단계 3: 실시예 29의 단계 2로 기술된 바와 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(0.50 g, 735 μmol)를 표제 화합물(245 mg, 48%)로 전환시켰다. MS m/z MH^+ 582.0

[0976] 실시예 43

[0977] (S)-N-[(6S,7S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-6-메틸-8-옥소-2-트라이플루오로메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 트라이플루오로아세테이트



[0978]

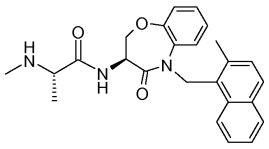
[0979] 단계 1: 실시예 36의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 4 당량의 DIEA를 사용하여, (2S,3S)-3-아미노-2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(58 mg, 0.155 mmol) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(31.5 mg, 155 μmol)을 물질로 전환시켜, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 메틸-[(S)-1-((6S,7S)-6-메틸-8-옥소-2-트라이플루오로메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일)-에틸]-카밤산 3급-부틸 에스터(52 mg, 75%)를 수득하였다.

[0980] 단계 2: 실시예 36의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 2 당량의 Cs_2CO_3를 사용하고, 이 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하여, 메틸-[(S)-1-((6S,7S)-6-메틸-8-옥소-2-트라이플루오로메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일)-에틸]-카밤산 3급-부틸 에스터(52 mg, 0.117 mmol) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(66.7 mg, 0.233 mmol)을 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(72 mg, 88%)로 전환시켰다.

[0981] 단계 3: 실시예 29의 단계 2로 기술된 바와 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-7-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(70 mg, 101 μmol)를 표제 화합물(55 mg, 77%)로 전환시켰다. MS m/z MH^+ 596.2

[0982] 실시예 44

[0983] (S)-2-메틸아미노-N-[(S)-9-(2-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-프로피온아마이드



[0984]

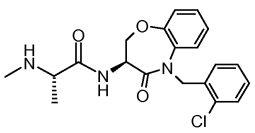
[0985] 단계 1: THF(3.07 mL, 1 당량) 중의 1 M 리튬 비스(트라이메틸실릴) 아마이드를 -78℃에서 THF(10 mL) 중의 ((S)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일)-카밤산-t-부틸 에스터(855 mg, 3.07 mmol, 1.0 당량)의 용액에 가했다. 30분 후, 1-(클로로메틸)-2-메틸나프탈렌(586 mg, 3.07 mmol, 1 당량) 및 NaI(461 mg, 3.07 mmol, 1 당량)를 가하고, 혼합물을 2시간에 걸쳐 RT로 가온하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 EtOAc 중에 현탁시키고, H_2O로 세척하였다. 수성 추출물을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 크로마토그래피로 정제하여, (S)-3급-부틸 5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(1.01 g, 75%)를 황색 거품으로서 수득하였다.

[0986] 단계 2: TFA(7.68 g, 67.3 mmol, 당량: 28.8)를 (S)-3급-부틸 5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(1.01 g, 2.34 mmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 잔사를 포화된 $NaHCO_3$로 처리하고, 수성 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-3-아미노-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온(606 mg, 76%)을 백색 거품으로서 수득하였다.

[0987] 단계 3: DIEA(146 mg, 1.13 mmol, 당량: 2.50)를 DMF 중의 (S)-3-아미노-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온(150 mg, 451 μmol, 당량: 1.00), (S)-2-(메틸아미노)프로판산(46.5 mg, 451 μmol, 당량: 1.00), HBTU(180 mg, 474 μmol, 당량: 1.05) 및 HOBT·H_2O(64.0 mg, 474 μmol, 당량: 1.05)의 혼합물에 가했다. 2시간 후, RT에서 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O, 2% $KHSO_4$, 5% $NaHCO_3$ 및 5% 염수로 세척하였다. 이 유기 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 동일한 절차를 따라 제조된 두번째 배취의 물질과 합쳤다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 물질을 수득하고, Et_2O/펜탄 중에 마쇄하여, 표제 화합물(51 mg)을 수득하였다. HRMS: $C_{25}H_{27}N_3O_3$(MH^+)에 대한 계산치 418.2124, 검출치 418.2125

[0988] 실시예 45

[0989] (S)-N-((S)-5-(2-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드



[0990]

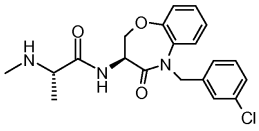
[0991] 단계 1: Cs_2CO_3(229 mg, 702 μmol, 당량: 1.50)를 DMF 중의 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(170 mg, 468 μmol, 당량:

1.00) 및 1-(브로모메틸)-2-클로로벤젠(144 mg, 702 μmol, 당량: 1.50)의 용액에 가하고, 혼합물을 RT에서 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 H_2O에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-(2-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(170 mg, 75 %)를 황색 거품으로서 수득하였다.

[0992] 단계 2: TFA(794 mg, 6.97 mmol, 당량: 20.00)를 0℃에서 DCM(1.42 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-(2-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(170 mg, 348 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 30분 후, 용매를 제거하고, 잔사를 1/1 혼합 DCM/5% $NaHCO_3$ 중에서 슬러리화시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합친 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 물질을 수득하고, 이를 Et_2O/펜탄으로 마쇄하여, 표제 화합물(118 mg, 87%)을 연한 황색 거품으로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d_6) δ: 8.21(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.56(m, 1H), 7.38 - 7.45(m, 1H),7.17 - 7.36(m, 6H), 5.30(d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.00(d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.83(dt, J =11.1, 8.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.50(m, 2H), 2.93(q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 2.06(br. s.,1H), 1.08(d, J = 6.9 Hz, 3H)

[0993] 실시예 46

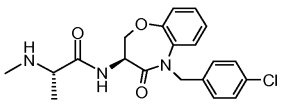
[0994] (S)-N-((S)-5-(3-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드

[0995] 

[0996] 실시예 45에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하여, 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(175 mg, 482 μmol) 및 1-(브로모메틸)-3-클로로벤젠(104 mg, 506 μmol)을 표제 화합물(125 mg)로 전환시켜, 이를 회백색 거품으로서 수득하였다. HRMS: $C_{20}H_{22}N_3O_3Cl$:(MH^+)에 대한 계산치 388.1421, 검출치 388.1423

[0997] 실시예 47

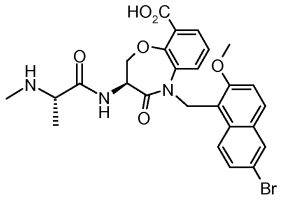
[0998] (S)-N-((S)-5-(4-클로로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드

[0999] 

[1000] 실시예 45에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 2에서 크로마토그래피 한 후 수득된 물질을 마쇄하지 않고, 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(173 mg, 476 μmol) 및 1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠(103 mg, 500 μmol)를 표제 화합물(113 mg)로 전환시켜, 이를 회백색 거품으로서 수득하였다. HRMS: $C_{20}H_{22}N_3O_3Cl$:(MH^+)에 대한 계산치 388.1422, 검출치 388.1423

[1001] 실시예 48

[1002] (S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트

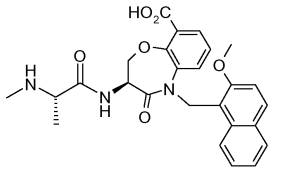


[1003]

[1004] 실시예 45의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, (S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(68 mg, 104 μmol)을 표제 화합물(51 mg, 73%)로 전환시켜, 이를 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.09(br. s., 1 H) 9.08(d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.77(br.s., 2 H) 8.02 - 8.09(m, 2 H) 7.82(d, *J*=9.4 Hz, 1 H) 7.77(d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.52(dd,*J*=9.1, 2.1 Hz, 1 H) 7.45(dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1 H) 7.36(d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 7.25(t, *J*=8.0 Hz, 1 H) 5.91(d, *J*=14.8 Hz, 1 H) 5.26(d, *J*=14.8 Hz, 1 H) 4.69 - 4.86(m, 1 H) 4.46(dd,*J*=9.8, 7.4 Hz, 1 H) 4.20(dd, *J*=11.6, 9.8 Hz, 1 H) 3.81 - 3.95(m, 1 H) 3.80(s, 3 H) 2.512.53(m, 3 H) 1.42(d, *J*=6.9 Hz, 3 H)

[1005] 실시예 49

[1006] (S)-5-((2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트



[1007]

[1008] 단계 1: MeOH(5 mL) 중의 (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(100 mg, 149 μmol, 당량: 1.00) 및 10% Pd/C(5.22 mg, 4.92 μmol, 당량: 0.033)의 혼합물을 RT에서 밤새도록 수소화하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여, (S)-메틸 3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-5-((2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(95 mg, 97%)를 갈색 거품으로서 수득하였다.

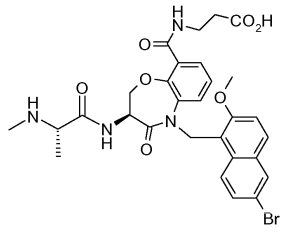
[1009] 단계 2: LiOH·H_2O(9.1 mg, 217 μmol, 당량: 1.5) 및 H_2O(1 mL)를 MeOH(4 mL) 중의 (S)-메틸 3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-5-((2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(95 mg, 145 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 이 혼합물을 50℃로 가열하였다. 2시간 후, LiOH·H_2O(18 mg, 429 μmol, 당량: 2.95)를 가하고, 온도를 60℃로 가온하였다. 4시간 후, 이 혼합물을 농축하여, 대략 1.5 mL 부피를 수득하였다. 혼합물을 1 N HCl을 사용하여, pH 2로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-5-((2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(31 mg, 37%)을 회백색 거품으로서 수득하였다.

[1010] 단계 3: TFA(1.22 g, 797 μl, 10.7 mmol, 당량: 200.00)를 0℃에서 DCM(806 μl) 중의 (S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-5-((2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(31 mg, 53.7 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 45분 후 이 혼합물을 농축하였다. 잔사를 최소량의 DCM에 용해시키고, Et_2O를 가하고, 이는 백색 고체를 형성하였다. 펜탄을 가하고, 상청액을 따라내고, 생성 물질을 진공 하에 건조하여, 표제 화합물(29 mg, 91%)을 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δppm 13.06(br. s., 1 H) 9.09(d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.75(br. s., 2 H) 8.10(d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.79(t, *J*=8.0 Hz, 3 H) 7.40 - 7.47(m, 2 H) 7.16 - 7.37(m, 3 H) 5.94(d, *J*=14.5 Hz, 1 H) 5.28(d, *J*=14.5 Hz, 1 H) 4.75(br. s., 1 H) 4.45(t, *J*=8.6 Hz, 1 H) 4.13 - 4.26(m, 1 H) 3.82 - 3.90(m, 1 H) 3.80(s, 3 H)

2.51 - 2.52(m, 3 H) 1.42(d, *J*=6.9 Hz, 3 H)

[1011] 실시예 50

[1012] 3-{[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐]-아미노}-프로피온산 트라이플루오로아세테이트



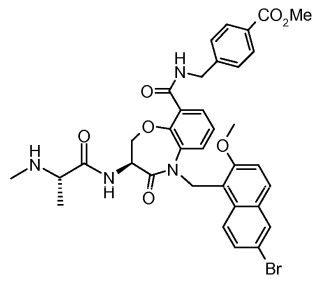
[1013]

[1014] 단계 1: DIEA(177 mg, 242 μl, 1.37 mmol, 당량: 5.00)를 0℃에서 DMF(3.41 mL) 중의 (S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(180 mg, 274 μmol, 당량: 1.00), 3급-부틸 3-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(49.8 mg, 274 μmol, 당량: 1.00), HBTU(104 mg, 274 μmol, 당량: 1.0) 및 HOBT·H_2O(37.0 mg, 274 μmol, 당량: 1.0)의 혼합물에 가하고, 이 혼합물을 RT로 가온하였다. 45분 후 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3-({(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-[(S)-2-(3급-부톡시카보닐-메틸-아미노)-프로피온일아미노]-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐}-아미노)-프로피온산 3급-부틸 에스터(150 mg, 69%)를 회백색 거품으로서 수득하였다.

[1015] 단계 2: 실시예 48의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, ({(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-[(S)-2-(3급-부톡시카보닐-메틸-아미노)-프로피온일아미노]-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐}-아미노)-프로피온산 3급-부틸 에스터(60 mg, 76.6 μmol)를 표제 화합물(54 mg, 95%)로 전환시켜, 이를 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.23(br. s., 1 H) 9.06(d, *J*=6.9 Hz, 1 H) 8.77(br. s., 2 H) 8.31(br. s., 1 H) 8.02 - 8.12(m, 2 H) 7.82(d, *J*=9.4 Hz, 1 H) 7.68(d, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.52(d, *J*=9.4 Hz, 1 H) 7.37(d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 7.16 - 7.32(m, 2 H) 5.89(d, *J*=14.8 Hz, 1 H) 5.26(d, *J*=14.8 Hz, 1 H) 4.77(br. s., 1 H) 4.37 - 4.50(m, 1 H) 4.14 - 4.28(m, 1 H) 3.83(br. s., 1 H) 3.79(s, 3 H) 3.23 - 3.36(m, 2 H) 2.41(t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 1.44(d, *J*=6.6 Hz, 3 H)

[1016] 실시예 51

[1017] 4-({[(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-((S)-2-메틸아미노-프로피온일아미노)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐]-아미노}-메틸)-벤조산 메틸 에스터



[1018]

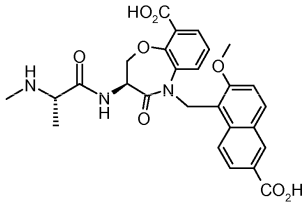
[1019] 단계 1: 실시예 50의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 반응 혼합물을 1시간 15분 동안 교반하여, (S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(80 mg, 122 μmol) 및 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트하이드로클로라이드(25 mg, 122 μmol)를 4-[({(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-[(S)-2-(3급-부톡시카보닐-메틸-아미노)-프로피온일아미노]-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐}-아미노)-메틸]-벤조산 메틸 에스터(67 mg, 68%)로 전환시켜, 이를 회백색 거품으로서 수득

하였다.

[1020] 단계 2: TFA(340 mg, 222 μl, 2.99 mmol, 당량: 200.00)를 0℃에서 DCM(300 μl) 중의 4-[({(S)-9-(6-브로모-2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-7-[(S)-2-(3급-부톡시카보닐-메틸-아미노)-프로피온일아미노]-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-카보닐}-아미노)-메틸]-벤조산 메틸 에스터(12 mg, 14.9 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 1시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 DCM 중에 용해시켰다. 용액을 포화된 $NaHCO_3$로 세척하고, $NaHCO_3$ 용액을 DCM으로 역추출하였다. 합친 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 최소량의 DCM 중에 용해시켰다. Et_2O, 이어서 펜탄을 가하여, 침전물을 수득하였다. 상청액을 따라내고, 잔사를 펜탄으로 세척하고, 진공 하에 건조하여, 표제 화합물(10 mg, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(DMSO-d_6) δ: 8.81(br. s., 1H), 8.22(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 - 8.12(m, 2H), 7.87(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.65(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.40(m, 3H), 7.25 - 7.31(m, 1H), 7.16 - 7.25(m, 1H), 5.87(d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.24(d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.82(m, 1H), 4.13 - 4.52(m, 4H), 3.78(s, 3H), 2.94(d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.20(s, 3H), 1.08(d, J = 6.9 Hz, 3H)

[1021] 실시예 52

[1022] (S)-5-((6-카복시-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트

[1023] 

[1024] 단계 1: 마이크로파 튜브 내에서, N_2를 (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(100 mg, 171 μmol, 당량: 1.00), $Pd(OAc)_2$(1.53 mg, 6.83 μmol, 당량: 0.04), 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(7.91 mg, 13.7 μmol, 당량: 0.08), TEA(0.7 mL) 및 MeOH(82.1 mg, 104 μl, 2.56 mmol, 당량: 15.00)의 혼합물을 통해 버블링하고, 이어서 CO를 이 혼합물을 통해 5분 동안 버블링하고, 이 혼합물을 70℃에서 밤새도록 가열하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 이어서 0.5 N HCl, H_2O 및 염수로 세척하였다. 이 유기 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-메틸 3-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-((2-메톡시-6-(메톡시카보닐)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(90 mg, 90%)를 수득하였다.

[1025] 단계 2: 실시예 48의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-메틸 3-(3급-부톡시카보닐아미노)-5-((2-메톡시-6-(메톡시카보닐)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(169 mg, 299 μmol)를 (S)-메틸 3-아미노-5-((2-메톡시-6-(메톡시카보닐)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트(173 mg, 99%)로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1026] 단계 3: DIEA(193 mg, 264 μl, 1.5 mmol, 당량: 5.00)를 0℃에서 DMF(4 mL) 중의 (S)-메틸 3-아미노-5-((2-메톡시-6-(메톡시카보닐)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트(173 mg, 299 μmol, 당량: 1.00), (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(60.8 mg, 299 μmol, 당량: 1.0), HBTU(113 mg, 299 μmol, 당량: 1.0) 및 HOBT·H_2O(40.4 mg, 299 μmol, 당량: 1.0)의 혼합물에 가했다. 이 혼합물을 RT로 가온하고, 1.5시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 생성 혼합물을 H_2O 및 염수로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 이 혼합물을 여과하고, 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-메틸 3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-5-((2-메톡시-6-(메톡시카보닐)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,

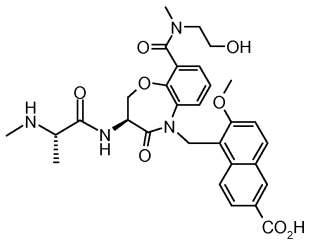
4]옥사제핀-9-카복실레이트(169 mg, 87%)를 백색 거품으로서 수득하였다.

[1027] 단계 4: LiOH·H_2O(22.0 mg, 523 μmol, 당량: 2.00) 및 H_2O(0.5 mL)를 MeOH(5 mL) 중의 (S)-메틸 3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-5-((2-메톡시-6-(메톡시카보닐)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(170 mg, 262 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 이 혼합물을 50℃로 가열하였다. 3.5시간 후, LiOH·H_2O(44 mg, 1.04 mmol)를 가하고, 온도를 60℃로 가온하였다. 1.5시간 후, MeOH를 감압 하에 제거하고, 이 수성 혼합물을 물로 희석하고, Et_2O로 추출하였다. 이 수성 혼합물을 1 N HCl을 사용하여, pH 2.0로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 Et_2O로 마쇄하여, (S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-5-((6-카복시-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(47 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1028] 단계 5: 실시예 49의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-5-((6-카복시-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(47 mg, 75.6 μmol)을 표제 화합물(48 mg, 99%)로 전환시켜, 이를 회백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 522.4(MH^+)

[1029] 실시예 53

[1030] 5-(((S)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산 트라이플루오로아세테이트



[1031]

[1032] 단계 1: LiOH·H_2O(5.98 mL, 598 μmol, 당량: 1.00)의 0.1 M 수성 용액을 MeOH(20 mL) 중의 (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트(0.35 g, 598 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 45 내지 50℃로 가온하였다. 7시간 후, MeOH를 감압 하에 제거하고, 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 이 수성 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 3 N HCl을 사용하여, pH 3.0로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, 농축하여, 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(310 mg, 90%)을 백색 거품으로서 수득하였다.

[1033] 단계 2: 실시예 50의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(150 mg, 263 μmol, 당량: 1.00) 및 2-(메틸아미노)에탄올(21.7 mg, 289 μmol, 당량: 1.1)을 (S)-3급-부틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(128 mg)로 전환시켜, 이를 백색 거품으로서 수득하였다.

[1034] 단계 3: 실시예 52의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-3급-부틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(123 mg, 196 μmol, 당량: 1.00), $Pd(OAc)_2$(2.42 mg, 10.8 μmol, 당량: 0.055) 및 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(9.06 mg, 15.7 μmol, 당량: 0.08), TEA(896 μl) 및 MeOH(94.1 mg, 119 μl, 2.94 mmol, 당량: 15.00)를 반응시켜 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-메틸 5-((3-(3급-부톡시카보닐아미노)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(103 mg, 87%)를 회백색 거품으로서 수득하였다.

[1035] 단계 4: 실시예 49의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-메틸 5-((3-(3급-부톡시카보닐아미노)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(103 mg, 170 μmol)를 (S)-메틸 5-((3-아미노-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트 트라이플루오로아세테이트(104 mg, 98%)로 전환시켜, 이를 회백색 고체로서 수득하였다.

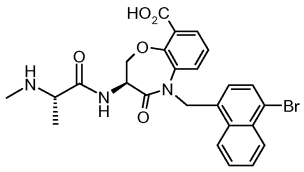
[1036] 단계 5: (S)-메틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실레이트의 단계 1의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-메틸 5-((3-아미노-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트 트라이플루오로아세테이트(104 mg, 167 μmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(34.0 mg, 167 μmol, 당량: 1.0)을 메틸 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(59 mg, 50%)로 전환시켰다.

[1037] 단계 6: $LiOH \cdot H_2O$(7.15 mg, 170 μmol, 당량: 2.00) 및 H_2O(200 μl)를 MeOH(2 mL) 중의 메틸 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토에이트(59 mg, 85.2 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 혼합물을 50℃로 가열하였다. 4시간 후, 추가의 $LiOH \cdot H_2O$(2 mg, 48 μmol, 당량 0.65)를 가했다. 1시간 후, 이 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석하고, Et_2O로 추출하였다. 이 수성 혼합물을 1 N HCl을 사용하여, pH 2.0로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산(43 mg, 74%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1038] 단계 7: 실시예 49의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, 5-(((S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-9-((2-하이드록시에틸)(메틸)카밤오일)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-메톡시-2-나프토산(43 mg, 63.4 μmol)을 표제 화합물(40 mg, 91%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(MeOH-d_4) δ: 8.41(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 - 8.11(m, 2H), 7.91 - 8.00(m, 1H), 7.79 - 7.90(m, 1H), 7.53(d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.11(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.02(d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.39(d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.28(d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.95(s, 5H), 2.95(s, 2H), 2.64(s, 3H), 1.61(d, J = 6.3 Hz, 3H)

[1039] 실시예 54

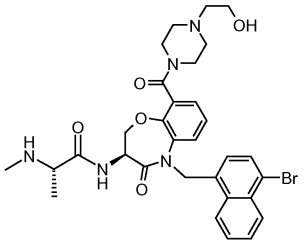
[1040] (S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산 트라이플루오로아세테이트

[1041] 

[1042] 실시예 49의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(25 mg, 39.9 μmol)을 표제 화합물(21 mg, 82%)로 전환시켰다. MS m/z 527.4(MH^+)

[1043] 실시예 55

[1044] (S)-N-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드



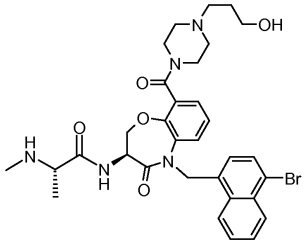
[1045]

[1046] 단계 1: 실시예 50의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 물질을 정제하지 않고, (S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(130 mg, 208 μmol, 당량: 1.00) 및 2-(피페라진-1-일)에탄올(27 mg, 208 μmol, 당량: 1)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(130 mg, 86%)로 전환시켜, 이를 백색 거품으로서 수득하였다.

[1047] 단계 2: 실시예 50의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(130 mg, 176 μmol)를 표제 화합물(83 mg, 74%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 639(MH^+)

[1048] 실시예 56

[1049] (S)-N-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(3-하이드록시프로필)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드



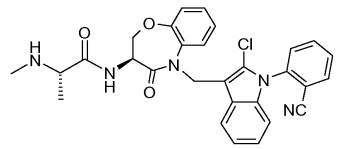
[1050]

[1051] 단계 1: 실시예 50의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 물질을 정제하지 않고, (S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-9-카복실산(70 mg, 112 μmol, 당량: 1.00) 및 3-(피페라진-1-일)프로판-1-올(16.1 mg, 112 μmol, 당량: 1.00)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(3-하이드록시프로필)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(79 mg, 94%)로 전환시켜, 이를 백색 거품으로서 수득하였다.

[1052] 단계 2: 실시예 50의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-9-(4-(3-하이드록시프로필)피페라진-1-카보닐)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(79 mg, 105 μmol)를 표제 화합물(50 mg, 73%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 653(MH^+)

[1053] 실시예 57

[1054] (S)-N-((S)-5-((2-클로로-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드



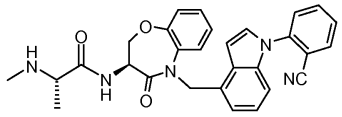
[1055]

[1056] 단계 1: 톨루엔(40 중량% DEAD, 360 mg, 377 μl, 828 μmol, 당량: 2) 중의 40 중량% 다이에틸 아조다이카복실레이트 용액을 THF(5 mL) 중의 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(226 mg, 621 μmol, 당량: 1.5), 2-(2-클로로-3-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-일)벤조나이트릴(117 mg, 414 μmol, 당량: 1.00) 및 Ph_3P(217 mg, 828 μmol, 당량: 2)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 RT에서 2.5일 동안 교반하였다. 이 혼합물을 MeOH(10 mL)로 희석하고, 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((2-클로로-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(130 mg, 50%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1057] 단계 2: TFA(5 mL)를 DCM(5 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((2-클로로-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(130 mg, 207 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 이 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 농축하였다. 포화된 $NaHCO_3$를 잔사에 가하고, 이 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물(50 mg, 43%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 529(MH^+)

[1058] 실시예 58

[1059] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드

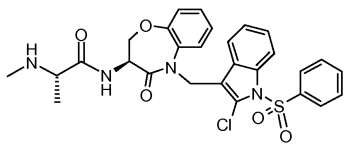


[1060]

[1061] 실시예 57에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 단계 1에서 혼합물을 60℃에서 2.5일 동안 가열하고, 단계 2에서 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노) 프로판-2-일)카바메이트(250 mg, 688 μmol, 당량: 1.00) 및 2-(4-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-일)벤조나이트릴(440 mg, 1.77 mmol, 당량: 2.58)을 표제 화합물(35 mg)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 494(MH^+)

[1062] 실시예 59

[1063] (S)-N-((S)-5-((2-클로로-1-(페닐설폰일)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드



[1064]

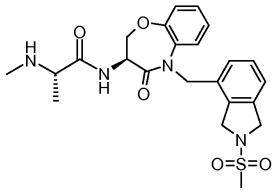
[1065] 단계 1: 40 중량% DEAD(119 mg, 124 μl, 273 μmol, 당량: 2)를 THF(10.0 mL) 중의 (2-클로로-1-(페닐설폰일)-1H-인돌-3-일)메탄올(44 mg, 137 μmol, 당량: 1.00), 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(99.4 mg, 273 μmol, 당량: 2) 및 Ph_3P(71.7 mg, 273 μmol, 당량: 2)의 용액에 가했다. RT에서 12시간 동안 교반시킨 후, 이 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((2-클로로-1-(페닐설폰일)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(36 mg, 36%)를

백색 고체로서 수득하였다.

[1066] 단계 2: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((2-클로로-1-(페닐설폰일)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(42 mg, 63.0 μmol)를 표제 화합물(32 mg, 89.6%)로 왁스형 고체로서 전환시켰다. MS m/z 568(MH^+)

[1067] 실시예 60

[1068] (S)-N-[(S)-9-(1-벤젠설폰일-2-클로로-1H-인돌-3-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드 하이드로클로라이드



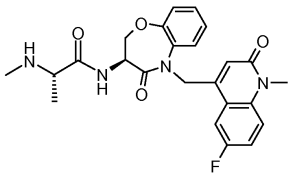
[1069]

[1070] 단계 1: 실시예 57의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 16시간 동안 교반하여, 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(150 mg, 413 μmol, 당량: 1.00) 및 (2-(메틸설폰일)아이소인돌린-4-일)메탄올(250 mg, 1.1 mmol, 당량: 2.66)을 t-부틸 메틸 ((S)-1-((S)-5-((2-(메틸설폰일)아이소인돌린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(170 mg, 72%)로 전환시켰다.

[1071] 단계 2: 다이옥산(8.4 g, 7 mL, 28.0 mmol, 당량: 94.3) 중의 4 M HCl 및 t-부틸 메틸 ((S)-1-((S)-5-((2-(메틸설폰일)아이소인돌린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(170 mg, 297 μmol, 당량: 1.00)를 합치고, 혼합물을 RT에서 교반하였다. 16시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 Et_2O로 마쇄하여, 표제 화합물(120 mg, 79%)을 수득하였다. MS m/z 473(MH^+)

[1072] 실시예 61

[1073] (S)-N-((S)-5-((6-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드



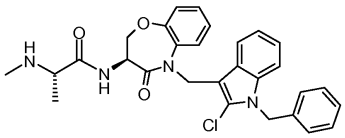
[1074]

[1075] 단계 1: 실시예 1의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, NaI를 생략하고, 생성물을 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(87.5 mg, 0.241 mmol) 및 4-(브로모메틸)-6-플루오로-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(50 mg, 0.185 mmol)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(40 mg, 40%)로 전환시켰다.

[1076] 단계 2: 다이옥산(36.0 g, 30 mL, 120 mmol, 당량: 1660) 중의 3 M HCl 및 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(40 mg, 72.4 μmol, 당량: 1.00)의 혼합물을 RT에서 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석하고, DCM으로 추출하고, 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물(26 mg, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 453(MH^+)

[1077] 실시예 62

[1078] (S)-N-[(S)-9-(1-벤질-2-클로로-1H-인돌-3-일메틸)-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일]-2-메틸아미노-프로피온아마이드



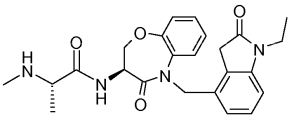
[1079]

[1080] 실시예 59의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 각각 3 당량의 Ph_3P 및 DEAD를 사용하여, (1-벤질-2-클로로-1H-인돌-3-일)메탄올(310 mg, 1.14 mmol, 당량: 3.03) 및 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(137 mg, 377 μmol, 당량: 1.00)를 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((1-벤질-2-클로로-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(90 mg, 39%)로 전환시켜, 이를 점성 오일로서 수득하였다.

[1081] 단계 2: Et_2O(24.0 g, 20 mL, 20.0 mmol, 당량: 137) 중의 1 M HCl을 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((1-벤질-2-클로로-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(90 mg, 146 μmol, 당량: 1.00)에 가하고, 이 혼합물을 밤새도록 RT에서 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 에터로 세척하고, 진공 하에 건조하여, 표제 화합물(8 mg, 12%)을 수득하였다. MS m/z 517(MH^+)

[1082] 실시예 63

[1083] (S)-N-((S)-5-((1-에틸-2-옥소인돌린-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드



[1084]

[1085] 단계 1: 40 중량% DEAD(359 mg, 376 μl, 826 μmol, 당량: 3)를 THF(10 mL) 중의 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(100 mg, 275 μmol, 당량: 1.00), (1-에틸-1H-인돌-4-일)메탄올(48.2 mg, 275 μmol, 당량: 1.00) 및 중합체-결합된 Ph_3P(500 mg, 275 μmol, 당량: 1.00)의 혼합물에 가했다. 2.5일 후, 추가의 분획의 (1-에틸-1H-인돌-4-일)메탄올(48.2 mg, 275 μmol, 당량: 1.00), 중합체-결합된 Ph_3P(1 당량) 및 DEAD(1당량)를 가했다. 1 일 후, 이 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH 및 THF로 세척하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(73 mg, 51%)를 수득하였다.

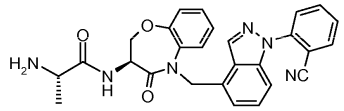
[1086] 단계 2: DMF(2mL) 중의 N-클로로석신이미드(NCS, 17.2 mg, 129 μmol, 당량: 1.00)의 용액을 0℃에서 DMF(12 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(67 mg, 129 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 적가하였다. 0℃에서 2시간 후, 이 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((3-클로로-1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(65 mg, 91%)를 수득하였다.

[1087] 단계 3: 인산(13.2 mg, 2 mL, 108 μmol, 당량: 1.00)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((3-클로로-1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(60 mg, 108 μmol, 당량: 1.00)에 가하고, 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합친 추출물을 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합

물(7 mg, 14%)을 고체로서 수득하였다. MS m/z 437(MH^+)

[1088] 실시예 64

[1089] (S)-2-아미노-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드

[1090] 

[1091] 단계 1: 실시예 1의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, NaI를 생략하고, 생성물을 분취용 TLC로 정제하여, (S)-3급-부틸 4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(589 mg, 1.8 mmol) 및 2-(3-(브로모메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(673 mg, 2.16 mmol)을 (S)-3급-부틸 5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(915 mg, 100%)로 전환시켰다.

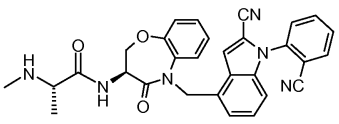
[1092] 단계 2: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-3급-부틸 5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(915 mg, 1.8 mmol)를 (S)-2-(3-((3-아미노-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(650 mg, 88%)로 전환시켰다.

[1093] 단계 3: (벤조트라이아졸-1-일옥시)트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP, 486 mg, 1.1 mmol, 당량: 1.5)를 THF(10.0 mL) 중의 (S)-2-(3-((3-아미노-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(300 mg, 733 μmol, 당량: 1.00), (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(208 mg, 1.1 mmol, 당량: 1.5) 및 DIEA(284 mg, 383 μl, 2.2 mmol, 당량: 3)의 혼합물에 가하고, 이 혼합물을 RT에서 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 이어서 합친 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 이 혼합물을 여과하고, 농축하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일카바메이트(380 mg, 89%)를 수득하였다.

[1094] 단계 4: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일카바메이트(30 mg, 51.7 μmol)를 표제 화합물(18 mg, 72.5%)로 전환시켰다. MS m/z 481(MH^+)

[1095] 실시예 65

[1096] (S)-N-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트

[1097] 

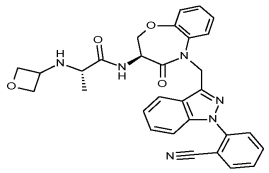
[1098] 단계 1: 실시예 1의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, NaI를 생략하고, 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하고, 생성물을 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(30 mg, 82.6 μmol, 당량: 1.00) 및 3-(브로모메틸)-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-2-카보나이트릴(40 mg, 119 μmol, 당량: 1.44)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(45 mg, 88%)로 전환시켰다.

[1099] 단계 2: TFA(1.48 g, 1 mL, 13.0 mmol, 당량: 178)를 0℃에서 DCM(1.7 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(45 mg, 72.7 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가했다. 1시간 후, 이 혼합물을

농축하고, 잔사를 Et_2O/헥산으로 마쇄하여, 고체를 수득하고, 이를 MeCN/H_2O로부터 감압 건조하여, 표제 화합물(43 mg, 93.5%)을 고체로서 수득하였다. MS m/z 519(MH^+)

[1100] 실시예 66

[1101] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(옥세탄-3-일아미노)프로판아마이드

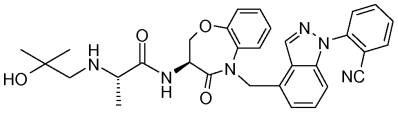


[1102]

[1103] $NaBH_3CN$(10 mg, 159 μmmol) 및 AcOH(1 mL)를 MeOH(5 mL) 중의 (S)-2-아미노-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드(40 mg, 83.2 μmol) 및 옥세탄-3-온(19 mg, 264 μmmol)의 혼합물에 가했다. 16시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 포화된 $NaHCO_3$로 처리하고, 생성 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물(10 mg, 22.4%)을 수득하였다. MS m/z 537(MH^+)

[1104] 실시예 67

[1105] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시-2-메틸프로필아미노)프로판아마이드

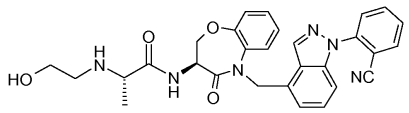


[1106]

[1107] (S)-2-아미노-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드(50 mg, 104 μmol, 당량: 1.00), $LiClO_4$(11.1 mg, 4.56 μl, 104 μmol, 당량: 1.00) 및 2,2-다이메틸옥시란(1 mL)을 마이크로파 반응 바이알 내에서 EtOH(7 mL)와 혼합하고, 바이알을 밀폐시키고, 마이크로파 내에서 100℃에서 가열하였다. 2시간 후, 20 당량의 2,2-다이메틸옥시란을 가하고, 마이크로파 하에 100℃에서 3시간 동안 가열을 지속하였다. 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물(34 mg, 59.1%)을 고체로서 수득하였다. MS m/z 553(MH^+)

[1108] 실시예 68

[1109] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)프로판아마이드

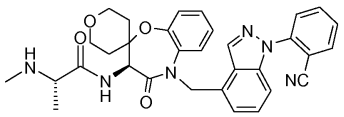


[1110]

[1111] $Na(OAc)_3BH$(14.2 mg, 67.0 μmol, 당량: 1.4)를 DCM(1.5 mL) 중의 (S)-2-아미노-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드(23 mg, 47.9 μmol, 당량: 1.00) 및 글라이콜알데하이드 이량체(3.16 mg, 26.3 μmol, 당량: 0.55)의 용액에 가했다. 72시간 후, RT에서 혼합물을 $NaHCO_3$로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합친 추출물을 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물(16 mg, 95%)을 고체로서 수득하였다. MS m/z 525(MH^+)

[1112] 실시예 69

[1113] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드



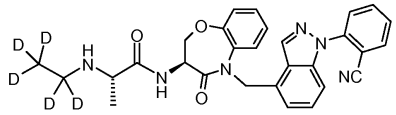
[1114]

[1115] 단계 1: 실시예 1의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, NaI를 생략하고, 생성물을 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(55 mg, 127 μmol, 당량: 1.00) 및 2-(3-(브로모메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(78 mg, 250 μmol, 당량: 1.97)을 (S)-2-아미노-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드(60mg, 71.1%)로 전환시켰다.

[1116] 단계 2: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(60 mg, 90.3 μmol)를 표제 화합물(48 mg, 94.2%)로 전환시켰다. MS m/z 565(MH^+)

[1117] 실시예 70

[1118] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸-d5-아미노)프로판아마이드



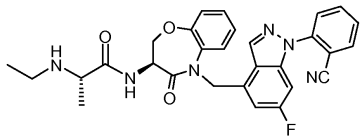
[1119]

[1120] 단계 1: PyBOP(215 mg, 414 μmol, 당량: 1.5)를 THF(2.00 mL) 중의 (S)-2-(벤질옥시카보닐-에틸 (d5)-아미노)-프로피온산(106 mg, 414 μmol, 당량: 1.5), (S)-2-(3-((3-아미노-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(113 mg, 276 μmol, 당량: 1.00) 및 DIEA(71.3 mg, 96.4 μl, 552 μmol, 당량: 2)의 혼합물에 가했다. 2시간 후, 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$ 및 NH_4Cl로 세척하였다. 이 유기 혼합물을 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, ((S)-1-{(S)-9-[1-(2-시아노-페닐)-1H-인다졸-3-일메틸]-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일}-에틸)-에틸-d5-카밤산 벤질 에스터(77 mg, 43.1%)를 수득하였다.

[1121] 단계 2: 5% Pd/C(35 mg)를 MeOH(70 mL) 중의 ((S)-1-{(S)-9-[1-(2-시아노-페닐)-1H-인다졸-3-일메틸]-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-7-일카밤오일}-에틸)-에틸-d5-카밤산 벤질 에스터(77 mg, 119 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 H_2 하에 교반하였다. 4시간 후, 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 표제 화합물(40 mg, 65%)을 수득하였다. MS m/z 514(MH^+)

[1122] 실시예 71

[1123] (S)-N-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드



[1124]

[1125] 단계 1: 실시예 1의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, NaI를 생략하고, 생성물을 정제 없이 사

용하여, (S)-3급-부틸 4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(0.125 g, 449 μmol) 및 2-(3-(브로모메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(162 mg, 494 μmol)을 (S)-3급-부틸 5-((1-(2-시아노페닐)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(237 mg, 100%)로 전환시켰다.

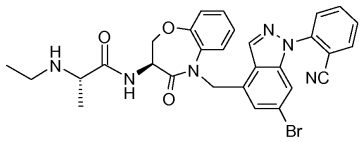
[1126] 단계 2: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 생성물을 정제 없이 사용하여, (S)-3급-부틸 5-((1-(2-시아노페닐)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(150 mg, 284 μmol)를 (S)-2-(3-((3-아미노-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(121 mg, 100%)로 전환시켰다.

[1127] 단계 3: PyBOP(223 mg, 428 μmol, 당량: 1.5)를 THF(2 mL) 중의 (S)-2-(3-((3-아미노-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(122 mg, 285 μmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-((벤질옥시카보닐)(에틸)아미노)프로판산(문헌[Tetrahedron: Asymmetry 2008, *19*,970-75], 108 mg, 428 μmol, 당량: 1.5) 및 DIEA(111 mg, 150 μl, 856 μmol, 당량: 3)의 혼합물에 가했다. 3시간 후, 이 혼합물을 NH_4Cl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 포화된 $NaHCO_3$로 세척하고, 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, (S)-1-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(에틸)카바메이트(150 mg, 79.5%)를 수득하였다.

[1128] 단계 4: 실시예 70에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 H_2 하에 4시간 동안 교반하여, (S)-1-((S)-5-((1-(2-시아노페닐)-6-플루오로-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(에틸)카바메이트(150 mg, 227 μmol)를 표제 화합물(30 mg, 23%)로 전환시켰다. MS m/z 527(MH^+)

[1129] 실시예 72

[1130] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트

[1131] 

[1132] 단계 1: Cs_2CO_3(163 mg, 494 μmol)를 DMF(5 mL) 중의 (S)-3급-부틸 4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(0.125 g, 449 μmol) 및, 2-(3-(브로모메틸)-6-브로모-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(193 mg, 494 μmol)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 70℃에서 밤새도록 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 포화된 NH_4Cl에 부어, 침전물을 수득하였다. 고체를 여과하고, H_2O로 세척하고, 헥산 진공 하에 건조하여, (S)-3급-부틸 5-((6-브로모-1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(237 mg, 100%)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

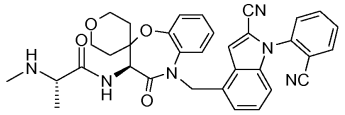
[1133] 단계 2: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 생성물을 정제 없이 사용하여, (S)-3급-부틸 5-((6-브로모-1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(95 mg, 161 μmol)를 (S)-2-(3-((3-아미노-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-브로모-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(79 mg, 100%)로 전환시켰다.

[1134] 단계 3: 실시예 71의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-2-(3-((3-아미노-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-6-브로모-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(78 mg, 160 μmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(65 mg, 320 μmol, 당량: 2.00)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(75 mg, 70%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다.

[1135] 단계 4: 실시예 65에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(75 mg, 111 μmol)를 표제 화합물(65 mg, 85%)로 전환시켜, 이를 백색 분말로서 수득하였다. MS m/z 575(MH^+)

[1136] 실시예 73

[1137] (S)-N-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드

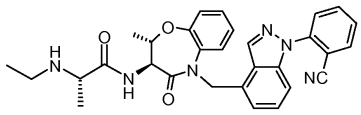
[1138] 

[1139] 단계 1: Cs_2CO_3(9.58 g, 29.4 mmol, 당량: 1.5)를 DMF(20 mL) 중의 3-(브로모메틸)-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-2-카보나이트릴(9.89 g, 29.4 mmol, 당량: 1.5) 및 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(8.5 g, 19.6 mmol, 당량: 1.00)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 포화된 NH_4Cl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(13 g, 96.3%)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1140] 단계 2: TFA(37.0 g, 25 mL, 324 mmol, 당량: 55.9)를 2시간에 걸쳐 DCM(50 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(4 g, 5.81 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 30분 후, 이 혼합물을 포화된 $NaHCO_3/H_2O$(1:1)에 가하고, 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(3.4 g, 97%)을 연황색 고체로서 수득하였다. MS m/z 589(MH^+)

[1141] 실시예 74

[1142] (2S)-N-((2S,3S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트

[1143] 

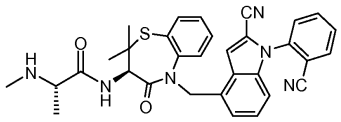
[1144] 단계 1: 실시예 71의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 각각 1.3 당량의 DIEA 및 PyBOP를 사용하고, 포화된 $NaHCO_3$ 세척을 생략하여, (2S,3S)-3-아미노-2-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온(113 mg, 588 μmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(에틸)아미노)프로판산(문헌[Peptides: Struct. Funct., Proc. Am. Pept. Symp. 1983, 8, 143-6], 166 mg, 764 μmol, 당량: 1.3)을 3급-부틸 에틸 ((S)-1-((2S,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(35 mg, 82%)로 전환시켰다.

[1145] 단계 2: 실시예 65에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 생성물을 감압 건조시키지 않고, 3급-부틸 (2S)-1-((2S,3S)-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(에틸)카바메이트(35 mg, 56.2 μmol)를 표제 화합물(30 mg, 80%)로 전환시켜, 이를 회백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 523(MH^+)

[1146] 실시예 75

[1147] (S)-N-((R)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로

벤조[b][1,4]티아제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드



[1148]

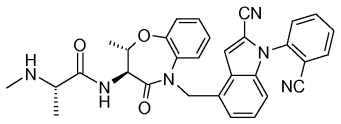
[1149] 단계 1: 실시예 71의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하여, (R)-3-아미노-2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-4(5H)-온(343 mg, 1.54 mmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(에틸)아미노)프로판산(436 mg, 2.01 mmol, 당량: 1.3)을 3급-부틸 에틸 ((S)-1-((2S,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(500 mg, 77%)로 전환시켰다.

[1150] 단계 2: 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 단계 1 제조하되, NaI를 생략하고, 생성물을 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 에틸 ((S)-1-((2S,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(27 mg, 69.0 μmol, 당량: 1.00) 및 2-(3-(브로모메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(32.3 mg, 103 μmol, 당량: 1.5)을 3급-부틸 (S)-1-((R)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(에틸)카바메이트(35 mg, 81.5%)로 전환시켰다.

[1151] 단계 3: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하여, (S)-1-((R)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2,2-다이메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]티아제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(에틸)카바메이트(200 mg, 295 μmol)를 표제 화합물(82 mg 수율 45.7%)로 전환시켰다. MS m/z 577(MH^+)

[1152] 실시예 76

[1153] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드



[1154]

[1155] 단계 1: 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 단계 1 제조하되, NaI를 생략하고, 반응 혼합물을 65℃에서 1.5시간 동안 가열하고, 생성물을 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 (2S,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(문헌[Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994, *4*, 1789-94], 400 mg, 1.37 mmol, 당량: 1.00) 및 3-(브로모메틸)-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-2-카보나이트릴(598 mg, 1.78 mmol, 당량: 1.3)을 3급-부틸 (2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(320 mg, 43%)로 전환시켰다.

[1156] 단계 2: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 생성물을 정제하지 않고, 3급-부틸 (2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(320 mg, 584 μmol)를 3-(((2S,3S)-3-아미노-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-2-카보나이트릴(261 mg, 99%)로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

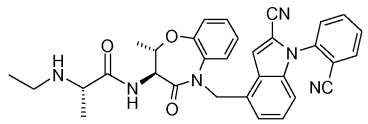
[1157] 단계 3: 실시예 71의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하고, 각각 1.5 당량의 DIEA 및 PyBOP를 사용하여, 3-(((2S,3S)-3-아미노-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-2-카보나이트릴(95 mg, 212 μmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(64.7 mg, 318 μmol, 당량: 1.5)을 (S)-1-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(102 mg, 76%)로 전환시켰다.

[1158] 단계 4: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하여, 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하

이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(102 mg, 161 μmol)를 표제 화합물(78 mg, 95%)로 전환시켰다. MS m/z 533(MH^+)

[1159] 실시예 77

[1160] (S)-N-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(에틸아미노)프로판아마이드

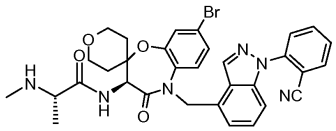
[1161] 

[1162] 단계 1: 실시예 71의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 반응물을 RT에서 16시간 동안 교반하고, 각각 1.5 당량의 DIEA 및 PyBOP를 사용하여, 3-(((2S,3S)-3-아미노-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-2-카보나이트릴(95 mg, 212 μmol, 당량: 1.00) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(에틸)아미노)프로판산(69.2 mg, 318 μmol, 당량: 1.5)을 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(에틸)카바메이트(120 mg, 87%)로 전환시켰다.

[1163] 단계 2: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하여, 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-5-((2-시아노-1-(2-시아노페닐)-1H-인돌-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(에틸)카바메이트(120 mg, 186 μmol)를 표제 화합물(69 mg, 68%)로 전환시켰다. MS m/z 547(MH^+)

[1164] 실시예 78

[1165] (S)-N-((S)-8-브로모-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트

[1166] 

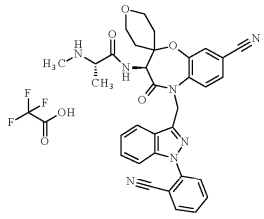
[1167] 단계 1: Cs_2CO_3(331 mg, 1.01 mmol, 당량: 2.2)를 3급-부틸 메틸 ((S)-1-옥소-1-((S)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(200 mg, 461 μmol, 당량: 1.00) 및 DMF(10 mL)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 2 mL DMF 중의 NBS(82.1 mg, 461 μmol, 당량: 1.00)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 RT로 가온하였다. 10시간 후, 이 혼합물을 포화된 NH_4Cl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-8-브로모-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(300 mg, 98%)를 수득하였다.

[1168] 단계 2: 실시예 1의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, NaI를 생략하고, 생성물을 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-8-브로모-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(300 mg, 585 μmol, 당량: 1.00) 및 2-(3-(브로모메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조나이트릴(274 mg, 878 μmol, 당량: 1.5)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-8-브로모-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(300 mg, 69%)로 전환시켰다.

[1169] 단계 3: 실시예 65의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((S)-8-브로모-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(33.5 mg, 45.0 μmol)를 표제 화합물(30 mg, 88%)로 전환시켜, 이를 회백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 644.8(MH^+)

[1170] 실시예 79

[1171] (S)-N-((S)-8-시아노-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트



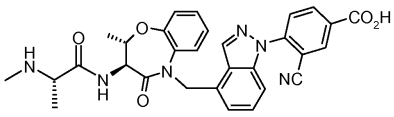
[1172]

[1173] 단계 1: DMF(1.5 mL) 중의 3급-부틸 (S)-1-((S)-8-브로모-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(50 mg, 67.2 μmol, 당량: 1.00)의 용액을 아르곤으로 탈기시키고, $Zn(CN)_2$(15.8 mg, 134 μmol, 당량: 2) 및 $Pd(Ph_3P)_4$(23.3 mg, 20.2 μmol, 당량: 0.3)를 가했다. 이 혼합물을 마이크로파 내에서 110℃에서 30분 동안 가열하고, 냉각시키고, 포화된 NH_4Cl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, 이어서 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((S)-8-시아노-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(43.5 mg, 94%)를 수득하였다.

[1174] 단계 2: 실시예 65의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((S)-8-시아노-5-((1-(2-시아노페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3H-스파이로[벤조[b][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(43.5 mg, 63.1 μmol)를 표제 화합물(40 mg, 86%)로 전환시켰다. MS m/z 590(MH^+)

[1175] 실시예 80

[1176] 3-시아노-4-(3-(((2S,3S)-2-메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤조산 트라이플루오로아세테이트



[1177]

[1178] 단계 1: 실시예 72의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하여, (2S,3S)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(200mg, 0.684mmol) 및 메틸 4-(3-(브로모메틸)-1H-인다졸-1-일)-3-시아노벤조에이트를 메틸 4-(3-(((2S,3S)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)-3-시아노벤조에이트(395mg, 97%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다.

[1179] 단계 2: 실시예 57의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하여, 메틸 4-(3-(((2S,3S)-3-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)-3-시아노벤조에이트(254mg, 437 μmol)를 메틸 4-(3-(((2S,3S)-3-아미노-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)-3-시아노벤조에이트(210mg, 99%)로 전환시켜, 이를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1180] 단계 3: PyBop(295 mg, 567 μmol, 당량: 1.3)를 THF(7 mL) 중의 메틸 4-(3-(((2S,3S)-3-아미노-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)-3-시아노벤조에이트(210mg, 436 μmol, 당량: 1.00), (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(115 mg, 567 μmol, 당량: 1.3) 및 DIEA(73.3 mg, 99.0 μl, 567 μmol, 당량: 1.3)의 혼합물에 가했다. 16시간 후, 이 혼합물을 포화된 NH_4Cl 및 H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, 농축하고, 잔사를 분취용 TLC로

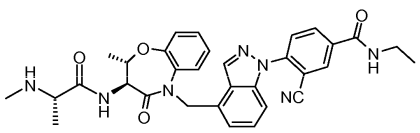
정제하여, 4-(3-(((2S,3S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)-3-시아노벤조에이트(230mg, 79.1%)로 수득하였다.

[1181] 단계 4: LiOH(1 N, 448 μl, 448 μmol, 당량: 1.3)를 THF(7 mL) 중의 4-(3-(((2S,3S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)-3-시아노벤조에이트(230 mg, 345 μmol, 당량: 1.00)의 용액에 0℃에서 가하고, H_2O(3 mL)를 가했다. 7시간 후, 이 혼합물을 시트르산을 사용하여, pH 4 내지 5로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 H_2O로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 4-(3-(((2S,3S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)-3-시아노벤조산(220 mg, 97.7%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1182] 단계 5: 실시예 65의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, 4-(3-(((2S,3S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)-3-시아노벤조산(28.5 mg, 43.7 μmol)을 표제 화합물(26 mg, 85%)로 전환시켰다. MS m/z 553(MH^+)

[1183] 실시예 81

[1184] 3-시아노-N-에틸-4-(3-(((2S,3S)-2-메틸-3-((S)-2-(메틸아미노)프로판아마이도)-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)벤즈아마이드 트라이플루오로아세테이트



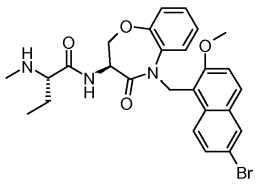
[1185]

[1186] 단계 1: 에틸아민(100 μl, 200 μmol, 당량: 3.110)을 4-(3-(((2S,3S)-3-((S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판아마이도)-2-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-5(2H)-일)메틸)-1H-인다졸-1-일)-3-시아노벤조산(42 mg, 64.3 μmol, 당량: 1.00), DIEA(37.0 mg, 50 μl, 286 μmol, 당량: 4.45) 및 PyBOP(43.5 mg, 83.7 μmol, 당량: 1.3)의 혼합물에 가했다. 16시간 후, 이 혼합물을 포화된 NH_4Cl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 포화된 $NaHCO_3$, NH_4Cl, 및 H_2O로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 분취용 TLC로 정제하여, 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-5-((1-(2-시아노-4-(에틸카밤오일)페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(40 mg, 92%)를 수득하였다.

[1187] 단계 2: 실시예 65의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((2S,3S)-5-((1-(2-시아노-4-(에틸카밤오일)페닐)-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(40 mg, 58.8 μmol)를 표제 화합물(30 mg, 75%)로 전환시켰다. MS m/z 580(MH^+)

[1188] 실시예 82

[1189] (*S*)-*N*-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로 벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)부탄아마이드 하이드로클로라이드



[1190]

[1191] 단계 1: DMF(16.9 mL) 중의 (S)-3급-부틸 4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(1.412 g, 5.07 mmol), 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(1.59 g, 5.58 mmol), Cs_2CO_3(1.98 g, 6.09

mmol), 및 NaI(913 mg, 6.09 mmol)의 혼합물을 RT에서 22시간 동안 교반하고, H_2O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (*S*)-*3급*-부틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(1.804 g, 67%)를 회백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 549/551(MNa)$^+$

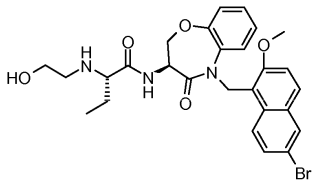
[1192] 단계 2: 다이옥산(17.1 mL) 내 4 M HCl 중의 (*S*)-*3급*-부틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(1.803 g, 3.42 mmol)의 용액을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 Et_2O로 마쇄하여, (*S*)-3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,3-다이하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-4(5*H*)-온 하이드로클로라이드(1.415 g, 89%)를 회백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 427/429 MH$^{+\cdot}$

[1193] 단계 3: DMF(388 μl) 중의 (*S*)-3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,3-다이하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-4(5*H*)-온 하이드로클로라이드(54 mg, 116 μmol), (*S*)-2-(*3급*-부톡시카보닐(메틸)아미노)부탄산(27.8 mg, 128 μmol), DIEA(80.6 μl, 466 μmol), 및 HBTU(48.6 mg, 128 μmol)의 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하고, 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$, H_2O 및 염수로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, *3급*-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소부탄-2-일(메틸)카바메이트(67.5 mg, 93%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 648/650(MNa)$^+$

[1194] 단계 4: Et_2O(419 μl) 중의 2 M HCl을 MeOH(105 μl) 중의 *3급*-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소부탄-2-일(메틸)카바메이트(65.7 mg, 105 μmol)의 용액에 가했다. 4시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeCN/H_2O 중에 용해시키고, 용액을 감압 건조하여, 표제 화합물(55.9 mg, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 526/528(MH)$^+$

[1195] 실시예 83

[1196] (*S*)-*N*-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(2-하이드록시에틸아미노)부탄아마이드 트라이플루오로아세테이트

[1197] 

[1198] 단계 1: DMF(2.5 mL) 중의 (*S*)-3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-2,3-다이하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-4(5*H*)-온 하이드로클로라이드(348 mg, 750 μmol), (*S*)-2-(*3급*-부톡시카보닐아미노)부탄산(168 mg, 825 μmol), DIEA(519 μl, 3.00 mmol), 및 HBTU(313 mg, 825 μmol)의 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하고, 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$, H_2O, 및 염수로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소부탄-2-일카바메이트(431 mg, 94%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 634/636(MNa)$^+$

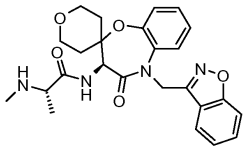
[1199] 단계 2: 다이옥산(3.51 mL) 내 4 M HCl 중의 *3급*-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소부탄-2-일카바메이트(430 mg, 702 μmol)의 용액을 RT에서 1시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔사를 Et_2O로 마쇄하여, (S)-2-아미노-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)부탄아마이드 하이드로클로라이드(357 mg, 93%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1200] 단계 3: 25% MeOH/CH_2Cl_2 중의 (S)-2-아미노-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)부탄아마이드 하이드로클로라이드(283 mg)의 용액을 실리카-지지된 카보네이트(실리사이클(SiliCycle), 약 3 당량)로 1시간 동안 처리하고, 여과하고, 여액을 농축하여, (S)-2-아미노-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)부탄아마이드(264 mg)를 백색 거품으로서 수득하였다. MS m/z 512/514$(MH)^+$

[1201] 단계 4: $Na(OAc)_3BH$(45.1 mg, 213 μmol)를 다이클로로에탄(1.52 mL) 중의 (*S*)-2-아미노-*N*-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일)부탄아마이드(77.8 mg, 152 μmol) 및 글라이콜알데하이드 이량체(9.57 mg, 79.7 μmol)의 용액에 가했다. 30분 후, 이 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 분취용 역상 HPLC로 정제하고, 감압 건조한 후, 표제 화합물(36.9 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 556/558$(MH)^+$

[1202] 실시예 84

[1203] (*S*)-*N*-((*S*)-5-(벤조[*d*]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

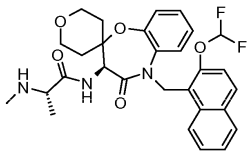
[1204] 

[1205] 단계 1: DMF(900 μl) 중의 *3급*-부틸 메틸 ((2*S*)-1-옥소-1-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(156 mg, 360 μmol), 3-(브로모메틸)벤조[d]아이속사졸(83.9 mg, 396 μmol), Cs_2CO_3(141 mg, 432 μmol) 및 NaI(64.7 mg, 432 μmol)의 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성 물질을 초임계 액체 크로마토그래피(SFC)로 정제하여, *3급*-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-(벤조[*d*]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(54.5 mg, 27%)를 백색 거품으로서 수득하였다.

[1206] 단계 2: 실시예 82의 단계 4에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-(벤조[*d*]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(51.6 mg, 91.4 μmol)를 표제 화합물(42.2 mg, 92%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 465$(MH)^+$

[1207] 실시예 85

[1208] (*S*)-*N*-((*S*)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

[1209] 

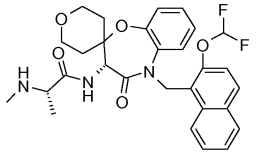
[1210] 단계 1: DMF(681 μl) 중의 *3급*-부틸 메틸 ((2*S*)-1-옥소-1-(4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)프로판-2-일)카바메이트(118 mg, 272 μmol), (2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸 메탄설설폰에이트(98.7 mg, 327 μmol) 및 Cs_2CO_3(115 mg, 354 μmol)의 혼합물을 RT에서 20시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에

서 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성 물질을 SFC로 정제하여, *3급*-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(52.6 mg, 30%)를 백색 거품으로서 수득하고(MS m/z 662(MNa)$^+$), 3급-부틸 (*S*)-1-((*R*)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(72.8 mg, 42%)를 백색 거품으로서 수득하였다(MS m/z 662(MNa)$^+$).

[1211] 단계 2: 실시예 82의 단계 4에 기술된 것과 유사한 방법으로, *3급*-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(52.6 mg, 82.2 μmol)를 표제 화합물(46.3 mg, 98%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 540(MH)$^+$

[1212] 실시예 86

[1213] (*S*)-*N*-((*R*)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

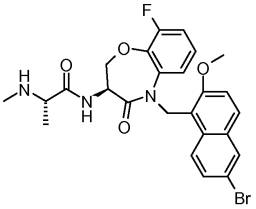


[1214]

[1215] 실시예 82의 단계 4에 기술된 것과 유사한 방법으로, (*S*)-1-((*R*)-5-((2-(다이플루오로메톡시)나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2',3',4,5,5',6'-헥사하이드로-3*H*-스파이로[벤조[*b*][1,4]옥사제핀-2,4'-피란]-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(72.8 mg, 114 μmol)를 표제 화합물(61.7 mg, 94%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 540(MH)$^+$

[1216] 실시예 87

[1217] (*S*)-*N*-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-플루오로-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드



[1218]

[1219] 단계 1: DMF(10.00 mL) 중의 BOC-Ser-OH(2.58 g, 12.6 mmol)의 용액을 DMF(10 mL) 중의 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 1.06 g, 26.4 mmol)의 현탁액에 0℃에서 10 분에 걸쳐 가하고, 1시간 후, 0℃에서 DMF(10 mL) 중의 1,2-다이플루오로-3-나이트로벤젠(2 g, 12.6 mmol)의 용액을 가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 H_2O로 희석하고, 1 N HCl을 사용하여, pH 3으로 산성화시키고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(2-플루오로-6-나이트로페녹시)프로판산(2.94 g, 68%)을 황색 거품으로서 수득하였다.

[1220] 단계 2: MeOH 중의 (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(2-플루오로-6-나이트로페녹시)프로판산(2.94 g, 8.54 mmol) 및 10% Pd/C(150 mg)의 혼합물을 H_2 하에 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 케이크를 MeOH로 세척하였다. 여액을 농축하여, (S)-3-(2-아미노-6-플루오로페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(2.6 g, 97%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1221] 단계 3: DMF(40 mL) 중의 (S)-3-(2-아미노-6-플루오로페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(2.6 g, 8.27 mmol) 및 EDCI(1.97 mg, 10.3 mmol)의 용액을 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O로 세척하였다. 합친 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (*S*)-*3급*-부틸 9-플루오로-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(1.03 g, 42%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다. MS m/z 319(M+Na)$^+$

[1222] 단계 4: 실시예 82의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로, (*S*)-*3급*-부틸 9-플루오로-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(0.503 g, 1.7 mmol) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(582 mg, 2.04 mmol)을 (*S*)-*3급*-부틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-플루오로-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(634 mg, 69%)로 전환시켜, 이를 오렌지색 고체로서 수득하였다. MS m/z 567/569(MNa)$^+$

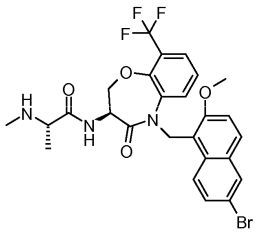
[1223] 단계 5: 실시예 82의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, (*S*)-*3급*-부틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-플루오로-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(634 mg, 1.16 mmol)를 (*S*)-3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-플루오로-2,3-다이하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-4(5*H*)-온 하이드로클로라이드(545 mg, 97%)로 전환시켜, 이를 연황색 고체로서 수득하였다. MS m/z 445/447(MH)$^+$

[1224] 단계 6: 실시예 82의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, (*S*)-3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-플루오로-2,3-다이하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-4(5*H*)-온 하이드로클로라이드(86.8 mg, 180 μmol) 및 BOC-*N*-메틸-L-알라닌(40.3 mg, 198 μmol)을 *3급*-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-플루오로-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(103.2 mg, 91%)로 전환시켜, 이를 연황색 고체로서 수득하였다. MS m/z 652/654(MNa)$^+$

[1225] 단계 7: 실시예 82의 단계 4에 기술된 것과 유사한 방법으로, *3급*-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-플루오로-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트를 표제 화합물(85.9 mg, 94%)로 전환시켜, 이를 회백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 530/532(MH)$^+$

[1226] 실시예 88

[1227] (*S*)-*N*-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드

[1228] 

[1229] 단계 1: DMF(15.6 mL) 중의 (S)-3급-부틸 4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(389 mg, 1.12 mmol), 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(481 mg, 1.68 mmol), NaI(253 mg, 1.68 mmol) 및 Cs_2CO_3(549 mg, 1.68 mmol)의 혼합물을 RT에서 6시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 이 혼합물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 농축하여, 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (S)-3급-부틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(321 mg, 48%)를 무색의 왁스형 고체로서 수득하였다. MS m/z 617/619(MNa)$^+$

[1230] 단계 2: 실시예 82의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, (*S*)-*3급*-부틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(320

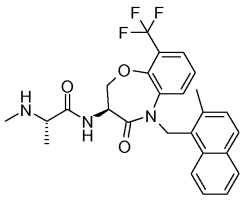
mg, 537 μmol)를 (*S*)-3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-4(5*H*)-온 하이드로클로라이드(252 mg, 88%)로 전환시켜, 이를 연황색 고체로서 수득하였다. MS m/z 495/497(MH)$^+$

[1231] 단계 3: 실시예 82의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, (*S*)-3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-4(5*H*)-온 하이드로클로라이드(77.9 mg, 146 μmol) 및 BOC-*N*-메틸-L-알라닌(32.8 mg, 161 μmol)을 *3급*-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(78.7 mg, 79%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 702/704(MNa)$^+$

[1232] 단계 4: 실시예 82의 단계 4에 기술된 것과 유사한 방법으로, *3급*-부틸 (*S*)-1-((*S*)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[*b*][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트를 표제 화합물(64.1 mg, 92%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 580/582(MH)$^+$

[1233] 실시예 89

[1234] (S)-2-(메틸아미노)-N-((S)-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)프로판아마이드 하이드로클로라이드

[1235] 

[1236] 단계 1: 실시예 88의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-3급-부틸 4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(200 mg, 578 μmol) 및 1-(클로로메틸)-2-메틸나프탈렌(165 mg, 866 μmol)을 (S)-3급-부틸 5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(184 mg, 64%)로 전환시켜, 이를 무색 오일로서 수득하였다. MS m/z 523(MNa)$^+$

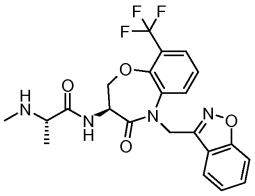
[1237] 단계 2: TFA(533 μl)를 0℃에서 DCM(2 mL) 중의 (S)-3급-부틸 5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(71 mg, 142 μmol)의 용액에 가했다. 2.5시간 후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeCN과 공비혼합하여, (S)-3-아미노-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-9-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(73 mg, 100%)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1238] 단계 3: 실시예 82의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-3-아미노-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-9-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(73 mg, 142 μmol) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(32 mg, 156 μmol)을 3급-부틸 메틸 ((S)-1-((S)-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(66 mg, 79%)로 전환시켜, 이를 무색 오일로서 수득하였다. MS m/z 608(MNa)$^+$

[1239] 단계 4: Et_2O(1.26 mL) 중의 MeOH(400 μl) 중의 2 M 용액의 HCl을 3급-부틸 메틸 ((S)-1-((S)-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(66 mg, 113 μmol)의 용액에 가했다. 2.5시간 후, 이 혼합물을 농축하고, MeCN을 잔사에 가하고, 혼합물을 농축하였다. 잔사를 MeCN/H_2O로부터 감압 건조하여, 표제 화합물(48 mg, 82%)을 백색 분말로서 수득하였다. MS m/z 486(MH)$^+$

[1240] 실시예 90

[1241] (S)-N-((S)-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드



[1242]

[1243] 단계 1: 실시예 88의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-3급-부틸 4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(200 mg, 578 μmol) 및 3-(브로모메틸)벤조[d]아이속사졸(184 mg, 866 μmol)을 (S)-3급-부틸 5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(168 mg, 61%)로 전환시켜, 이를 백색 거품으로서 수득하였다. MS m/z 500(MNa)$^+$

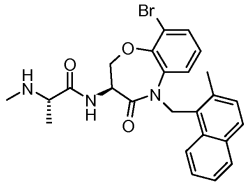
[1244] 단계 2: 실시예 89의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-3급-부틸 5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(73 mg, 153 μmol)를 (S)-3-아미노-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-9-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(75 mg, 100%)로 전환시키고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1245] 단계 3: 실시예 89의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-3-아미노-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-9-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(75 mg, 153 μmol) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(34 mg, 168 μmol)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(76 mg, 89%)로 전환시켜, 이를 무색 오일로서 수득하였다. MS m/z 585(MNa)$^+$

[1246] 단계 4: 실시예 89의 단계 4에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-(벤조[d]아이속사졸-3-일메틸)-4-옥소-9-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(76 mg, 135 μmol)를 표제 화합물(55 mg, 82%)로 전환시켜, 이를 백색 분말로서 수득하였다. MS m/z 463(MH)$^+$

[1247] 실시예 91

[1248] (S)-N-((S)-9-브로모-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드



[1249]

[1250] 단계 1: 실시예 87의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로, BOC-Ser-OH(1.87 g, 9.09 mmol) 및 3-브로모-2-플루오로나이트로벤젠(2 g, 9.09 mmol)을 (S)-3-(2-브로모-6-나이트로페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(2.45 g, 67%)으로 전환시켜, 이를 황색 검으로서 수득하였다.

[1251] 단계 2: MeOH/THF 1:1(40 mL) 중의 (S)-3-(2-브로모-6-나이트로페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(2.1 g, 5.18 mmol), 아연 가루(3.39 g, 51.8 mmol) 및 NH_4Cl(2.77g, 51.8 mmol)의 혼합물을 TLC가 반응이 완료된 것을 나타낼 때까지 RT에서 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 H_2O/EtOAc(50 mL/50 mL)과 혼합시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과

하고, 여액을 농축하여, (S)-3-(2-아미노-6-브로모페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(1.88 g, 97%)을 회백색 거품으로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1252] 단계 3: 실시예 87의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 반응 혼합물을 밤새도록 교반하여, (S)-3-(2-아미노-6-브로모페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(1.88 g, 5.02mmol) 및 EDCI(1.19 g, 6.22 mmol)를 (S)-3급-부틸 9-브로모-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(452 mg, 25%)로 전환시켜, 이를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1253] 단계 4: 실시예 88의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-3급-부틸 9-브로모-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(200 mg, 560 μmol) 및 1-(클로로메틸)-2-메틸나프탈렌(160 mg, 840 μmol)을 (S)-3급-부틸 9-브로모-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(95 mg, 33%)로 전환시켜, 이를 오렌지색 거품으로서 수득하였다. MS m/z 533/535(MNa)$^+$

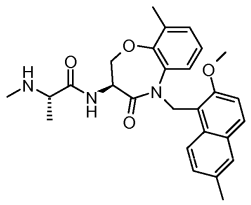
[1254] 단계 5: 실시예 89의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 반응물을 45분 동안 교반하고, DCM(2 mL) 중의 (S)-3급-부틸 9-브로모-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(40 mg, 78.2 μmol)를 0℃로 냉각시키고, TFA(300 μl)로 처리하였다. 45분 후, 이 혼합물을 농축 건고시키고, 잔사를 MeCN으로 공비혼합하여, (S)-3-아미노-9-브로모-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(41 mg)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1255] 단계 6: 실시예 82의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 1.5 당량 HBTU 및 6.4 당량 DIEA를 사용하고, 이 혼합물을 1시간 동안 교반하여, (S)-3-아미노-9-브로모-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(41 mg, 76 μmol) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(22 mg, 107 μmol)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-9-브로모-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(37 mg, 64%)로 전환시켜, 이를 무색 오일로서 수득하였다. MS m/z 618/620(MNa)$^+$

[1256] 단계 7: 실시예 89의 단계 4에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((S)-9-브로모-5-((2-메틸나프탈렌-1-일)메틸)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(35 mg, 58.7 μmol)를 표제 화합물(29 mg, 93%)로 전환시켜, 이를 백색 분말로서 수득하였다. MS m/z 496/498(MH)$^+$

[1257] 실시예 92

[1258] (S)-N-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-2-(메틸아미노)프로판아마이드 하이드로클로라이드



[1259]

[1260] 단계 1: 실시예 87의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로, BOC-Ser-OH(1.98 g, 9.67 mmol) 및 2-플루오로-1-메틸-3-나이트로벤젠(1.5 g, 9.67 mmol)을 (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(2-메틸-6-나이트로페녹시)프로판산(2.93 g, 89%)으로 전환시켜, 이를 황색 오일로서 수득하였다.

[1261] 단계 2: 실시예 87의 단계 2에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-(2-메틸-6-나이트로페녹시)프로판산(2.93 g, 8.61 mmol)을 (S)-3-(2-아미노-6-메틸페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(2.60 g, 97%)으로 전환시켜, 이를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1262] 단계 3: 실시예 87의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-3-(2-아미노-6-메틸페녹시)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(2.60 g, 8.38 mmol)을 (S)-3급-부틸 9-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]

옥사제핀-3-일카바메이트(846 mg, 35%)로 전환시켜, 이를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 315(MNa)$^+$

[1263] 단계 4: 실시예 88의 단계 1에 기술된 것과 유사한 방법으로, (S)-3급-부틸 9-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(150 mg, 513 μmol) 및 6-브로모-1-(클로로메틸)-2-메톡시나프탈렌(220 mg, 770 μmol)을 (S)-3급-부틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(122 mg, 44%)로 전환시켜, 이를 무색 오일로서 수득하였다. MS m/z 563/565(MNa)$^+$

[1264] 단계 5: DCM(5 mL) 중의 (S)-3급-부틸 5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일카바메이트(122 mg, 225 μmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, TFA(750 μl)로 처리하였다. 2.5시간 후, 이 혼합물을 농축 건고시키고, 잔사를 MeCN으로 공비혼합하여, (S)-3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(125 mg)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1265] 단계 6: 실시예 82의 단계 3에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하되, 혼합물을 5시간 동안 교반하여, (S)-3-아미노-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-메틸-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 트라이플루오로아세테이트(125 mg, 225 μmol) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(50 mg, 248 μmol)을 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(117 mg, 83%)로 전환시켜, 이를 무색 왁스형 고체로서 수득하였다. MS m/z 648/650(MNa)$^+$

[1266] 단계 7: 실시예 89의 단계 4에 기술된 것과 유사한 방법으로, 3급-부틸 (S)-1-((S)-5-((6-브로모-2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)-9-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(114 mg, 182 μmol)를 표제 화합물(95 mg, 93%)로 전환시켜, 이를 연황색 분말로서 수득하였다. MS m/z 526/528(MH)$^+$

[1267] 실시예 93

[1268] 생화학적 분석

[1269] BIR2 및 BIR3에 대한 TR-FRET 분석

[1270] XIAP 단백질의 BIR2 및/또는 BIR3 도메인의 펩타이드 A(하기 기술된 SMAC-유도된 펩타이드)에 대한 결합을 억제하는 시험 화합물의 능력은, 시험 화합물이 SMAC-모방체로서 작용하여, 세포자멸사 경로의 재활성화시키는 것의 증거가 된다.

[1271] 문헌[Sweeny et al.(*Biochemistry*, 2006, *45*, 14740 14748)]에 보고된 순서를 기초로 합성된 29개의 펩타이드의 세트에 대해 6x 히스티딘(Histidine)-태그된 BIR2 도메인 및 XIAP의 BIR3 도메인을 스크리닝함으로써 펩타이드 AVPIAQKSEK-(ε-비오틴)-OH 1:2 TFA("펩타이드 A")가 TR-FRET 분석에 대한 기질로서 확인되었다. 상기 펩타이드를 형광 태그 FITC 또는 TAMRA로 표지하고, 형광 분극 분석으로 Kd 값을 측정하였다. AVPIAQKSEK 서열이 분석에 사용하기에 최적인 것으로 확인되었다. 상기 펩타이드 서열을 비오틴으로 유도체화하여, TR-FRET 분석에 대한 기질로서 AVPIAQKSEK-(ε-비오틴)-OH 1:2 TFA을 수득하였다.

[1272] 상기 XIAP 단백질 서열은 SWISS-PROT 단백질 서열 데이터베이스로부터 수득된 것이고, 상기 BIR2 및 BIR3 도메인을 이로부터 유도하였다. TR-FRET 분석에 사용된 BIR2 도메인의 서열은

[1273] MRHHHHHHRDHFALDRPSETHADYLLRTGQVVDISDTIYPRNPAMYSEEARLKSFQNWPDYAHLTPRELASAGLYYTGIGDQVQCFACGGKLKNWEPGDRAWSEHRRHFPNCFFVLGRNLNIRSE

[1274] 이다.

[1275] TR-FRET 분석에 사용된 BIR3 도메인의 서열은

[1276] MRHHHHHHRSDAVSSDRNFPNSTNLPRNPSMADYEARIFTFGTWIYSVNK

[1277] EQLARAGFYALGEGDKVKCFHCGGGLTDWKPSEDPWEQHAKWYPGCKYLL

[1278] EQKGQEYINNIHLTHSLEECLVRTT

[1279] 이다.

[1280] 50 mM 트리스-Cl, pH 7.5, 100 mM NaCl, 1 mM 다이티오트레이톨(DTT) 및 0.1 mg/mL 소 혈청 알부민(BSA)의 존재 하에, 10 나노몰의, 6x 히스티딘-태그된 BIR2 도메인(XIAP의 아미노산 124 내지 240에 해당됨) 또는 BIR3 도메인(XIAP의 아미노산 241 내지 356에 해당됨)을 20 nM의 펩타이드 AVPIAQKSEK-(ε-비오틴)-OH 1:2 TFA와 혼합하였다. 37℃에서 45분 동안 배양한 후, 유로퓸-스트렙타비딘(Europium-Streptavidin) 및 알로피코시아닌(Allophycocyanin) 공액결합된 항-히스티딘 항체를 각각 1.5 nM 및 15 nM의 최종 농도로 가했다. 시간별 형광 공명 에너지 전환(TR-FRET) 신호를 1 시간 후에 실온에서 측정하였다. 시험 화합물의 효능을 10배 계대 희석된 농도에서 평가하였다. 각각의 농도에서의 억제 비율을 측정하여, 각각의 시험 화합물에 대한 IC_{50} 값을 수득하였다.

[1281]

실시예 번호	IC_{50} (μM)	IC_{50} (μM)
1	0.88	54.8
1a	0.152	37.035
1b	0.929	41.545
1c	0.193	54.8
1d	0.301	28.835
1e	6.051	54.8
1f	4.362	54.8
1g	0.065	23.465
1h	0.057	36.19
1i	0.054	37.32
1j	0.056	33.03
1k	2.039	54.8
1L	0.042	25.525
1m	0.345	54.8
1n	0.070	46.07
1o	0.054	54.8
1p	0.932	54.8
1q	0.634	48.49
1r	0.141	22.76
1s	0.965	35.06
1t	0.665	36.69
1u	3.362	54.8
1v	8.615	54.8
1w	0.241	54.8
1x	0.367	38.38
1y	12.200	54.8
1z	20.630	54.8
1a'	0.024	40.15
1b'	0.267	36.56
1c'	0.086	19.11
1d'	0.029	31.92
2		22.64
3		30.28
4		>54.8
5		>54.2
6		>54.2
7		>54.2
8		14.885
9		>54.8
10		12.52
11		>54.8
12		11.44
13		>54.8
14		22.3
15		8.455
16		>50.0
17		>54.8
18		48.62

[1282]

19		22.9
20		26.23
21		>54.8
21		17.7
22		>54.8
22a		>54.8
22b		14.19
22c		37.14
22d		>54.8
22e		>54.8
22f		>54.8
22g		17.565
22h		>54.8
23	0.373	>54.8
24	0.373	>54.8
25	0.402	>54.8
26	0.245	>54.8
27	1.403	>54.8
28	1.424	>54.8
29	0.101	
29a	0.6755	>54.8
29b	0.198	>54.8
29c	5.121	>54.8
30	0.382	43.19
31	0.189	>54.8
32	0.055	>54.8
33	2.168	>54.8
34	0.316	>54.8
35	2.290	>54.8
36	0.080	41.8
37	7.080	>54.8
38	0.077	>54.8
39	0.054	>54.8
40	0.080	37.65
41	0.082	27.17
42	0.057	>54.8
43	0.092	>54.8
44	0.845	>54.8
45	5.608	>54.8
46	3.105	>54.8
47	6.031	>54.8
48	0.089	>54.8
49	0.164	>54.8
50	0.134	>54.8

[1283]

51	0.410	>54.8
52	0.059	>54.8
53	0.090	>54.8
54	0.649	>54.8
55	0.957	>54.8
56	1.601	>54.8
57	0.015	37.16
58	1.159	>54.8
59	0.045	17.19
60	1.737	53.21
61	0.686	>54.8
62	0.167	12.98
63	1.121	>54.8
64	0.069	>54.8
65	0.021	13.63
66	7.389	>54.8
67	1.017	>54.8
68	0.116	>54.8
69	0.183	>53.1
70	0.183	>54.8
71	0.227	>54.8
72	0.281	>54.8
73	0.032	2.863
74	0.146	>54.8
75	0.249	43.56
76	0.031	13.81
77	0.107	>54.8
78	0.067	13.1
79	0.151	15.2
80	0.118	>54.8
81	0.132	>54.8
82	0.014	16.53
83	0.044	>54.8
84	0.569	>54.8
85	0.410	36.2
86	6.406	>54.8
87	0.042	32.35
88	0.050	23.44
89	0.142	35.99
90	0.490	>54.8
91	0.124	32.41
92	0.027	16.81

[1284]