



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0117187
(43) 공개일자 2023년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/06 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/06 (2013.01)
A61K 31/4709 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7022283
(22) 출원일자(국제) 2021년11월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월30일
(86) 국제출원번호 PCT/FI2021/050828
(87) 국제공개번호 WO 2022/117920
국제공개일자 2022년06월09일
(30) 우선권주장
20206226 2020년12월01일 핀란드(FI)

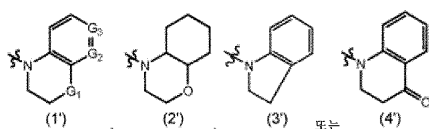
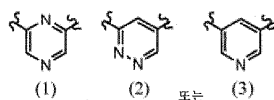
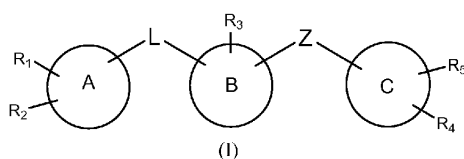
(71) 출원인
오리온 코포레이션
핀란드, 핀-02200 에스푸, 오리온티에 1
(72) 발명자
딘 벨레 데이비드
핀란드 에프아이-02101 에스푸 피오 박스 65 오리
온 코포레이션내
피에티케이넨 페카
핀란드 에프아이-02101 에스푸 피오 박스 65 오리
온 코포레이션내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 전립선암 치료를 위한 CYP11A1 억제제로서 2,3-디히드로-4H-벤조[B][1,4]옥사진-4-일)(5-(페닐)-피리딘-3-일)메탄은유도체 및 유사 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다: 여기서 A는 3 내지 10원 카르보시클릴, 또는 O, N 또는 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로시클릴이고; B는 하기 기 (1), (2) 또는 (3) 중 임의의 것이고; C는 하기 기 (1'), (2'), (3') 또는 (4') 중 임의의 것이고, G₁은 CH₂, NH 또는 O이고; G₂ 및 G₃은 독립적으로 CH 또는 N이고; Z는 -C(O)-, -SO₂-, -C₁₋₃ 알킬- 또는 -CH₂-C(O)- 이고; L은 결합, -C₁₋₇ 알킬- 또는 -C₁₋₇ 알케닐- 이고; 화학식 (I)의 화합물은 시토크롬 P450 모노옥시게나제 11A1(CYP11A1) 억제제이다. 상기 화합물은 전립선 암 및 에스트로겐 암을 포함한 암과 같은 스테로이드 수용체(예를 들어, 안드로겐 수용체 또는 에스트로겐 수용체) 의존성 질병 및 병태의 치료에 약제로서 유용하다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/538 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/06 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자

롬마코 페테리

핀란드 에프아이-02101 에스푸 피.오. 박스 65 오
리온 코포레이션내

볼파르트 게르트

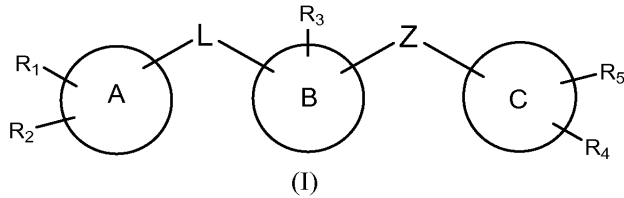
독일 데-38110 바운슈바이크 린텐베크 4

명세서

청구범위

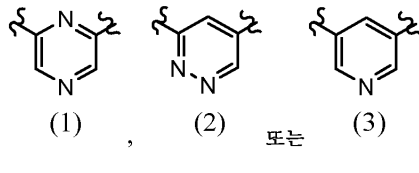
청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서

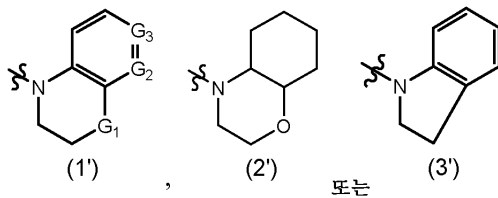
B는 하기 기들 중 임의의 것이고



여기서 B가 기 (1) 또는 (2)인 경우

A는 3 내지 10원 카르보시클릴, 또는 O, N, 또는 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로시클릴이고;

C는 하기 기들 중 임의의 것이고;



G₁은 CH₂, NH 또는 O이고;

G₂ 및 G₃은 독립적으로 CH 또는 N이고;

Z는 -C(O)-, -SO₂-, -C₁₋₃ 알킬- 또는 -CH₂-C(O)- 이고;

L은 결합, -C₁₋₇ 알킬- 또는 -C₁₋₇ 알케닐- 이고;

R₁은 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 니트로, 할로젠 C₁₋₇ 알킬, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, -O-할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -X-NR₆R₇ 이고;

R₂는 수소, 히드록시, C₁₋₇ 알킬 또는 할로젠이고;

R₃은 수소, C₁₋₇ 알킬 또는 아미노이고;

R₄는 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, 할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -C(O)-O-C₁₋₇ 알킬이고;

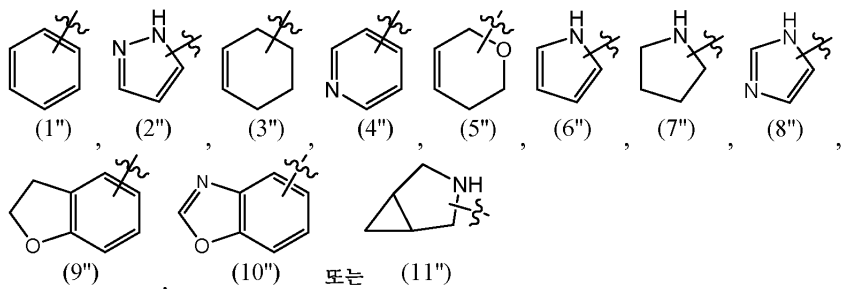
R₅는 수소, 할로젠, C₁₋₇ 알콕시 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

X는 결합 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

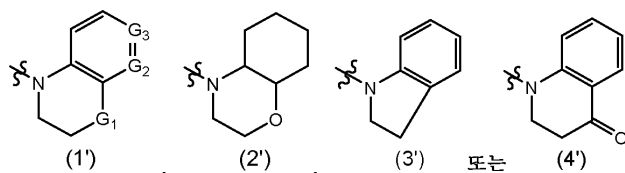
여기서 B가 기 (3)인 경우

A는 하기 기들 중 임의의 것이고



단, C가 고리(3')일 때 A는 고리(2'') 또는 고리(7'')이 아니며;

C는 하기 기들 중 임의의 것이고



G₁은 CH₂, NH 또는 O이고;

G₂ 및 G₃은 독립적으로 CH 또는 N이고;

Z는 -C(O)-, -SO₂- , -C₁₋₃ 알킬- 또는 -CH₂-C(O)- 이고;

L은 결합, -C₁₋₇ 알킬- 또는 -C₁₋₇ 알케닐- 이고;

R₁은 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 할로젠 C₁₋₇ 알킬,

히드록시 C₁₋₇ 알킬, -O-할로젠 C₁₋₇-알킬, 또는 -X-NR₆R₇ 이고,

R₂는 수소, 히드록시, C₁₋₇ 알킬 또는 할로젠이고;

R₃은 수소, C₁₋₇ 알킬 또는 아미노이고;

R₄는 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, 할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -C(O)-O-C₁₋₇ 알킬이고;

R₅는 수소, 할로젠, C₁₋₇ 알콕시 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

X는 결합 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

단, 화학식 (I)의 화합물은

(7-메톡시-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피롤리딘-1-일)-피라진-2-일)메탄온;

(8-플루오로-3,4-디히드로-3-히드록시메틸-1(2H)-퀴놀리닐)(6-(1-피롤리디닐)-2-피라지닐)메탄온;
 (3,4-디히드로-3-메톡시-1(2H)-퀴놀리닐)(6-페닐-4-피리다지닐)-메타논;
 (6-플루오로-3,4-디히드로-4-메틸-1(2H)-퀴놀살리닐)(5-페닐-3-피리디닐)-메타논;
 (3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-페닐-3-피리디닐)메탄온;
 (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐) 메탄온;
 (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(7-플루오로-2,3-디히드로-4H-1,4-벤즈옥사진-4-일)메탄온;
 (6,8-디플루오로-3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-피리디닐)메탄온;
 (3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-(1-피롤리디닐)-3-피리디닐)메탄온;
 (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(옥타히드로-4H-1,4-벤즈옥사진-4-일)메탄온;
 (5-(4-메톡시페닐)-3-피리디닐)(옥타히드로-4H-1,4-벤즈옥사진-4-일)-메타논 또는
 (2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)(5-페닐-3-피리디닐)메탄온은 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, B가 기 (1) 또는 기 (3)인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Z가 -C(O)-인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, L이 결합인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, C 기가 (1')인, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, G_1 이 CH_2 또는 O인, 화합물.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, G_2 는 N이고 G_3 은 CH인, 화합물.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서, G_2 는 CH이고 G_3 은 N인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로젠, 히드록시 C_{1-7} 알킬 또는 할로젠 C_{1-7} 알킬인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 수소, 히드록시, C_{1-7} 알킬 또는 할로젠인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 수소인, 화합물.

청구항 12

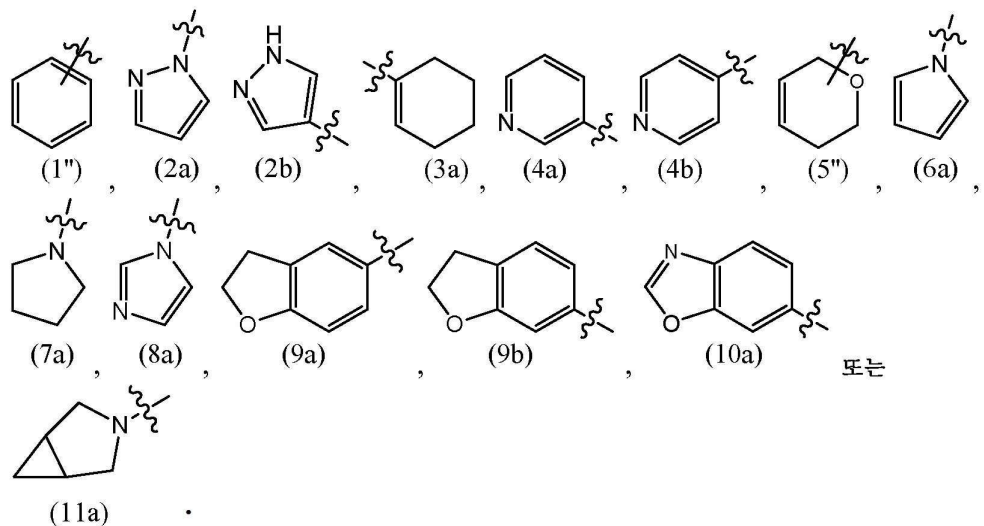
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_4 는 수소, C_{1-7} 알킬, 할로젠 또는 $-C(0)-O-C_{1-7}$ 알킬인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 는 수소인, 화합물.

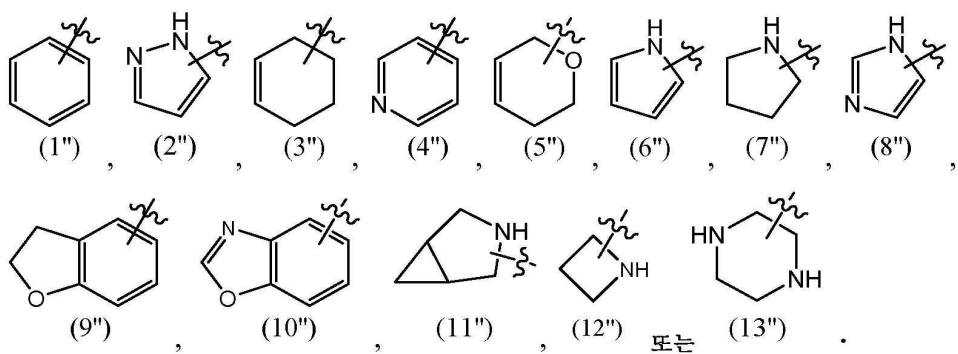
청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, B가 기 (3)인 경우 A는 하기 기들 중 어느 하나인, 화합물:



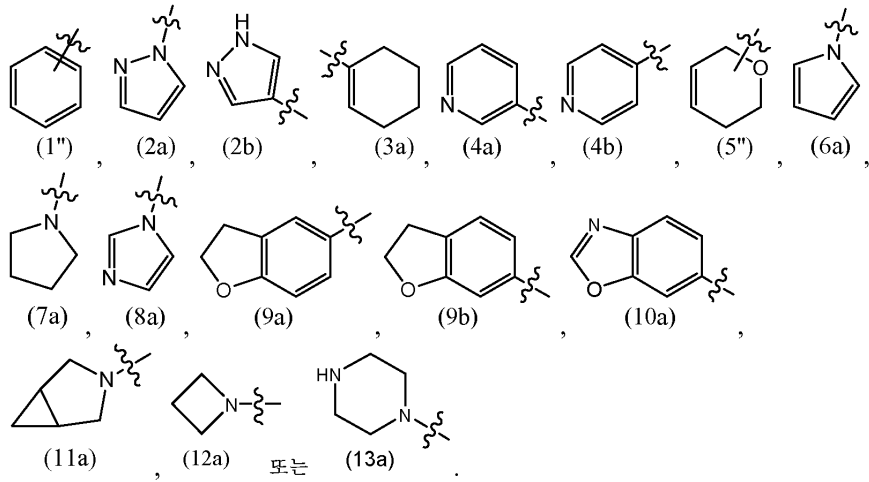
청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, B가 기 (1) 또는 (2)인 경우 A는 하기 기들 중 어느 하나인, 화합물:



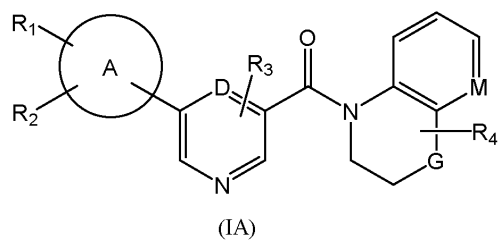
청구항 16

제15항에 있어서, A는 하기 기들 중 어느 하나인, 화합물:



청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IA) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염으로 나타내어지는, 화합물:



여기서

D는 N 또는 CH이고;

G는 CH₂, NH 또는 O이고;

M은 CH 또는 N이고;

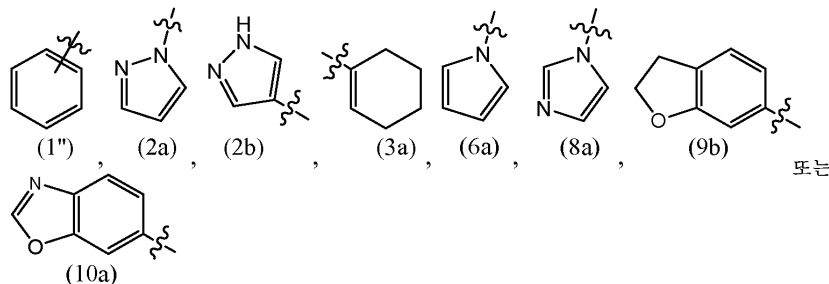
R₁은 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시 또는 할로젠이고;

R₂는 수소 또는 할로젠이고;

R₃은 수소 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

R₄는 수소, C₁₋₇ 알킬, 할로젠 또는 -C(O)-O-C₁₋₇ 알킬이고;

A는 하기 기들 중 어느 하나이고:



단, 화학식 (I)의 화합물은

(3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-페닐-3-피리디닐)메탄온;

(5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)-메탄온 또는

(5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(7-플루오로-2,3-디히드로-4H-1,4-벤즈-옥사진-4-일)메탄온은 아니다.

청구항 18

제17항에 있어서, A가 기 (1''), (2a), (3a), (9b) 또는 (10a)인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(3-(트리플루오로메톡시)-페닐)-피리딘-3-일)메타논 (화합물 1);

(7-플루오로-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메타논 (화합물 2);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(4-메틸-5-페닐피리딘-3-일)-메타논 (화합물 3);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(4-메틸-5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 4);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리딘-3-일)메타논 (화합물 5);

(4-아미노-5-페닐피리딘-3-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메타논 (화합물 6);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일)-메타논 (화합물 7);

(6-(벤조[d]옥사졸-6-일)피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 8);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(3-(트리플루오로메톡시)-페닐)-피라진-2-일)메타논 (화합물 9);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 10);

(5-(4-클로로페닐)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 11);

(6-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)피라진-2-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-메타논 (화합물 12);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)피라진-2-일)메타논 (화합물 13);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(4-메톡시페닐)피라진-2-일)메타논 (화합물 14);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-페닐피라진-2-일)메타논 (화합물 15);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메타논 (화합물 16);

(5-(4-클로로페닐)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 17);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일)메타논 (화합물 18);

(5-(3,4-디플루오로페닐)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 19);

- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)-메타논 (화합물 20);
- (6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)(4-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-메탄온 (화합물 21);
- (6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)(2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-메탄온 (화합물 22);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 23);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 24);
- (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(3-메톡시페닐)피라진-2-일)메탄온 (화합물 25);
- (6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)(3-메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 26);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로-3-히드록시페닐)-피리딘-3-일)메타논 (화합물 27);
- (5-(2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 28);
- (6-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)피라진-2-일)(옥타히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 29);
- (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(4-플루오로페닐)피리다진-4-일)메탄온 (화합물 30);
- (5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)(4-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-메타논 (화합물 31);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-니트로페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 32);
- (5-(시클로헥스-1-엔-1-일)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 33);
- (3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2H)-일)(5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 34);
- 에틸 4-(6-(4-플루오로페닐)피라진-2-카르보닐)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4] -옥사진-2-카르복실레이트 (화합물 35);
- 1-(5-페닐니코티노일)-2,3-디히드로퀴놀린-4(1H)-온 (화합물 36);
- (3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2H)-일)(6-페닐피라진-2-일)메타논 (화합물 37);
- (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(3-메톡시페닐)피리딘-3-일)메타논 (화합물 38);
- (5-(1H-피롤-1-일)피리딘-3-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메타논 (화합물 39);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(4-플루오로페닐)피리다진-4-일)-메타논 (화합물 40);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 41);
- (3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2H)-일)(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 42);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피라진-2-일)메타논 (화합물 43);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 44);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피리딘-3-일)메타논 (화합물 45);
- 4-((5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)술포닐)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4] -옥사진 (화합물 46);
- 1-((5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 47);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 48);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6'-플루오로-[3,3'-비피리딘]-5-일)-메타논 (화합물 49);
- (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(3-메톡시페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 50);
- (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(1-페닐비닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 51);
- (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-페닐피리다진-4-일)메탄온 (화합물 52);
- (6-메톡시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 53);
- (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(4-(히드록시메틸)페닐)피리딘-3-일)-메탄온 (화합물 54);

(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)(옥타히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 55);

(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)((4aS,8aS)-옥타히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 56);

(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)((4aR,8aR)-옥타히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 57);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로-3-니트로페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 58);

(5-메톡시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 59);

(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)(인돌린-1-일)메탄온 (화합물 60);

(3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2H)-일)(5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 61);

[3,4'-비피리딘]-5-일(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메타논 (화합물 62);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-피라진-2-일)메타논 (화합물 63);

(6-(4-플루오로페닐)피리다진-4-일)(2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-메탄온 (화합물 64);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-(히드록시메틸)페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 65);

(5-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 66);

메틸 1-(5-페닐니코티노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-카르복실레이트 (화합물 67);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(4-((디메틸아미노)메틸)페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 68);

(7-메톡시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 69);

[3,3'-비피리딘]-5-일(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메타논 (화합물 70);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(p-톨릴)피리딘-3-일)메타논 (화합물 71);

(5-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)피리딘-3-일)(옥타히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 72);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일)메탄온 (화합물 73);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 74);

2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(6,6-디메틸-3-아자비시클로[3.1.0]-헥산-3-일)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 75);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피롤리딘-1-일)피라진-2-일)-메타논 (화합물 76);

(6-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 77);

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)메탄온 (화합물 78);

1-(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-2-(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)에탄-1-온 (화합물 79);

1-(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일)에탄-1-온 (화합물 80);

4-((5-페닐피리딘-3-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (화합물 81);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)-메탄온 (화합물 82);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피라진-2-일)-메탄온 (화합물 83);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)-메탄온 (화합물 84);

(6-벤질피라진-2-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메탄온 (화합물 85);

1-(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)에탄-1-온(화합물 86);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)-메탄온 (화합물 87);

(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)-메탄온 (화합물 88);

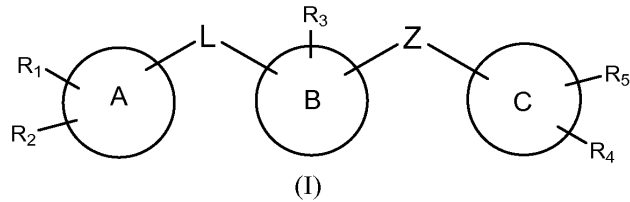
1-((5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 89); 또는

1-((5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메틸)인돌린 (화합물 90);

또는 그의 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 20

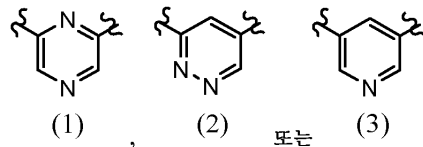
약제로 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



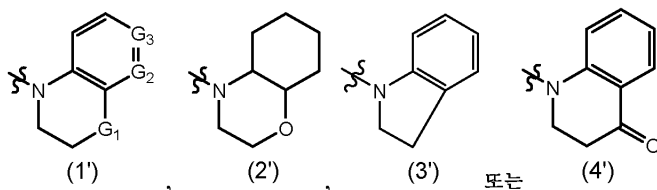
여기서

A는 3 내지 10원 카르보시클릴, 또는 O, N, 또는 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로시클릴이고;

B는 하기 기들 중 임의의 것이고;



C는 하기 기들 중 임의의 것이고



G₁은 CH₂, NH 또는 O이고;

G₂ 및 G₃은 독립적으로 CH 또는 N이고;

Z는 -C(O)-, -SO₂- , -C₁₋₃ 알킬- 또는 -CH₂-C(O)- 이고;

L은 결합, -C₁₋₇ 알킬- 또는 -C₁₋₇ 알케닐- 이고;

R₁은 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 니트로, 할로젠 C₁₋₇ 알킬, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, -O-할로젠 C₁₋₇-알킬 또는 -X-NR₆R₇ 이고,

R₂는 수소, 히드록시, C₁₋₇ 알킬 또는 할로겐이고;

R₃은 수소, C₁₋₇ 알킬 또는 아미노이고;

R₄는 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, 할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -C(O)-O-C₁₋₇ 알킬이고;

R₅는 수소, 할로젠, C₁₋₇ 알콕시 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

X는 결합 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₇ 알킬이다.

청구항 21

제20항에 따른 용도를 위한 화합물로서, 스테로이드 수용체 의존성 병태 또는 질병의 치료에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 22

제21항에 따른 용도를 위한 화합물로서, 스테로이드 수용체 의존성 병태 또는 질병이 암인, 화합물.

청구항 23

제22항에 따른 용도를 위한 화합물로서, 스테로이드 수용체 의존성 병태 또는 질병이 전립선암 또는 유방암인, 화합물.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 화합물로서, 화학식 (I)의 화합물이 글루코코르티코이드 및/또는 미네랄코르티코이드 및, 선택적으로 하나 이상의 항암제에 더하여 투여되는 것인, 화합물.

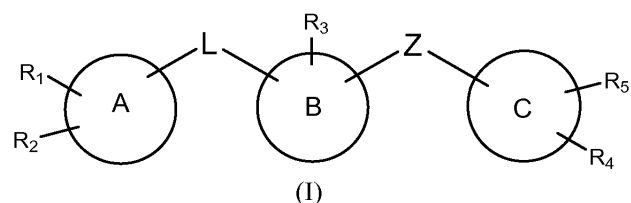
청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 화합물로서, 동시, 개별 또는 순차적 투여를 위해 화학식 (I)의 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 항암제에 더하여 투여되는 것인, 화합물:

- 비스테로이드성 안드로젠 수용체 길항제;
- 스테로이드 생성 억제제;
- 화학요법 제제;
- 항에스트로겐;
- 후생유전학적 조절제;
- mTOR 억제제(예: 에베롤리무스);
- AKT 억제제(예: AZ5363);
- 방사성 의약품(예: 알파라딘)
- GnRH/LHRH 유사체(예: 류프로렐린);
- PI3K 억제제; 및
- CDK4/6 억제제.

청구항 26

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 스테로이드 수용체 의존성 병태 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 스테로이드 수용체 의존성 병태 또는 질병의 치료 방법:

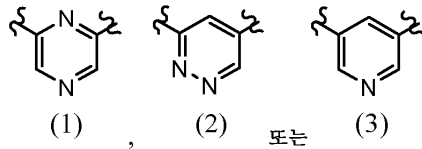


여기서

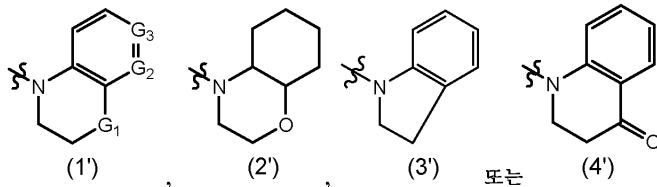
A는 3 내지 10원 카르보시클릴, 또는 O, N 또는 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지

12원 헤테로시클릴이고;

B는 하기 기들 중 임의의 것이고;



C는 하기 기들 중 임의의 것이고



G₁은 CH₂, NH 또는 O이고;

G₂ 및 G₃은 독립적으로 CH 또는 N이고;

Z는 -C(O)-, -SO₂-, -C₁₋₃ 알킬- 또는 -CH₂-C(O)- 이고;

L은 결합, -C₁₋₇ 알킬- 또는 -C₁₋₇ 알케닐- 이고;

R₁은 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 니트로, 할로젠 C₁₋₇ 알킬, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, -O-할로젠 C₁₋₇-알킬 또는 -X-NR₆R₇ 이고,

R₂는 수소, 히드록시, C₁₋₇ 알킬 또는 할로젠이고;

R₃은 수소, C₁₋₇ 알킬 또는 아미노이고;

R₄는 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, 할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -C(O)-O-C₁₋₇ 알킬이고;

R₅는 수소, 할로젠, C₁₋₇ 알콕시 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

X는 결합 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₇ 알킬이다.

청구항 27

제26항에 있어서, 스테로이드 수용체 의존성 병태 또는 질병이 암인, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 스테로이드 수용체 의존성 병태 또는 질병이 전립선암 또는 유방암인, 방법.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 글루코코르티코이드 및/또는 미네랄로코르티코이드 및, 선택적으로 하나 이상의 항암제에 더하여 투여되는 것인, 방법.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 동시, 개별 또는 순차적 투여를 위해, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 항암제에 더하여 투여되는 것인, 방법:

- 비스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제;
- 스테로이드 생성 억제제;
- 화학요법 제제;
- 항에스트로겐;
- 후생유전학적 조절제;
- mTOR 억제제(예: 에베로리무스);
- AKT 억제제(예: AZ5363);
- 방사성 의약품(예: 알파라딘)
- GnRH/LHRH 유사체(예: 류프로렐린);
- PI3K 억제제; 및
- CDK4/6 억제제.

청구항 31

약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제1항에 따른 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 32

동시, 개별 또는 순차적 투여를 위한, 제1항에 따른 화합물 및 하기로 이루어진 목록으로부터 선택된 하나 이상의 추가 활성 성분을 포함하는, 약제학적 배합물:

- 글루코코르티코이드;
- 미네랄로코르티코이드;
- 비스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제;
- 스테로이드 생성 억제제;
- 화학요법 제제;
- 항에스트로겐;
- 후생유전학적 조절제;
- mTOR 억제제(예: 에베로리무스);
- AKT 억제제(예: AZ5363);
- 방사성 의약품(예: 알파라딘)
- GnRH/LHRH 유사체(예: 류프로렐린);
- PI3K 억제제; 및
- CDK4/6 억제제.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR) 또는 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)와 같은 스테로이드 수용체 의존성 병태 및 질병의 치료에 유용한 치료적 활성 화합물, 및 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

[0002] 안드로겐 수용체(AR) 의존성 암 및 에스트로겐 수용체(ER) 의존성 암과 같은 스테로이드 수용체 의존성 질병에 대한 치료법이 광범위하게 조사되었다. 예를 들어, 전립선암은 전 세계적으로 남성에게 가장 흔한 암 중 하나이다. 국소 전립선암 환자의 5년 생존율은 높지만, 5년 추적 기간 내에 거세 저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer, CRPC)이 발병하는 환자의 예후는 좋지 않다.

[0003] 안드로겐 수용체(AR) 신호 전달 축은 전립선암의 모든 단계에서 중요하다. CRPC 단계(거세 저항성 전립선암)에서, 질병은 높은 AR 발현, AR 증폭 및 잔류 조직/종양 안드로겐 및 기타 스테로이드 호르몬 및 스테로이드 생합성 중간체에 의한 AR 신호 전달 축의 지속적인 활성화를 특징으로 한다. 따라서, 진행성 전립선암의 치료는 성선자극호르몬 방출 호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 작용제/길항제 또는 외과적 거세를 사용한 호르몬 조작, AR 길항제 또는 CYP17A1 억제제(예컨대, 프레드니손과 조합된 아비라테론 아세테이트)와 같은 안드로겐 차단 치료(androgen deprivation therapy, ADT)를 포함한다.

[0004] 치료법이 처음에는 질병 퇴행으로 이어질 수 있지만, 결국 대부분의 환자는 현재 이용 가능한 치료법에 불응하는 질병에 걸린다. 아비라테론 아세테이트로 치료받은 환자에서 증가된 프로게스테론 수치는 내성 메커니즘 중 하나로 가정되었다. 여러 비임상 및 임상 연구에서 CRPC 후기 단계에서 스테로이드 생합성을 촉매하는 효소의 상향 조절이 나타났다. 매우 최근에 11β -OH 안드로스테네디온(androstenedione)이 11-케토테스토스테론(ketotestosterone)(11-KT) 및 11-케토테히드로테스토스테론(ketodehydrotestosterone)(11-K-DHT)으로 대사될 수 있으며 이는 AR에 테스토스테론 및 디히드로테스토스테론만큼 효율적으로 결합하고 AR을 활성화할 수 있다는 것이 발표되었다. 이러한 스테로이드는 전립선암 환자의 혈장과 조직에서 높은 수준으로 발견되는 것으로 나타나 CRPC에서 AR 작용제로서의 역할을 시사한다. 또한, CYP17A1 억제에 대한 전립선암의 내성은 여전히 스테로이드 의존성을 유지할 수 있으며, CYP11A1 억제 요법과 같이 CYP17A1의 상류에서 신생 종양 내 스테로이드 합성을 추가로 억제할 수 있는 요법에도 반응할 수 있다는 점이 제기되었다 [Cai, C. et al, Cancer Res., 71(20), 6503-6513, 2011].

[0005] 시토크롬 P450 모노옥시게나제 11A1(CYP11A1)은 콜레스테롤 측쇄 절단 효소라고도 불리며 콜레스테롤을 모든 스테로이드 호르몬의 전구체인 프레그네놀론(pregnenolone)으로 전환시키는 것을 촉매하는 미토콘드리아 모노옥시게나제이다. CYP17A1 상류의 스테로이드 생합성의 주요 효소인 CYP11A1을 억제함으로써 전체 스테로이드 생합성의 전체 블록을 달성할 수 있다. 따라서 CYP11A1 억제제는 질병의 진행 단계에서 및 특히 호르몬 불응성으로 보이는 환자에서 전립선암을 포함한 스테로이드 호르몬 의존성 암을 치료할 수 있는 큰 잠재력을 가질 수 있다. CYP11A1 억제 효과를 갖는 화합물이 무린 CRPC 이종이식(xenograft) 모델에서 생체 내 종양 성장을 유의하게 억제하는 것으로 나타났다 [Oksala, R. et al, Annals of Oncology, (2017) 28 (suppl. 5): Abstract/Poster 28P]. CYP11A1 억제제는 앞서 WO 2018/115591에 개시되어 있다.

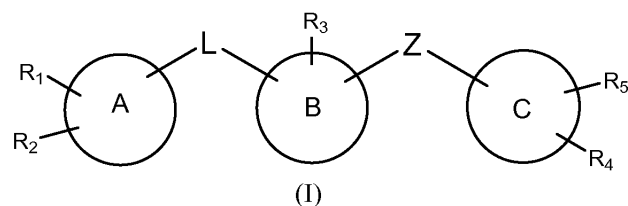
발명의 내용

[0006] 발명의 요약

[0007] 화학식 (I)의 화합물은 강력한 CYP11A1 억제제인 것으로 밝혀졌다. 따라서 본 발명의 화합물은 CYP11A1 억제가 요구되는 스테로이드 호르몬 의존성 병태 및 질병의 치료에서 약제로서 특히 유용하다. 이러한 병태 및 질병에는 전립선암 및 유방암과 같은 내분비계 암 및 질병이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 특히, 본 발명의 화합물은 전립선암을 포함하는 AR 의존성 병태 및 질병의 치료에 유용하다.

[0008] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

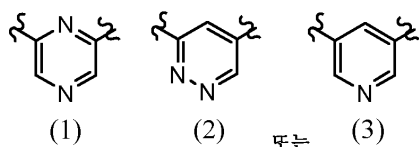
[0009] 화학식 (I)



[0010]

[0011] 여기서

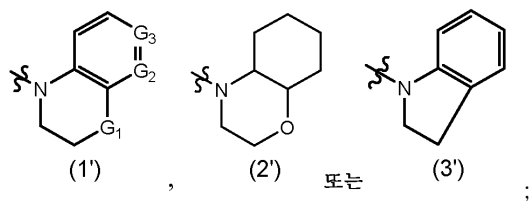
[0012] B는 하기 기들 중 임의의 것이고



여기서 B가 기 (1) 또는 (2)인 경우

A는 3 내지 10원 카르보시클릭 고리, 또는 O, N, 또는 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로시클릭 고리이고;

C는 하기 기들 중 임의의 것이고



G₁은 CH₂, NH 또는 O이고;

G₂ 및 G₃은 독립적으로 CH 또는 N이고;

Z는 -C(O)-, -SO₂-, -C₁₋₃ 알킬- 또는 -CH₂-C(O)- 이고;

L은 결합, -C₁₋₇ 알킬- 또는 -C₁₋₇ 알케닐- 이고;

R₁은 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 니트로, 할로젠 C₁₋₇ 알킬, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, -O-할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -X-NR₆R₇ 이고;

R₂는 수소, 히드록시, C₁₋₇ 알킬 또는 할로젠이고 ;

R₃은 수소, C₁₋₇ 알킬, 또는 아미노이고;

R₄는 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, 할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -C(O)-O-C₁₋₇ 알킬이고;

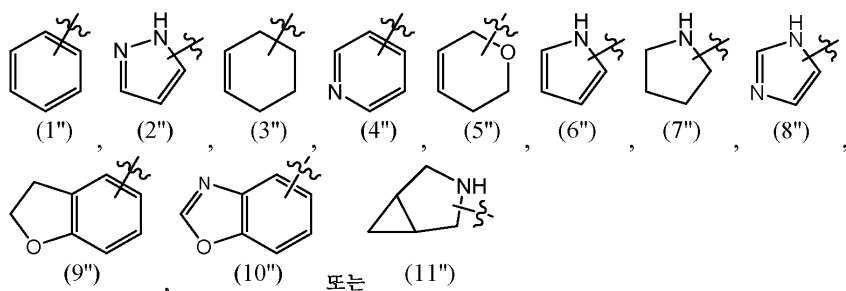
R₅는 수소, 할로젠, C₁₋₇ 알콕시 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

X는 결합 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

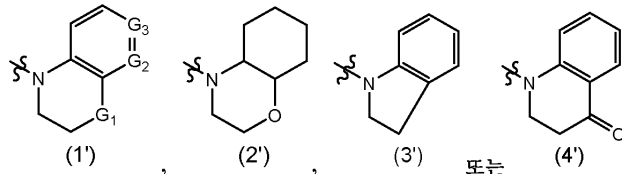
여기서 B가 기 (3)인 경우

A는 하기 기들 중 임의의 것이고



단, C가 고리(3')일 때 A는 고리(2'') 또는 고리(7'')가 아니며;

[0033] C는 하기 기들 중 임의의 것이고



[0034]

[0035] G_1 은 CH_2 , NH 또는 O이고;

[0036] G_2 및 G_3 은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0037] Z는 $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-C_{1-3}$ 알킬- 또는 $-CH_2-C(O)-$ 이고;

[0038] L은 결합, $-C_{1-7}$ 알킬- 또는 $-C_{1-7}$ 알케닐- 이고;

[0039] R_1 은 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로젠, 히드록시, 할로젠 C_{1-7} 알킬,

[0040] 히드록시 C_{1-7} 알킬, $-O$ -할로젠 C_{1-7} -알킬, 또는 $-X-NR_6R_7$ 이고,

[0041] R_2 는 수소, 히드록시, C_{1-7} 알킬 또는 할로젠이고 ;

[0042] R_3 은 수소, C_{1-7} 알킬, 또는 아미노이고;

[0043] R_4 는 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로젠, 히드록시 C_{1-7} 알킬, 할로젠 C_{1-7} 알킬 또는 $-C(O)-O-C_{1-7}$ 알킬이
고;

[0044] R_5 는 수소, 할로젠, C_{1-7} 알콕시 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0045] X는 결합 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0046] R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0047] 단, 화학식 (I)의 화합물은

[0048] (7-메톡시-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피롤리딘-1-일)-피라진-2-일)메탄온;

[0049] (8-플루오로-3,4-디히드로-3-히드록시메틸-1(2H)-퀴놀리닐)(6-(1-피롤리디닐)-2-피라지닐)메탄온;

[0050] (3,4-디히드로-3-메톡시-1(2H)-퀴놀리닐)(6-페닐-4-피리다지닐)-메타논;

[0051] (6-플루오로-3,4-디히드로-4-메틸-1(2H)-퀴놀살리닐)(5-페닐-3-피리디닐)-메타논;

[0052] (3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-페닐-3-피리디닐)메탄온;

[0053] (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐) 메탄온;

[0054] (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(7-플루오로-2,3-디히드로-4H-1,4-벤즈옥사진-4-일)메탄온;

[0055] (6,8-디플루오로-3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-피리디닐)메탄온;

[0056] (3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-(1-피롤리디닐)-3-피리디닐)메탄온;

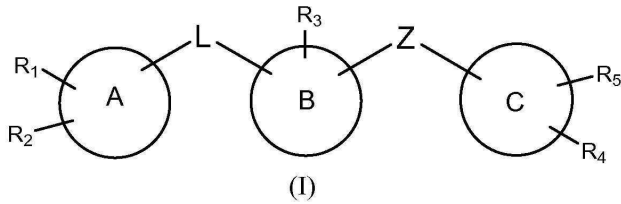
[0057] (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(옥타히드로-4H-1,4-벤즈옥사진-4-일)메탄온;

[0058] (5-(4-메톡시페닐)-3-피리디닐)(옥타히드로-4H-1,4-벤즈옥사진-4-일)-메타논; 또는

[0059] (2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)(5-페닐-3-피리디닐)메탄온은 아니다.

[0060] 일 구현예에 따라, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 스테로이드 수용체 의존성 병태 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 스테로이드 수용체 의존성 병태 또는 질병의 치료 방법을 제공한다:

[0061] 화학식 (I)

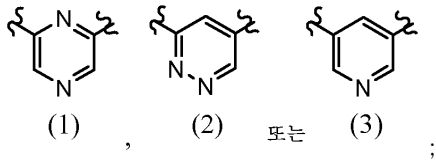


[0062]

[0063] 여기서

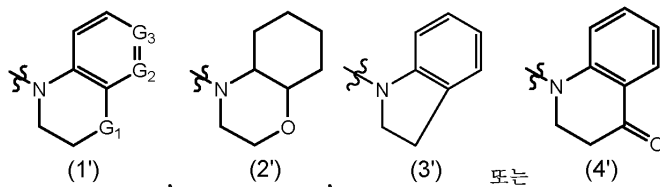
[0064] A는 3 내지 10원 카르보시클릭 고리, 또는 O, N, 또는 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로시클릭 고리이고;

[0065] B는 하기 기들 중 임의의 것이고



[0066]

[0067] C는 하기 기들 중 임의의 것이고



[0068]

[0069] G₁은 CH₂, NH 또는 O이고;

[0070] G₂ 및 G₃은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0071] Z는 -C(O)-, -SO₂-, -C₁₋₃ 알킬- 또는 -CH₂-C(O)- 이고;

[0072] L은 결합, -C₁₋₇ 알킬- 또는 -C₁₋₇ 알케닐- 이고;

[0073] R₁은 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 니트로, 할로젠 C₁₋₇ 알킬, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, -O-할로젠 C₁₋₇-알킬 또는 -X-NR₆R₇ 이고,

[0074] R₂는 수소, 히드록시, C₁₋₇ 알킬 또는 할로젠이고 ;

[0075] R₃은 수소, C₁₋₇ 알킬 또는 아미노이고;

[0076] R₄는 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, 할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -C(O)-O-C₁₋₇ 알킬이고;

[0077] R₅는 수소, 할로젠, C₁₋₇ 알콕시 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

[0078] X는 결합 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

[0079] R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₇ 알킬이다.

[0080] 일 구현예에 따르면, 스테로이드 수용체 의존성 병태 또는 질병은 전립선암, 특히 거세 저항성 전립선암(CRPC) 및 유방암과 같은 내분비계 암 및 질병을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

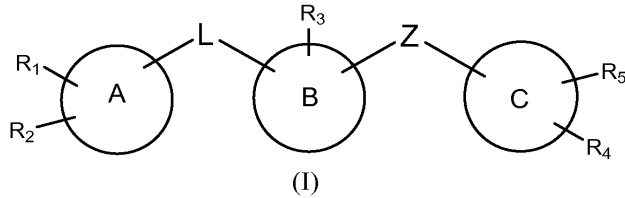
[0081] 일 구현예에 따르면, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적

조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082] 본 출원은 CYP11A1 억제제로서 유용한 신규 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0083] 본 발명의 구현예들 중 하나는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



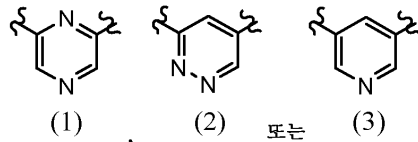
[0084]

여기서

[0085]

B는 하기 기들 중 임의의 것이고;

[0086]



[0087]

여기서 B가 기 (1) 또는 (2)인 경우

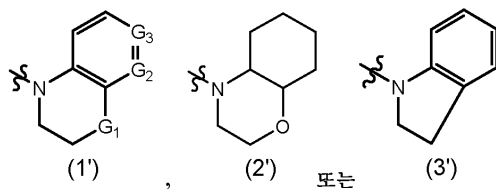
[0088]

A는 3 내지 10원 카르보시클릭 고리, 또는 O, N, 또는 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 12원 헤테로시클릭 고리이고;

[0089]

C는 하기 기들 중 임의의 것이고;

[0090]



[0091]

G₁은 CH₂, NH 또는 O이고;

[0092]

G₂ 및 G₃은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0093]

Z는 -C(O)-, -SO₂-, -C₁₋₃ 알킬- 또는 -CH₂-C(O)- 이고;

[0094]

L은 결합, -C₁₋₇ 알킬- 또는 -C₁₋₇ 알케닐- 이고;

[0095]

R₁은 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 니트로, 할로젠 C₁₋₇ 알킬, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, -O-할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -X-NR₆R₇ 이고;

[0096]

R₂는 수소, 히드록시, C₁₋₇ 알킬 또는 할로젠이고;

[0097]

R₃은 수소, C₁₋₇ 알킬 또는 아미노이고;

[0098]

R₄는 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, 할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -C(O)-O-C₁₋₇ 알킬이고;

[0099]

R₅는 수소, 할로젠, C₁₋₇ 알콕시 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

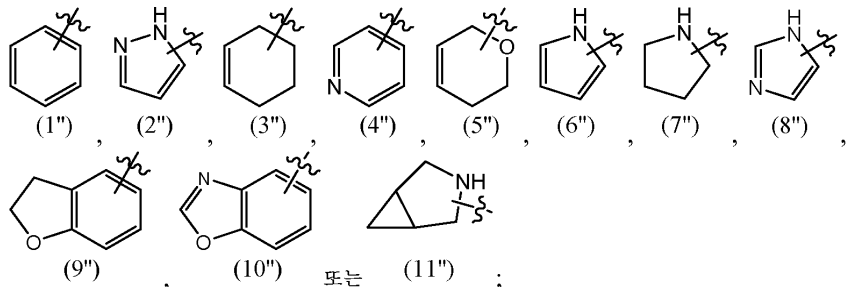
[0100]

[0101] X는 결합 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

[0102] R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

[0103] 여기서 B가 기 (3)인 경우

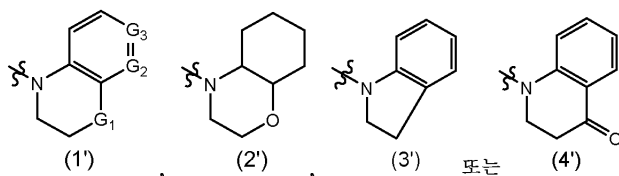
[0104] A는 하기 기들 중 임의의 것이고



[0105]

[0106] 단, C가 고리(3')일 때 A는 고리(2'') 또는 고리(7'')이 아니며;

[0107] C는 하기 기들 중 임의의 것이고



[0108]

[0109] G₁은 CH₂, NH 또는 O이고;

[0110] G₂ 및 G₃은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0111] Z는 -C(O)-, -SO₂- , -C₁₋₃ 알킬- 또는 -CH₂-C(O)- 이고;

[0112] L은 결합, -C₁₋₇ 알킬- 또는 -C₁₋₇ 알케닐- 이고;

[0113] R₁은 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 할로젠 C₁₋₇ 알킬,

[0114] 히드록시 C₁₋₇ 알킬, -O-할로젠 C₁₋₇-알킬, 또는 -X-NR₆R₇ 이고,

[0115] R₂는 수소, 히드록시, C₁₋₇ 알킬 또는 할로젠이고;

[0116] R₃은 수소, C₁₋₇ 알킬 또는 아미노이고;

[0117] R₄는 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시, 할로젠, 히드록시, 히드록시 C₁₋₇ 알킬, 할로젠 C₁₋₇ 알킬 또는 -C(O)-O-C₁₋₇ 알킬이고;

[0118] R₅는 수소, 할로젠, C₁₋₇ 알콕시 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

[0119] X는 결합 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

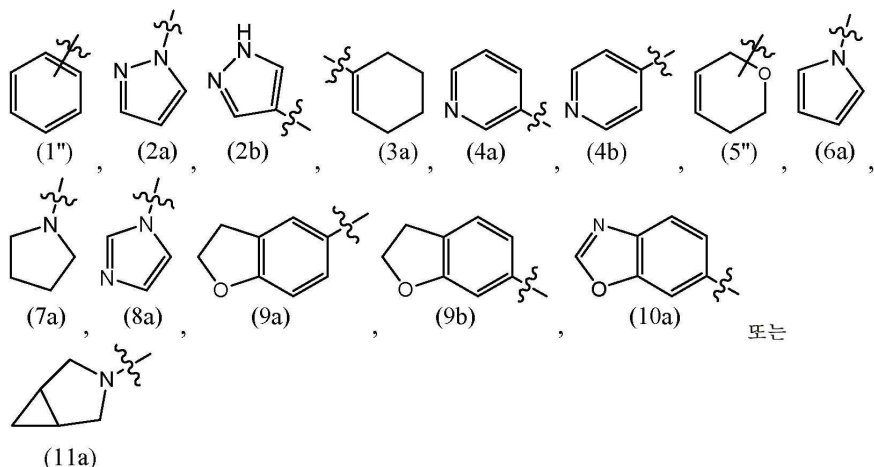
[0120] R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

[0121] 단, 화학식 (I)의 화합물은

[0122] (7-메톡시-2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피롤리딘-1-일) -피라진-2-일)메탄온;

[0123] (8-플루오로-3,4-디히드로-3-히드록시메틸-1(2H)-퀴놀리닐)(6-(1-피롤리디닐)-2-피라지닐)메탄온;

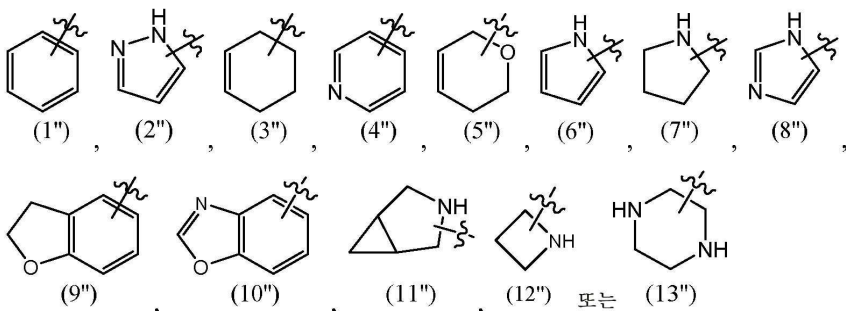
- [0124] (3,4-디히드로-3-메톡시-1(2H)-퀴놀리닐)(6-페닐-4-피리다지닐)-메탄온;
- [0125] (6-플루오로-3,4-디히드로-4-메틸-1(2H)-퀴놀살리닐)(5-페닐-3-피리디닐)-메탄온;
- [0126] (3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-페닐-3-피리디닐)메탄온;
- [0127] (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐) 메탄온;
- [0128] (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(7-플루오로-2,3-디히드로-4H-1,4-벤즈옥사진-4-일)메탄온;
- [0129] (6,8-디플루오로-3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-피리디닐)메탄온;
- [0130] (3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-(1-피롤리디닐)-3-피리디닐)메탄온;
- [0131] (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(옥타히드로-4H-1,4-벤즈옥사진-4-일)메탄온;
- [0132] (5-(4-메톡시페닐)-3-피리디닐)(옥타히드로-4H-1,4-벤즈옥사진-4-일)-메탄논 또는
- [0133] (2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)(5-페닐-3-피리디닐)메탄온은 아니다.
- [0134] Z의 좌측 결합은 화학식 (I)의 고리 B에 부착되어 있음을 이해해야 한다. A 기의 물결선은 L에 대한 부착 부위를 나타낸다. C 기의 물결선은 Z에 대한 부착 부위를 나타낸다. B 기의 좌측 물결선은 L에 대한 부착 부위를 나타내고 B기 의 우측 물결선은 Z에 대한 부착 부위를 나타낸다.
- [0135] 일 구현예에 따르면, 화학식 (I)에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 B가 기 (1) 또는 기 (3)이고, 예를 들어 B가 기 (1)이거나, 또 다른 예로서 B가 기 (3)이다.
- [0136] 또 하나의 구현예에 따르면, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 Z는 $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CH_2-$ 또는 $-CH_2-C(O)-$ 이다. 또 다른 구현예에 따르면, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 Z는 $-C(O)-$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 L은 결합, $-C_{1-3}$ 알킬- 또는 $-C_{1-3}$ 알케닐-이다. 이전 구현예의 하위군에서 L은 결합, $-CH_2-$ 또는 $-C(CH_3)-$ 이다. 또 다른 하나의 구현예에 따르면, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 L은 결합이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 C는 기 (1') 또는 (2')이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 C는 기 (1')이다.
- [0137] 또 다른 일 구현예에 따르면, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 G_1 이 CH_2 또는 0이고, 예를 들어 G_1 이 CH_2 이거나 또 다른 예로서 G_1 이 0이다. 일 측면에서, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 제공되며 여기서 G_2 는 N이고 G_3 이 CH이거나, 또는 G_2 는 CH이고 G_3 이 N이다.
- [0138] 일 구현예에 따르면, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 R_1 이 수소, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로젠, 히드록시 C_{1-7} 알킬, 또는 할로젠 C_{1-7} 알킬이다. 다른 구현예에 따르면, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 R_2 가 수소, 히드록시, C_{1-7} 알킬 또는 할로젠이다. 다른 구현예에 따르면, 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 R_3 은 수소이다. 다른 구현예에 따르면, 구체적으로 R_4 가 수소, C_{1-7} 알킬, 할로젠 또는 $-C(O)-O-C_{1-7}$ 알킬인 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공된다.
- [0139] 일 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 B가 기 (3)인 경우 A는 하기 기들 중 임의의 하나이다:



[0140]

[0141] R_1 및 R_2 는 상기 A-고리에 부착되어 있고, 물결선은 L에 부착된 부위를 나타낸다.

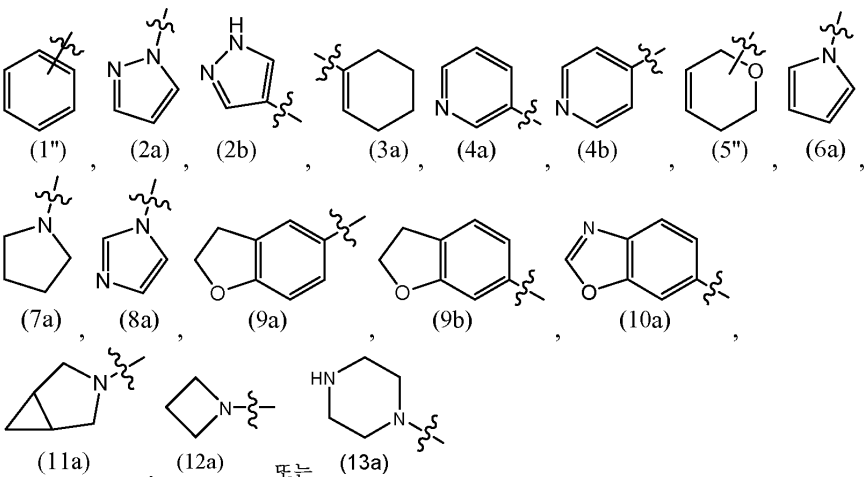
[0142] 일 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 B가 기 (1) 또는 (2)인 경우 A는 하기 기들 중 어느 하나이다:



[0143]

[0144] R_1 및 R_2 는 상기 A-고리에 부착되어 있고, 물결선은 L에 부착된 부위를 나타낸다.

[0145] 상기 구현예들의 하위부류에는 A가 하기 기들 중 어느 하나인 화합물이 있다:



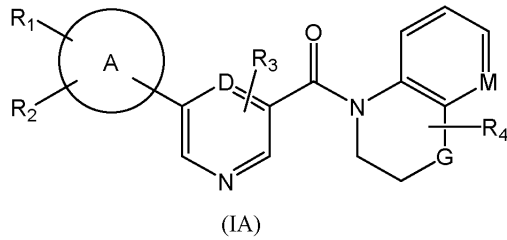
[0146]

[0147] R_1 및 R_2 는 상기 A-고리에 부착되어 있고, 물결선은 L에 부착된 부위를 나타낸다.

[0148] 일 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 A는 기 (1''), (2''), (3''), (6''), (8''), (9'') 또는 (10'')이다.

[0149] 일 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 상기 구현예들 중 임의의 것에 따른 화합물이 구체적으로 제공되며 여기서 A는 기 (1''), (2a), (2b), (3a), (6a), (8a), (9b) 또는 (10a)이다.

[0150] 일 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 화학식 (IA)로 나타내어지거나 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.



[0151]

[0152] 여기서

[0153] D는 N 또는 CH이고;

[0154] G는 CH₂, NH 또는 O이고;

[0155] M은 CH 또는 N이고;

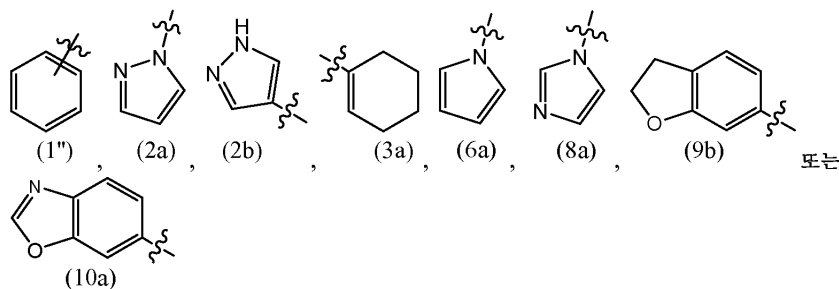
[0156] R₁은 수소, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 알콕시 또는 할로겐이고;

[0157] R₂는 수소 또는 할로겐이고;

[0158] R₃은 수소 또는 C₁₋₇ 알킬이고;

[0159] R₄는 수소, C₁₋₇ 알킬, 할로겐 또는 -C(O)-O-C₁₋₇ 알킬이고;

[0160] A는 하기 기들 중 어느 하나이고:



[0161]

[0162] 단, 화학식 (I)의 화합물은

[0163] (3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐)(5-페닐-3-피리디닐)메탄온;

[0164] (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(3,4-디히드로-1(2H)-퀴놀리닐) -메탄온 또는

[0165] (5-(2,3-디히드로-5-벤조푸라닐)-3-피리디닐)(7-플루오로-2,3-디히드로-4H-1,4-벤즈 옥사진-4-일)메탄온은 아니다.

[0166] 상기 구현예의 하위부류에는 R₁이 수소, 메틸, 메톡시 또는 할로겐이고; R₃은 수소 또는 메틸이고; R₄는 수소, 메틸 또는 할로겐이고; A는 기 (1''), (2a), (3a), (9b) 또는 (10a)인 화학식 (IA)의 화합물이 있다.

[0167] 또 하나의 구현예에 따르면, 본 발명은 스테로이드 수용체 의존성 병태 및 질병의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 구현예들 중 임의의 것에 정의된 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 스테로이드 수용체 의존성 병태 및 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

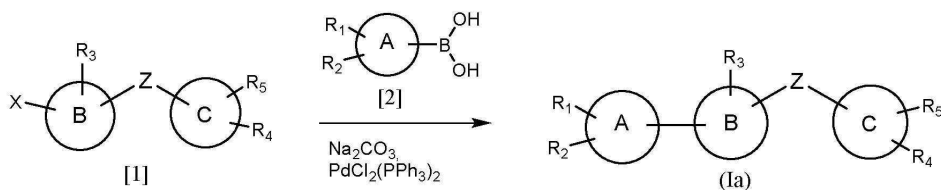
[0168] 일 구현예에 따르면, 스테로이드 수용체 의존성 질병 또는 병태는 내분비계 암 및 질병, 예를 들어 전립선암 또는 유방암, 특히 거세 저항성 전립선암(CRPC)을 포함하는 안드로겐 수용체 또는 에스트로겐 수용체 의존성 질병 또는 병태이다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 치료할 CRPC는 CYP17A1 억제제 치료에 불응성이다. 다른 구현예에 따르면, 안드로겐 수용체 의존성 질병 또는 병태는 CYP11A1 활성화에 의존하는 내분비암이다.

[0169] 본 발명의 화합물은 적합한 출발 물질을 사용하여 문헌에 공지된 방법과 유사하게 다양한 합성 경로에 의해 제

조될 수 있다. 화학식 (I)에 따른 화합물은 예를 들어 유사하게 또는 하기 반응식에 따라 제조될 수 있다. 화학식 (I)에 포함된 일부 화합물은 산화, 환원, 가수분해, 아실화, 알킬화, 아미드화, 아민화, 술폰화 및 기타와 같은 잘 알려진 반응 단계에 의해 하기 반응식들에 따라 수득된 화학식 (I)의 다른 화합물의 작용기를 전환시켜 수득할 수 있다. 임의의 적절한 이탈기, 예를 들어 t-부톡시카르보닐(t-BOC)기 또는 페닐술폰닐기와 같은 N-보호기가 합성 동안 잘 알려진 방식으로 사용되어 반응 단계들의 선택성을 개선할 수 있음을 주목해야 한다.

[0170] L이 결합인 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 X는 할로젠, 바람직하게는 클로로 또는 브로모이고, A, B, C, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 상기 정의된 바와 같다. 반응식 1의 방법에서, 화학식 [1]의 화합물은 상응된 온도에서 에탄올, 톨루엔 및 물의 혼합물과 같은 적합한 용매에서 탄산나트륨과 같은 염기 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드와 같은 촉매의 존재하에 화학식 [2]의 보론산 유도체와 커플링되어 화학식 [1a]의 화합물을 생성한다. 보론산 유도체 [2] 대신 보론산 피나콜 에스테르와 같은 상응하는 보론산 에스테르를 사용할 수도 있다.

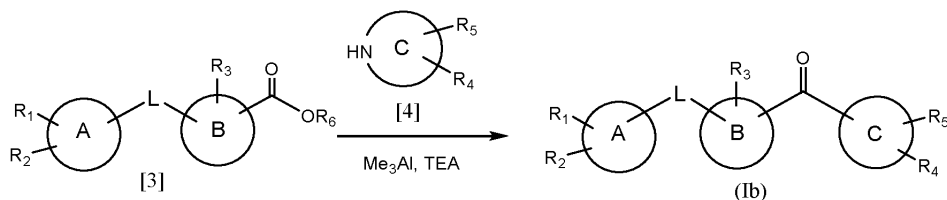
[0171] 반응식 1.



[0172]

[0173] Z가 -C(O)-인 화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 2에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 A, B, C, L, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 상기 정의된 바와 같고 (명료함을 위해, 화합물 [4]의 고리 질소 원자는 반응식 2에 도시됨) R₆은 메틸 또는 에틸이다. 반응식 2의 방법에서, 화학식 [3]의 화합물은 트리메틸알루미늄, 및 트리에틸아민(TEA)과 같은 염기의 존재 하에 톨루엔과 같은 적합한 용매에서 화학식 [4]의 화합물과 커플링되어 화학식 [1b]의 화합물을 생성한다.

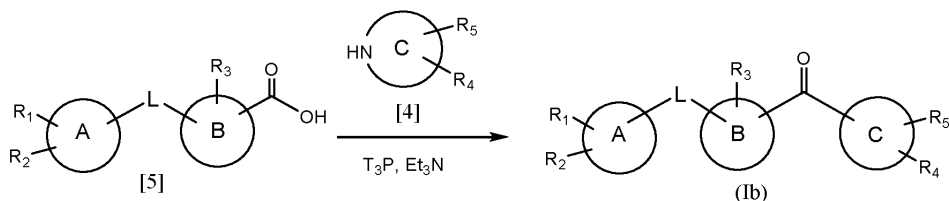
[0174] 반응식 2.



[0175]

[0176] 대안적으로, Z가 -C(O)-인 화학식 (I)의 화합물은 반응식 3에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 A, B, C, L, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 상기 정의된 바와 같다 (명료함을 위해, 화합물 [4]의 고리 질소 원자는 반응식 3에 도시됨). 반응식 3의 방법에서, 화학식 [5]의 화합물은 트리에틸아민(TEA)과 같은 염기 및 선택적으로 프로필포스폰산 무수물(T₃P)와 같은 커플링제의 존재 하에 DMF와 같은 적절한 용매에서 화학식 [4]의 화합물과 커플링되어 화학식 [1b]의 화합물을 생성한다.

[0177] 반응식 3.

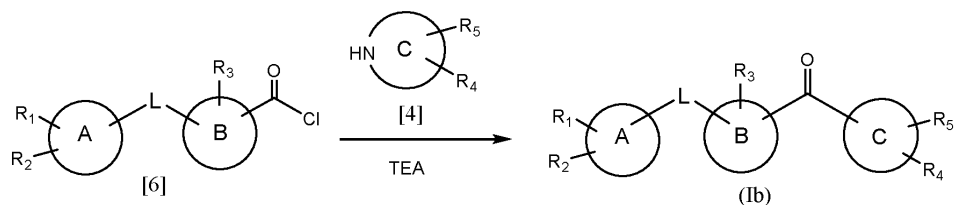


[0178]

[0179] 대안적으로, Z가 -C(O)-인 화학식 (I)의 화합물은 반응식 4에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 A, B, C, L, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 상기 정의된 바와 같다 (명료함을 위해, 화합물 [4]의 고리 질소 원자는 반응식 4에 도시됨). 반응식 4의 방법에서, 화학식 [6]의 화합물은 트리에틸아민(TEA)과 같은 염기의 존재 하에 DCM와 같은 적합한

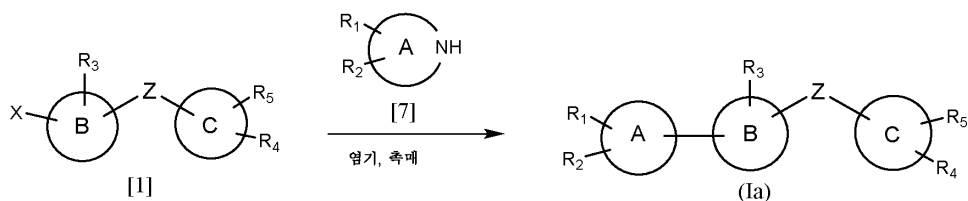
용매에서 화학식 [4]의 화합물과 커플링되어 화학식 [Ib]의 화합물을 생성한다.

반응식 4.



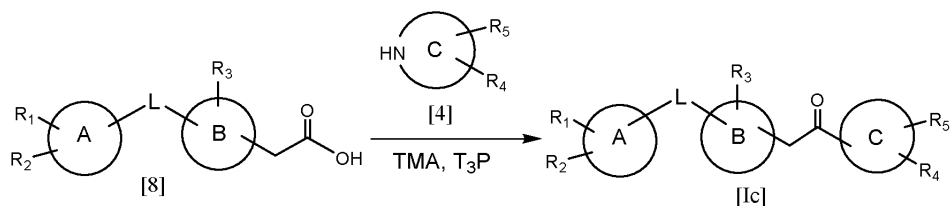
L이 결합이고 A가 -NH기 (예를 들어 A는 피롤리딘, 이미다졸 또는 피라졸)를 함유하는 화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 5에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 X는 할로젠, 바람직하게는 클로로 또는 브로모이고, A, B, C, L, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 상기 정의된 바와 같다 (명료함을 위해, 화합물 [7]의 고리 질소 원자는 반응식 5에 도시됨). 반응식 5의 방법에서, 화학식 [1]의 화합물은 상승된 온도에서 나트륨 *tert*-부톡사이드(STB), DIPEA 또는 인산칼륨과 같은 염기 및 선택적으로 트리스(디벤질리덴아세톤)-디-팔라듐 Pd₂(dba)₃과 같은 촉매의 존재 하에 건조 톨루엔 또는 건조 DMSO와 같은 적합한 용매에서 화학식 [7]의 화합물과 커플링되어 화학식 [Ia]의 화합물을 생성할 수 있다.

반응식 5.



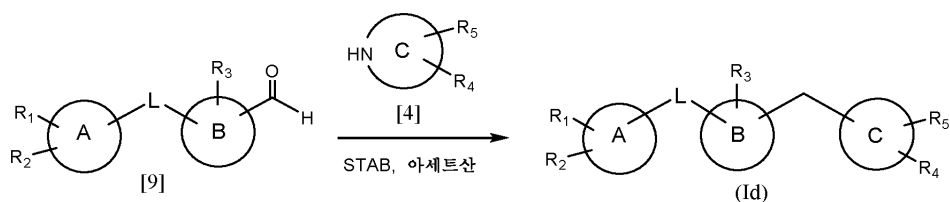
Z가 -CH₂-C(O)-인 화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 6에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 A, B, C, L, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 상기 정의된 바와 같다 (명료함을 위해, 화합물 [4]의 고리 질소 원자는 반응식 6에 도시됨). 반응식 6의 방법에서, 화학식 [8]의 화합물은 트리메틸아민(TMA)과 같은 염기 및 선택적으로 프로필포스폰산 무수물(T₃P)과 같은 커플링제의 존재 하에 DMF와 같은 적합한 용매에서 화학식 [4]의 화합물과 커플링되어 화학식 [Ic]의 화합물을 생성한다.

반응식 6.



Z가 -C₁₋₃ 알킬- 인 화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 7에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 A, B, C, L, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 상기 정의된 바와 같다 (명료함을 위해, 화합물 [4]의 고리 질소 원자는 반응식 7에 도시됨). 반응식 7의 방법에서, 아세트산, 및 나트륨 트리아세톡시 보로히드라이드(STAB)와 같은 환원제의 존재 하에 1,2-디클로로에탄과 같은 적합한 용매에서 화학식 [9]의 알데히드 화합물을 화학식 [4]의 화합물과 반응시켜 화학식 [Id]의 화합물을 생성한다.

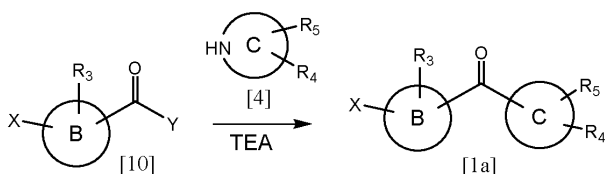
반응식 7.



중간체 화합물은 문헌에 개시되거나 또는 본 개시내용에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

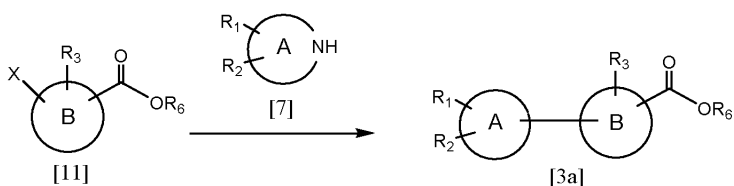
예를 들어, 화학식 [1a]의 중간체 화합물은 반응식 8에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 B, C, R₃, R₄ 및 R₅는 상기 정의된 바와 같고, X 및 Y는 할로젠, 바람직하게는 클로로 또는 브로모이다 (명료함을 위해, 화합물 [4]의 고리 질소 원자는 반응식 8에 도시됨). 반응식 8의 방법에서, 화학식 [10]의 화합물은 TEA와 같은 염기의 존재 하에 DCM과 같은 적합한 용매에서 화학식 [4]의 화합물과 커플링되어 화학식 [1a]의 화합물을 생성한다.

반응식 8.



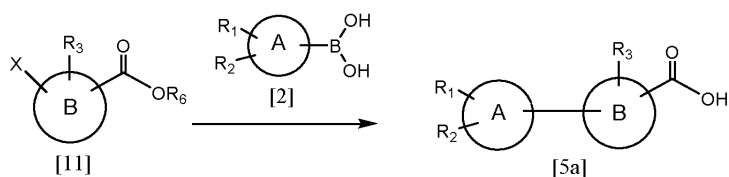
A가 -NH기 (예를 들어 A는 피롤리딘, 이미다졸 또는 피라졸)를 함유하는 화학식 [3a]의 중간체 화합물은, 예를 들어, 반응식 9에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 A, B, R₁, R₂ 및 R₃는 상기 정의된 바와 같고, X는 할로젠, 바람직하게는 클로로 또는 브로모이다 (명료함을 위해, 화합물 [7]의 고리 질소 원자는 반응식 9에 도시됨). 반응식 9의 방법에서, 화학식 [11]의 화합물은 인산칼륨과 같은 염기, 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 및 2-디-터트-부틸포스포노-3,4,5,6-테트라메틸-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐의 혼합물과 같은 촉매의 존재 하에 톨루엔-디옥산과 같은 적합한 용매에서 화학식 [7]의 화합물과 커플링되어 화학식 [3a]의 화합물을 생성한다.

반응식 9.



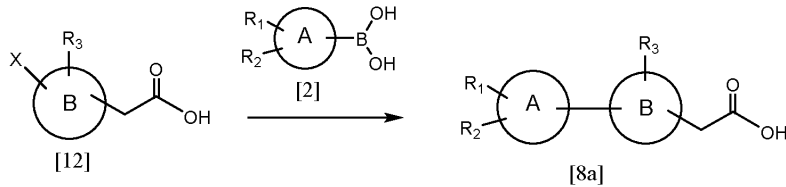
화학식 [5a]의 중간체 화합물은 예를 들어 반응식 10에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 A, B, R₁, R₂ 및 R₃는 상기 정의된 바와 같고, X는 할로젠, 바람직하게는 클로로 또는 브로모이고, R₆은 메틸 또는 에틸이다. 반응식 10의 방법에서, 화학식 [11]의 화합물은 상승된 온도에서 탄산나트륨과 같은 염기 및 PdCl₂(PPh₃)₂와 같은 촉매의 존재 하에 아세트니트릴/에탄올/물과 같은 적합한 용매에서 화학식 [2]의 화합물과 커플링시켜 화학식 [5a]의 화합물을 생성한다.

반응식 10.



[0201] 화학식 [8a]의 중간체 화합물은 예를 들어 반응식 11에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 A, B, R₁, R₂, R₃은 상기 정의된 바와 같고, X는 할로젠, 바람직하게는 클로로 또는 브로모이다. 반응식 11의 방법에서, 화학식 [12]의 화합물은 탄산세슘과 같은 염기 및 첨가된 테트라키스(트리-페닐포스핀)팔라듐과 같은 촉매의 존재 하에 DME-물과 같은 적합한 용매에서 화학식 [2]의 화합물과 커플링되어 화학식 [8a]의 화합물을 제조한다.

[0202] **반응식 11.**



[0203]

[0204] 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물은 본 개시내용의 특정 실시예에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0205] 달리 정의되지 않는 한, 여기에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 해당 주제가 속하는 기술 분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해 다음 정의가 제공된다.

[0206] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 인간 및 동물을 지칭한다.

[0207] 용어 "스테로이드 수용체"는 스테로이드 호르몬에 결합하여 활성화되는 수용체를 의미한다. 스테로이드 수용체의 예는 안드로겐, 에스트로겐, 글루코코르티코이드 및 프로게스테론 수용체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0208] 용어 "내분비암"은 하나 이상의 부신의 암을 포함하나 이에 제한되지 않는 내분비계의 하나 이상의 세포 성분의 부분적으로 또는 완전히 조절되지 않는 성장을 의미한다.

[0209] 용어 "상승된 온도"는 실온보다 높은 온도, 전형적으로 약 30 내지 약 120°C, 예를 들어 약 40 내지 약 100°C 또는 약 50 내지 약 80°C를 지칭한다.

[0210] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 염소, 브롬, 불소 또는 요오드를 의미한다.

[0211] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "C₁₋₇알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소 원자(들)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 기를 지칭한다. C₁₋₇ 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이*/소프로필, *n*-부틸, *이*/소-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, *이*/소-펜틸 및 *n*-헥실을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. "C₁₋₇ 알킬"의 바람직한 일 구현예는 C₁₋₃ 알킬이다. 용어 "C₁₋₃ 알킬"은 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖는 "C₁₋₇ 알킬"의 바람직한 구현예를 지칭한다.

[0212] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "C₂₋₇ 알케닐"은 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소 원자를 가지며 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 대표적인 예는 에테닐, 프로페닐 및 시클로헥세닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0213] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "C₃₋₇ 시클로알킬"은 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소 원자를 함유하는 포화 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 시클로알킬의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0214] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "히드록시"는 -OH 기를 지칭한다.

[0215] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용되는 용어 "시아노"는 -CN 기를 지칭한다.

[0216] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용되는 용어 "카르복시"는 -COOH 기를 지칭한다.

[0217] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용되는 용어 "카르보닐"은 산소 원자에 이중 결합된 탄소 원자(C=O)를 지칭한다.

- [0218] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용되는 용어 "옥소"는 이중 결합 (=O)에 의해 다른 원자에 연결된 산소 원자를 지칭한다.
- [0219] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용되는 용어 " C_{1-7} 알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은, C_{1-7} 알킬을 지칭한다. C_{1-7} 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 이소부톡시, *sec*-부톡시 및 *tert*-부톡시를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0220] 본원에 사용되는 용어 "히드록시 C_{1-7} 알킬"은, 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-7} 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 히드록시 기를 지칭한다. 히드록시 C_{1-7} 알킬의 대표적인 예는 히드록시메틸, 2,2-디히드록시에틸, 1-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 1-히드록시프로필, 1-메틸-1-히드록시에틸 및 1-메틸-1-히드록시프로필을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0221] 본원에 사용되는 용어 "할로겐 C_{1-7} 알킬"은, 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-7} 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 할로겐을 의미한다. 할로 C_{1-7} 알킬의 대표적인 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-클로로에틸 및 3-브로모프로필을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0222] 본원에 사용되는 용어 "시아노 C_{1-7} 알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-7} 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 본원에 정의된 바와 같은 시아노 기를 지칭한다. 시아노 C_{1-7} 알킬의 대표적인 예는 시아노메틸, 1-시아노에틸, 1-시아노프로필 및 2-시아노프로필을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0223] 본원에 사용되는 용어 "할로겐 C_{1-7} 알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-7} 알콕시 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 본원에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 할로겐을 지칭한다.
- [0224] 본원에 사용되는 용어 "페닐 C_{1-7} 알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-7} 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 적어도 하나의 페닐 기를 지칭한다.
- [0225] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 " C_{1-7} 알킬 카르보닐"은 본원에 정의된 바와 같은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-7} 알킬 기를 지칭한다.
- [0226] 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용되는 용어 " C_{1-7} 알콕시 C_{1-7} 알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 C_{1-7} 알킬 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 본원에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 C_{1-7} 알콕시 기를 지칭한다.
- [0227] 본원에 사용된 용어 "4 내지 12원 헤테로시클릴"은 4 내지 12개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 방향족 고리를 의미하며, 이 중 1 내지 4개의 원자는 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이다. "4 내지 12원 헤테로시클릴"의 일 구현예는 4 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 방향족 고리를 지칭하는 "4 내지 10원 헤테로시클릴"이며, 이 중 1 내지 4개의 원자는 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이다. 4 내지 12원 헤테로시클릴 고리의 대표적인 예는 옥세타닐, 아제티디닐, 피라졸릴, 1,2,4-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-1-일, 피리미디닐, 피리디닐, 피페리디닐, 테트라졸릴, 피페라지닐, 푸라닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐 테트라히드로 피라닐, 1,2,4-옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴 및 4,5-디히드로이미다졸릴 고리를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0228] 본원에 사용된 용어 "3 내지 10원 카르보시클릴"은 탄소 원자만으로 이루어진 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 방향족 고리를 의미한다. "3 내지 10원 카르보시클릴"의 일 구현예는 "3 내지 6원 카르보시클릴"이며, 이는 탄소 원자만으로 이루어진 3 내지 6개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 방향족 고리를 의미한다. 3 내지 10원 카르보시클릴 기의 대표적인 예는 페닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐 및 시클로부틸 고리를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0229] 다양한 잔기와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 달리 정의되지 않는 한 할로겐 치환체, 예컨대 불소, 염소, 브롬, 요오드 또는 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 히드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 티올 C_{1-7} 알킬, 메틸설폰닐, C_{1-7} 알콕시, 할로 C_{1-7} 알킬, 히드록시 C_{1-7} 알킬 또는 아미노 C_{1-7} 알킬 치환체를 의미한다. 할로겐, C_{1-7} 알킬, 히드록시, 아미노, 할로 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시 및 메틸설폰닐 치환체가 바람직하다. 바람직한 치환체의 한

기에는 C₁₋₇ 알킬 또는 할로젠 치환체, 특히 C₁₋₃ 알킬 또는 할로젠 치환체, 특히 메틸, 에틸, 클로로, 플루오로 또는 브로모 치환체로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환체가 있다.

[0230] "치환된" 기는, 달리 정의되지 않는 한, 상기 언급된 치환체 중 1 내지 3개, 바람직하게는 1 또는 2개를 함유할 수 있다.

[0231] 화학식 (I)의 화합물의 광학 활성 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 예를 들어 공지된 방법에 의한 라세미 최종 생성물의 분해에 의해 또는 적합한 광학 활성 출발 물질을 사용하여 제조할 수 있다. 유사하게, 화학식 (I)의 라세미 화합물은 라세미 출발 물질을 사용하여 제조할 수 있다. 화학식 (I)의 라세미 화합물 또는 그의 라세미 출발 물질의 분해는, 예를 들어, 광학 활성 산과의 반응에 의해 라세미 화합물을 부분입체이성질체 염 혼합물로 전환시킨 후 결정화에 의해 부분입체이성질체를 분리함으로써 수행될 수 있다. 상기 광학 활성 산의 대표적인 예는 D-타르타르산 및 디벤조일-D-타르타르산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 조제 키랄 크로마토그래피는 라세미 혼합물의 분해를 위해 사용될 수 있다.

[0232] 약제학적으로 허용되는 염은 약제학 분야에서 잘 알려져 있다. 적합한 염의 비제한적 예는 금속염, 암모늄염, 유기 염기와 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염 및 염기성 또는 산성 아미노산과의 염을 포함한다. 금속염의 비제한적인 예는 나트륨염 및 칼륨염과 같은 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염과 같은 알칼리 토금속염을 포함한다. 무기산 또는 유기산과의 염의 비제한적 예는 염화물, 브롬화물, 황산염, 질산염, 인산염, 술포네이트, 메탄 술포네이트, 포름산염, 주석산염, 말레산염, 구연산염, 벤조산염, 살리실산염, 아스코르브산염, 아세트산염, 옥살산염, 푸마산염, 헤미푸마산염, 및 숙신산염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 에스테르는, 적용 가능한 경우, 약제학 분야에서 통상적이고 유리(free) 형태의 약리학적 특성을 유지하는 약제학적으로 허용되는 산을 사용하여 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 에스테르의 비제한적 예는 지방족 또는 방향족 알코올의 에스테르, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸 에스테르를 포함한다. 포스페이트 에스테르 및 카보네이트 에스테르도 본 발명의 범위 내에 있다.

[0233] 상기 화학식 (I)의 정의는 기하 이성질체, 예를 들어 *Z* 및 *E* 이성질체(*s/c* 및 *트랜스* 이성질체) 및 광학 이성질체, 예를 들어 부분입체이성질체 및 거울상이성질체, 및 전구약물 에스테르, 예를 들어 인산염 에스테르 및 탄산 에스테르를 포함하는 화합물의 입체 이성질체와 같은 모든 가능한 동위원소 및 이성질체를 포함한다.

[0234] 본 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 함유할 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 따라서, 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 존재할 수 있다. 화학식 (I)은 임의의 라세미 또는 광학 활성 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일 구현예에서, 상기 화합물은 순수한 (R)-이성질체이다. 다른 구현예에서, 화합물은 순수한 (S)-이성질체이다. 다른 구현예에서, 화합물은 (R) 및 (S) 이성질체의 혼합물이다. 다른 구현예에서, 화합물은 동량의 (R) 및 (S) 이성질체를 포함하는 라세미 혼합물이다. 화합물은 2개의 키랄 중심을 포함할 수 있다. 그러한 경우에, 일 구현예에 따르면, 화합물은 부분입체이성질체의 혼합물이다. 다른 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체의 혼합물이다. 또 다른 구현예에 따르면, 화합물은 순수한 거울상이성질체이다. 개별 이성질체는 출발 물질의 상응하는 이성질체 형태를 사용하여 얻을 수 있거나 통상적인 분리 방법에 따라 최종 화합물의 제조 후에 분리될 수 있다. 이들의 혼합물로부터 광학 이성질체, 예를 들어 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 분리하기 위해 통상적인 분해 방법, 예를 들어 분별 결정화(fractional crystallisation)가 사용될 수 있다.

[0235] 본 발명의 화합물은 또한 화합물의 양성자가 한 원자에서 다른 원자로 이동하는 호변이성질체 또는 그의 평형 혼합물로서 존재할 수 있다. 호변이성질의 예는 아미도-이미도, 케토-엔올, 페놀-케토, 옥심-니트로소, 니트로-아시(aci), 이민-에나민, 피라졸 고리와 같은 헤테로시클릭 고리의 환형 호변이성질 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 단 하나의 호변이성질체 형태가 묘사될 수 있지만, 호변이성질체 형태는 화학식 (I)의 화합물에 포함되는 것으로 의도된다.

[0236] 화학식 (I)의 한 그룹의 바람직한 화합물의 예는

[0237] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(3-(트리플루오로메톡시)-페닐)-피리딘-3-일)메타논 (화합물 1);

[0238] (7-플루오로-2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메타논 (화합물 2);

[0239] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(4-메틸-5-페닐피리딘-3-일)-메타논 (화합물 3);

[0240] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(4-메틸-5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 4);

- [0241] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리딘-3-일)메타논 (화합물 5);
- [0242] (4-아미노-5-페닐피리딘-3-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)메타논 (화합물 6);
- [0243] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일)-메타논 (화합물 7);
- [0244] (6-(벤조[d]옥사졸-6-일)피라진-2-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 8);
- [0245] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(3-(트리플루오로메톡시)-페닐)-피라진-2-일)메타논 (화합물 9);
- [0246] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 10);
- [0247] (5-(4-클로로페닐)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 11);
- [0248] (6-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)피라진-2-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)-메타논 (화합물 12);
- [0249] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)피라진-2-일)메타논 (화합물 13);
- [0250] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(6-(4-메톡시페닐)피라진-2-일)메타논 (화합물 14);
- [0251] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(6-페닐피라진-2-일)메타논 (화합물 15);
- [0252] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메타논 (화합물 16);
- [0253] (5-(4-클로로페닐)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 17);
- [0254] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일)메타논 (화합물 18);
- [0255] (5-(3,4-디플루오로페닐)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 19);
- [0256] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)-메타논 (화합물 20);
- [0257] (6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)(4-메틸-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2*H*)-일)-메타논 (화합물 21);
- [0258] (6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)(2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)-메타논 (화합물 22);
- [0259] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 23);
- [0260] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 24);
- [0261] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(6-(3-메톡시페닐)피라진-2-일)메타논 (화합물 25);
- [0262] (6-(4-플루오로페닐)피라진-2-일)(3-메틸-2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 26);
- [0263] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로-3-히드록시페닐)-피리딘-3-일)메타논 (화합물 27);
- [0264] (5-(2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 28);
- [0265] (6-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)피라진-2-일)(옥타히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 29);
- [0266] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(6-(4-플루오로페닐)피리다진-4-일)메타논 (화합물 30);
- [0267] (5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)(4-메틸-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2*H*)-일)-메타논 (화합물 31);
- [0268] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-니트로페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 32);
- [0269] (5-(시클로헥스-1-엔-1-일)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 33);
- [0270] (3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2*H*)-일)(5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 34);
- [0271] 에틸 4-(6-(4-플루오로페닐)피라진-2-카르보닐)-3,4-디히드로-2*H*-벤조[b][1,4] -옥사진-2-카르복실레이트 (화합물 35);
- [0272] 1-(5-페닐니코티노일)-2,3-디히드로퀴놀린-4(1*H*)-온 (화합물 36);
- [0273] (3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2*H*)-일)(6-페닐피라진-2-일)메타논 (화합물 37);
- [0274] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(5-(3-메톡시페닐)피리딘-3-일)메타논 (화합물 38);
- [0275] (5-(1*H*-피롤-1-일)피리딘-3-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)메타논 (화합물 39);

- [0276] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(6-(4-플루오로페닐)피리다진-4-일)-메타논 (화합물 40);
- [0277] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 41);
- [0278] (3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2*H*)-일)(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 42);
- [0279] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-피라진-2-일)메타논 (화합물 43);
- [0280] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 44);
- [0281] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피리딘-3-일)메타논 (화합물 45);
- [0282] 4-((5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)술포닐)-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4] -옥사진 (화합물 46);
- [0283] 1-((5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)설포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 47);
- [0284] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 48);
- [0285] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(6'-플루오로-[3,3'-비피리딘]-5-일)-메타논 (화합물 49);
- [0286] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(3-메톡시페닐)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 50);
- [0287] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(5-(1-페닐비닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 51);
- [0288] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(6-페닐피리다진-4-일)메탄온 (화합물 52);
- [0289] (6-메톡시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 53);
- [0290] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(5-(4-(히드록시메틸)페닐)피리딘-3-일)-메탄온 (화합물 54);
- [0291] (5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)(옥타히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 55);
- [0292] (5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)((4*a*S,8*a*S)-옥타히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 56);
- [0293] (5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)((4*a*R,8*a*R)-옥타히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 57);
- [0294] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로-3-니트로페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 58);
- [0295] (5-메톡시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 59);
- [0296] (5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)(인돌린-1-일)메탄온 (화합물 60);
- [0297] (3,4-디히드로-1,5-나프티리딘-1(2*H*)-일)(5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 61);
- [0298] [3,4'-비피리딘]-5-일(3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)메타논 (화합물 62);
- [0299] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4] 옥사진-4-일)(6-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-피라진-2-일)메타논 (화합물 63);
- [0300] (6-(4-플루오로페닐)피리다진-4-일)(2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)-메탄온 (화합물 64);
- [0301] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-(히드록시메틸)페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 65);
- [0302] (5-(3,6-디히드로-2*H*-피란-4-일)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)메타논 (화합물 66);
- [0303] 메틸 1-(5-페닐니코티노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-카르복실레이트 (화합물 67);
- [0304] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(5-(4-((디메틸아미노)메틸)페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 68);
- [0305] (7-메톡시-3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)(5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 69);
- [0306] [3,3'-비피리딘]-5-일(3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)메타논 (화합물 70);
- [0307] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(*p*-톨릴)피리딘-3-일)메타논 (화합물 71);
- [0308] (5-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)피리딘-3-일)(옥타히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)-메타논 (화합물 72);
- [0309] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-피리딘-3-일)메탄온 (화합물 73);
- [0310] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-메타논 (화합물 74);
- [0311] 2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(6,6-디메틸-3-아자비시클로[3.1.0]-헥산-3-일)피리딘-3-일)메

탄은 (화합물 75);

- [0312] (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피롤리딘-1-일)피라진-2-일)-메탄은 (화합물 76);
- [0313] (6-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄은 (화합물 77);
- [0314] (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)메탄은 (화합물 78);
- [0315] 1-(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-2-(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)에탄-1-온 (화합물 79);
- [0316] 1-(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일)에탄-1-온 (화합물 80);
- [0317] 4-((5-페닐피리딘-3-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (화합물 81);
- [0318] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)-메탄은 (화합물 82);
- [0319] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피라진-2-일)-메탄은 (화합물 83);
- [0320] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)-메탄은 (화합물 84);
- [0321] (6-벤질피라진-2-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메탄은 (화합물 85);
- [0322] 1-(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)에탄-1-온(화합물 86);
- [0323] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일) -메탄은 (화합물 87);
- [0324] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)-메탄은 (화합물 88);
- [0325] 1-((5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 89) ; 또는
- [0326] 1-((5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메틸)인돌린 (화합물 90);
- [0327] 및 그의 호변이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0328] 본 발명의 화합물은 연령, 성별, 체중, 민족, 환자의 상태, 치료할 상태, 투여 경로 및 사용된 활성 성분에 따라 약 0.5 내지 약 2000 mg, 보다 전형적으로는 약 1 내지 약 500 mg, 예를 들어 약 2 내지 약 100 mg 범위의 치료적 유효량으로 환자에게 매일 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 원리를 사용하여 투여 형태로 제형화될 수 있다. 화합물은 정제, 과립, 캡슐, 좌제, 에멀전, 현탁액 또는 용액과 같은 형태로 또는 적합한 약제학적 부형제와 함께 환자에게 제공될 수 있다. 조성물에 적합한 성분을 선택하는 것은 당업자에게 일 상적인 일이다. 적합한 담체, 용매, 겔 형성 성분, 분산 형성 성분, 향산화제, 색소, 감미료, 습윤 화합물 및 이 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 기타 성분도 사용될 수 있다. 활성 화합물을 함유하는 상기 조성물은 장 관내 또는 비경구로 제공될 수 있으며, 경구 경로가 바람직한 방식이다. 조성물 중 활성 화합물의 함량은 총 조성물의 중량당 약 0.5 내지 100%, 전형적으로 약 0.5 내지 약 20%이다.
- [0329] 본 발명의 화합물은 특정 질병의 치료를 위해 단독 활성 성분으로서 또는 하나 이상의 다른 활성 성분과 배합하여 대상체에게 제공될 수 있다.
- [0330] 전립선암과 유방암을 포함하는, 내분비성 암 및 장애와 같은 스테로이드 수용체 의존성 질병 또는 병태의 치료에서, 치료제 및/또는 다른 치료(예: 방사선 요법)와의 병용이 종종 유리하다. 투여될 2차(또는 3차) 제제는 1차 치료제와 동일하거나 상이한 작용 기전을 가질 수 있다.
- [0331] 따라서, 본 발명의 화합물은 전립선암 또는 유방암과 같은 암의 치료에 유용한 다른 항암 치료제와 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 화합물이 암 치료를 위한 다른 항암제 및 치료제와 함께 사용되어야 한다는 설명서와 함께 포장될 수 있다. 본 발명은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가 제제의 배합물을 키트 형태로, 예를 들어 이들이 함께 포장되거나 또는 별도의 포장에 배치되어 키트로 함께 판매되거나, 또는 함께 제형화되어 포장된 형태로 더 포함한다.
- [0332] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량은 글루코코르티코이드 및/또는 미네랄로코르티코이드, 및 선택적으로 하나 이상의 항암제와 병용 투여된다.
- [0333] 적합한 글루코코르티코이드의 예는 히드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 및 텍사메타손을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 적합한 미네랄로코르티코이드의 예는 플루드로코르티손, 데옥시코르티코스테론, 11-데옥시코르티손 및 데옥시코르티코스테론 아세테이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0334] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 추가로 투여될 수 있는 선택적 다른 항암제는 하기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:
- [0335] - 비스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제(예: 엔잘루타미드, 아팔루타미드 및 다롤루타미드);
- [0336] - 스테로이드 생성 억제제(예: 아비라테론 아세테이트 및 세비테로넬과 같은 CYP17A1 억제제);
- [0337] - 화학요법제(예: 도세탁셀 및 파클리탁셀);
- [0338] - 항에스트로겐(예: 타모시펜 및 퓌베스트란트);
- [0339] - 후생유전학적 조절제(예: BET 억제제 및 HDAC 억제제);
- [0340] - mTOR 억제제(예: 에베롤리무스);
- [0341] - AKT 억제제(예: AZ5363);
- [0342] - 방사성 의약품(예: 알파라딘);
- [0343] - GnRH/LHRH 유사체(예: 류프로렐린);
- [0344] - PI3K 억제제(예: 이텔라리십); 및
- [0345] - CDK4/6 억제제(예: 리보시클립).
- [0346] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량은 하기로 이루어진 목록에서 선택된 1종 이상의 항암제의 치료적 유효량에 더하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다:
- [0347] - 비스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제(예: 엔잘루타미드, 아팔루타미드 및 다롤루타미드);
- [0348] - 스테로이드 생성 억제제(예: 아비라테론 아세테이트 및 세비테로넬과 같은 CYP17A1 억제제);
- [0349] - 화학요법제(예: 도세탁셀 및 파클리탁셀);
- [0350] - 항에스트로겐(예: 타모시펜 및 퓌베스트란트);
- [0351] - 후생유전학적 조절제(예: BET 억제제 및 HDAC 억제제);
- [0352] - mTOR 억제제(예: 에베롤리무스);
- [0353] - AKT 억제제(예: AZ5363);
- [0354] - 방사성 의약품(예: 알파라딘);
- [0355] - GnRH/LHRH 유사체(예: 류프로렐린);
- [0356] - PI3K 억제제(예: 이텔라리십); 및
- [0357] - CDK4/6 억제제(예: 리보시클립).
- [0358] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량은 스테로이드 생성 억제제 (예를 들어, CYP17A1 억제제)의 치료적 유효량에 더하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 적합한 CYP17A1 억제제의 예는 아비라테론 아세테이트 및 세비테로넬을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0359] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량은 비스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제의 치료적 유효량에 더하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 적합한 비스테로이드성 안드로겐 수용체(AR) 길항제의 예는 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드 및 다롤루타마이드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0360] 또 다른 구현예에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 하기로 이루어진 목록에서 선택된 적어도 하나의 추가 활성 성분을 포함하는, 동시, 개별 또는 순차적 투여를 위한 약제학적 배합물을 제공한다:
- [0361] - 글루코 코르티코이드,

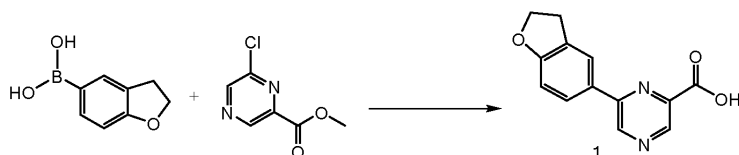
- [0362] - 미네랄 코르티코이드,
- [0363] - 스테로이드 생성 억제제(예: CYP17A1 억제제),
- [0364] - 비스테로이드성 안드로겐 수용체 길항제,
- [0365] - 화학요법제(예: 도세탁셀 및 파클리탁셀),
- [0366] - 항에스트로겐(예: 타목시펜 및 퓌베스트란트),
- [0367] - 후생유전학적 조절제(예: BET 억제제 및 HDAC 억제제),
- [0368] - mTOR 억제제(예: 에베롤리무스);
- [0369] - AKT 억제제(예: AZ5363);
- [0370] - 방사성 의약품(예: 알파라딘);
- [0371] - GnRH/LHRH 유사체(예: 류프로렐린);
- [0372] - PI3K 억제제(예: 이텔라리십) ; 그리고
- [0373] - CDK4/6 억제제(예: 리보시클립).

[0374] 상기 다른 치료제는 본 발명의 화합물과 함께 사용될 때, 예를 들어, 의사 데스크 레퍼런스 [Physicians' Desk Reference(PDR)]에 지시된 양으로 또는 달리 당업자에 의해 결정된 양으로 사용될 수 있다.

[0375] 본 발명의 화합물은 적합한 출발 물질을 사용하여 문헌에 공지된 방법과 유사하게 다양한 합성 경로에 의해 제조될 수 있다. 본 발명을 하기 실험 및 실시예에 의해 보다 상세히 설명한다. 실험 및 실시예는 목적을 예시하기 위한 것이며 청구범위에 정의된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0376] **실시예:**

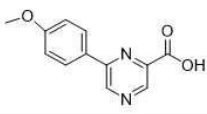
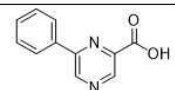
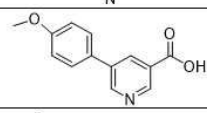
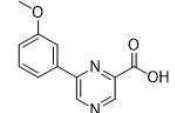
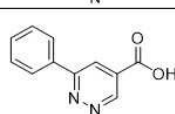
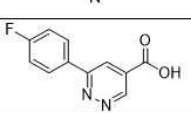
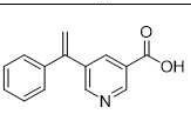
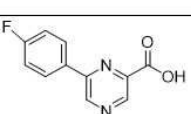
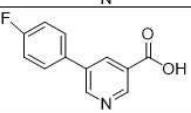
[0377] **중간체 1:** 6-(2,3-디히드로벤조푸란-5-일)피라진-2-카르복실산



[0378]

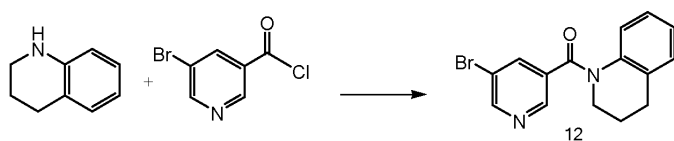
[0379] 아세트니트릴/에탄올/물(2ml/2ml/2ml) 중의 메틸-6-클로로-2-피라진카르복실레이트(0.5g, 2.90mmol), 2,3-디히드로벤조푸란-5-보론산(0.47g, 2.90mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (102.0mg, 0.145mmol) 및 탄산나트륨(0.30g, 2.90mmol)의 혼합물을 탈기시키고 100℃에서 마이크로웨이브 오븐에서 1.5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 EtOAc(10ml)로 희석하고 여과하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LC-MS: *m/z* 243.1 [M+ H]⁺

[0380] 하기 표에 나타난 출발 물질로부터 중간체 1에 대해 기재된 절차에 따라 하기 중간체를 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
Int-2		m/z 231.0 [M+H] ⁺	4-메톡시페닐보론산 및 메틸-6-클로로-2-피라진- 카르복실레이트
Int-3		m/z 201.1 [M+H] ⁺	메틸 6-페닐피라진-2- 카르복실레이트
Int-4		m/z 229.1 [M+H] ⁺	4-메톡시페닐보론산 및 5-브로모피리딘-3-카르복실산
Int-5		m/z 231.0 [M+H] ⁺	3-메톡시페닐보론산 및 메틸-6-클로로-2-피라진- 카르복실레이트
Int-6		m/z 201.1 [M+H] ⁺	3-클로로피리다진-5-카르복실산 및 (4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2- 디옥사보로란-2-일)벤젠
Int-7		m/z 219.0 [M+H] ⁺	3-클로로피리다진-5-카르복실산 및 4-플루오로벤젠보론산
Int-8		m/z 226.4 [M+H] ⁺	1-페닐비닐보론산 피나콜 에스테르 및 5-브로모피리딘-3- 카르복실산
Int-9		m/z 219.0 [M+H] ⁺	6-클로로피라진-2-카르복실산 및 4-플루오로벤젠보론산
Int-10		m/z 218.0 [M+H] ⁺	5-브로모피리딘-3-카르복실산 및 4-플루오로벤젠보론산

[0381]

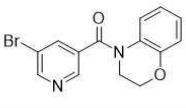
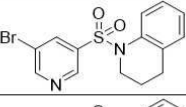
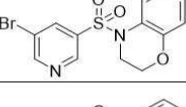
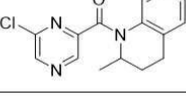
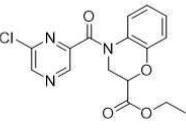
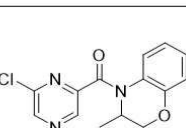
[0382] 중간체 11: (5-브로모피리딘-3-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메탄온



[0383]

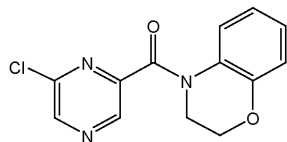
[0384] DCM(5ml) 중 5-브로모피리딘-3-카르보닐클로라이드(1.0g, 4.54mmol) 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(0.60g, 4.54mmol)의 혼합물에 TEA(1.80mmol, 13.61mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 물(10 ml)을 첨가하고 생성물을 DCM으로 추출하고, 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 로 건조하고 진공에서 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LC-MS: m/z 317.4 [M+H]⁺

[0385] 하기 표에 나타난 출발 물질로부터 중간체 12에 대해 기재된 절차에 따라 하기 중간체를 제조하였다.

번호	구조	LC-MS	출발 물질
Int-12		m/z 321.0 [M+H] ⁺	2,3-디히드로-1,4-벤조사진 및 5-브로모피리딘-3- 카르보닐클로라이드
Int-13		m/z 354.6 [M+H] ⁺	5-브로모-3-(클로로설포닐)피리딘 및 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린
Int-14		m/z 356.9 [M+H] ⁺	5-브로모-3-(클로로설포닐)피리딘 및 2,3-디히드로-1,4-벤조사진
Int-15		m/z 288.0 [M+H] ⁺	6-클로로피라진-2- 카르보닐클로라이드 및 2-메틸-1, 2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린
Int-16		m/z 348.0 [M+H] ⁺	6-클로로피라진-2- 카르보닐클로라이드 및 에틸벤조모르폴린-2- 카르복실레이트
Int-17		m/z 290.0 [M+H] ⁺	6-클로로피라진-2-카보닐 클로라이드 및 3-메틸-3,4- 디하이드로-2H-벤조[b] [1,4] 옥사진

[0386]

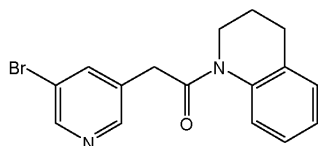
[0387] **중간체 18:** (6-클로로피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄논



[0388]

[0389] 무수 DCM(10ml) 중의 6-클로로피라진-2-카복실산(0.793g, 5.0mmol)의 혼합물에 몇 방울의 DMF 및 옥살릴 클로라이드(0.858ml, 10.0mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 새로운 DCM(10ml)을 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시키고(얼음 냉각) DIPEA(1.742ml, 10.0mmol) 및 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(0.676g, 5.0mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.92g을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): d 8.95 (s, 2H), 7.5-8.5 (br, 1H), 7.00-7.17 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.65-6.95 (br, 1H), 4.14-4.52 (m, 2H), 3.74-4.08 (m, 2H).

[0390] **중간체 19:** 2-(5-브로모피리딘-3-일)-1-(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-에탄-1-온

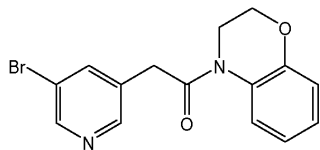


[0391]

[0392] 무수 DMF(5.5ml) 중의 5-브로모-3-피리딘카르복실산(0.216g, 1.00mmol), 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(0.147g, 1.10mmol) 및 트리메틸아민(0.558ml, 4.00mmol)의 빙냉 혼합물에 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물(EtOAc 중 50%, 0.795ml, 1.35mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고 상을 분리하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.27g을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 8.53 (d, 1H), 8.23 (br s,

1H), 7.74 (br s, 1H), 6.98-7.26 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 2.52-2.70 (m, 2H), 1.94 (quint, 2H).

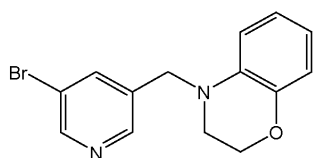
[0393] **중간체 20:** 2-(5-브로모피리딘-3-일)-1-(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]-옥사진-4-일)에탄-1-온



[0394]

[0395] 5-브로모-3-피리딘카르복실산 및 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진으로 출발하여 중간체 19에 기재된 절차에 따라 화합물을 제조하였다. 수율: 0.24 g. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 8.58 (d, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 6.99-7.22 (m, 2H), 6.89-6.98 (m, 2H), 4.24-4.32 (m, 2H), 3.83-4.05 (m, 4H).

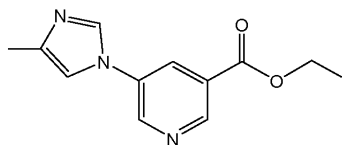
[0396] **중간체 21:** 4-((5-브로모피리딘-3-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b]-[1,4]옥사진



[0397]

[0398] 무수 아세트니트릴(5.0ml) 중의 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(0.170g, 1.259mmol), 3-브로모-5-(클로로메틸)피리딘(0.260g, 1.259mmol), 탄산세슘(0.821g, 2.52mmol) 및 요오드화칼륨(0.021g, 0.126mmol)을 반응이 완료될 때까지 90℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 증발시키고 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.12g의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): d 8.61 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 6.63-6.75 (m, 3H), 6.52-6.59 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.20-4.27 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 2H).

[0399] **중간체 22:** 에틸 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)니코티네이트



[0400]

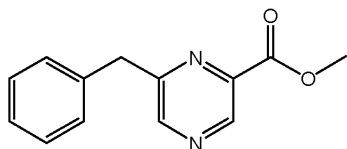
[0401] 탈기된 톨루엔-디옥산(5:1, 1.0ml) 중의 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(7.33mg, 0.008mmol)과 2-di-tert-부틸포스포노-3,4,5,6-테트라메틸-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐(8.65mg, 0.018mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에서 120℃에서 10분 동안 교반하였다. 에틸 5-브로모니코티네이트(0.23g, 1.00mmol), 4-메틸이미다졸(0.099g, 1.20mmol) 및 인산칼륨(0.425g, 2.00mmol)을 첨가하고 반응이 완료될 때까지 혼합물을 120℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 건조시키고 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수한 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 9.18 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 4.47 (q, 2H), 2.33 (d, 3H), 1.45 (t, 3H).

[0402] 하기 표에 표시된 출발 물질로부터 중간체 22에 대해 기재된 절차에 따라 하기 중간체를 제조하였다.

번호	구조	¹ H NMR	출발 물질
Int-23		¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ₆ DMSO): δ 9.39 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.20 (d, 3H)	메틸 6-클로로 - 피라진-2- 카르복실레이트 및 4-메틸이미다졸
Int-24		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.47 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.38-8.40 (m, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.16-2.19 (m, 3H)	메틸 6-클로로 - 피라진-2- 카르복실레이트 및 4-메틸피라졸

[0403]

[0404] 중간체 25: 메틸 6-벤질피라진-2-카르복실레이트

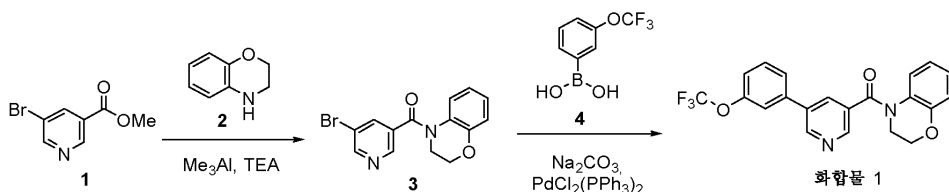


[0405]

[0406] 탈기된 THF(10ml) 중의 메틸 6-클로로피라진-2-카르복실레이트(0.173g, 1.00mmol), 인산칼륨(0.637g, 3.00mmol), 디시클로헥실포스포노-2,6-디메톡시 비페닐(0.041g, 0.10mmol) 및 아세트산팔라듐(0.011g, 0.05mmol)의 혼합물에 B-벤질-9-보라비시클로[3.3.1]노난(THF 중 0.5 M, 2.5 ml, 5.0 mmol)을 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 혼합물을 65℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 DCM으로 희석하고 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 수성 5% Na₂CO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.16g의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 9.14 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (s, 3H).

[0407] 실시예 1.

[0408] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-피리딘-3-일)메탄온 (화합물 1)



[0409]

[0410] a) (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)메탄온(3)

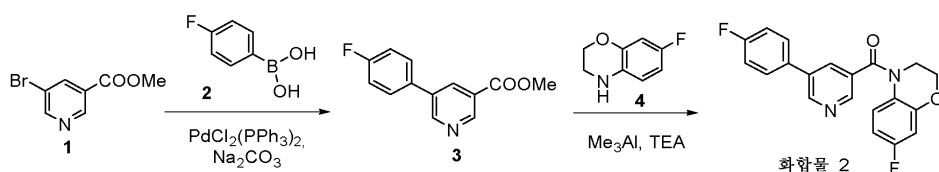
[0411] 메틸 5-브로모니코티네이트(8.0g, 37.0mmol)를 톨루엔 40ml 중 트리에틸아민(11.0g, 15mL, 0.11mol), 트리메틸알루미늄(28.0ml, 톨루엔 중 2M, 56.0mmol)의 존재 하에 25℃에서 16시간 동안 4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진(7.5g, 56.0mmol)으로 처리하였다. 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 9.5g을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.80 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.20 - 8.26 (m, 1H), 7.20 - 7.45 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.70 - 6.80 (m, 1H), 4.31 - 4.40 (m, 2H), 3.82 - 3.90 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* [M+1]⁺: 318.99.

[0412] b) (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-피리딘-3-일)메탄온 (화합물 1)

[0413] 불활성 분위기 하에서 에탄올 2.5ml, 톨루엔 10ml 및 물 2.5ml의 혼합물 중 메틸(5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]-옥사진-4-일)메탄온(200mg, 0.627mmol) 용액에 3-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산(142mg, 0.689mmol) 및 탄산나트륨(133mg, 1.25mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 탈기시킨 후 비스(트리페닐-포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드를 첨가하였다. 탈기는 추가 10분 동안 계속되었다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC로 표시된 바와 같이 반응이 완료된 후, 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 얻어진 여액을 물(10ml) 및 EtOAc(21ml)로 희석하고, EtOAc(3 × 10ml)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 5 내지 40% EtOAc를 용리액으로서 사용하여 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.08g의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.05 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 1H), 7.03 (dt, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.70 - 6.80 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 2H), 3.86 - 3.95 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* [M+1]⁺: 401.13.

[0414] 실시예 2.

[0415] (7-플루오로-2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메탄온 (화합물 2)



[0416]

[0417] a) 메틸 5-(4-플루오로페닐)니코티네이트 (3)

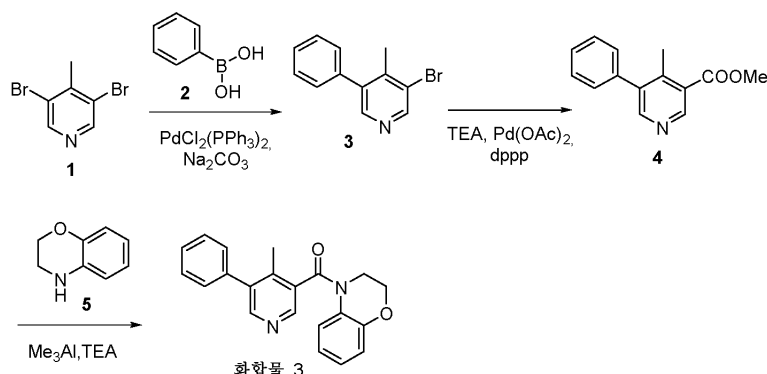
[0418] DME 40ml와 물 20ml 중의 탄산나트륨(2.0g, 19.0mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(0.65g, 0.93mmol)의 존재 하에 메틸 5-브로모니코티네이트(2.0g, 9.3mmol)를 (4-플루오로페닐)보론산(1.4g, 10.0mmol)으로 90℃에서 4시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 5 내지 30% EtOAc를 사용하는 콤비-플래쉬에 의한 정제로 표제 화합물 1.7g을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 9.13 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.87 (t, 2H), 7.37 (t, 2H), 3.93 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* [M+1]⁺: 232.06.

[0419] b) (7-플루오로-2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)-피리딘-3-일)메탄온 (화합물 2)

[0420] 8ml 톨루엔 중 TEA(0.36ml, 2.59mmol) 및 트리메틸알루미늄(0.65ml, 톨루엔 중 2.0M, 1.30mmol)의 존재 하에 메틸 5-(4-플루오로페닐)니코티네이트(200 mg, 0.865 mmol)를 7-플루오로-3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진(199 mg, 1.30 mmol)으로 25℃에서 16시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 5 내지 25% EtOAc를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.235g의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.99 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.00 - 7.90 (m, 5H), 6.84 (dd, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.30 - 4.40 (m, 2H), 3.84 - 3.93 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* [M+1]⁺: 352.11.

[0421] 실시예 3.

[0422] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(4-메틸-5-페닐피리딘-3-일)-메타논 (화합물 3)



[0423]

[0424] a) 3-브로모-4-메틸-5-페닐피리딘(3)

[0425] DME 60ml 및 물 30ml 중 탄산나트륨(4.2g, 40.0mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(1.4g, 2.0mmol)의 존재 하에 3,5-디브로모-4-메틸피리딘(5.0g, 20.0mmol)을 페닐-보론산(2.7 g, 22.0 mmol)으로 90℃에서 6시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 5 내지 30% EtOAc를 사용하는 콤비 플래시로 정제하여 표제 화합물 3.1g을 수득했다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 3H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI) m/z [M+1]⁺: 248.01.

[0426] b) 4-메틸-5-페닐니코티네이트 (4)

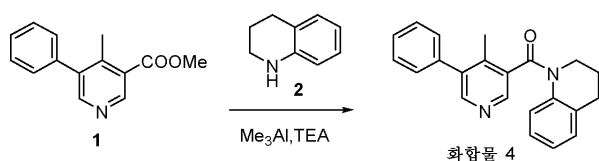
[0427] MeOH:DMSO(1:1) 중 3-브로모-4-메틸-5-페닐피리딘(2.8g, 11.0mmol)의 용액에 트리에틸아민(7.8ml, 56.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 탈기시킨 후 팔라듐(II) 아세테이트(0.51g, 2.3mmol) 및 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(0.93g, 2.3mmol) 및 CO 가스를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 표시된 바와 같이 반응이 완료된 후, 모든 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 물 (20ml) 및 EtOAc(30ml)로 희석하고, EtOAc(3 × 30ml)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 5 내지 40% EtOAc를 용리액으로서 사용하여 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 2.3g을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 8.87 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 3H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). MS (ESI) m/z [M+1]⁺: 228.03.

[0428] c) (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(4-메틸-5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 3)

[0429] 12ml의 톨루엔 중 트리에틸아민(0.93 ml, 6.60 mmol) 및 트리메틸알루미늄(1.65 ml, 톨루엔 중 2.0 M, 3.30 mmol)의 존재 하에 4-메틸-5-페닐니코티네이트(500mg, 2.20mmol)를 3,4-디히드로-2*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진(446mg, 3.30mmol)으로 100℃에서 16시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 5 내지 40% EtOAc를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.05g의 표제 화합물을 수득하였다. R_f(50% EtOAc/헵탄) = 0.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.26 - 7.54 (m, 6H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.75 - 6.84 (m, 1H), 4.31 - 4.40 (m, 2H), 3.31 - 3.40 (m, 2H), 2.16 (s, 1H). MS (ESI) m/z [M+1]⁺: 330.97.

[0430] 실시예 4.

[0431] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(4-메틸-5-페닐피리딘-3-일)메타논 (화합물 4)



[0432]

[0433] 15ml 톨루엔 중 트리에틸아민(0.93ml, 6.60mmol) 및 트리메틸알루미늄(1.65ml, 톨루엔 중 2.0M, 3.30mmol)의

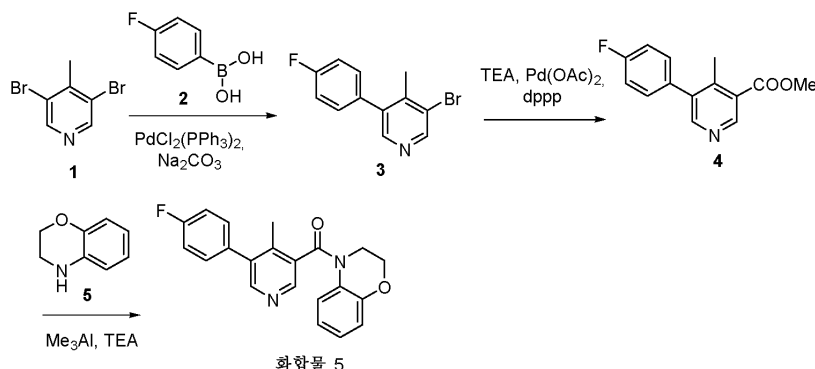
존재 하에 4-메틸-5-페닐니코티네이트(500mg, 2.20mmol)를 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(440mg, 3.30mmol)으로 100℃에서 16시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 5 내지 30% EtOAc를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.15g의 표제 화합물을 얻었다. R_f (50% EtOAc/헵탄) = 0.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.35 (s, 2H), 7.40 – 7.55 (m, 3H), 7.25 – 7.35 (m, 2H), 7.18 – 7.22 (m, 1H), 6.98 – 7.07 (m, 2H), 3.74 – 3.80 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.94 – 2.03 (m, 2H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$: 329.15.

[0434]

[0435] 실시예 5.

[0436]

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리딘-3-일)메타논 (화합물 5)



[0437]

a) 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리딘(3)

[0438]

60ml의 DME 및 30ml의 물 중에서 3,5-디브로모-4-메틸피리딘(5.0g, 0.02mol)을 (4-플루오로-페닐)보론산(3.0g, 0.02mol), Na_2CO_3 (6.0g, 0.06mol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.0 g, 2.0 mmol)로 100℃에서 16시간 동안 처리하였다. 헵탄 중 5 내지 40% 에틸 아세테이트를 용리액으로 사용하여 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 4.2g의 표제 화합물을 얻었다. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ : 8.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.23 – 7.30 (m, 2H), 7.10 – 7.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$: 265.90.

[0440]

b) 메틸 5-(4-플루오로페닐)-4-메틸니코티네이트(4)

[0441]

60ml의 DMSO와 60ml의 MeOH 중에서 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리딘(5.0g, 0.02mol)을 트리에틸아민(8.0g, 11ml, 79.0mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.71g, 3.2mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(1.3g, 3.2mmol) 및 CO 가스로 100℃에서 16시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 10 내지 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3.2g의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ : 8.87 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.41 – 7.50 (m, 2H), 7.30 – 7.37 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$: 343.10.

[0442]

c) (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)-4-메틸 -피리딘-3-일)메타논 (화합물 5)

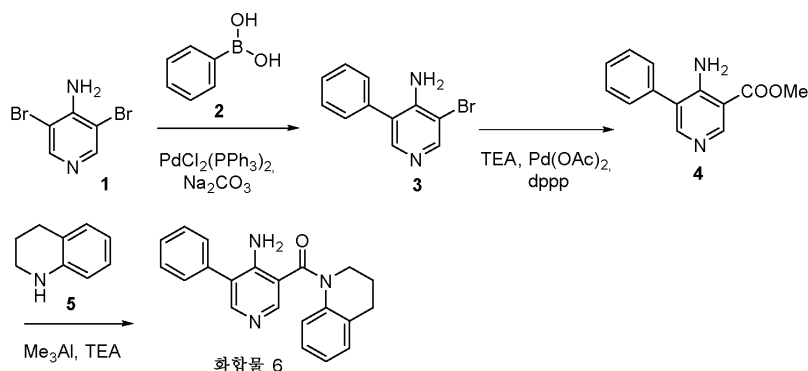
[0443]

10ml의 톨루엔 중 트리에틸아민(0.68ml, 4.89mmol) 및 트리메틸알루미늄(1.22ml, 톨루엔 중 2M, 2.45mmol)의 존재 하에 메틸 5-(4-플루오로페닐)-4-메틸니코티네이트(400mg, 1.63mmol)를 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(331mg, 2.45mmol)로 95℃에서 18시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 5 내지 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.118g의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.18 – 8.57 (m, 2H), 7.41 – 7.55 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.00 – 7.10 (m, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.30 – 6.60 (m, 1H), 4.20 – 4.50 (m, 2H), 3.54 – 3.80 (m, 2H), 2.16 (s, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$: 349.12.

[0444]

[0444] 실시예 6.

[0445] (4-아미노-5-페닐피리딘-3-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메탄온 (화합물 6)



[0446]

[0447] a) 3-브로모-5-페닐피리딘-4-아민(3)

[0448] DME 12ml와 물 6ml에서 3,5-디브로모피리딘-4-아민(6.0g, 24.0mmol)을 페닐보론산(3.2g, 26.0mmol), Na_2CO_3 (5.0 g, 48.0 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.7 g, 2.4 mmol)로 90℃에서 4시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 5 내지 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3.6g의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ : 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.47 (m, 3H), 5.73 (bs, 2H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$: 248.97.

[0449] b) 메틸 4-아미노-5-페닐니코티네이트(4)

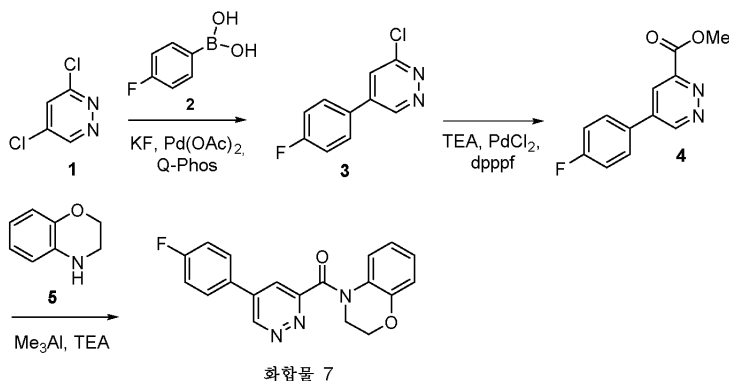
[0450] 50ml의 MeOH 및 50ml의 DMSO에서 3-브로모-5-페닐피리딘-4-아민(2.8g, 11.0mmol)을 트리 에틸아민(5.7g, 7.8ml, 56.0mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(1.0g, 4.5mmol), 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판(1.9g, 4.5mmol) 및 CO 가스로 80℃에서 12시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 10 내지 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 1.6g의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.74 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 3H), 6.87 (bs, 2H), 3.85 (s, 3H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$: 229.19.

[0451] c) (4-아미노-5-페닐피리딘-3-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메탄온 (화합물 6)

[0452] 20ml의 톨루엔 중에서 메틸 4-아미노-5-페닐니코티네이트(500mg, 2.19mmol)를 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (438mg, 3.29mmol), 트리에틸아민(0.92ml, 6.57mmol), 트리메틸알루미늄(1.64ml, 톨루엔 중 2.0M, 3.29mmol)으로 100℃에서 16시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 5 내지 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.025g을 수득하였다. (표 2의 NMR/MS 데이터). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.37 - 7.47 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.92 - 7.06 (m, 3H), 5.83 (bs, 2H), 3.78 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 1.96 (q, 2H). MS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$: 302.20.

[0453] 실시예 7.

[0454] (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일)-메탄온(화합물 7)



[0455]

[0456] a) 3-클로로-5-(4-플루오로페닐)피리다진(3)

[0457] 톨루엔 40ml 및 물 10ml 중에서 3,5-디클로로피리다진(3.0g, 20.1mmol)을 (4-플루오로페닐)보론산(3.10g, 22.2mmol), KF(2.93g, 50.3mmol), 디아세톡시팔라듐(226mg, 1.01mmol) 및 Q- PHOS(716mg, 1.01mmol)로 80℃에서 16시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 5 내지 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 1.0g의 표제 화합물을 수득하였다. R_f (70% EtOAc/헵탄) = 0.4. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.68 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.09 (dt, 2H), 7.43 (dd, 2H). MS (ESI) m/z [M+1] $^+$: 209.02.

[0458] b) 메틸 5-(4-플루오로페닐)피리다진-3-카르복실레이트(4)

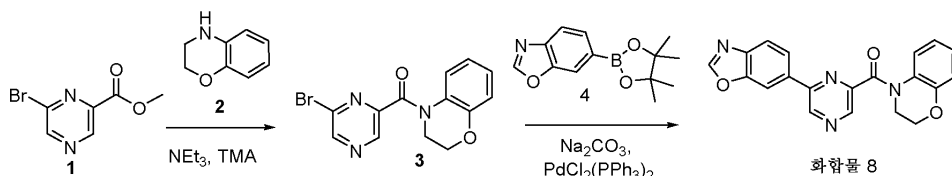
[0459] MeOH 50ml 중에서 3-클로로-5-(4-플루오로페닐)피리다진(850mg, 4.07mmol)을 트리에틸아민(1.14ml, 8.15mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (298mg, 0.407mmol) 및 CO 가스로 100℃에서 16시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 10 내지 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.87g의 표제 화합물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.86 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.11 (dd, 2H), 7.44 (dd, 2H), 3.99 (s, 3H). MS (ESI) m/z [M+1] $^+$: 233.02.

[0460] c) (2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일)메탄 (화합물 7)

[0461] 15ml 톨루엔에서 메틸 5-(4-플루오로페닐)피리다진-3-카르복실레이트(500mg, 2.15mmol)를 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(437mg, 3.23mmol), 트리에틸아민(0.91ml, 6.46mmol) 및 트리메틸알루미늄(1.61ml, 톨루엔 중 2.0M, 3.23mmol)으로 100℃에서 16시간 동안 처리했다. 용리액으로서 헵탄 중 5 내지 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.142g의 표제 화합물을 얻었다. R_f (50% EtOAc/헵탄) = 0.2.

[0462] 실시예 8.

[0463] (6-(벤조[d]옥사졸-6-일)피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄 (화합물 8)



[0464]

[0465] a) (6-브로모피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온(3)

[0466] 톨루엔 5ml에서 메틸 5-(4-플루오로페닐)피리다진-3-카르복실레이트(20mg, 0.086mmol)를 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(18.2mg, 0.129mmol), 트리에틸아민(36 μ l, 0.258mmol) 및 트리메틸알루미늄(65 μ l, 톨루엔 중 2.0M, 0.129mmol)으로 100℃에서 16시간 동안 처리하고, 용리액으로서 헵탄 중 20 내지 60% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.025g을 수득하였다. R_f (50% EtOAc/헵탄) = 0.2. 수율: 70 %. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ : 9.01 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.50 - 8.50 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.70 - 6.90 (m, 1H), 4.20 - 4.48 (m, 2H), 3.80 - 3.92 (m, 2H). MS (ESI) m/z

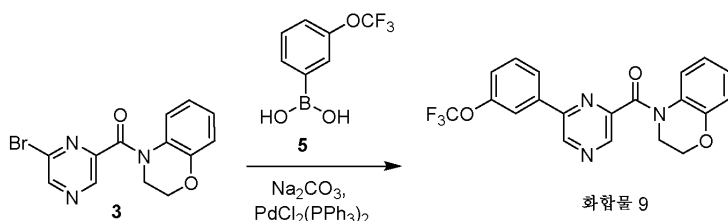
[M+1]⁺: 320.05.

b) (6-(벤조[d]옥사졸-6-일)피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 (화합물 8)

2.5ml의 에탄올, 10ml의 톨루엔 및 2.5ml의 물에서 (6-브로모피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온(500mg, 1.56mmol)을 6-(4, 4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-벤조[d]옥사졸(383mg, 1.56mmol), 탄산나트륨(331mg, 3.12mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (110mg, 0.156mmol)로 90℃에서 16시간 동안 처리했다. 용리액으로서 헵탄 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.3g을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.05 (t, 2H). MS (ESI) m/z [M+1]⁺: m/z 359.15.

실시예 9.

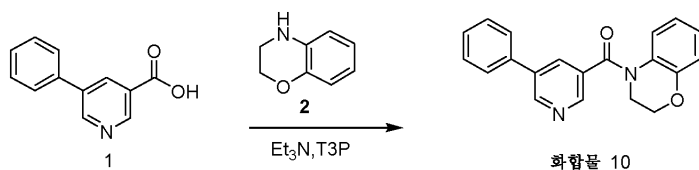
(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(3-(트리플루오로메톡시)-페닐)-피라진-2-일)메탄온 (화합물 9)



0.63 ml의 에탄올, 2.5 ml의 톨루엔 및 0.63 ml의 물에서 (6-브로모피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온(500mg, 1.56mmol)을 (3-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산(354mg, 1.72mmol), 탄산나트륨(331mg, 3.12mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (110mg, 0.156mmol)로 90℃에서 16시간 동안 처리하였다. 용리액으로서 헵탄 중 0 내지 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.4g을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 - 7.46 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.03 (t, 2H). MS (ESI) m/z [M+1]⁺: m/z 402.12.

실시예 10.

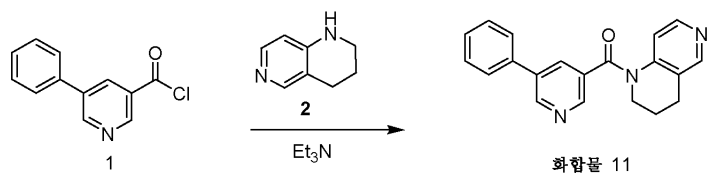
(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(5-페닐피리딘-3-일)메탄온 (화합물 10)



EtOAc(0.6ml, 1.0mmol) 중 50% 프로필포스폰산 무수물(T3P) 용액을 5-페닐니코틴산(0.10g, 1.50mmol), 2,3-디히드로-1,4-벤즈옥사진(0.07g, 0.50mmol) 및 DMF(2ml) 중 Et₃N(0.41ml, 4.02mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 N₂ 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(10 ml) 및 5% Na₂CO₃ (5 ml)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 조합된 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.88 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 5H), 6.8-7.1 (m, 3H), 6.6-6.8 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H).

실시예 11.

[0478] (5-(4-클로로페닐)피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온 (화합물 11)



[0479]

[0480] DCM(5ml) 중의 5-페닐니코티노일 클로라이드(0.1g, 0.46mmol), 1,2,3,4-테트라히드로-1,6-나프티리딘(61.6mg, 0.46mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음 Et₃N (0.2ml, 1.38mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 물(10 ml)을 첨가한 후 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 농축하였다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.99 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.20 (br d, 1H), 3.8-3.8 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.99 (quin, 2H). LC-MS: *m/z* 316.4 (M+H)⁺.

[0481] 상기 기재된 절차에 따라 하기 화합물을 제조하였다. 화합물 번호, 특성 데이터, 출발 물질, 반응 조건(참조된 실시예 번호) 및 정제 방법이 표에 표시되어 있다.

[0482] 사용된 정제 방법:

[0483] a) 결정화

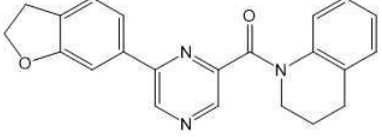
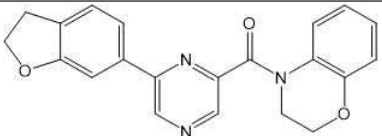
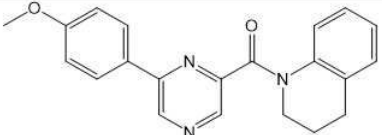
[0484] b) 컬럼 크로마토그래피

[0485] c) 수성 매체의 침전

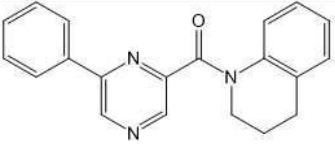
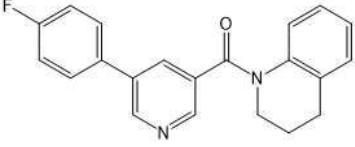
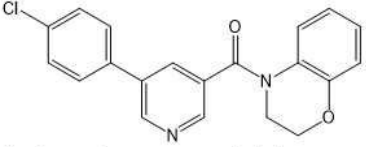
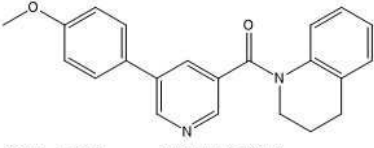
[0486] d) 반정제용 HPLC

[0487] e) 분쇄

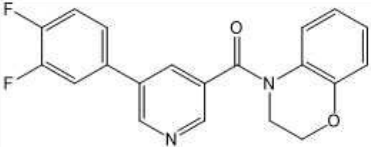
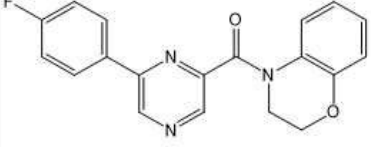
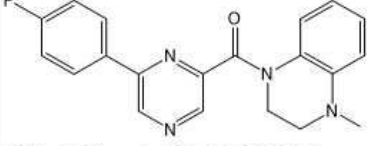
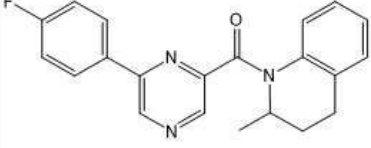
[0488] f) 염 형성

번호	구조 및 출발 물질	반응 조건, 정제 방법, ¹ H NMR/LC-MS
12	 출발 물질: 6-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)피라진-2-카르복실산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹ H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.88 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.45 (td, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.04 (br t, 1H), 6.8-7.0 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 4.62 (t, 2H), 3.99 (br t, 2H), 3.22 (br t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.11 (quin, 2H), 2.00 (s, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 359.1 (M+H) ⁺ .
13	 출발 물질: 6-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)피라진-2-카르복실산 및 2,3-디히드로-1,4-벤조옥사진	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ: 3.30 (br s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 4.43 (br s, 2H), 4.64 (t, 2H), 6.78-7.12 (m, 5H), 7.40-7.94 (m, 2H), 8.77-8.88 (m, 1H), 8.95-9.04 (m, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 361.1 (M+H) ⁺ .
14	 출발 물질: 6-(4-메톡시페닐)피라진-2-카르복실산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ: 2.12 (quin, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.79-3.92 (m, 4H), 3.95-4.07 (m, 2H), 6.65-7.14 (m, 5H), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 346.1 (M+H) ⁺ .

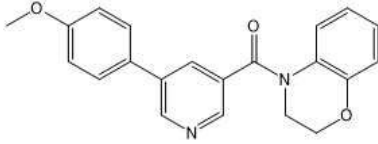
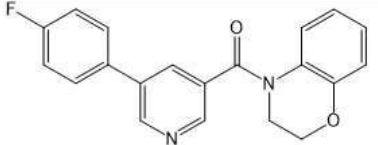
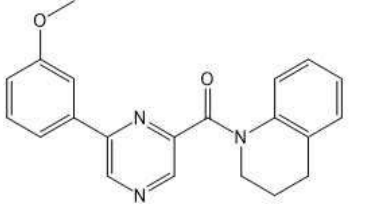
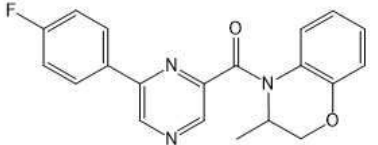
[0489]

15	 출발 물질: 6-페닐피라진-2-카르복실산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.26 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.7-7.9 (m, 1H), 7.48 (br s, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.0-7.1 (m, 1H), 6.8-7.0 (m, 1H), 3.86 (br s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.02 (쿠인, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 316.3 (M+H)⁺.
16	 출발 물질: (플루오로페닐) 니코틴산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.88 (d, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.70 (br dd, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 6.86 (br s, 1H), 3.82 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.00 (쿠인, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 334.1 (M+H)⁺.
17	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]-옥사진-4-일)메타논 및 4-클로로페닐보론산	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.00 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.78 (br d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.76 (br s, 1H), 4.3-4.4 (m, 2H), 3.93 (br s, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 351.8 (M+H)⁺.
18	 출발 물질: 5-(4-메톡시페닐) - 니코틴산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ : 2.01-2.15 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.76-4.03 (m, 5H), 6.70 (br s, 1H), 6.88-7.08 (m, 4H), 7.21(d, 1H), 7.37(d, 2H), 7.81(t, 1H), 8.44(d, 1H), 8.75(d, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 346.1(M+H)⁺.

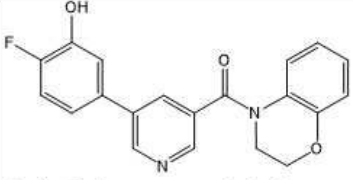
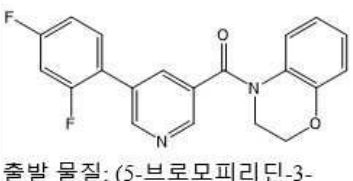
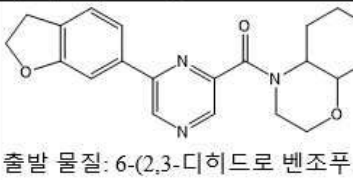
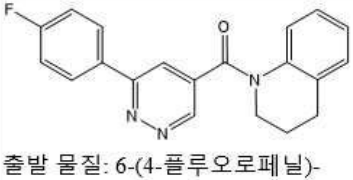
[0490]

19	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]-옥사진-4-일)메탄온 및 3,4-디-플루오로페닐 보론산	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 3.93 (br s, 2H), 4.37 (br s, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.55-7.67 (m, 3H), 7.86-7.98 (m, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 9.03 (d, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 354.1 (M+H)⁺.
20	 출발 물질: 6-(4-플루오로페닐)-피라진-2-카르복실산 및 2,3-디-히드로-1,4-벤조옥사진	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 600 MHz) δ: 9.3-9.4 (m, 1H), 8.9-9.0 (m, 1H), 7.9-8.4 (m, 2H), 7.36 (br s, 2H), 7.0-7.1 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 336.3 (M+H)⁺.
21	 출발 물질: 6-(4-플루오로 페닐)-피라진-2-카르복실산 및 1,2,3,4-테트라히드로-1-메틸 퀴놀살린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-<i>d</i>, 400 MHz) δ: 8.91 (br s, 2H), 8.73 (br s, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.09 (br s, 3H), 7.01 (br d, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.25 (br s, 2H), 4.14 (br s, 3H), 3.57 (br s, 3H), 3.04 (br s, 4H). LC-MS: <i>m/z</i> 349.4 (M+H)⁺.
22	 출발 물질: (6-클로로피라진-2-일)(2-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메탄온 및 4-플루오로 벤젠 보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 600 MHz) δ: 9.21 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.04 (br t, 1H), 6.89 (br s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 1H), 1.44 (br s, 1H), 1.23 (d, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 348.4 (M+H)⁺.

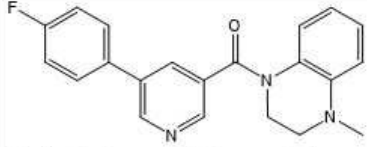
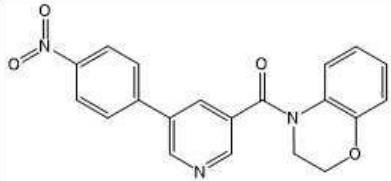
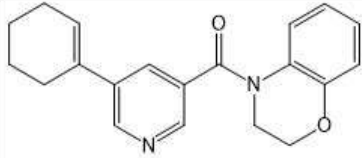
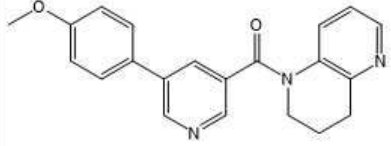
[0491]

23	 출발 물질: 5-(4-메톡시페닐)니코틴산 및 2,3-디히드로-1,4-벤조옥사진	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.96 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.69 (br d, 2H), 7.0-7.1 (m, 3H), 6.94 (dd, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 4.38 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 0.93 (s, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 348.1 (M+H)⁺.
24	 출발 물질: 5-(4-플루오로페닐) - 니코틴산 및 2,3-디히드로-1,4- 벤조옥사진	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.91 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.28 (t, 2H), 6.96 (t, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.86 (br s, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 336.1 (M+H)⁺.
25	 출발 물질: 6-(3-메톡시페닐)피라진- 2-카르복실산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.98-2.08 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.32 (br s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (br s, 2H), 6.89 (br s, 1H), 7.03 (br d, 2H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.37 (br t, 2H), 7.47 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.26 (br s, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 347.3 (M+H)⁺.
26	 출발 물질: (6-클로로피라진-2-일)(3- 메틸-2,3-디히드로-4H-벤조[b]- [1,4]옥사진-4-일)메탄올 및 4-플루오로벤젠보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.38 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (br s, 2H), 7.39 (br s, 2H), 7.08 (br s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 1.3- 1.4 (m, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 350.4 (M+H)⁺.

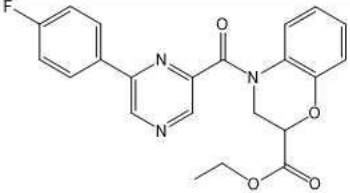
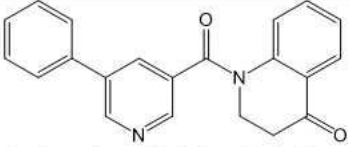
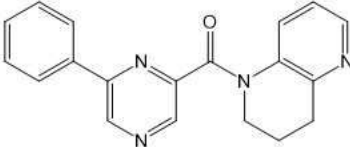
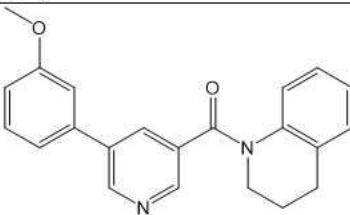
[0492]

27	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]-옥사진-4-일)메탄 및 4-플루오로-3-히드록시페닐보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 10.11 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.13 (br s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.93 (br s, 2H), 2.1-2.1 (m, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 351.1 (M+H)⁺.
28	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]-옥사진-4-일)메탄 및 2,4-디플루오로페닐보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.26 (dt, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.76 (br s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.93 (br s, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 354.1 (M+H)⁺.
29	 출발 물질: 6-(2,3-디히드로 벤조푸란-6-일)피라진-2-카르복실산 및 옥타히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 9.0-9.0 (m, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 4H), 3.31 (t, 3H), 2.44 (br s, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 466.5 (M+H)⁺.
30	 출발 물질: 6-(4-플루오로페닐)-피리다진-4-카르복실산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.9-9.2 (m, 1H), 8.16 (br s, 2H), 7.40 (t, 3H), 7.26 (d, 2H), 7.07 (br t, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 3.82 (br s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.01 (br s, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 334.1 (M+H)⁺.

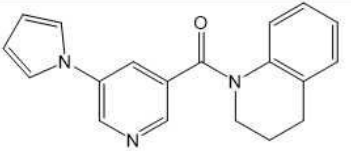
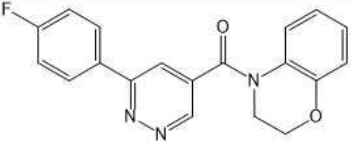
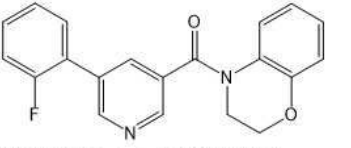
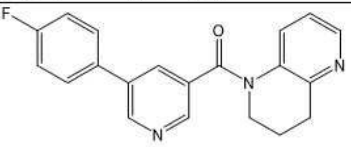
[0493]

31	 출발 물질: 5-(4-플루오로페닐) - 니코틴산 및 1,2,3,4-테트라히드로-1- 메틸퀴놀리딘	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.75 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 6.6-6.8 (m, 1H), 6.2-6.6 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.03 (s, 3H). LC-MS: m/z 348.1 (M+H)⁺.
32	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3- 일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]- 옥사진-4-일)메탄올 및 4-니트로페닐보론산	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.11 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.3-8.4 (m, 3H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.6-6.8 (m, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.5-2.5 (m, 1H). LC-MS: m/z 362.0 (M+H)⁺.
33	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3- 일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥- 사진-4-일)메탄올 및 시클로헥센-1-일보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.68 (d, 1H), 8.5-8.6 (m, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.0-7.1 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.6-6.8 (m, 1H), 6.15 (br s, 1H), 4.3-4.5 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H). LC-MS: m/z 321.1 (M+H)⁺.
34	 출발 물질: 5-(4-메톡시페닐)니코틴산 및 1,2,3,4-테트라히드로- [1,5]나프티리딘	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.8-8.9 (m, 1H), 8.5-8.6 (m, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.9-7.9 (m, 1H), 7.0-7.0 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 2H), 6.6-6.7 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 2H), 3.9-3.9 (m, 3H), 3.4-3.4 (m, 2H), 3.11 (t, 2H). LC-MS: m/z 346.5 (M+H)⁺.

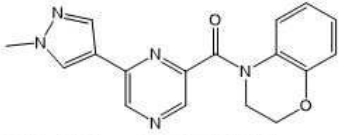
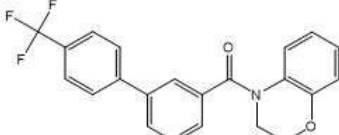
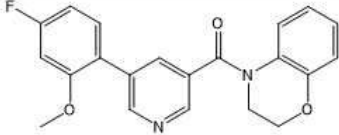
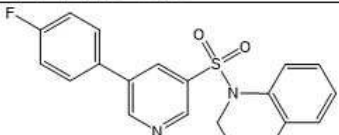
[0494]

35	 출발 물질: 에틸 4-(6-클로로피라진-2-카르보닐)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-2-카르복실레이트 및 4-플루오로벤젠보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.33 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.29 (br s, 3H), 7.00 (br d, 3H), 5.25 (br s, 1H), 3.98 (br s, 4H), 0.95 (br t, 5H). LC-MS: <i>m/z</i> 408.1 (M+H)⁺.
36	 출발 물질: 5-페닐니코틴산 및 2,3-디히드로-1H-퀴놀린-4-온	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.98 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.26 (t, 1H), 7.15 (br s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 2.96 (t, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 329.4 (M+H)⁺.
37	 출발 물질: 6-페닐피라진-2-카르복실산 및 1,2,3,4-테트라히드로-[1,5]나프티리딘	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-<i>d</i>) δ: 2.19 (quin, 2H), 3.14 (t, 2H), 4.00 (br t, 2H), 6.87-7.15 (m, 1H), 7.47 (br s, 3H), 7.79 (br s, 2H), 8.32 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.08 (s, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 317.4 (M+H)⁺.
38	 출발 물질: 5-(3-메톡시페닐)니코틴산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-<i>d</i>) δ: 2.10(쿠인, 2H), 2.87(t, 2H), 3.83(s, 3H), 3.97(t, 2H), 6.68(br s, 1H), 6.86-7.08(m, 5H), 7.21(d, 1H), 7.35(t, 1H), 7.81(t, 1H), 8.53(d, 1H), 8.78(d, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 346.1(M+H)⁺.

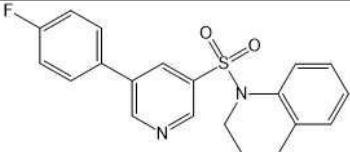
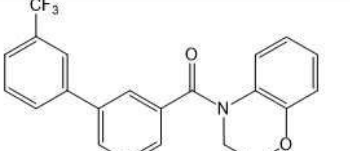
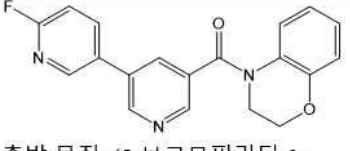
[0495]

39	 출발 물질: 5-(1H-피롤-1-일)- 니코틴산 및 1,2,3,4-테트라히드로- 퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.90 (d, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.41 (br s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.93 (br t, 2H), 6.31 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.99 (quin, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 303.1 (M+H)⁺.
40	 출발 물질: 6-(4-플루오로페닐)- 피리다진-4-카르복실산 및 2,3-디히드로-1,4-벤조옥사진	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.2-9.4 (m, 1H), 8.1-8.5 (m, 3H), 7.3-7.5 (m, 3H), 7.0-7.1 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 4.2-4.5 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 336.0 (M+H)⁺.
41	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3- 일)(2,3-디히드로-4H- 벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 및 2-플루오로페닐보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.59 (br t, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.93 (br s, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 335.4 (M+H)⁺.
42	 출발 물질: 5-(4-플루오로페닐)- 니코틴산 및 1,2,3,4-테트라히드로- [1,5]나프티리딘	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.95 (d, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.77 (dd, 2H), 7.5-7.7 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 3.81 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.05 (quin, 2H). LC- MS: <i>m/z</i> 334.4 (M+H)⁺.

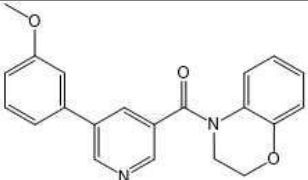
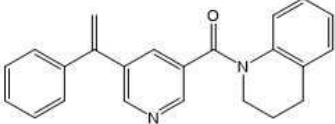
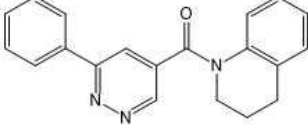
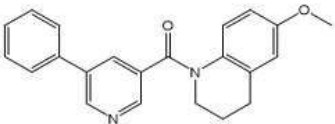
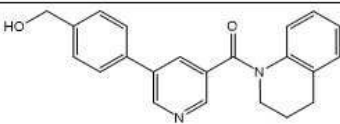
[0496]

43	 출발 물질: (6-클로로피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄은 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.07 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.0-8.2 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.95 (d, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.96 (br s, 2H), 3.90 (s, 4H). LC-MS: <i>m/z</i> 322.3 (M+H)⁺.
44	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 및 4-(트리플루오로메틸)페닐보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.0-9.1 (m, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.98 (br d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 385.0 (M+H)⁺.
45	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 및 4-플루오로-2-메톡시페닐보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.75 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.38 (br t, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.78 (s, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 365.4 (M+H)⁺.
46	 출발 물질: 4-((5-브로모피리딘-3-일)설폰닐)-3,4-디히드로-2H-	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.14 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.7-7.7 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 3.9-3.9 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 1.65 (quin, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 370.3 (M+H)⁺.

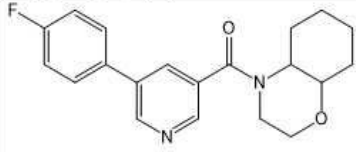
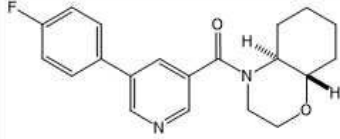
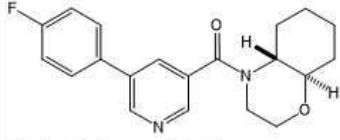
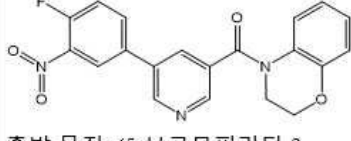
[0497]

	벤조[b][1,4]옥사진 및 4-플루오로-벤젠보론산	
47	 출발 물질: 1-((5-브로모 피리딘-3-일)설폰닐)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린 및 4-플루오로벤젠보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.14 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.7-7.7 (m, 3H), 7.36 (t, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 3.9-3.9 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 1.65 (quin, 2H). LC-MS: m/z 369.0 (M+H)⁺.
48	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 및 3-(트리플루오로메틸)페닐보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.08 (s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.07 (br d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.7-6.8 (m, 2H), 4.37 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H). LC-MS: m/z 385.4 (M+H)⁺.
49	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 및 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.8-8.9 (m, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 2H), 6.9-7.2 (m, 3H), 6.68 (br s, 1H), 4.46 (br t, 2H), 4.0-4.2 (m, 2H). LC-MS: m/z 336.0 (M+H)⁺.

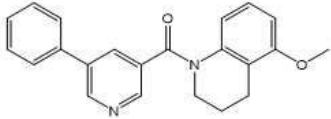
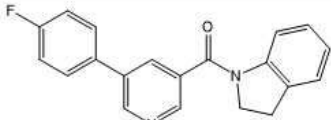
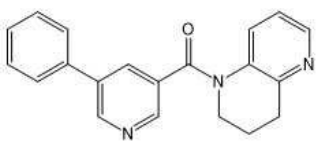
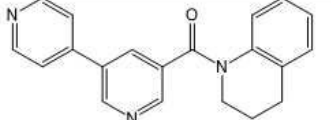
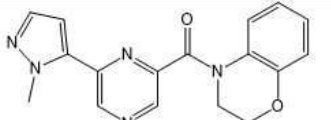
[0498]

50	 출발 물질: 5-(3-메톡시페닐)니코틴산 및 2,3-디히드로-1,4-벤조옥사진	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.0-9.0 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.9-7.1 (m, 4H), 6.6-6.8 (m, 1H), 4.38 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 347.4 (M+H)⁺.
51	 출발 물질: 5-(1-페닐비닐)-니코틴산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.55 (dd, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.0-7.4 (m, 7H), 6.9-7.0 (m, 1H), 6.64 (br s, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.3-5.4 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 342.1 (M+H)⁺.
52	 출발 물질: 6-페닐피리다진-4- 카르복실산 및 1,2,3,4-테트라- 히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.0-8.2 (m, 5H), 7.5-7.6 (m, 6H), 7.27 (d, 2H), 7.08 (br t, 2H), 6.8-7.0 (m, 2H), 3.83 (br s, 4H), 2.89 (t, 4H), 2.08 (s, 1H), 2.02 (br s, 4H). LC-MS: <i>m/z</i> 316.3 (M+H)⁺.
53	 출발 물질: 5-페닐니코틴산 및 1,2,3,4- 테트라히드로-6-메톡시퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.75 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.3-6.4 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.03 (s, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 345.1 (M+H)⁺.
54	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3- 일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일) -	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.87 (d, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.93 (br t, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.00 (쿠인, 2H). LC-MS: <i>m/z</i>

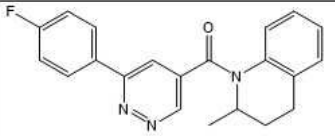
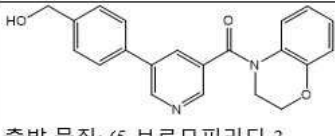
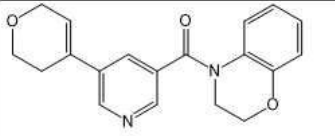
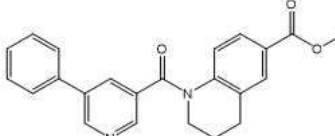
[0499]

	메탄론 및 4-(히드록시메틸)벤젠보론산	345.1 (M+H) ⁺ .
55	 출발 물질: 5-(4-플루오로페닐)- 니코틴산 및 옥타히드로-2H-벤조- [b][1,4]옥사진	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.96 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.85 (t, 2H), 7.36 (t, 2H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.66 (dt, 1H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 1.9-1.9 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 1H), 1.2-1.4 (m, 3H).
56	 출발 물질: (5-(4-플루오로- 페닐)피리딘-3-일)(옥타히드로-4H- 벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄론	조건: 정제 d), ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.11 (t, 1H), 1.17-1.36 (m, 5H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.71-3.84 (m, 4H), 7.35 (t, 2H), 7.85 (t, 2H), 8.09 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.96 (d, 1H).
57	 출발 물질: (5-(4-플루오로- 페닐)피리딘-3-일)(옥타히드로-4H- 벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄론	조건: 정제 d), ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.21-1.36 (m, 3H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.72-3.84 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.85 (t, 2H), 8.09 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.96 (d, 1H).
58	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3- 일)(2,3-디히드로-4H- 벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄론 및 4-플루오로-3-니트로페닐보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.08 (s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.50 (br d, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.04 (br t, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 6.77 (br s, 2H), 4.37 (br s, 2H), 3.93 (br s, 2H). LC-MS: m/z 380.0 (M+H)⁺.

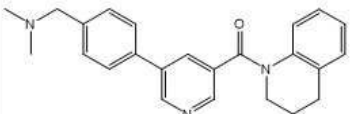
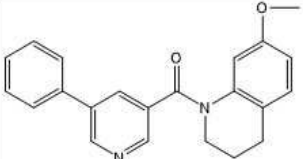
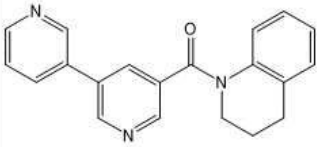
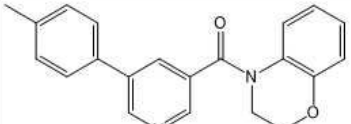
[0500]

59	 출발 물질: 5-페닐니코틴산 및 5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.80 (d, 1H), 8.5-8.5 (m, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 6H), 6.88 (t, 1H), 6.6-6.6 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 345.1 (M+H)⁺.
60	 출발 물질: 5-(4-플루오로페닐)-니코틴산 및 인돌린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.02 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.87 (br dd, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.09 (br t, 2H), 3.11 (t, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 320.1 (M+H)⁺.
61	 출발 물질: 5-페닐니코틴산 및 1,2,3,4-테트라히드로-[1,5]나프티리딘	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.96 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.13 (br d, 1H), 7.70 (br d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 3.82 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.05 (쿠인, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> 316.1 (M+H)⁺.
62	 출발 물질: [3,4'-비피리딘]-5-카르복실산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 9.01 (d, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.5-8.6 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.70 (br d, 2H), 7.1-7.3 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.92 (br t, 1H), 6.86 (br s, 1H), 3.82 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.0-2.0 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 316.1 (M+H)⁺.
63	 출발 물질: (6-클로로피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.94 (s, 2H), 7.4-7.7 (m, 2H), 6.9-7.1 (m, 2H), 6.5-6.8 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 2H), 4.14 (br s, 2H), 3.3-3.8 (m, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 322.0 (M+H)⁺.

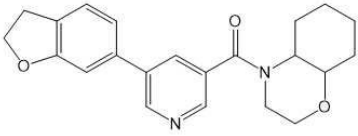
[0501]

	벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸- [1,3,2]디옥사보톨란-2-일)-1H-피라졸	
64	 출발 물질: 6-(4-플루오로페닐)- 피리다진-4-카르보닐 클로라이드 및 2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 11, 정제 b), ¹H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.73 (br s, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H), 6.93 (br t, 1H), 6.52 (br s, 1H), 4.88 (br s, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 1.2-1.6 (m, 4H). LC-MS: <i>m/z</i> 348.1 (M+H)⁺.
65	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3- 일)(2,3-디히드로-4H- 벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 및 4-(히드록시메틸)벤젠보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.99 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.69 (br d, 2H), 7.44 (d, 3H), 7.03 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.6-6.8 (m, 1H), 5.27 (t, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.37 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 347.1 (M+H)⁺.
66	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3- 일)(2,3-디히드로-4H- 벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 및 3,6-디히드로-2H-피란-4-보론산 피나콜 에스테르	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.78 (d, 1H), 8.58 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.0-7.1 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.6-5.8 (m, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.89 (br s, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.45 (br s, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 324.4 (M+H)⁺.
67		조건: 실시예 10, 정제 b), ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 8.93 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.11 (br d, 1H), 3.8-3.8 (m, 5H), 2.93 (t, 2H), 2.00 (쿠인,

[0502]

	출발 물질: 5-페닐니코틴산 및 메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-카르복실레이트	2H). LC-MS: m/z 373.1 (M+H) ⁺ .
68	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-메탄올 및 (4-[(디메틸아미노)-메틸]페닐)보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 600 MHz) δ: 8.88 (d, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.93 (br t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.00 (쿠인, 2H). LC-MS: m/z 372.2 (M+H) ⁺ .
69	 출발 물질: 5-페닐니코틴산 및 7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹ H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.91 (br s, 2H), 8.73 (br s, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.09 (br s, 3H), 7.01 (br d, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.25 (br s, 2H), 4.14 (br s, 3H), 3.57 (br s, 3H), 3.04 (br s, 4H). LC-MS: m/z 345.1 (M+H) ⁺ .
70	 출발 물질: [3,3'-비피리딘]-5-카르복실산 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린	조건: 실시예 10, 정제 b), ¹ H NMR (클로로포름-d, 400 MHz) δ: 8.79 (d, 1H), 8.6-8.7 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.0-7.3 (m, 3H), 6.92 (t, 1H), 6.65 (br s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.72 (br t, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.11 (쿠인, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H). LC-MS: m/z 317.0 (M+H) ⁺ .
71	 출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄올 및 4-메틸벤젠 보론산	조건: 실시예 1, 정제 b), ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 600 MHz) δ: 8.97 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.63 (br d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.93 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H). LC-MS: m/z 331.4

[0503]

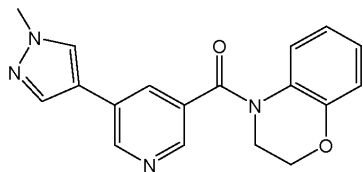
	출발 물질: (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄올 및 4-메틸벤젠 보론산	(M+H) ⁺ .
72	 출발 물질: 5-(2,3-디히드로벤조푸란-6-일)니코틴산 및 옥타히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진	조건: 실시예 10, 정제 b) ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ: 1.29-1.58 (m, 4H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.91-2.10 (m, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.45-3.71 (m, 4H), 3.73-3.95 (m, 4H), 4.64 (t, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.31-7.57 (m, 2H), 7.91 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

[0504]

[0505]

실시예 12.

[0506] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-피리딘-3-일)메탄온 (화합물 73)

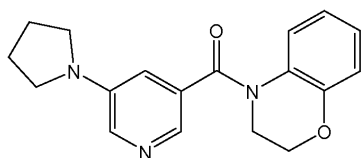


[0507]

[0508] 질소 분위기 하에서 탈기된 DMA-물(2.5:1, 3.5 ml) 중 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(0.091g, 0.438mmol), (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)메탄온(0.112g, 0.35mmol) 및 탄산세슘(0.319g, 0.98mmol)의 혼합물에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.040g, 0.035mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 혼합물을 90℃에서 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 미정제물을 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.083g의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.64-6.74 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 4.37-4.48 (m, 2H), 4.03-4.11 (m, 2H), 3.97 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 321.8 (M+H).

[0509] 실시예 13.

[0510] (2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-메탄논 (화합물 74)

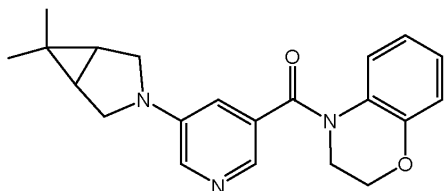


[0511]

[0512] 질소 분위기 하에서 건조 톨루엔(1.5ml) 중 피롤리딘(0.067ml, 0.80mmol), (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)메탄온(0.128g, 0.40mmol), 나트륨 *tert*-부톡사이드(0.050g, 0.52mmol), 트리 스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0.018g, 0.020mmol) 및 *rac*-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(0.025 g, 0.10mmol)의 혼합물을 반응이 완료될 때까지 100℃에서 교반했다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 그 여액을 증발시켰다. 미정제 생성물을 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.046g을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.00-7.17 (br, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.66-6.77 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 4H), 1.99-2.09 (m, 4H). LC-MS: *m/z* 310.7 (M+H).

[0513] 실시예 14.

[0514] 2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)(5-(6,6-디메틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)피리딘-3-일)메탄논 (화합물 75)

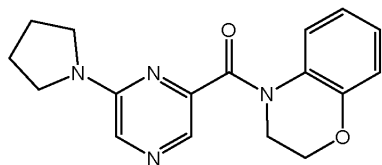


[0515]

[0516] 6,6-디메틸-3-아자비시클로[3.1.0]헥산(0.047g, 0.42mmol) 및 (5-브로모피리딘-3-일)(2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)메탄온(0.112g, 0.35mmol)로부터 출발하여 실시예 13의 절차를 통해 상기 화합물이 제조되었다. 수율 0.028 g. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 6.58-7.20 (m, 5H), 4.30-4.44 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.21 (d, 2H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 350.9 (M+H).

실시예 15.

(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(6-(피롤리딘-1-일)피라진-2-일)-메탄온 (화합물 76)



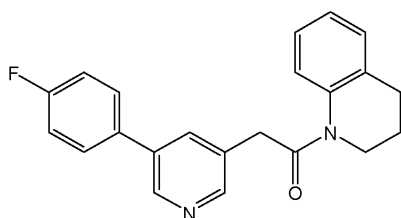
건조 DMSO(1.0ml) 중의 (6-클로로피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-메탄온(0.096g, 0.35mmol) 및 피롤리딘(0.146ml, 1.75mmol)의 혼합물을 반응이 완료될 때까지 90℃에서 교반했다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 미정제 생성물을 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수한 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 8.09 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.96-7.07 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.3-6.87 (m, 2H), 4.24-4.49 (m, 2H), 3.90-4.14 (m, 2H), 3.15-3.63 (m, 4H), 1.85-2.12 (m, 4H). LC-MS: *m/z* 311.8 (M+H).

하기 화합물을 실시예 15의 절차에 따라 제조하였다. 화합물 번호, 특성화 데이터, 편차 반응 조건 및 출발 물질을 표에 나타내었다.

번호	구조 및 출발 물질	반응 조건, ¹ H NMR/LC-MS
77	 출발 물질: (6-클로로피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 및 3,3-디플루오로아제티딘 히드로클로라이드(1.25 당량).	조건: DIPEA (2.5 당량). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.97-7.13 (m, 1H), 6.87-6.97 (m, 1H), 6.0-6.87 (m, 2H), 4.14-4.58 (m, 6H), 3.88-4.14 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 333.6 (M+H).
78	 출발 물질: (6-클로로피라진-2-일)(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온 및 1-메틸피페라진(2.0 당량).	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.94-7.10 (m, 1H), 6.85-6.94 (m, 1H), 6.02-6.85 (m, 2H), 4.24-4.54 (m, 2H), 3.90-4.18 (m, 2H), 3.15-3.76 (m, 4H), 2.35-2.61 (m, 4H), 2.32 (s, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> 340.7 (M+H).

실시예 16.

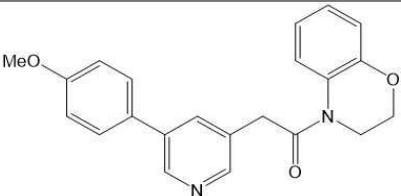
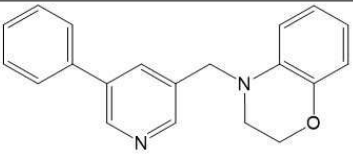
1-(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)-2-(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)에탄-1-온 (화합물 79)



질소 분위기 하에서 탈기된 DME-물(6:1, 1.75ml) 중의 2-(5-브로모피리딘-3-일)-1-(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)에탄-1-온(0.116g, 0.35mmol), 4-플루오로벤조보론산(0.059 g, 0.42 mmol) 및 탄산나트륨(0.104g, 0.98mmol)의 혼합물에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.030g, 0.026mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 혼합물을 90℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하고 건조 및 증발시켰다. 미정제물을 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여

순수한 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 8.66 (d, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.01-7.27 (m, 6H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.52-2.71 (m, 2H), 1.93 (quint, 2H). LC-MS: m/z 347.9 (M+H).

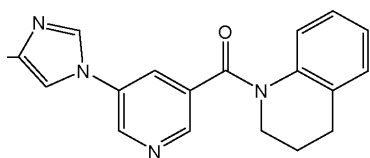
[0527] 하기 화합물을 실시예 16의 절차에 따라 제조하였다. 화합물 번호, 특성화 데이터 및 출발 물질을 표에 나타내었다.

번호	구조 및 출발 물질	^1H NMR / LC-MS
80	 출발 물질: 2-(5-브로모피리딘-3-일)-1-(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]-옥사진-4-일)에탄-1-온	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.06-7.25 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.86-6.97 (m, 2H), 4.19-4.34 (m, 2H), 3.91-4.10 (m, 4H), 3.85 (s, 3H). LC-MS: m/z 361.8 (M+H).
81	 출발 물질: 4-((5-브로모피리딘-3-일)메틸)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.76 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 1H), 6.77-6.86 (m, 2H), 6.65-6.72 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27-4.33 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H). LC-MS: m/z 303.8 (M+H).

[0528]

[0529] 실시예 17.

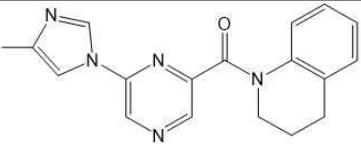
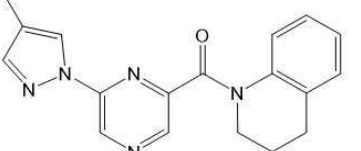
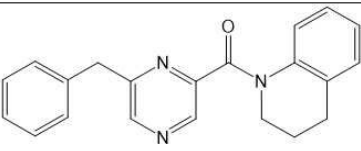
[0530] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)-메탄온 (화합물 82)



[0531]

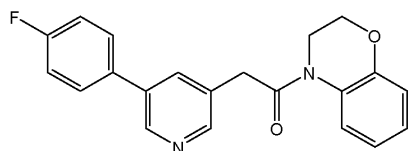
[0532] 건조 톨루엔(0.5ml)에서 에틸 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)니코티네이트 (0.080g, 0.346mmol), 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(0.043ml, 0.346mmol) 및 비스(트리메틸알루미늄)-1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 부가물(0.071g, 0.277mmol)의 혼합물을 반응이 완료될 때까지 120℃에서 교반했다. 냉각된 혼합물을 수성 2M HCl로 켄칭한 다음 DCM으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 증발시켰다. 미정제물을 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수한 화합물을 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, d_6 -DMSO): d 8.91 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.65-7.00 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (쿠인트, 2H). LC-MS: m/z 319.7 (M+H).

[0533] 하기 화합물을 실시예 17의 절차에 따라 제조하였다. 화합물 번호, 특성화 데이터 및 출발 물질을 표에 나타내었다.

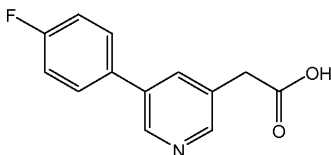
번호	구조 및 출발 물질	¹ H NMR / LC-MS
83	 출발 물질: 메틸 6-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피라진 -2-카르복실레이트	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.47-7.77 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.74-7.04 (m, 2H), 6.17-6.55 (m, 1H), 3.87-4.08 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (쿠인트, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 320.7 (M+H).
84	 출발 물질: 메틸 6-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피라진 -2-카르복실레이트	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.46-7.78 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 1H), 6.77-7.12 (m, 2H), 6.08-6.68 (m, 1H), 3.88-4.09 (m, 2H), 3.89 (t, 2H), 2.05-2.19 (m, 5H). LC-MS: <i>m/z</i> 320.7 (M+H).
85	 출발 물질: 메틸 6-벤질 피라진-2-카르복실레이트	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.57 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.13-7.32 (m, 4H), 6.94-7.13 (m, 3H), 6.03-6.94 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.76-4.03 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.96-2.17 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 330.7 (M+H).

실시예 18.

1-(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)-에탄-1-온 (화합물 86)

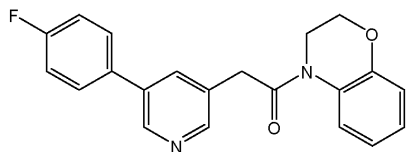


a) 2-(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)아세트산



질소 분위기 하에 탈기된 DME-물(3:1, 8ml) 중의 5-브로모-3-피리딘아세트산(0.216g, 1mmol), 4-플루오로-벤젠 보론산(0.175g, 1.25mmol), 탄산세슘(0.912g, 2.80mmol)의 혼합물에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.116g, 0.10mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 그 혼합물을 90℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 상을 분리하고 수성상의 pH를 2M NaOH 수용액으로 6으로 조정하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 증발시켜 표제 화합물 0.10g을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12.56 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H), 3.73 (s, 2H).

[0541] b) 1-(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)-2-(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)에탄-1-온 (화합물 85)

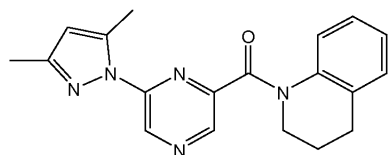


[0542]

[0543] 2-(5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)아세트산(0.090g, 0.35mmol) 및 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (0.052g, 0.385mmol)로부터 출발하여 중간체 19의 절차에 따라 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: 0.039g. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 8.70 d (1H), 8.40 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.00-7.24 (m, 4H), 6.87-6.99 (m, 2H), 4.21-4.34 (m, 2H), 3.89-4.11 (m, 4H). LC-MS: m/z 349.9 (M+H).

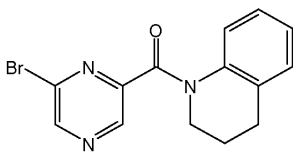
[0544] 실시예 19.

[0545] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)-메탄온 (화합물 87)



[0546]

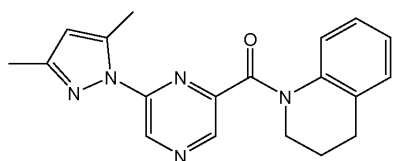
[0547] a) (6-브로모피라진-2-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메탄온



[0548]

[0549] 메틸 6-브로모피라진-2-카르복실레이트(0.217g, 1.00mmol) 및 1,2,3,4-테트라-히드로퀴놀린(0.126ml, 1.00mmol)으로부터 출발하여 실시예 17의 절차에 따라 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토 그래피로 정제하여 표제 화합물 0.080g을 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): d 8.30-8.88 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.77-7.07 (br, 1H), 6.0-6.75 (br, 1H), 3.76-4.12 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.09 (쿠인트., 2H).

[0550] b) (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)메탄온 (화합물 86)

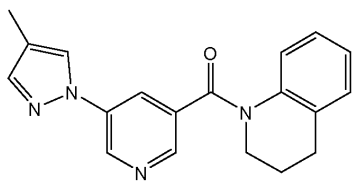


[0551]

[0552] (6-브로모피라진-2-일)(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메탄온(0.080g, 0.251mmol) 및 3,5-디메틸피라졸(0.024g, 0.251mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 절차에 따라 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 역상 플래쉬 크로 마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.012g을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 9.26 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.76-6.93 (m, 1H), 6.19-6.6 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.97 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (쿠인트, 2H), 1.98 (br s, 3H). LC-MS: m/z 334.7 (M+H).

[0553] 실시예 20.

[0554] (3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)(5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)-메탄온 (화합물 88)

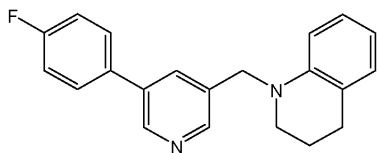


[0555]

[0556] 건조 톨루엔(1.0ml) 중의 (5-브로모피리딘-3-일)(3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)-메탄온(0.111g, 0.35mmol), 4-메틸피라졸(0.035ml, 0.438mmol), 인산칼륨(0.097g, 0.455mmol), 요오드화구리(0.013g, 0.070mmol) 및 N,N'-디메틸렌디아민(0.015ml, 0.140mmol)의 혼합물을 반응이 완료될 때까지 110℃에서 교반했다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 수성 NH₄Cl-NH₃ 용액(4:1) 및 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 미정제 생성물을 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.016g을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 8.94 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.05 (td, 1H), 6.87-6.94 (m, 1H), 6.60-6.80 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (quint, 2H). LC-MS: m/z 319.7 (M+H).

[0557] 실시예 21.

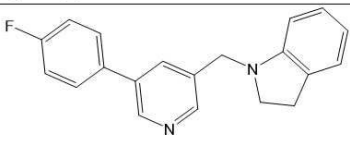
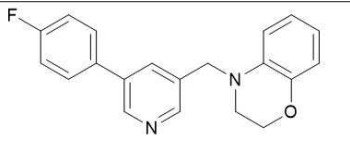
[0558] 1-((5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 89)



[0559]

[0560] 1,2-디클로로에탄(1.0ml) 및 아세트산(0.25ml) 중의 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(0.050ml, 0.40mmol)의 혼합물에 1,2-디클로로에탄(1.0ml)에 용해된 5-(4-플루오로페닐)-니코틴-알데히드(0.089g, 0.44mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시 보로히드라이드(0.1287g, 0.88mmol)를 첨가하고 그 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 염기성화하였다. 상을 분리하고 수성상을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기상을 건조시키고 증발시켰다. 미정제 생성물을 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수한 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 8.69 (d, 1H), 8.51-8.54 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 6.97-7.03 (m, 2H), 6.62 (td, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H). LC-MS: m/z 319.8 (M+H).

[0561] 하기 화합물을 실시예 21의 절차에 따라 제조하였다. 화합물 번호, 특성 데이터 및 출발 물질을 표에 나타내었다.

번호	구조 및 출발 물질	¹ H NMR / LC-MS
90	 출발 물질: 5-(4-플루오로페닐)- 니코틴알데히드 인돌린	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.73 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 4H), 6.72 (td, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.00 (t, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 305.7 (M+H).
91	 출발물질: 5-(4- 플루오로페닐)- 니코틴알데히드 및 3,4-디히드로- 2H-벤조[b][1,4]옥사진	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 6.77-6.87 (m, 2H), 6.64-6.72 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.28-4.33 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> 321.8 (M+H).

- [0562]
- [0563] 약어
- [0564] DCM - 디클로로메탄
- [0565] DIPEA - N,N-디이소프로필에틸아민
- [0566] DME - 디메톡시에탄
- [0567] DMF - N,N-디메틸포름아미드
- [0568] DMSO - 디메틸설폭사이드
- [0569] dppp - 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판
- [0570] HPLC - 고성능 액체 크로마토그래피
- [0571] LC-MS - 액체 크로마토그래피-질량분석법
- [0572] PdCl₂(dppf) - [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
- [0573] Pd(OAc)₂ - 팔라듐(II) 아세테이트
- [0574] Pd₂(dba)₃ - 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐
- [0575] PdCl₂(PPh₃)₂ - 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드
- [0576] Q-PHOS - 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(디-tert-부틸포스피노)페로센
- [0577] RT - 실온
- [0578] STB- 나트륨 *tert*-부톡사이드
- [0579] STAB - 나트륨 트리아세톡시 보로히드라이드
- [0580] TEA - 트리에틸아민
- [0581] T₃P - 프로필포스포산 무수물
- [0582] THF - 테트라히드로퓨란
- [0583] TLC - 박층 크로마토그래피
- [0584] TMA - 트리메틸아민
- [0585] 실험

[0586] 실험 1. CYP11A1 억제

[0587] 프레그네놀론 생합성을 억제하는 시험 화합물의 능력을 프레그네놀론(Abnova Pregnenolone ELISA Kit, KA1912)을 검출하는 효소 결합 면역 흡착 검정(enzyme-linked immunosorbent assay)(ELISA)으로 측정하였다. 모든 주요 스테로이드 생성 효소를 발현하는 것으로 나타난 인간 부신피질 암종 세포주 NCI-H295R을 효소 공급원으로 사용했다. CYP11A1 억제에 대한 시험 화합물의 절반 최대 억제 농도(IC₅₀)를 결정하기 위해 세포를 테스트 화합물의 농도를 증가시키면서 24시간 동안 처리했다. 최종 DMSO 농도는 0.4%였다. 배지 샘플을 1:6으로 희석하고 프레그네놀론 양을 ELISA로 측정했다. 제조업체의 권장 프로토콜을 사용하고 프레그네놀론(Sigma-Aldrich, P9129) 표준을 세포 배양 배지에서 준비했다. 엔비전(Envision) 플레이트 판독기(PerkinElmer)로 흡광도(A450)를 측정했다. 모든 시험 화합물은 10가지 농도에서 중복으로 연구되었다.

[0588] 본 발명의 화합물을 상기 언급된 검정에서 스크리닝하였고, 화합물의 IC₅₀ 값을 하기 표 1에 나타내었고 여기서 "A"는 50 nM 미만의 IC₅₀ 값을 나타내고, "B"는 51 내지 200nM 범위의 IC₅₀ 값을 나타내고 "C"는 201nM 내지 2500nM 범위의 IC₅₀ 값을 나타낸다.

[0589] 표 1.

그룹	화합물 번호
A	2, 5, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 83, 84 및 88.
B	3, 4, 9, 11, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 87, 89 및 90.
C	1, 6, 7, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 85, 86 및 91.

[0590]