



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월08일
 (11) 등록번호 10-1449217
 (24) 등록일자 2014년10월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 513/04 (2006.01) C07D 495/14 (2006.01)
 A61K 31/429 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7010971
 (22) 출원일자(국제) 2012년09월27일
 심사청구일자 2012년04월30일
 (85) 번역문제출일자 2012년04월27일
 (65) 공개번호 10-2012-0065430
 (43) 공개일자 2012년06월20일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/064222
 (87) 국제공개번호 WO 2011/036284
 국제공개일자 2011년03월31일
 (30) 우선권주장
 61/246,386 2009년09월28일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2008039520 A1
 EP1403256 A
 전체 청구항 수 : 총 5 항

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라제 124
 (72) 발명자
블라키에 니콜
 미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드 내
두 스티븐
 미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
제일특허법인

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **벤즈옥세핀 P I3K 억제제 화합물 및 사용 방법**

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 벤즈옥세핀 화합물, 및 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 용매 화합물, 대사물질 및 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, p110 알파 및 PI3K의 다른 이소형태를 포함하는 지질 키나아제를 억제하고, 지질 키나아제로 조절되는 질병, 예컨대 암을 치료하는데 유용하다. 포유 동물 세포의 이러한 병 또는 연관된 병리학적 증상을 시험관 내, 동일 반응계 내 및 생체 내에서 진단, 예방 또는 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 사용 방법이 개시되어 있다.

상기 화학식 I에서 Z^1 은 CR^1 또는 N이고; Z^2 는 CR^2 또는 N이고; Z^3 은 CR^3 또는 N이고; Z^4 는 CR^4 또는 N이고; (i) X^1 은 N이고 X^2 는 S이거나, (ii) X^1 은 S이고 X^2 는 N이거나, (iii) X^1 은 CR^7 이고 X^2 는 S이거나, (iv) X^1 은 S이고 X^2 는 CR^7 이거나, (v) X^1 은 NR^8 이고 X^2 는 N이거나, (vi) X^1 은 N이고 X^2 는 NR^8 이거나, (vii) X^1 은 CR^7 이고 X^2 는 O이거나, (viii) X^1 은 O이고 X^2 는 CR^7 이거나, (ix) X^1 은 CR^7 이고 X^2 는 $C(R^7)_2$ 이거나, (x) X^1 은 $C(R^7)_2$ 이고 X^2 는 CR^7 이거나, (xi) X^1 은 N이고 X^2 는 O이거나, 또는 (xii) X^1 은 O이고 X^2 는 N이다.

(72) 발명자

더들리 다네트

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드 내

폴크스 아드리안 제이

영국 슬로 버크셔 에스엘1 4엔엘 버킹햄 애비뉴
957

폴드스미스 리차드 에이

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드 내

힐드 로버트

영국 할로우 에섹스 씨엠19 5티알 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아르젠타 디스커버리 리미
티드 내

헤프론 팀

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드 내

콜레스니코브 알렉산드르

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드 내

느두바쿠 추디

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드 내

올리베로 앨런 지

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드 내

프라이스 스티븐

영국 할로우 에섹스 씨엠19 5티알 플렉스 메도우
스파이어 그린 센터 8/9 아르젠타 디스커버리 리미
티드 내

스타벤 스티븐

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드 내

웨이 빈칭

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드 내

특허청구의 범위

청구항 1

2-(3-아미노-1-(2,4-다이플루오로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카복사마이드인 화합물.

청구항 2

제 1 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 활택제, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 암의 예방 또는 치료를 위한 약학 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

유방암, 난소암, 자궁 경부암, 전립선암, 고환암, 비노생식관암, 식도암, 후두암, 교아세포종, 신경아세포종, 위암, 피부암, 각질가시세포종, 폐암, 표피모양암종, 대세포암종, 비-소세포폐암종(NSCLC), 소세포암종, 폐 선암종, 골암, 결장암, 선종, 췌장암, 선암종, 갑상선암, 소포암종, 미분화 암종, 유두암종, 고환종, 흑색종, 육종, 방광 암종, 간 암종 및 담도암, 신장 암종, 췌장암, 골수 질환, 림프종, 모발상세포암, 협강암, 비-인두(naso-pharyngeal)암, 인두암, 입술암, 설암, 구강(mouth)암, 소장암, 결장-직장암, 대장암, 직장암, 뇌암 및 중추신경계암, 호지킨병(Hodgkin's) 및 백혈병으로부터 선택된 암의 치료를 위한, 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 5

(a) 제 1 항의 화합물을 포함하는 제 1 약학 조성물; 및

(b) 사용 안내서

를 포함하는, 암의 예방 또는 치료를 위한 키트.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 항암 활성을 갖는 화합물, 더욱 구체적으로 PI3 키나아제 활성을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, 상기 화합물을, 포유 동물 세포 또는 연관된 병리학적 증상의 시험관 내, 동일 반응계 내 및 생체 내 진단 또는 치료에 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 포스파티딜이노시톨(이하, "PI"로 약칭함)은 세포막에서 발견되는 다수의 인지질 중 하나이다. 최근, PI가 세포 내 신호 전달에 중요한 역할을 한다는 것이 명확해지기 시작했다. 3'-인산화된 포스포이노시타이드를 통한 세포 신호화는 다양한 세포 과정, 예컨대 악성 형질전환, 성장인자 신호화, 염증 및 면역에 연관된다(문헌[Rameh et al(1999) J. Biol. Chem., 274: 8347-8350]). 이러한 인산화된 신호화 산물의 생성에 책임이 있는 효소인 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(또한, PI3-키나아제 또는 PI3K라고도 불림)는 본래 포스파티딜이노시톨(PI) 및 이의 인산화된 유도체를 이노시톨 고리의 3'-하이드록시에서 인산화하는 바이러스 종양단백질 및 성장인자 수용체 티로신 키나아제와 관련이 있는 활성으로서 확인되었다(문헌[Panayotou et al(1992) Trends Cell Biol 2:358-60]).

[0003] 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)는 이노시톨 고리의 3-하이드록시 잔기에서 지질을 인산화하는 지질 키나아제이다(문헌[Whitman et al(1988) Nature, 332:664]). PI3-키나아제에 의해 생성된 3-인산화된 인지질(PIP3)은 지질 결합 도메인(예컨대 플렉스트린 상동체(PH) 영역)을 갖는 키나아제, 예컨대 Akt, 및 포스포이노시타이드-의존성 키나아제-1(PDK1)를 모집하는 제2 전령(messenger)으로서 작용한다. Akt의 막 PIP3에 대한 결합은 형질막으로 Akt의 전좌(translocation)를 유발하여 Akt 활성화에 책임이 있는 PDK1과 Akt를 접촉시킨다. 종양-억제인자 포스파타제 PTEN은 PIP3을 탈인산화하여 Akt 활성화의 음성 조절인자로 작용한다. PI3-키나아제 Akt 및 PDK1은 세포주기 조절, 증식, 생존, 세포 사멸 및 운동성을 비롯한 많은 세포 과정들의 조절에 중요하고 암, 당뇨 및 면역 염증과 같은 질환의 분자 기전에 있어서 중요한 성분이다(문헌[Vivanco et al(2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips et al.(1998) Cancer 83:41]).

[0004] 암에 존재하는 주요 PI3-키나아제 이소형태는 클래스 I PI3-키나아제 p110 α(알파)이다(문헌[US 5824492; US 5846824; US 6274327]). 다른 이소형태는 심혈관 및 면역-염증 질환에 연관되어 있다(문헌[Workman P(2004) Biochem Soc Trans 32:393-396]; [Patel et al (2004) Proceedings of the American Association of Cancer Research(abstract LB-247) 95th Annual Meeting, March 27-31, Orlando, Florida, USA]; [Ahmadi K and

Waterfield MD(2004) Encyclopedia of Biological Chemistry(Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier/Academic Press]).

[0005] PI3 키나아제/Akt/PTEN 경로는 암 약물 개발의 매력적인 표적인데, 그 이유는 이 제제들이 암 세포에서 세포독성제에 대한 내성을 극복하고 세포 사멸의 억제를 반전시키며 증식을 저해하는 것으로 생각되기 때문이다. PI3 키나아제 억제제는 문헌[Folks et al(2008) J. Med. Chem. 51:5522-5532]; [Yaguchi et al (2006) Jour.of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556]; US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; US 6703414; WO 97/15658; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070]에 보고되어 있고, 예컨대 p110 알파 결합 활성은 문헌[US 2008/0207611; US 2008/0039459; US 2008/0076768; WO 2008/073785; WO 2008/070740]에 보고되어 있다.

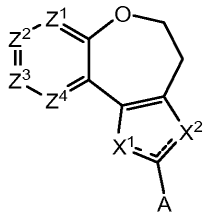
발명의 내용

[0006] 본 발명은 일반적으로 항암 활성, 더욱 구체적으로 PI3 키나아제 억제 활성을 갖는 화학식 I의 벤즈옥세핀 화합물에 관한 것이다. 특정한 과증식 질병은 PI3 키나아제의 기능의 조절, 예컨대 단백질의 돌연 변이 또는 과잉 발현을 특징으로 한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 과증식 질병, 예컨대 암의 치료에 유용할 수 있다. 화합물은 포유 동물의 종양 성장을 억제하고, 인간 암환자를 치료하는데 수 있다.

[0007] 또한, 본 발명은 포유 동물 세포, 생체 또는 연관된 병리학적 증상을 시험관 내, 동일 반응계 내 및 생체 내에서 진단 또는 치료하기 위한 벤즈옥세핀 화합물의 사용 방법에 관한 것이다.

[0008] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0009] [화학식 I]



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] Z¹은 CR¹ 또는 N이고;

[0013] Z²는 CR² 또는 N이고;

[0014] Z³은 CR³ 또는 N이고;

[0015] Z⁴는 CR⁴ 또는 N이고;

[0016] (i) X¹은 N이고 X²는 S이거나, (ii) X¹은 S이고 X²는 N이거나, (iii) X¹은 CR⁷이고 X²는 S이거나, (iv) X¹은 S이고 X²는 CR⁷이거나, (v) X¹은 NR⁸이고 X²는 N이거나, (vi) X¹은 N이고 X²는 NR⁸이거나, (vii) X¹은 CR⁷이고 X²는 O이거나, (viii) X¹은 O이고 X²는 CR⁷이거나, (ix) X¹은 CR⁷이고 X²는 C(R⁷)₂이거나, (x) X¹은 C(R⁷)₂이고 X²는 CR⁷이다. 다양한 치환기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0017] 본 발명의 또 다른 양태는, 화학식 I의 벤즈옥세핀 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 약학 조성물은 추가로 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명의 또 다른 양태는, PI3 키나아제를 효과적 억제량의 화학식 I의 화합물과 접촉시킴을 포함하는, PI3 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

- [0019] 본 발명의 또 다른 양태는, 치료가 필요한 포유 동물에게 효과량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PI3 키나아제로 조절되는 과증식 질병 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 과증식 질병 또는 장애의 예는 비제한적으로 암을 포함한다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 양태는, 치료가 필요한 포유 동물에게 효과량의 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 항과증식 성질을 갖는 하나 이상의 추가 화합물과 함께 투여하는 것을 포함하는, 과증식 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0021] 다른 양태에서, 본 발명은 포유 동물에서 PI3 키나아제로 조절되는 과증식 질병 또는 증상을 치료하는데 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0022] 본 발명의 추가 양태는 포유 동물에서 PI3 키나아제로 조절되는 암을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도이다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물, 용기(container) 및 임의적으로 처치에 대해 설명하는 패키지 동봉물 또는 라벨을 포함하는 키트를 포함한다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 분리 방법 및 정제 방법을 포함한다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 제조에 유용한 신규한 중간체를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1은 2-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(5)에 대한 합성 경로를 도시한다.
- 도 2는 8-아미노-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-9-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2-클로로-페닐)-아마이드(15) 및 아마이드 중간체(16)에 대한 합성 경로를 도시한다.
- 도 3은 8-클로로-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1,9-다이아자-벤조[e]아줄렌(21)에 대한 합성 경로를 도시한다.
- 도 4는 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(25)로부터 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(27)에 대한 합성 경로를 도시한다.
- 도 5는 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(235) 및 설포아마이드(32), (445), (455)에 대한 합성 경로를 도시한다.
- 도 6은 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(235)로부터 (36) 및 (38)에 대한 합성 경로를 도시한다.
- 도 7은 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(235)로부터 (39), (40) 및 (41)에 대한 합성 경로를 도시한다.
- 도 8은 (24)로부터 (47)로의 합성 경로를 도시한다.
- 도 9는 (27)로부터 (51)로의 합성 경로를 도시한다.
- 도 10은 (53) 및 (27)로부터 (56)으로의 합성 경로를 도시한다.
- 도 11은 (58) 및 (27)로부터 (62)로의 합성 경로를 도시한다.
- 도 12는 (63)으로부터 (66a) 및 (66b)로의 합성 경로를 도시한다.
- 도 13은 (64)로부터 (69), (70) 및 (71)로의 합성 경로를 도시한다.
- 도 14는 (75)에 대한 합성 경로를 도시한다.
- 도 15는 (76) 및 (77)에 대한 합성 경로를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 이제 본 발명의 특정 양태에 대해 상세하게 언급될 것이며, 그 예는 구조와 화학식을 참조해서 설명된다. 본 발명은 열거된 양태들과 관련해서 설명될 것이지만, 이러한 양태들에만 본 발명을 제한하려는 것은 아니다. 반

대로, 본 발명은 특허청구범위에 정의한 본 발명의 영역에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함하고자 한다. 당업자는 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동일한 많은 방법 및 물질을 알고 있을 것이며, 이 역시 본 발명의 실행에 사용될 수 있다. 본 발명은 기술된 방법 및 물질에 제한되지 않는다. 하나 이상의 인용 문헌, 특허 및 유사 자료가 정의된 용어, 용어의 용법, 설명된 기술 등(이에 국한되지 않는다)에서 본 출원과 다르거나 상반되는 경우에, 본 출원의 내용이 우선한다.

[0028] 본 명세서에 사용된 "알킬"이란 용어는 탄소수 1 내지 12개(C₁-C₁₂)의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 독립적으로 하기에 기술된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 알킬 라디칼은 탄소수 1 내지 8개(C₁-C₈), 또는 탄소수 1 내지 6개(C₁-C₆)이다. 알킬 기의 예로는 비제한적으로, 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸(n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-다이메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-다이메틸-2-부틸(-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-헵틸, 1-옥틸 등을 포함한다.

[0029] 본 명세서에 사용된 "알킬렌"이란 용어는 탄소수 1 내지 12개(C₁-C₁₂)인 포화 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬렌 라디칼은 독립적으로 하기에 기술된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다. 다른 양태에서, 알킬렌 라디칼은 탄소수 1 내지 8개(C₁-C₈), 또는 탄소수 1 내지 6개(C₁-C₆)이다. 알킬렌 기의 예로는 비제한적으로, 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함한다.

[0030] "알켄일"이란 용어는 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp² 이중결합을 보유하는 탄소수 2 내지 8개(C₂-C₈)인 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 여기서 알켄일 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있고, 그 예로는 "시스" 및 "트랜스" 배향인 라디칼, 또는 다르게는 "E" 및 "Z" 배향을 보유한 라디칼을 포함한다. 예컨대, 에틸레닐 또는 비닐(-CH=CH₂), 알릴(-CH₂CH=CH₂) 등을 비제한적으로 포함한다.

[0031] "알켄일렌"이란 용어는 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp² 이중결합을 보유하는 탄소수 2 내지 8개의 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 여기서 알켄일렌 라디칼은 독립적으로 치환될 수 있고, 그 예로는 "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 다르게는 "E" 및 "Z" 배향을 보유하는 라디칼을 포함한다. 예컨대, 에틸렌일렌 또는 비닐렌(-CH=CH-) 또는 알릴(-CH₂CH=CH-) 등을 비제한적으로 포함한다.

[0032] "알킨일"이란 용어는 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 보유하는 탄소수 2 내지 8개(C₂-C₈)의 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 여기서 알킨일 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 치환될 수 있다. 예컨대 비제한적으로, 에틴일(-C≡CH), 프로핀일(프로파길, -CH₂C≡CH) 등을 포함한다.

[0033] "알킨일렌"이란 용어는 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 보유하는 탄소수 2 내지 8개(C₂-C₈)의 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 여기서 알킨일렌 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 치환될 수 있다. 그 예로는 에틴일렌(-C≡C-), 프로핀일렌(프로파길렌, -CH₂C≡C-) 등을 비제한적으로 포함한다.

[0034] "카보사이클", "카보사이클릴", "카보사이클릭 고리" 및 "사이클로알킬"이란 용어는 모노사이클릭 고리로 탄소수 3 내지 12개 또는 바이사이클릭 고리로 탄소수 7 내지 12개를 보유하는 1가 비방향족, 포화 또는 부분 불포화 고리를 의미한다. 탄소수 7 내지 12개의 바이사이클릭 카보사이클은 예컨대 바이사이클로[4,5], [5,5],

[5,6] 또는 [6,6] 계로 배열될 수 있고, 고리원자 9 내지 10개를 보유하는 바이사이클릭 카보사이클은 바이사이클로[5,6] 또는 [6,6] 시스템으로, 또는 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 바이사이클로[3.2.2]노난과 같은 가교계로 배열될 수 있다. 모노사이클릭 카보사이클의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사디엔일, 사이클로헥실, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실, 사이클로도데실 등을 비제한적으로 포함한다.

[0035] "아릴"은 모 방향족 고리계의 하나의 탄소원자로부터 하나의 수소원자가 제거되어 유도된 탄소수 6 내지 20개 (C₆-C₂₀)의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴 기는 "Ar"과 같은 예시적 구조로 표시된다. 아릴은 방향족 고리가 포화, 부분 불포화 고리 또는 방향족 카보사이클릭 고리에 융합되어 있는 바이사이클릭 라디칼을 포함한다. 일반적인 아릴 기는 비제한적으로 벤젠(페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐, 인데닐, 인다닐, 1,2-디하이드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 등으로부터 유도된 라디칼을 포함한다. 아릴 기는 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.

[0036] "아릴렌"은 모 방향족 고리계의 2개의 탄소원자로부터 2개의 수소원자를 제거하여 유도된 탄소수 6 내지 20개 (C₆-C₂₀)인 2가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴렌 기는 "Ar"로 예시적 구조로 표현된다. 아릴렌은 방향족 고리가 포화, 부분 불포화 고리 또는 방향족 카보사이클릭 고리에 융합된 바이사이클릭 라디칼을 포함한다. 일반적인 아릴렌 기로는 비제한적으로 벤젠(페닐렌), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐렌, 인데닐렌, 인다닐렌, 1,2-디하이드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 등으로부터 유도된 라디칼을 포함한다. 아릴렌 기는 임의적으로 치환된다.

[0037] "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭 고리"란 용어는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되며, 고리 원자가 3 내지 20개인 포화 또는 부분 불포화(즉, 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 보유함) 카보사이클릭 라디칼을 의미하며, 여기서 적어도 하나의 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황 중에서 선택되는 헤테로 원자이고, 나머지 고리 원자는 C이며, 이 때 하나 이상의 고리 원자는 독립적으로 이하에 기술되는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다. 헤테로사이클은 고리 멤버가 3 내지 7개(탄소원자 2 내지 6개 및 N, O, P 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 4개)인 모노사이클, 또는 고리 멤버가 7 내지 10개(탄소 원자 4 내지 9개 및 N, O, P 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 6개)인 바이사이클, 예컨대 바이사이클로[4,5],[5,5],[5,6] 또는 [6,6] 계일 수 있다. 헤테로사이클은 문헌[Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry(W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 1, 3, 4, 6, 7 및 9장; "The Chemistry of Heterocyclic Chemicals, A series of Monographs(John Wiley & Sons, New York, 1950 ~ 현재), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기술되어 있다. 또한, "헤테로사이클릴"은 헤테로사이클 라디칼이 포화, 부분 불포화 고리 또는 방향족 카보사이클릭 또는 헤테로 사이클릭 고리와 융합되어 있는 라디칼을 포함한다. 헤테로사이클릭 고리의 예로는 비제한적으로 모폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 피페라진일, 피페라진-4-일-2-온, 피페라진-4-일-3-온, 피롤리딘-1-일, 티오모폴린-4-일, S-다이옥소티오모폴린-4-일, 아조칸-1-일, 아제티딘-1-일, 옥타하이드로피리도[1,2-a]피라진-2-일, [1,4]다이아제핀-1-일, 피롤리딘일, 테트라하이드로푸란일, 다이하이드로푸란일, 테트라하이드로티엔일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 피페리디노, 모폴리노, 티오모폴리노, 티옥산일, 피페라진일, 호모피페라진일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 호모피페리딘일, 옥세판일, 티에판일, 옥사제핀일, 다이아제핀일, 티아제핀일, 2-피롤린일, 3-피롤린일, 인돌린일, 2H-피란일, 4H-피란일, 다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 피라졸린일, 다이티아닐, 다이티올란일, 다이하이드로피란일, 다이하이드로티엔일, 다이하이드로푸란일, 피라졸리다이닐이미다졸린일, 이미다졸리다이닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄일, 아자바이사이클로[2.2.2]헥산일, 3H-인돌릴 퀴놀리진일 및 N-피리딜 우레아를 포함한다. 또한, 스피로 잔기도 본 정의의 범주에 포함된다. 2개의 고리 탄소원자가 옥소(=O) 잔기로 치환된 헤테로사이클릭 기의 예는 피리미디노닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다. 여기서 헤테로사이클 기는 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.

[0038] "헤테로아릴"이란 용어는 5-, 6-또는 7-원 고리의 1가 방향족 라디칼을 의미하고, 그 예로는 질소, 산소 및 황 중에서 독립적으로 선택되는 헤테로원자를 하나 이상 함유하는 5 내지 20개 원자의 융합 고리계(이 중 적어도 하나는 방향족임)를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딜(예컨대, 2-하이드록시피리딘일 포함), 이미다졸릴, 이미다조피리딘일, 피리미딘일(예컨대, 4-하이드록시피리미딘일 포함), 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라진일, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸란일, 신놀린일, 인다졸

릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리딘일, 퓨린일, 옥사다이아졸릴, 트리아졸릴, 티아다이아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라잔일, 벤조푸라잔일, 벤조티오펜일, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일 및 푸로피리딘일이다. 헤테로아릴 기는 독립적으로 본 명세서에 기술된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.

[0039] 헤테로사이클 또는 헤테로아릴 기는 가능한 경우, 탄소(탄소-연결된), 또는 질소(질소-연결된) 결합되어 있을 수 있다. 제한이 아닌 예시적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5 또는 6번, 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6번, 피리미딘의 2, 4, 5 또는 6번에, 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6번에, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오프란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5번에, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4 또는 5번에, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4 또는 5번에, 아지리딘의 위치 2 또는 3번에, 아제티딘의 위치 2, 3 또는 4번에, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8번에, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8번에 결합된다.

[0040] 제한이 아닌 예시적으로, 질소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1번에, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2번에, 모르폴린의 위치 4번 및 카바졸 또는 β-카볼린의 위치 9번에 결합된다.

[0041] "치료하는" 및 "치료"란 용어는 암의 발달이나 전파와 같이 바람직하지 않은 생리학적 변화 또는 장애를 예방하거나 지연(경감)시키는, 치료요법적 치료 및 예방요법적 조치를 의미한다. 본 발명의 목적에서, 유익한 또는 바람직한 임상 결과로는 검출가능하거나 검출 불가능하든지 간에, 증상의 경감, 질환 정도의 축소, 질환의 안정화된(즉, 비악화) 증상, 질환 진행의 지연 또는 저속화, 질환 증상의 호전 또는 완화, 및 진정(부분 또는 완전 진정)을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다. 또한, "치료"는 치료를 받지 않은 경우의 예상 생존율에 비해 연장된 생존율을 의미할 수 있다. 치료를 요하는 자는 이미 그 증상 또는 장애를 갖고 있는 자뿐만 아니라 그 증상 또는 장애를 갖기 쉬운 자, 또는 그 증상 또는 장애가 예방되어야 하는 자를 포함한다.

[0042] "치료 효과량"이란 어구는 (i) 특정 질환, 증상 또는 장애를 치료하거나 예방하거나, (ii) 특정 질환, 증상 또는 장애의 하나 이상의 증상을 악화 또는 호전시키거나 제거하거나, 또는 (iii) 본 명세서에 기술된 특정 질환, 증상 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방하거나 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 암인 경우에, 약물의 치료 효과량은 암 세포 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키며; 말초 기관에 암세포 침윤을 저해하고(즉, 어느 정도 지연시키고, 바람직하게는 정지시키며); 종양 전이를 저해하고(즉, 어느 정도 지연시키고, 바람직하게는 정지시키며); 종양 성장을 어느 정도 저해하고; 및/또는 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 약물이 성장을 예방하고(또는) 기존 암세포를 사멸시킬 수 있다는 점에서, 약물은 세포정지성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 치료법에서, 효능은 예컨대 질환 진행 시간(TTP)을 평가하고(또는) 반응속도(RR)를 측정하여 예측할 수 있다.

[0043] "암"이란 용어는 일반적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리적 증상을 의미하거나 나타낸다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 비제한적인 예로는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함한다. 이러한 암의 더 구체적인 예로는 편평상피세포암(예, 상피 편평상피 세포암), 폐암, 예컨대 소세포 폐암, 비-소세포 폐암("NSCLC"), 폐의 아데노암종 및 폐의 편평상피세포 암종, 복강암, 간세포암, 위암, 예컨대 위장암, 췌장암, 교아세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간암, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막암 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암, 전립선암, 음문암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종 뿐만 아니라 두경부암을 포함한다.

[0044] "화학치료제"는 작용 기전에 관계없이 암 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제의 클래스에는 비제한적으로 알킬화제, 항대사물질, 스피들 포이즌(spindle poison) 식물 알칼로이드, 세포독성/항종양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 항체, 광증감제 및 키나아제 억제제가 포함된다. 화학치료제로는 "표적화된 치료법" 및 통상의 화학요법에 사용된 화합물을 포함한다. 화학치료제의 예로는 에틀로티니브(TARCEVA[®], 제넨테크(Genentech)/OSI 팜(Pharm)), 도세탁셀(TAXOTERE[®], 사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)), 5-FU(플루오로우라실, 5-플루오로우라실, CAS No. 51-21-8), 겐시타빈(GEMZAR[®], 릴리(Lilly)), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, 화이자(Pfizer)), 시스플라틴(시스-다이아민, 디클로로백금(II), CAS No. 15663-27-1), 카보플라틴(CAS No. 41575-94-4), 파클리탁셀(TAXOL[®], 뉴저지주 프린스턴 소재의 브리스톨-마이어스 스퀴브 온콜로지(Bristol-

Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)), 트라스투주마브(HERCEPTIN[®], 제넨테크), 데모졸로마이드(4-메틸-5-옥소-2,3,4,6,8-펜타자바이사이클로[4.3.0] 노나-2,7,9-트리엔-9-카르복사미드, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR, TEMODAL[®], 쉐링 플로(Schering Plough)), 타목시펜((Z)-2-[4-(1,2-디페닐부트-1-에닐)페녹시]-N,N-다이메틸에탄아민, NOLVADEX[®], ISTUBAL[®], VALODEX[®], 및 독소루비신(ADRIAMYCIN), 악티(Akti)-1/2, HPPD 및 라파마이신을 포함한다.

[0045]

화학치료제의 더 많은 예로는 옥살리플라틴(ELOXATIN[®], 사노피), 보르테조미브(VELCADE[®], 밀레니엄 팜(Millennium Pharm)), 수네티(SUNITINIB[®], SU11248, 화이자), 레트로졸(FEMARA[®], 노바티스(Novartis)), 이마티니브 메실레이트(GLEEVEC[®], 노바티스), XL-518(Mek 억제제, 엑셀릭시스(Exelixis), WO 2007/044515), ARRY-886 (Mek 억제제, AZD6244, 어레이 바이오파마(Array BioPharma), 아스트라 제네카(Astra Zeneca)), SF-1126(PI3K 억제제, 세마포어 파마슈티컬스(Semafore Pharmaceuticals)), BEZ-235(PI3K 억제제, 노바티스), XL-147 (PI3K 억제제, Exelixis), PTK787/ZK 222584(노바티스), 폴베스트란트(FASLODEX[®], 아스트라제네카), 류코보린(폴린산), 라파마이신(시롤리무스, RAPAMUNE[®], 와이어쓰), 라파티니브(TYKERB[®], GSK572016, 글락소 스미스클라인(Glaxo Smith Kline)), 로나파니브(SARASAR[™], SCH 66336, 쉐링 플로), 소라페니브(NEXAVAR[®], BAY43-9006, 바이어 랩스(Bayer Labs)), 제피티니브(IRESSA[®], 아스트라 제네카), 이리노테칸(CAMPTOSAR[®], CPT-11, 화이자), 티피파니브(ZARNESTRA[®], 존슨&존슨(Johnson&Johnson)), ABRAXANE[™] (크레모포-무함유), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 포물레이션(일리노이주 샤움버그 소재의 아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL)), 반데타니브(rINN, ZD6474, ZACTIMA[®], 아스트라 제네카), 클로람부실, AG1478, AG1571 (SU 5271; 수겐(Sugen)), 템시롤리무스(TORISEL[®], 와이어쓰), 파조파니브(글락소 스미스클라인), 칸포스파미드(TELCYTA[®], 텔릭(Telik)), 티오테파 및 사이클로스포스파미드(CYTOXAN[®], NEOSAR[®]; 알킬설포네이트, 예컨대 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민류, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜아민, 트리에틸렌포스포아미드, 트리에틸렌티오포스포아미드 및 트리메틸로멜라민; 아세토제닌(특히, 불락타신 및 불락타시논); 캄토테신(예컨대, 합성 유사체 토포테칸); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(예컨대, 이의 아도젤레신, 카젤레신 및 비젤레신 합성 유사체); 크립토피신(구체적으로, 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카마이신(예컨대, 합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1); 엘류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕틴; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 염산염, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라님누스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제(예, 칼리케아미신, 칼리케아미신 감마II, 칼리케아미신 오메가II(Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 다인미신(dynemicin), 다인미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네디인 항생제 발색단), 아클라시노미신, 악티노마이신, 오토라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 네모루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 피플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트랩토니그린, 스트랩토조신, 투베르시딘, 우베니벡스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 염산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐, 예컨대 칼레스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-부신피부 호르몬, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스타틴; 염산 보충물, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코사이드; 아미노레블린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜친; 디아지쿠온; 엘프오르티닌; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구라존; 미토잔트론; 모피단

몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소잔트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK[®] 폴리사카라이드 복합체(오리건주 유진 소재의 JHS 네추럴 프로덕츠(JHS Natural Products, Eugene, OR)); 라죽산; 리죽신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리초테세네스(특히, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라탈; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테과; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토티렉세이드; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토잔트론; 빈크리스틴; 비노렐빈(NAVELBINE[®]); 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈(XELODA[®], 로슈(Roche)); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸 오르니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대 리티산; 및 전술한 임의의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0046] 또한, "화학치료제"의 정의에는 (i) 항에스트로젠 및 선택적 에스트로젠 수용체 조절인자(SERM)와 같이 종양에서 호르몬 작용을 조절하거나 저해하는 작용을 하는 항호르몬 제제, 예컨대 타목시펜(예컨대, NOLVADEX[®], 타목시펜시트레이트), 탈옥시펜, 드롤옥시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 FARESTON[®](토레미핀 시트레이트); (ii) 부신에서 에스트로젠 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 저해하는 아로마타제 억제제, 예컨대 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE[®](메제스트롤 아세테이트), AROMASIN[®](엑세메스탄; Pfizer), 포메스타니, 파드로졸, RIVISOR[®](보로졸), FEMARA[®](레트로졸; 노바티스), 및 ARIMIDEX[®](아나스트로졸; 아스트라제네카); (iii) 항-안드로젠, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈(1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 사이토신 유사체); (iv) 단백질 키나아제 억제제, 예컨대 MEK 억제제(WO 2007/044515); (v) 지질 키나아제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 구체적으로 이상 세포 증식에 관련된 신호화 경로에서 유전자의 발현을 저해하는 것, 예컨대 PKC-알파, Raf 및 H-Ras, 예컨대 오블리머센(GENASENSE[®], Genta Inc.); (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제(예컨대, ANGIOZYME[®]) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신, 예컨대 유전자요법 백신, 예컨대, ALLOVECTIN[®], LEUVECTIN[®] 및 VAXID[®], PROLEUKIN[®] rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 LURTOTECAN[®]; ABARELIX[®] rmRH; (ix) 항-혈관형성제, 예컨대 베바시주마드(AVASTIN[®], 제넨테크); 및 전술한 임의의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체가 포함된다.

[0047] 또한, "화학치료제"의 정의에는 치료 항체, 예컨대 알렘투주마브(Campath), 베박시주마브(AVASTIN[®], 제넨테크); 세톡시마브(ERBITUX[®], 임클론(Imclone)); 파니투마브(VECTIBIX[®], 암젠(Amgen)), 리툽시마브(RITUXAN[®], 제넨테크/바이오젠 아이텍(Biogen Idec)), 퍼투주마브(OMNITARG[™], 2C4, 제넨테크), 트라스투주마브(HERCEPTIN[®], 제넨테크), 토시투마브(베사르(Bexxar), 코릭시아(Corixia)) 및 항체 약물 접합체, 켐투주마브 오조가미신(MYLOTARG[®], 와이어쓰)가 포함된다.

[0048] 본 발명의 PI3K 억제제와 함께 화학치료제로 치료 잠재력이 있는 인간화된 단클론 항체로는, 알렘투주마브, 아폴리주마브, 아셀리주마브, 아틀리주마브, 바피뉴주마브, 베박시주마브, 비바투주마브 머탄신, 칸투주마브 머탄신, 세텔리주마브, 세르톨리주마브 페골, 시드푸시투주마브, 시드투주마브, 다클리주마브, 에컬리주마브, 에팔리주마브, 에프라투주마브, 에를리주마브, 펠비주마브, 폰톨리주마브, 켐투주마브 오조가미신, 이노투주마브 오조가미신, 이필리무마브, 라베투주마브, 린투주마브, 마투주마브, 메폴리주마브, 모타비주마브, 모토비주마브, 나탈리주마브, 니모투주마브, 놀로비주마브, 누마비주마브, 오클레리주마브, 오마리주마브, 팔리비주마브, 파스쿨리주마브, 펙푸시투주마브, 펙투주마브, 퍼투주마브, 펙셀리주마브, 탈리비주마브, 라니비주마브, 레슬리비주마브, 레슬리주마브, 레시비주마브, 로벨리주마브, 루폴리주마브, 시브로투주마브, 시플리주마브, 손투주마브, 타카투주마브 테트라세탄, 타도시주마브, 탈리주마브, 테피비주마브, 토실리주마브, 토칼리주마브, 트라스투주마브, 투코투주마브 셀모류킨, 투쿠시투주마브, 우마비주마브, 우르록사주마브 및 비실리주마브를 포함한다.

[0049] "대사물질"은 특정 화합물 또는 이의 염이 체내 대사를 통해 생산하는 산물이다. 화합물의 대사물질은 당 분야에 공지된 통상의 기술로 동정할 수 있고, 이의 활성은 본 명세서에 기술된 바와 같은 시험방법으로 측정할 수 있다. 이러한 산물은 예컨대 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소 절단 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 대사물질, 예컨대 포

유 동물과 본 발명의 화합물을 이의 대사물질을 생성하기에 충분한 시간 동안 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 생산된 화합물을 포함한다.

- [0050] "패키지 동봉물"이란 용어는 상업적 치료 제품 패키지에 통상적으로 포함된 설명서를 의미하기 위해 사용되며 지시, 용법, 투약량, 투여, 상기 치료 제품의 사용에 관한 금지 및/또는 경고에 대한 정보를 포함한다.
- [0051] "키랄"이란 용어는 거울상 파트너의 비중첩성을 나타내는 분자를 의미하는 반면, "비키랄(achiral)"이란 용어는 거울상 파트너에 중첩할 수 있는 분자를 의미한다.
- [0052] "입체 이성질체"란 용어는 화학적 구성은 동일하지만 원자 또는 기의 공간 배열에서 상이한 화합물을 의미한다.
- [0053] "부분입체 이성질체"란 용어는 2 이상의 키랄성 중심을 보유하고 분자가 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체를 의미한다. 부분입체 이성질체는 물성, 예컨대 용점, 비등점, 분광 성질 및 반응성이 다르다. 부분입체 이성질체의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고해상도 분석 절차로 분리할 수 있다.
- [0054] "거울상이성질체"는 서로 비중첩성 거울상인 화합물의 2종의 입체 이성질체를 의미한다.
- [0055] 본 명세서에 사용된 입체화학적 정의와 관계는 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Chemicals", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]을 따른다. 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 여러 입체 이성질체 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물의 모든 입체 이성질체 형태, 예컨대 비제한적으로 부분입체 이성질체, 거울상이성질체 및 아트로프이성질체, 뿐만 아니라 이의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물도 본 발명의 일부를 구성한다. 많은 유기 화합물은 광학적 활성 형태로 존재하며, 즉 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 나타낸다. 광학적 활성 화합물을 나타내는데 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배열을 의미한다. 접두사 d 및 l, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전 기호를 나타내는데 사용되고, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d 접두어가 있는 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에서, 이 입체 이성질체는 동일하지만, 단 서로 거울상이다. 따라서, 특정 입체 이성질체는 거울상이성질체라 불릴 수 있고, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세메이트라 불리며, 화학 반응 또는 과정에서 입체선택 또는 입체특이성이 전혀 없는 경우 나타날 수 있다. "라세미 혼합물" 및 "라세메이트"란 용어는 광학 활성이 없는, 2종의 거울상이성질체의 등몰(equimolar) 혼합물을 의미한다.
- [0056] "호변 이성질체" 또는 "호변 이성질체 형태"란 용어는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호변환할 수 있는, 에너지가 다른 구조 이성질체를 의미한다. 예를 들어, 광자 호변 이성질체(또한, 양성자성 호변 이성질체로도 알려져 있음)는 광자의 이동을 통한 상호변환, 예컨대 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변 이성질체로는 결합 전자 중 일부 전자의 재편성에 의한 상호전환을 포함한다.
- [0057] 본 명세서에 사용된 "약학적으로 허용가능한 염"이란 어구는 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 의미한다. 염의 비제한적인 예로는 황산염, 구연산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코티네이트, 젯산염, 살리실레이트, 산성 구연산염, 주석산염, 올레산염, 탄닌산염, 판토테네이트, 산성주석산염, 아스코르브산염, 석신산염, 말레산염, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄설폰산염 "메실레이트", 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 아세트산 이온, 석신산 이온 또는 다른 반대 이온과 같은 다른 분자가 포함될 수 있다. 반대 이온은 모 화합물의 하전을 안정화하는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염은 구조 중에 하나 이상의 하전을 띤 원자를 보유할 수 있다.
- [0058] 다수의 하전을 띤 원자가 약학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우에는 다수의 반대 이온을 보유할 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 하전 띤 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 보유할 수 있다.
- [0059] 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 바람직한 약학적으로 허용가능한 염은 당 분야에서 이용할 수 있는 임의의 적당한 방법으로 제조할 수 있으며, 그 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄설폰산, 인산 등과 같은 무기 산, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산말레산, 석신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜 산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 하이드록시 산,

예컨대 구연산 또는 주석산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 설펜산, 예컨대 p-톨루엔설펜산 또는 에탄설펜산 등으로의 유리 염기의 처리가 있다.

[0060] 본 발명의 화합물이 산인 경우, 바람직한 약학적으로 허용가능한 염은 임의의 적당한 방법, 예컨대 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(1급, 2급 또는 3급), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등과 유리 산의 처리 등으로 제조할 수 있다. 적당한 염의 비제한적 예로는, 글리신 및 아르기닌과 같은 아미노산, 암모니아, 1급, 2급 또는 3급 아민, 및 사이클릭 아민, 예컨대 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진 유래의 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬 유래의 무기 염을 포함한다.

[0061] "약학적으로 허용가능한"이란 어구는 물질 또는 조성물이 포몰레이션을 구성하는 다른 성분, 및/또는 치료되는 포유 동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 상용성이어야 한다.

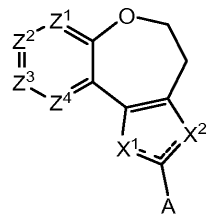
[0062] "용매화물"이란 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 연합체 또는 착체를 의미한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 비제한적으로, 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함한다.

[0063] "본 발명의 화합물" 및 "본 발명의 화합물들" 및 "화학식 I의 화합물"이란 용어는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 대사물질 및 약학적으로 허용가능한 염 및 전구 약물을 포함한다.

[0064] **벤즈옥세핀 화합물**

[0065] 본 발명은 PI3 키나아제로 조절되는 질병, 증상 및/또는 장애를 치료하는데 잠재적으로 유용한 벤즈옥세핀 화합물 및 이의 약학 제형을 제공한다. 더욱 구체적으로 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0066] [화학식 I]



[0067]

[0068] Z^1 은 CR^1 또는 N이고;

[0069] Z^2 는 CR^2 또는 N이고;

[0070] Z^3 은 CR^3 또는 N이고;

[0071] Z^4 는 CR^4 또는 N이고;

[0072] (i) X^1 은 N이고 X^2 는 S이거나, (ii) X^1 은 S이고 X^2 는 N이거나, (iii) X^1 은 CR^7 이고 X^2 는 S이거나, (iv) X^1 은 S이고 X^2 는 CR^7 이거나, (v) X^1 은 NR^8 이고 X^2 는 N이거나, (vi) X^1 은 N이고 X^2 는 NR^8 이거나, (vii) X^1 은 CR^7 이고 X^2 는 O이거나, (viii) X^1 은 O이고 X^2 는 CR^7 이거나, (ix) X^1 은 CR^7 이고 X^2 는 $C(R^7)_2$ 이거나, (x) X^1 은 $C(R^7)_2$ 이고 X^2 는 CR^7 이거나, (xi) X^1 은 N이고 X^2 는 O이거나, 또는 (xii) X^1 은 O이고 X^2 는 N이고;

[0073] R^1 은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -NO₂, 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택되고;

[0074] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^7 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, -CN, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂ 알킬렌)OR¹⁰, -NR¹²(C₁-C₁₂ 알킬렌)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰,

-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰C(=O)R¹¹,
 -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ 알킬렌)R¹⁰, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₈ 알켄일, C₂-C₈ 알킨일, C₃-C₁₂ 카보사이클일, C₂-C₂₀ 헤테로사이클
 일, C₆-C₂₀ 아릴, C₁-C₂₀ 헤테로아릴, -(C₃-C₁₂ 카보사이클일)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일)-(C₁-C₁₂ 알
 킬), -(C₆-C₂₀ 아릴)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₁-C₂₀ 헤테로아릴)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₃-C₁₂ 카보사이클일),
 -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일),
 -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일)-(C₃-C₁₂ 카보사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일)-
 C(=O)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₁-C₂₀ 헤테로아릴), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클
 일)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₆-C₂₀ 아릴)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₁-C₂₀ 헤테로아릴)-(C₁-C₁₂
 알킬), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-C(=O)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)C(=O)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-NR¹⁰R¹¹,
 -(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(C₁-C₁₂ 알킬렌)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₁-C₂₀ 헤테로아릴),
 -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₁-C₂₀ 헤테로사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ 알킬렌)-NHC(=O)-
 (C₁-C₂₀ 헤테로아릴), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일)-NR¹⁰R¹¹, 및 -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이
 클일)-(C₁-C₁₂ 알킬)-NR¹⁰R¹¹로부터 선택되고,

[0075] 이때, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알킬렌, 카보사이클일, 헤테로사이클일, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 F, Cl, Br, I, R¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, 옥소, 및 -OR¹⁰로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

[0076] A는 -C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로사이클일 및 C₁-C₂₀ 헤테로아릴로부터 선택되고, 이때 아릴, 헤테로사이클일 및 헤테로아릴은, 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂ 알킬렌)OR¹⁰, -NR¹²(C₁-C₁₂알킬렌)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ 알킬렌)R¹⁰, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₈ 알켄일, C₂-C₈ 알킨일, C₃-C₁₂ 카보사이클일, C₂-C₂₀ 헤테로사이클일, C₆-C₂₀ 아릴, C₁-C₂₀ 헤테로아릴, -(C₃-C₁₂ 카보사이클일)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₂-C₂₀ 헤테로사
 이클일)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₆-C₂₀ 아릴)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₁-C₂₀ 헤테로아릴)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₃-
 C₁₂ 카보사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일)-(C₂-C₂₀
 헤테로사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일)-(C₃-C₁₂ 카보사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤
 테로사이클일)-C(=O)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₁-C₂₀ 헤테로아릴), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀
 헤테로사이클일)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₆-C₂₀ 아릴)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₁-C₂₀ 헤테로아
 릴)-(C₁-C₁₂ 알킬), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-C(=O)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)C(=O)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂
 알킬렌)-NR¹⁰R¹¹, -(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(C₁-C₁₂ 알킬렌)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₁-
 C₂₀ 헤테로아릴), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₁-C₂₀ 헤테로사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂
 알킬렌)-NHC(=O)-(C₁-C₂₀ 헤테로아릴), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일)-NR¹⁰R¹¹, 및 -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-
 (C₂-C₂₀ 헤테로사이클일)-(C₁-C₁₂ 알킬)-NR¹⁰R¹¹로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고,

[0077] 이때, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알킬렌, 카보사이클일, 헤테로사이클일, 아릴, 및 헤테로아릴은, 독립적으로 F,

C1, Br, I, R¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, 및 -OR¹⁰로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

[0078] R⁵는, 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, 및 -S(O)₂CH₃로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되는 C₁-C₁₂ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[0079] R⁶은 C₁-C₁₂ 알킬, C₃-C₁₂ 카보사이클일, C₂-C₂₀ 헤테로사이클일, C₁-C₂₀ 헤테로아릴, 및 C₆-C₂₀ 아릴로부터 선택되며, 이들 기는 각각, 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)CH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, 옥소, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ 알킬렌)NR¹⁰R¹¹, 페닐, 피리딘일, 테트라하이드로-푸란-2-일, 2,3-다이하이드로-벤조푸란-2-일, 1-이소프로필-피롤리딘-3-일메틸, 모폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 피페라진일, 피페라진-4-일-2-온, 피페라진-4-일-3-온, 피롤리딘-1-일, 티오모폴린-4-일, S-다이옥소티오모폴린-4-일, -C≡CR¹³, -CH=CHR¹³, 및 -C(=O)NR¹⁰R¹¹로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

[0080] 또는, R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C₂-C₂₀ 헤테로사이클일 또는 C₁-C₂₀ 헤테로아릴을 형성하되, 이들 기는, F, Cl, Br, I, -CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OH, CH₂CH₂OH, -CH₂C₆H₅, 피리딘-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 피리딘-3-일, 피리미딘-2-일, 피라진-2-일, 테트라하이드로-푸란-카본일, 2-메톡시-페닐, 벤조일, 사이클로프로필메틸, (테트라-푸란-2-일)메틸, 2,6-다이메틸-모폴린-4-일, 4-메틸-피페라진-카본일, 피롤리딘-1-카본일, 사이클로프로판카본일, 2,4-다이플루오로-페닐, 피리딘-2-일메틸, 모폴린-4-일, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, CON(CH₃)₂, COCF₃, COCH₃, COCH(CH₃)₂, -NO₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NCH₂COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, -CH₂S(O)₂NHCH₃, -CH₂S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, S(O)₂N(CH₃)₂ 및 -S(O)₂CH₃로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

[0081] R⁸은 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택되고;

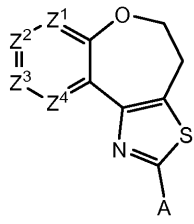
[0082] R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 H, C₁-C₁₂ 알킬, -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클일), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₆-C₂₀ 아릴), -(C₁-C₁₂ 알킬렌)-(C₃-C₁₂ 카보사이클일), C₂-C₈ 알켄일, C₂-C₈ 알킨일, C₃-C₁₂ 카보사이클일, C₂-C₂₀ 헤테로사이클일, C₆-C₂₀ 아릴, 및 C₁-C₂₀ 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 기는 각각, 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)CH(OH)CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, =O(옥소), -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OP(O)(OH)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂NHCH₃, -CH₂S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, 피롤리딘-1-일, 2-옥소피롤리딘-1-일, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 옥세탄일, 4-메틸피페라진-1-일, 및 4-모폴린일로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

[0083] 또는, R¹⁰ 및 R¹¹은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 C₂-C₂₀ 헤테로사이클일 고리를 형성하되, 이는, 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, 옥소, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH 및 C(CH₃)₂OH로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

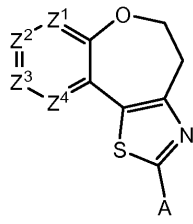
[0084] R¹³은 H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NO₂, 및

-S(O)₂CH₃로부터 선택된다.

[0085] 예시적 실시양태는 하기 화학식 Ii 및 Iii를 포함한다.



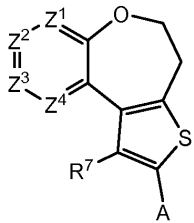
Ii



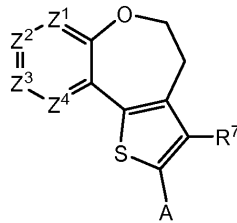
Iii

[0086]

[0087] 예시적 실시양태는 하기 화학식 Iiii 및 Iiv를 포함한다.



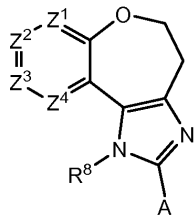
Iiii



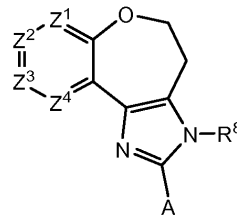
Iiv

[0088]

[0089] 예시적 실시양태는 하기 화학식 Iv 및 Ivi를 포함한다.



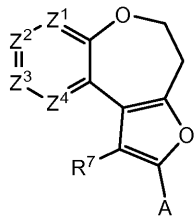
Iv



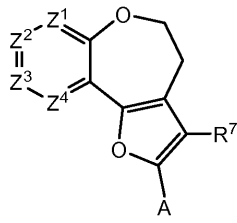
Ivi

[0090]

[0091] 예시적 실시양태는 하기 화학식 Ivii 및 Iviii를 포함한다.



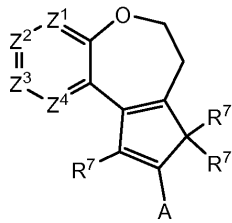
Ivii



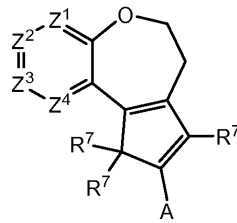
Iviii

[0092]

[0093] 예시적 실시양태는 하기 화학식 Iix 및 Ix를 포함한다.



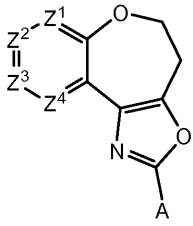
Iix



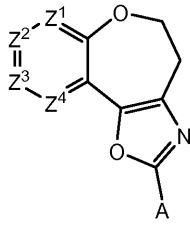
Ix

[0094]

[0095] 예시적 실시양태는 하기 화학식 Ixi 및 Ixii를 포함한다.



Ixi



Ixii

[0096]

[0097] 화학식 I의 화합물의 예시적 실시양태는, Z¹이 CR¹이고; Z²가 CR²이고; Z³가 CR³이고; Z⁴가 CR⁴인 것을 포함한다.

[0098] 화학식 I의 화합물의 예시적 실시양태는, Z¹이 N이고; Z²가 CR²이고; Z³가 CR³이고; Z⁴가 CR⁴인 것을 포함한다.

[0099] 화학식 I의 화합물의 예시적 실시양태는, Z¹이 CR¹이고; Z²가 N이고; Z³가 CR³이고; Z⁴가 CR⁴인 것을 포함한다.

[0100] 화학식 I의 화합물의 예시적 실시양태는, Z¹이 CR¹이고; Z²가 CR²이고; Z³가 N이고; Z⁴가 CR⁴인 것을 포함한다.

[0101] 화학식 I의 화합물의 예시적 실시양태는, Z¹이 CR¹이고; Z²가 CR²이고; Z³가 CR³이고; Z⁴가 N인 것을 포함한다.

[0102] 예시적 실시양태는 A가 -C(=O)NR⁵R⁶인 것을 포함한다.

[0103] 예시적 실시양태는 R⁵가 CH₃인 것을 포함한다.

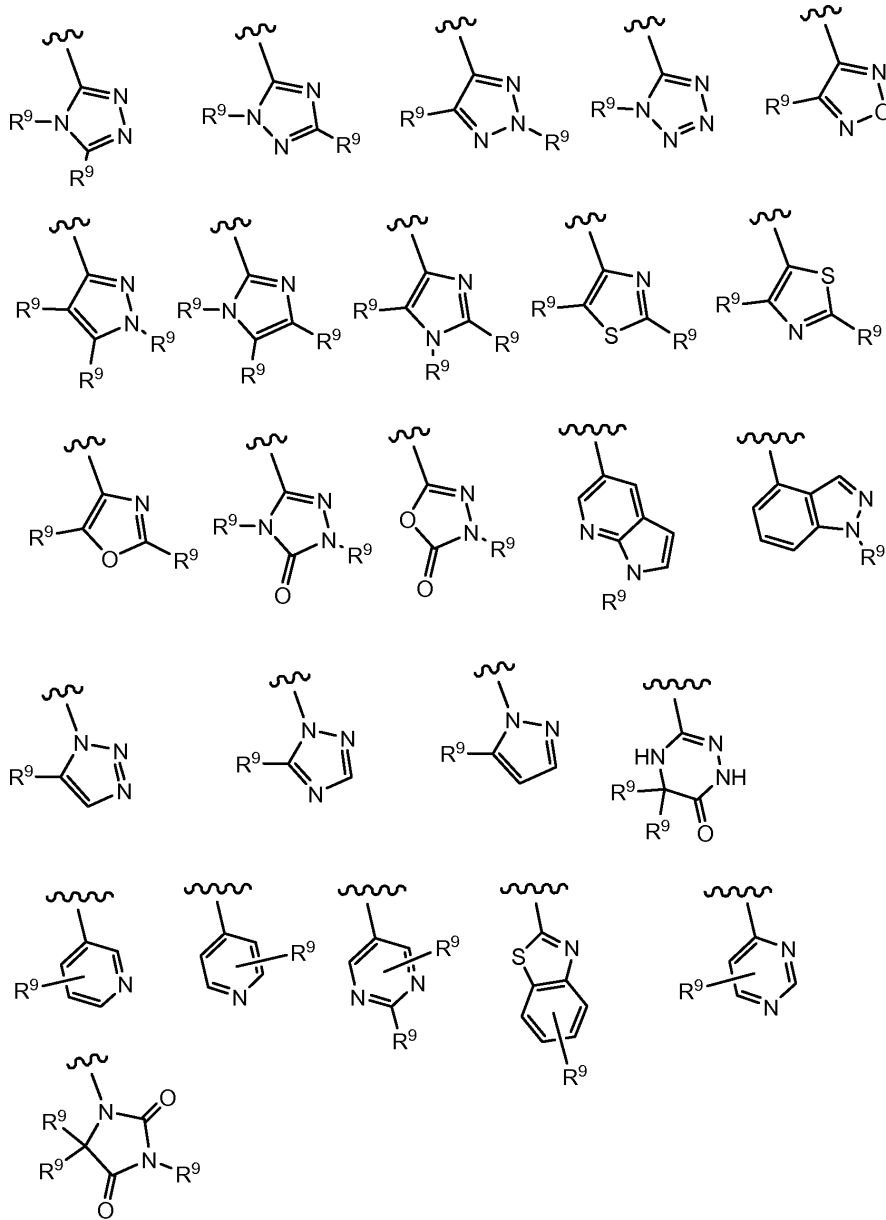
[0104] 예시적 실시양태는 R⁶이, F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO², -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, 모폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 피페라진일, 피페라진-4-일-2-온, 피페라진-4-일-3-온, 피롤리딘-1-일, 티오모폴린-4-일, S-다이옥소티오모폴린-4-일, -C≡CR¹³, 및 -CH=CHR¹³로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환된 페닐인 것을 포함한다.

[0105] 예시적 실시양태는 R⁵ 및 R⁶이 이들이 부착된 질소와 함께 모폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 피페라진일, 피페라진-4-일-2-온, 피페라진-4-일-3-온, 피롤리딘-1-일, 티오모폴린-4-일, S-다이옥소티오모폴린-4-일, 아조칸-1-일, 아제티딘-1-일, 옥타하이드로피리도[1,2-a]피라진-2-일, [1,4]다이아제판-1-일, 또는 인돌린일을 형성하는 것을 포함한다.

[0106] 예시적 실시양태는 A가 -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -NHC(=O)CH₃, -OH, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-메틸피페리드-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-모폴린일, (4-메틸피페라진-1일)카복사마이드, -CH₂(1H-1,2,4-트리아졸-5-일), 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 또는 사이클로부틸로 치환된 C₂-C₂₀ 헤테로사이클일 또는 C₁-C₂₀ 헤테로아릴인 것을 포함한다.

[0107] 예시적 실시양태는 A가 피리딜, 이속사졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 피롤일, 티아졸일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 옥사졸일, 옥사디아졸일, 1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온, 푸란일, 티엔일, 1,2,3-트리아졸일, 1,2,4-트리아졸일, 1,2,4-트리아졸-5(4H)-온, 4,5-다이하이드로-1,2,4-트리아진-6(1H)-온, 테트라졸일, 피롤로[2,3-b]피리딘일, 인다졸일, 3,4-다이하이드로퀴놀린일, 및 벤조[d]티아졸로부터 선택된 C₁-C₂₀ 헤테로아릴인 것을 포함한다.

[0108] 예시적 실시양태는 A가 하기 구조로부터 선택된 것을 포함한다:



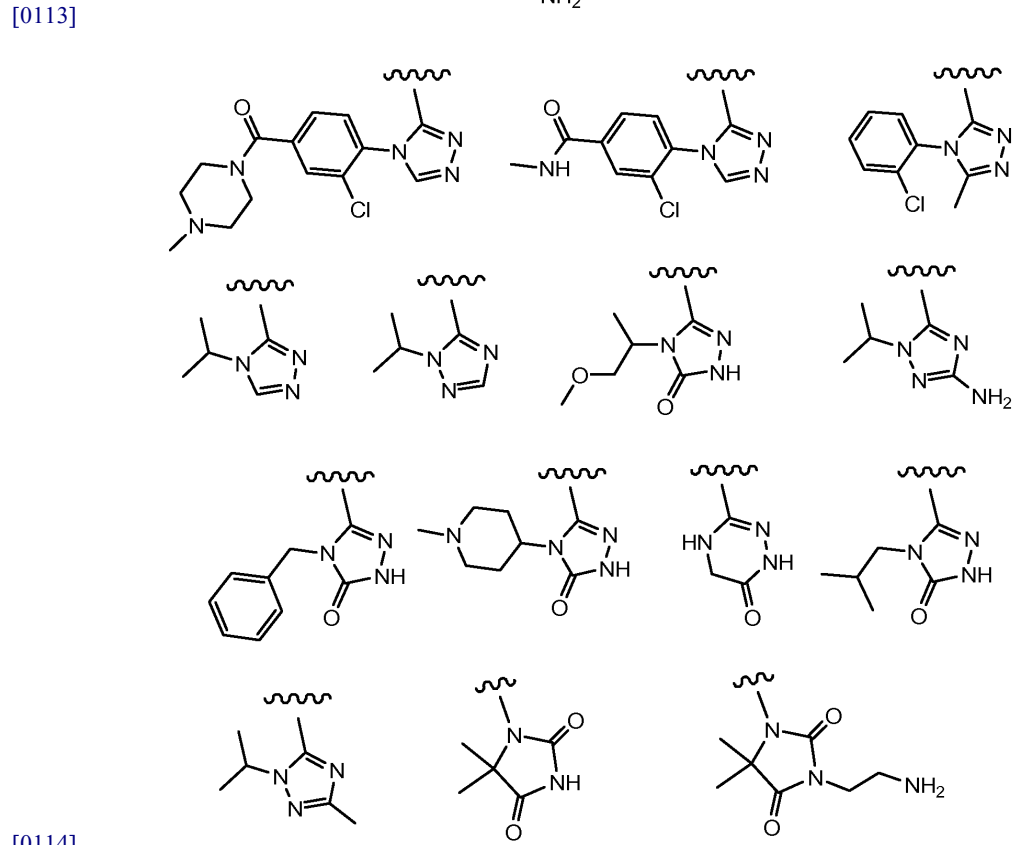
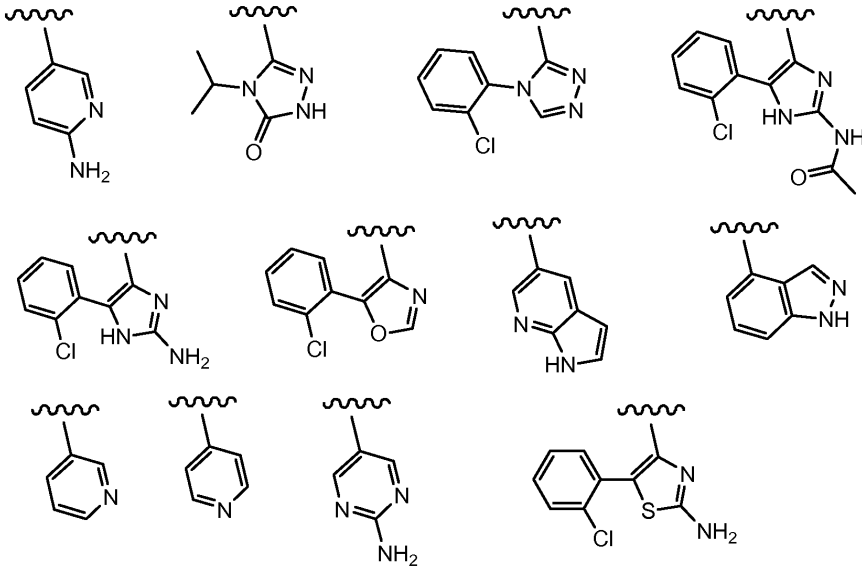
[0109]

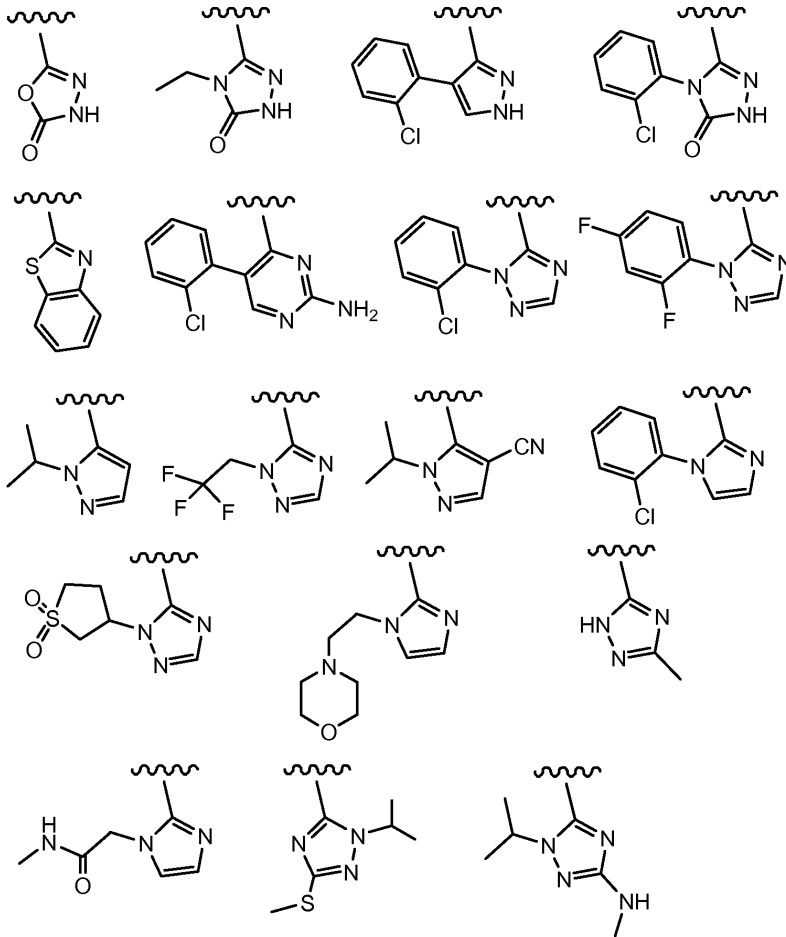
[0110] 상기 식에서,

[0111]

R⁹은 H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂OCHCH₃, -CN, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -C(=O)CH₃, -CH₂C(=O)NHCH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OH, -OCH₃, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-메틸피페리드-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-모폴린일, 모폴린-4-일-에틸, 벤질, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 이때, 벤질 및 페닐은 F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-메틸피페리드-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 및 4-모폴린일로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고; 이때, 물결선은 부착 위치(예컨대 R⁸이 -CH(CH₃)₂인 화합물)에 부착되는 것을 나타낸다.

[0112] 예시적 실시양태는 A가 하기 구조로부터 선택되는 것을 포함한다:





[0115]

[0116]

이때, 물결선은 부착 위치를 나타낸다.

[0117]

생물학적 평가

[0118]

화학식 I의 화합물의 PI3 키나아제 활성의 측정은 다수의 직접 및 간접 검출 방법에 의해 가능하다. 본 명세서에 기술된 특정 예시적 화합물은 이의 p110 α(알파), 및 다른 이소형태, PI3K 결합 활성(실시예 601) 및 종양 세포에 대한 시험관내 활성(실시예 602)에 대해 분석했다. 본 발명의 특정 예시적 화합물은 PI3K 결합 활성 IC₅₀ 값이 10nM 미만이었다. 본 발명의 특정 예시적 화합물은 종양세포계 활성 IC₅₀ 값이 100nM 미만이었다.

[0119]

화학식 I의 예시적 화합물의 세포독성 또는 세포정지 활성은 세포 배양 배지에서 증식성 포유동물 종양 세포주를 확립시키고, 화학식 I의 화합물을 첨가하고, 약 6시간 내지 약 5일 동안 세포를 배양한 후 세포 생육성을 측정하여 측정했다(실시예 602). 생육성, 즉 증식(IC₅₀), 세포독성(EC₅₀) 및 세포 사멸 유도(카스파제 활성화)를 측정하기 위해 세포계 시험관내 분석을 이용했다.

[0120]

화학식 I의 예시적 화합물의 시험관 내 효능은 세포 증식 분석, 셀타이터-글리오(CellTiter-Glo[®]) 형광 세포 생육 어세이(위스콘신 주 매디슨 소재 프로메가(Promega Corp., Madison, WI)로부터 입수가 가능함)(실시예 902)으로 측정했다. 이러한 균질 분석 방법은 콜레오프테라 루시퍼라제의 재조합 발현을 기초로 하고(US 5583024; US 5674713; US 5700670), 대사적 활성 세포의 지시 인자인 ATP 존재량의 정량을 기초로 하여 배양물 중의 생육 세포 수를 측정한다(문헌[Crouch et al(1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; US 6602677]). 셀타이터-글리오 어세이로 자동 고처리량 선별(HTS)에 따를 수 있는 96웰 또는 384웰 포맷에서 수행했다(Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). 균질 분석 절차는 혈청-보충된 배지에서 배양된 세포에 직접 단일 시약(셀타이터-글리오 시약)을 첨가하는 것을 수반한다. 세포 세척, 배지 제거 및 수회 피펫팅 단계는 필요하지 않다. 이 시스템은 시약을 첨가하여 혼합한 후 10분 내에 384웰 포맷에서 15개 정도로 적은 세포/웰를 검출한다.

[0121]

균질한 "첨가-혼합-측정" 포맷은 세포 용해 및 존재하는 ATP의 양에 비례하는 발광 신호의 생성을 초래한다. ATP의 양은 배양물에 존재하는 세포 수에 정비례한다. 셀타이터-글리오 분석은 사용된 세포 종류 및 배지에 따라 반감기가 일반적으로 5시간 이상인 루시퍼라제 활성에 의해 생산되는 "백열형" 발광 신호를 생성한다. 생육

세포는 상대적 발광 단위(RLU)에 반영된다. 기질인 비틀 루시페린은 반딧불 루시페라제에 의해 산화적 탈카르복시화되고, 이에 동반해서 ATP가 AMP로 변환되고 광자가 생성된다. 반감기 연장은 시약 주입기 사용의 필요성을 없애고 여러 평판의 연속 또는 배척식 처리에 대한 유연성을 제공한다. 이러한 세포 증식 분석은 다양한 다중웰 포맷, 예컨대 96웰 또는 384웰 포맷으로 이용할 수 있다. 데이터는 발광계 또는 CCD 카메라 영상화 장치를 이용해 기록할 수 있다. 발광량은 경시적으로 측정된 상대적 광 단위(RLU)로 제공한다.

[0122] 화학식 I의 예시적 화합물의 항증식 효과는 여러 종양 세포주에 대한 셀타이터-글리오[®] 분석(실시예 602)으로 측정했다. 시험된 화합물에 대한 활성 EC₅₀ 값이 획득되었다. 시험관 내 세포 효능 활성의 범위는 약 100 nM 내지 약 10 μM이었다. 특정 시험된 화합물은 특정 종양 세포주의 증식 억제에서 1 μM 미만의 EC₅₀ 값을 가졌다.

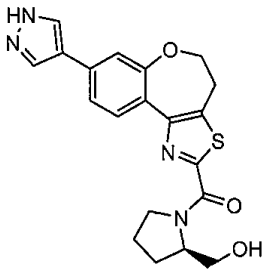
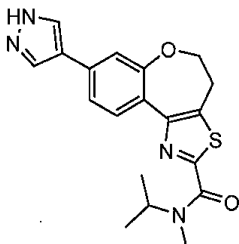
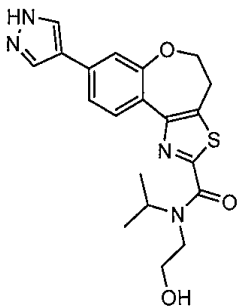
[0123] 특정 ADME 성질은 특정 예시적 화합물에 대해 다음과 같은 분석으로 측정했다: Caco-2 투과성(실시예 603), 간 세포 클리어런스(실시예 604), 시토크롬 P450 억제(실시예 605), 시토크롬 P450 유도(실시예 606), 혈장 단백질 결합(실시예 607) 및 hERG 채널 차단(실시예 608).

[0124] 특정 예시적 화합물은 종양 이중이식편 타코닉 누드 마우스 모델에 투여하여 용량 상승식 연구로 효능을 시험했다(실시예 609). 유방암 세포주 MDA-MB-361.1 마우스 모델에게는 비히클(MCT, 음성 대조군)와 함께 화합물 I을 투여했다. 종양 성장 지연은 50 및 100 mg/kg에서 21일 동안 매일 경구 투여했을 때 측정되었다. 치료 과정 동안 체중 변화는 안전성의 지표인자로 측정했다. MDA-MB-361.1 마우스 모델은 화합물 I으로 치료 시 21일 동안 매일 경구 투여했을 때 종양 성장 정지, 억제 및 저해를 일으켰다.

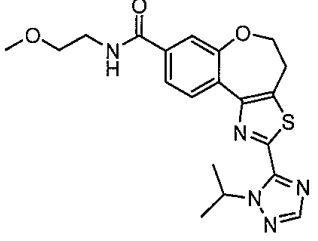
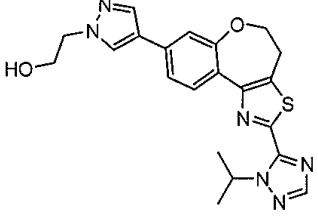
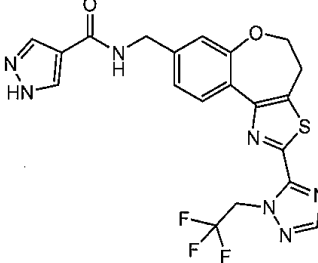
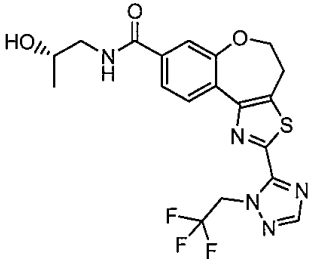
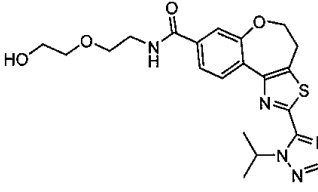
[0125] 예시적 화학식 I의 화합물 101-512(표1) 및 513-548(표2)은 본 발명의 방법에 따라 제조하여 특성을 규명하고 PI3K 알파(IC₅₀ p110 알파는 1 μM 미만)의 억제 및 선택성에 대해 시험했으며, 다음과 같은 화학식과 해당 명칭으로 표시된다(캠드로우 울트라, 9.0.1 버전(ChemDraw Ultra, Version 9.0.1), 캠브리지 소프트 코퍼레이션(CambridgeSoft Corp), 메사추세츠주 캠브리지 소재(Cambridge MA)). 예컨대, (101)은 0.031 μM의 IC₅₀ 값; (102)은 0.0051 μM의 IC₅₀ 값; (103)은 0.0018 μM의 IC₅₀ 값; (106)은 0.0057 μM의 IC₅₀ 값; (109)은 0.0013 μM의 IC₅₀ 값; (127)은 0.00005 μM의 IC₅₀ 값; (147)은 0.021 μM의 IC₅₀ 값; (151)은 0.00020 μM의 IC₅₀ 값; 및 (153)은 0.058 μM의 IC₅₀ 값을 가졌다.

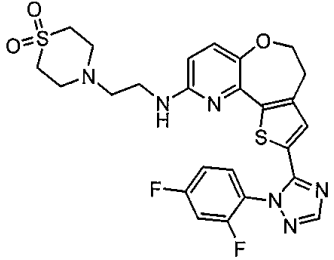
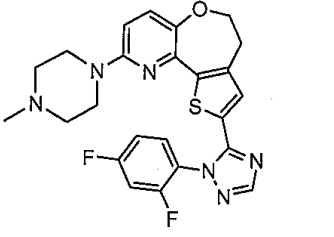
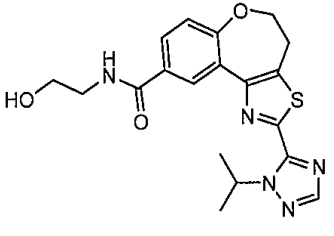
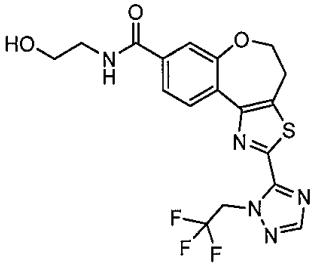
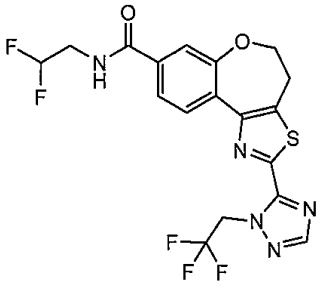
[0126]

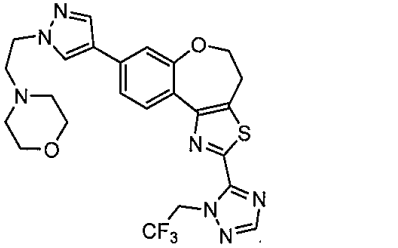
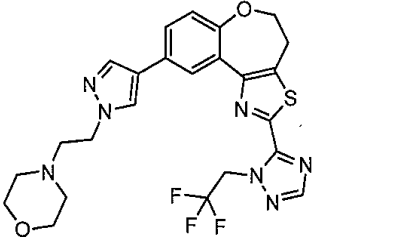
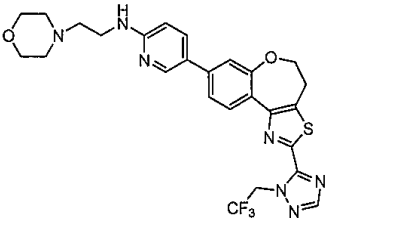
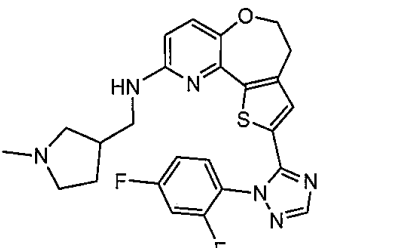
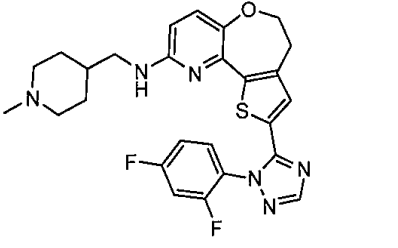
[표 1]

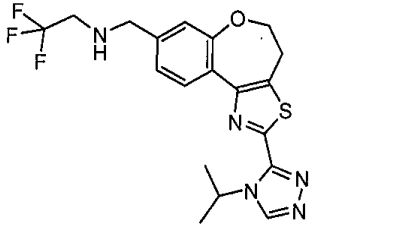
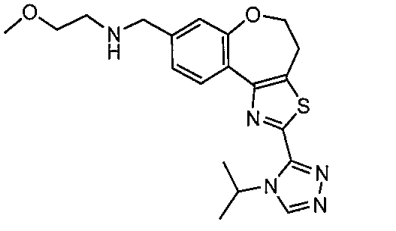
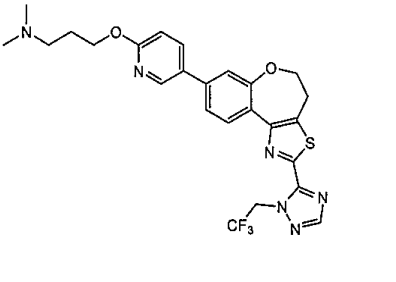
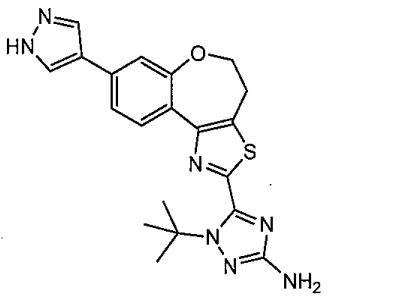
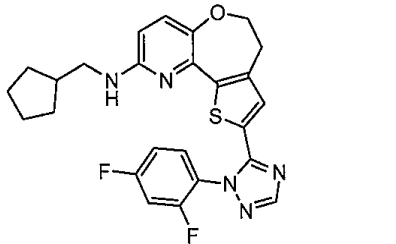
번호	구조	이름
101		<p>((R)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
102		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 이소프로필-메틸-아마이드</p>
103		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>

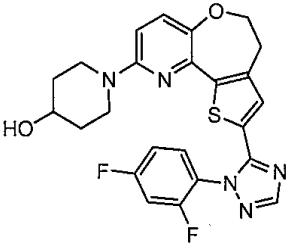
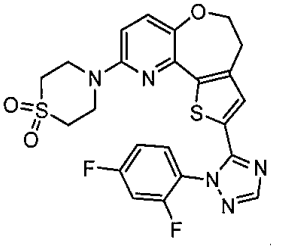
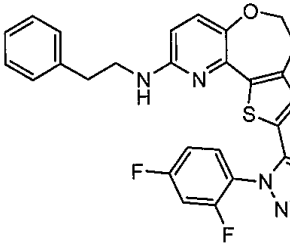
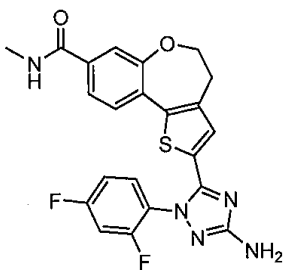
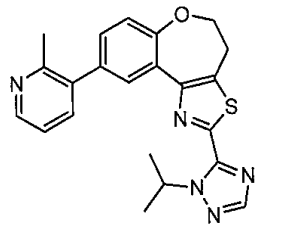
[0127]

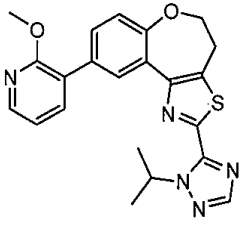
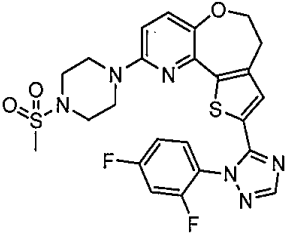
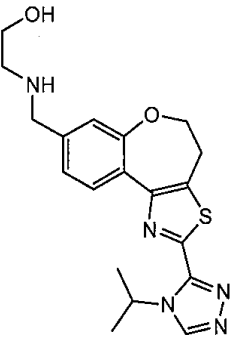
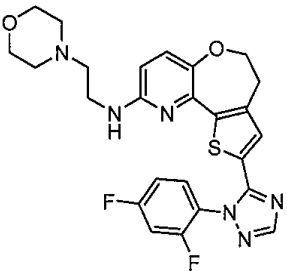
<p>104</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 (2-메톡시-에틸)-아마이드</p>
<p>105</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올</p>
<p>106</p>		<p>1H-피라졸-4-카복실산 {2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸}-아마이드</p>
<p>107</p>		<p>2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 ((S)-2-하이드록시-프로필)-아마이드</p>
<p>108</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 [2-(2-하이드록시-에톡시)-에틸]-아마이드</p>

<p>109</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-[2-(1,1-다이옥소-1S-티오모폴린-4-일)-에틸]-아민</p>
<p>110</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(4-메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>111</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아마이드</p>
<p>112</p>		<p>2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아마이드</p>
<p>113</p>		<p>2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 (2,2-다이플루오로-에틸)-아마이드</p>

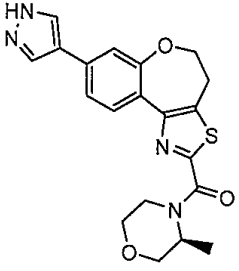
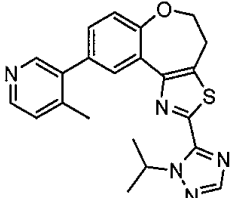
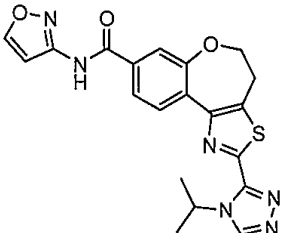
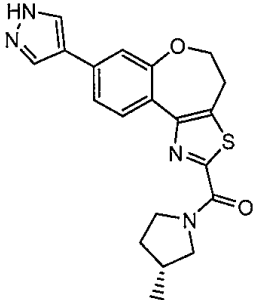
<p>114</p>		<p>8-[1-(2-모폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>115</p>		<p>9-[1-(2-모폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>116</p>		<p>(2-모폴린-4-일-에틸)-(5-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피리딘-2-일)-아민</p>
<p>117</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-(1-메틸-피롤리딘-3-일메틸)-아민</p>
<p>118</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-(1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아민</p>

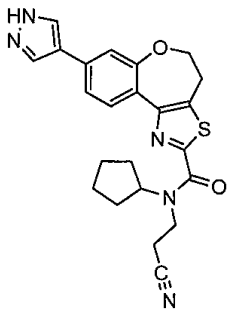
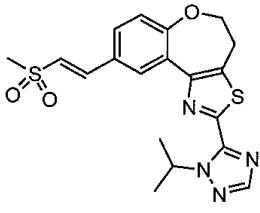
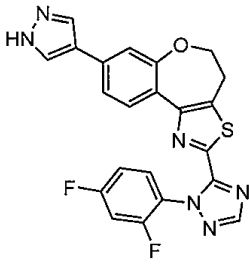
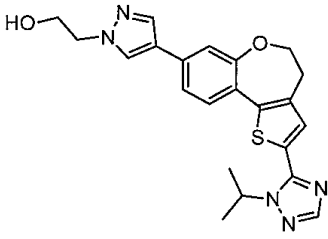
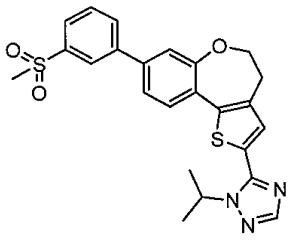
<p>119</p>		<p>[2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-아민</p>
<p>120</p>		<p>[2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-(2-메톡시-에틸)-아민</p>
<p>121</p>		<p>다이메틸-[3-(5-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피리딘-2-일옥시)-프로필]-아민</p>
<p>122</p>		<p>1-3 급-부틸-5-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민</p>
<p>123</p>		<p>사이클로펜틸메틸-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-아민</p>

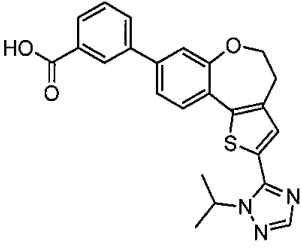
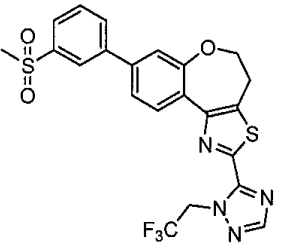
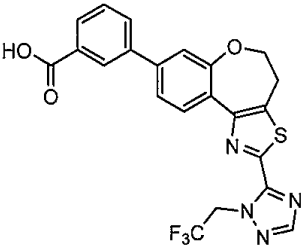
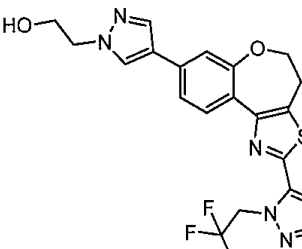
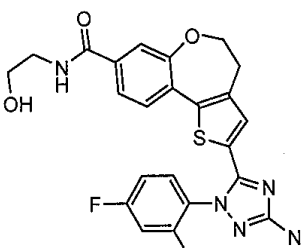
<p>124</p>		<p>1-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피페리딘-4-올</p>
<p>125</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(1,1-다이옥소-S-티오모폴린-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>126</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-페네틸-아민</p>
<p>127</p>		<p>2-(3-아미노-1-(2,4-다이플루오로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카복사마이드</p>
<p>128</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(2-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>

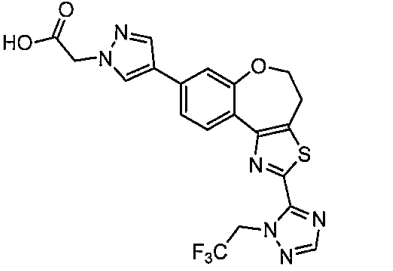
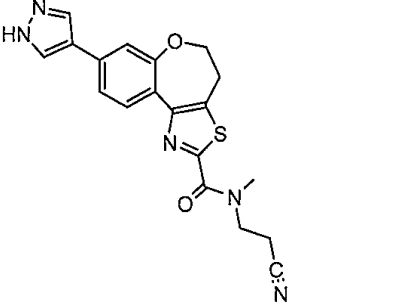
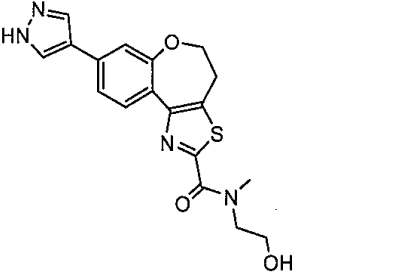
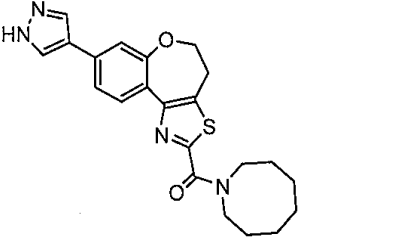
<p>129</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(2-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>130</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(4-메탄설폰일-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>131</p>		<p>2-([2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-아미노)-에탄올</p>
<p>132</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(2-모폴린-4-일-에틸)-아민</p>

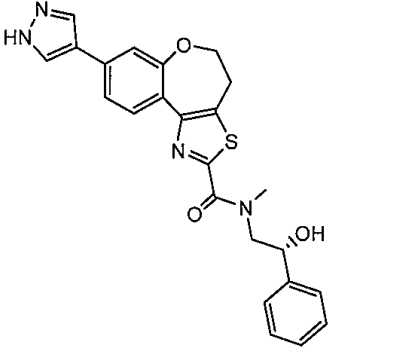
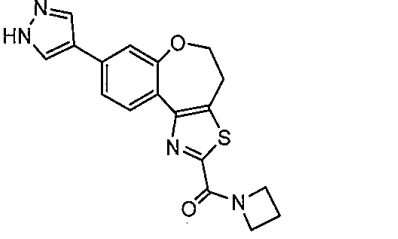
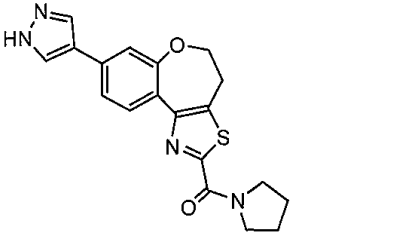
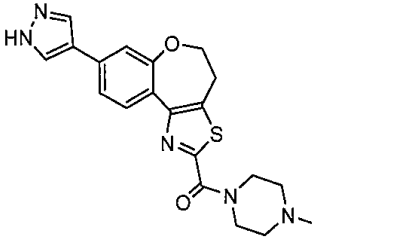
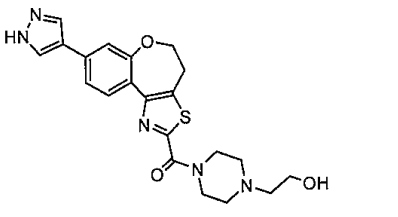
<p>133</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(4-메톡시-벤질)-아민</p>
<p>134</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아민</p>
<p>135</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(6-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>136</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-카보니트릴</p>
<p>137</p>		<p>(S)-1-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피롤리딘-2-카보니트릴</p>

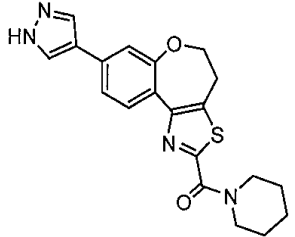
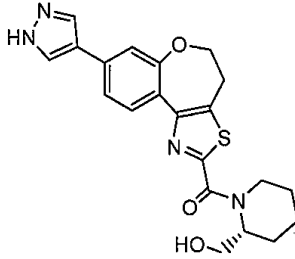
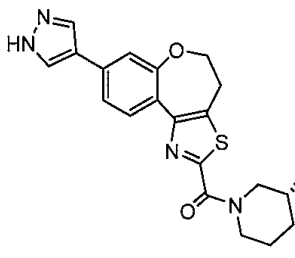
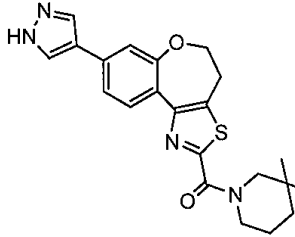
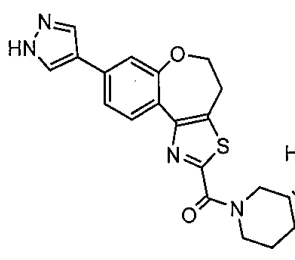
<p>138</p>		<p>((S)-3-메틸-모폴린-4-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>139</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(4-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>140</p>		<p>2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 이속사졸-3-일아마이드</p>
<p>141</p>		<p>((R)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>

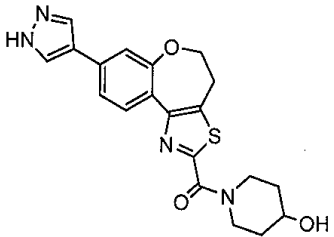
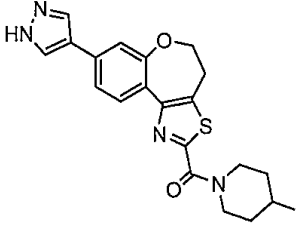
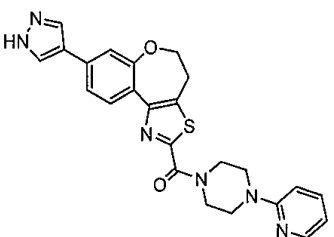
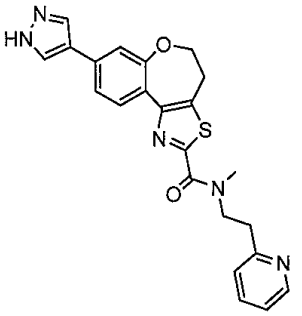
<p>142</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-시아노-에틸)-사이클로펜틸-아마이드</p>
<p>143</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-((E)-2-메탄설폰일-비닐)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>144</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>145</p>		<p>2-(4-(2-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올</p>
<p>146</p>		<p>1-이소프로필-5-(8-(3-(메틸설폰일)페닐)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸</p>

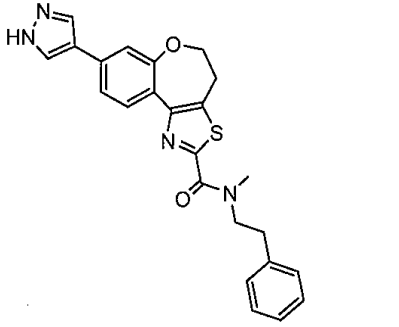
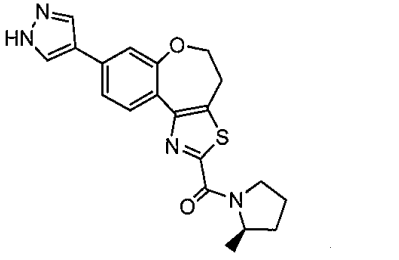
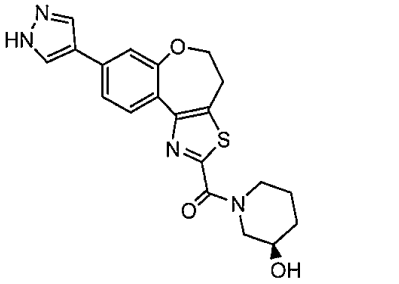
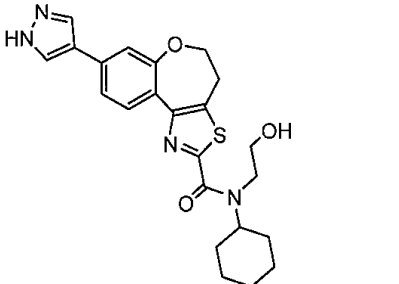
<p>147</p>		<p>3-(2-(1-이소프로필-1H-1,2,4- 트리아졸-5-일)-4,5- 다이하이드로벤조[b]티에노[2,3- d]옥세핀-8-일)벤조산</p>
<p>148</p>		<p>8-(3-메탄설폰일-페닐)-2-[2-(2,2,2- 트라이플루오로-에틸)-2H- [1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5- 다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자- 벤조[e]아줄렌</p>
<p>149</p>		<p>3-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)- 2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5- 다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자- 벤조[e]아줄렌-8-일}-벤조산</p>
<p>150</p>		<p>2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로- 에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5- 다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자- 벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)- 에탄올</p>
<p>151</p>		<p>2-(3-아미노-1-(2,4-다이플루오로페닐)- 1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-(2- 하이드록시에틸)-4,5- 다이하이드로벤조[b]티에노[2,3- d]옥세핀-8-카복사마이드</p>

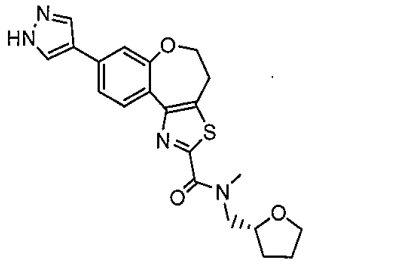
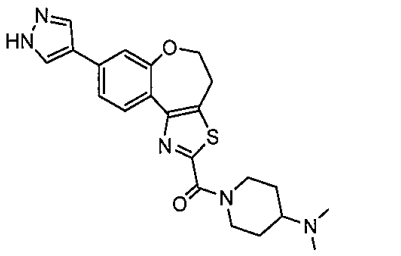
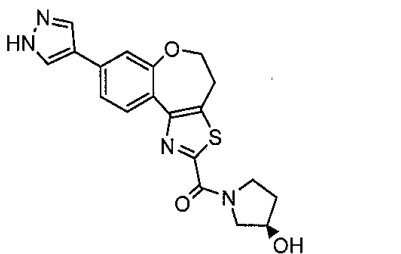
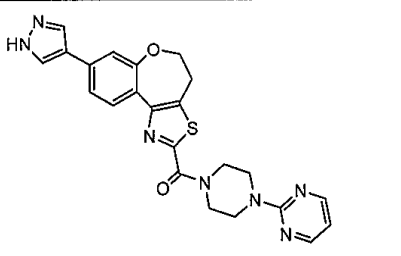
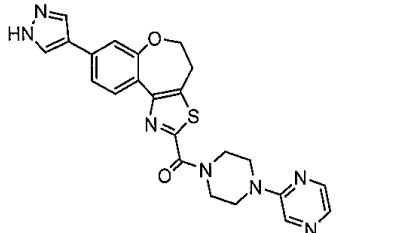
<p>152</p>		<p>(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-아세트산</p>
<p>153</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-시아노-에틸)-메틸-아마이드</p>
<p>154</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-메틸-아마이드</p>
<p>155</p>		<p>아조칸-1-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>

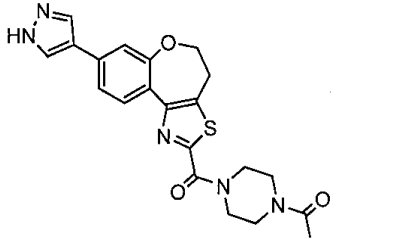
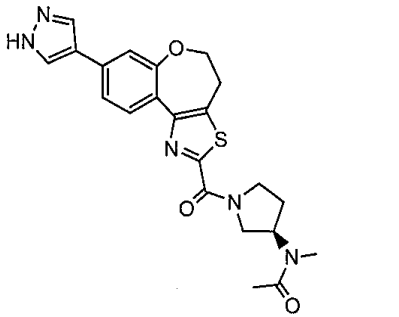
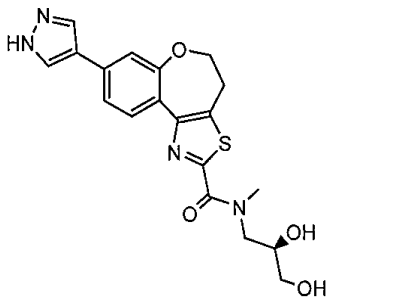
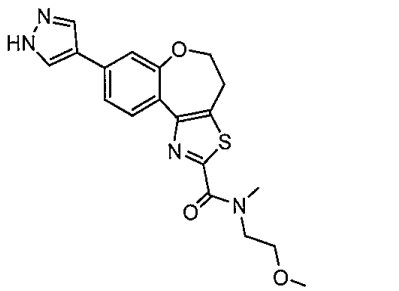
<p>156</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 ((R)-2-하이드록시-2-페닐-에틸)-메틸-아마이드</p>
<p>157</p>		<p>아제티딘-1-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>158</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-피롤리딘-1-일-메탄온</p>
<p>159</p>		<p>(4-메틸-피페라진-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>160</p>		<p>[4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>

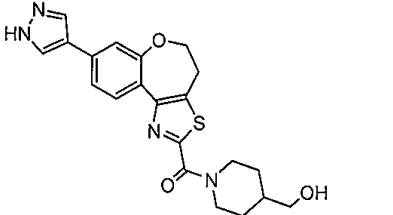
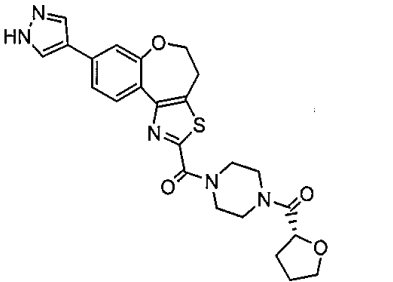
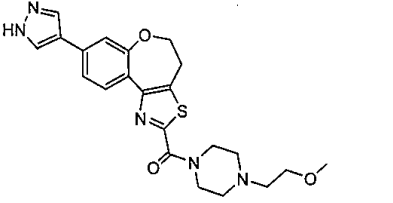
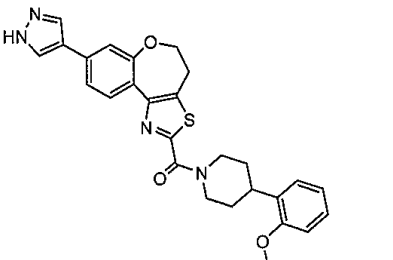
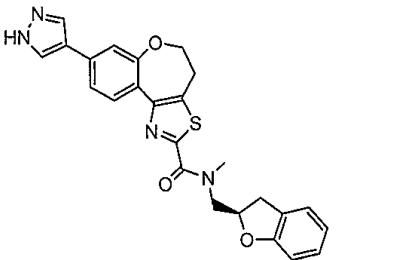
<p>161</p>		<p>피페리딘-1-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>162</p>		<p>((R)-2-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>163</p>		<p>((R)-3-메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>164</p>		<p>(3,3-다이메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>165</p>		<p>((R)-3-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>

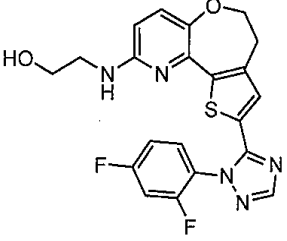
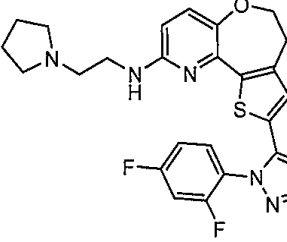
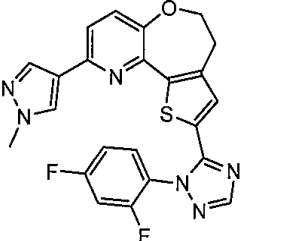
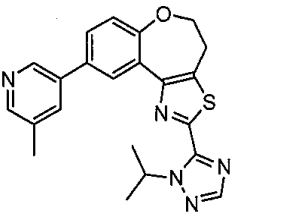
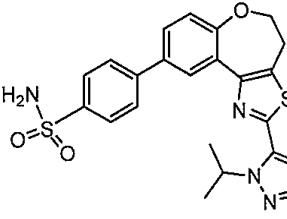
<p>166</p>		<p>(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일]-메탄온</p>
<p>167</p>		<p>(4-메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일]-메탄온</p>
<p>168</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄온</p>
<p>169</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드</p>

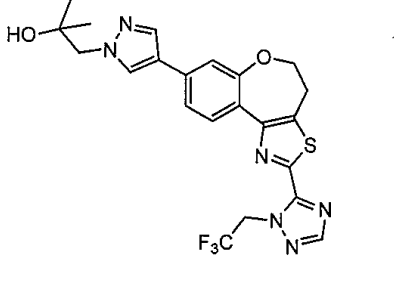
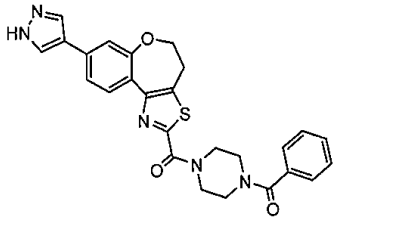
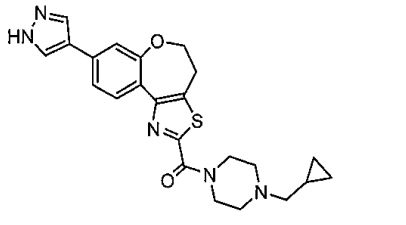
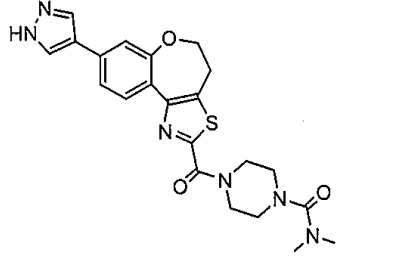
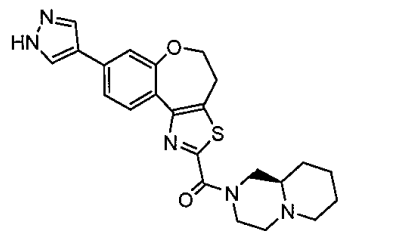
<p>170</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 메틸-페네틸-아마이드</p>
<p>171</p>		<p>((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>172</p>		<p>((R)-3-하이드록시-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>173</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 사이클로헥실-(2-하이드록시-에틸)-아마이드</p>

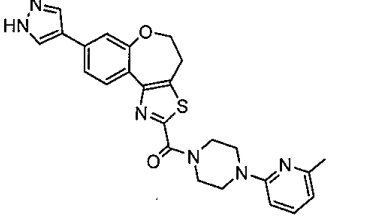
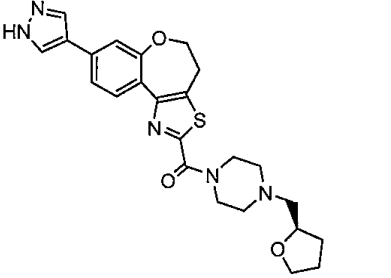
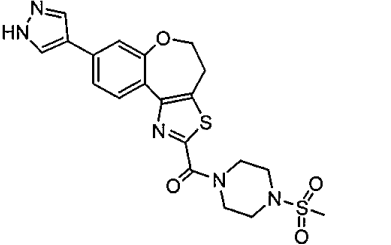
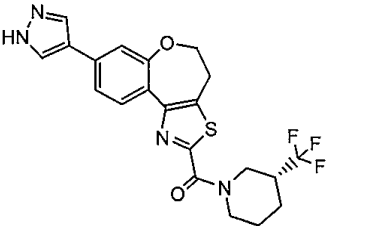
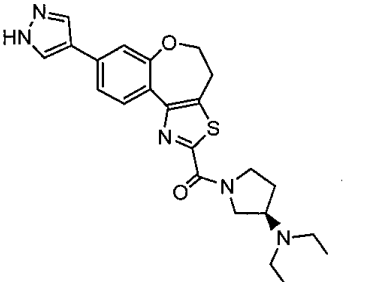
<p>174</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 메틸-[(R)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)메틸]-아마이드</p>
<p>175</p>		<p>(4-다이메틸아미노-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>176</p>		<p>((R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>177</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-[4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일]-메탄온</p>
<p>178</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-[2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일]-메탄온</p>

<p>179</p>		<p>1-(4-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피페라진-1-일}-에탄온</p>
<p>180</p>		<p>N-메틸-N-((R)-1-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피롤리딘-3-일}-아세트아마이드</p>
<p>181</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 ((R)-2,3-다이하이드록시-프로필)-메틸-아마이드</p>
<p>182</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-메톡시-에틸)-메틸-아마이드</p>

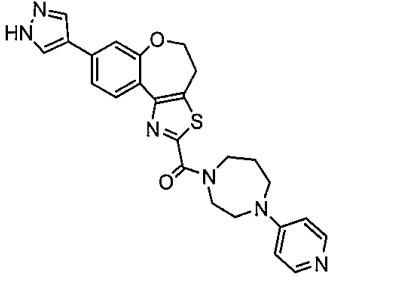
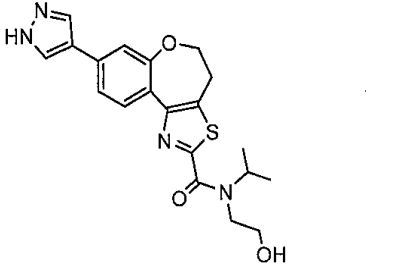
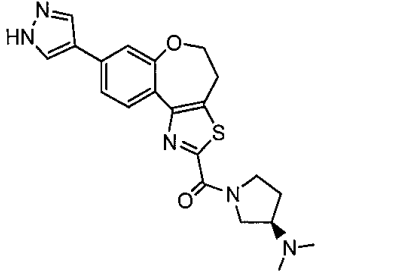
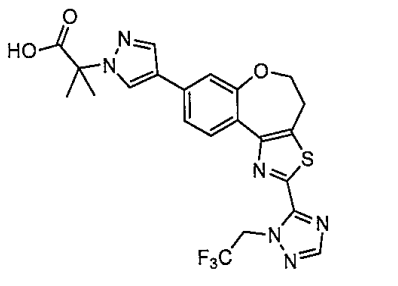
<p>183</p>		<p>(4-하이드록시에틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>184</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-[4-((R)-테트라하이드로-푸란-2-카본일)-피페라진-1-일]-메탄온</p>
<p>185</p>		<p>[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>186</p>		<p>[4-(2-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>187</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 [(R)-1-(2,3-다이하이드로-벤조푸란-2-일)메틸]-메틸-아마이드</p>

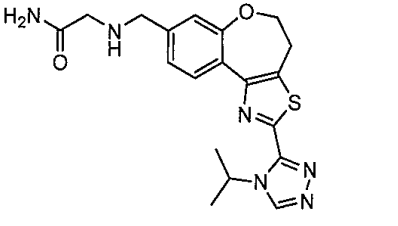
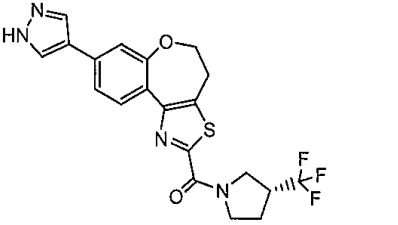
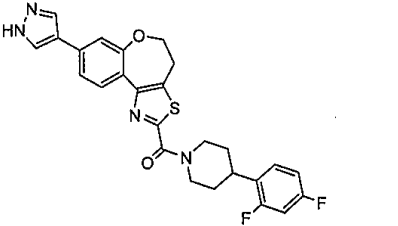
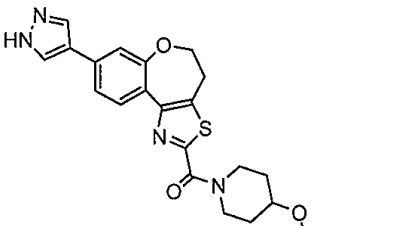
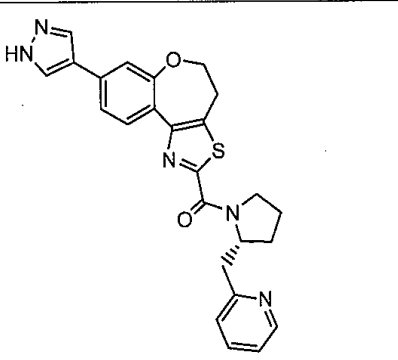
<p>188</p>		<p>2-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-에탄올</p>
<p>189</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일)-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-아민</p>
<p>190</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>191</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(5-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>192</p>		<p>4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-벤젠설포나마이드</p>

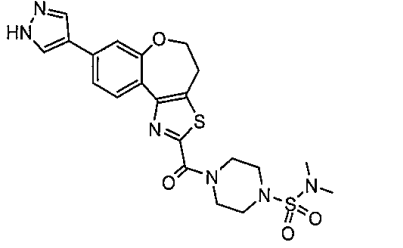
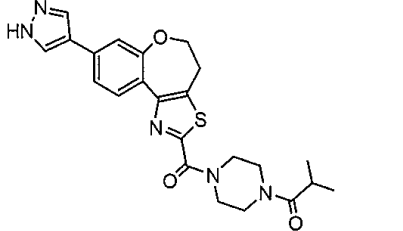
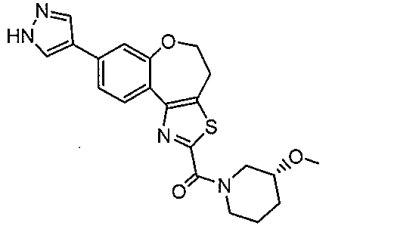
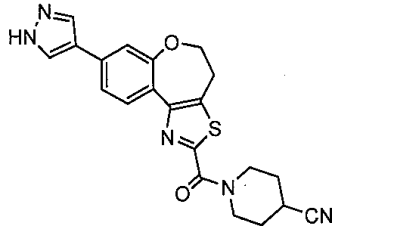
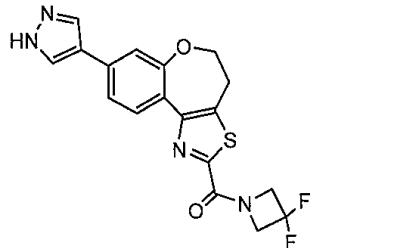
<p>193</p>		<p>2-메틸-1-(4-{2-[2-(2,2,2- 트라이플루오로-에틸)-2H- [1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5- 다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자- 벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)- 프로판-2-올</p>
<p>194</p>		<p>(4-벤조일-피페라진-1-일)-[8-(1H- 피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6- 옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2- 일]-메탄온</p>
<p>195</p>		<p>(4-사이클로프로필메틸-피페라진-1- 일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5- 다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자- 벤조[e]아졸렌-2-일]-메탄온</p>
<p>196</p>		<p>4-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5- 다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자- 벤조[e]아졸렌-2-카본일]-피페라진-1- 카복실산 다이메틸아마이드</p>
<p>197</p>		<p>(R)-옥타하이드로-피리도[1,2- a]피라진-2-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5- 다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자- 벤조[e]아졸렌-2-일]-메탄온</p>

198		[4-(6-메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온
199		[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-{4-[(R)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)메틸]-피페라진-1-일}-메탄온
200		(4-메탄설포닐-피페라진-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온
201		[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-((R)-3-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메탄온
202		((R)-3-다이에틸아미노-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온

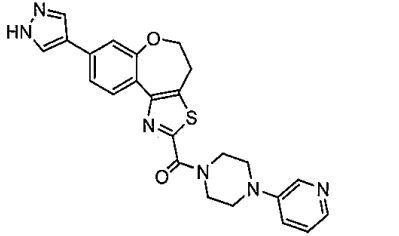
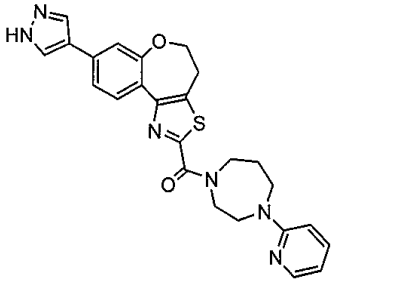
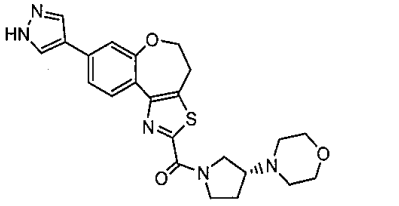
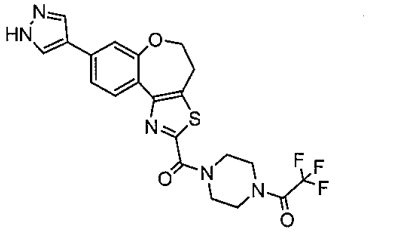
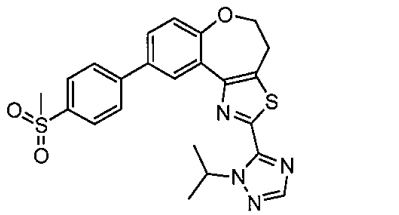
<p>203</p>		<p>(4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>204</p>		<p>[4-((2R,6R)-2,6-다이메틸-모폴린-4-일)-피페리딘-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>205</p>		<p>[4-(4-메틸-피페라진-1-카본일)-피페리딘-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>206</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-[4-(피롤리딘-1-카본일)-피페리딘-1-일]-메탄온</p>
<p>207</p>		<p>(4-사이클로프로판카본일-피페라진-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>

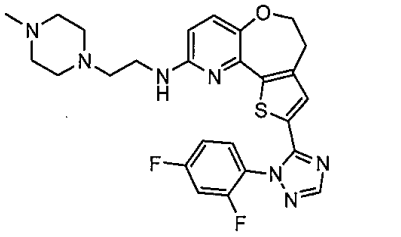
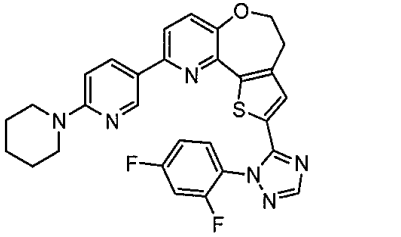
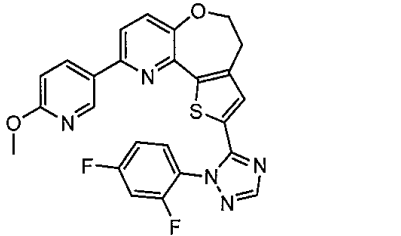
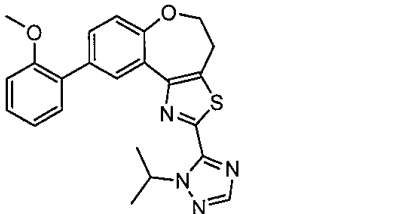
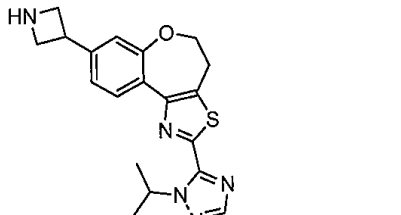
<p>208</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-(4-피리딘-4-일-[1,4]다이아제판-1-일)-메탄온</p>
<p>209</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>210</p>		<p>((R)-3-다이메틸아미노-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>211</p>		<p>2-메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로피온산</p>

<p>212</p>		<p>2-{{2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸}-아미노}-아세트아마이드</p>
<p>213</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-((R)-3-트라이플루오로메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온</p>
<p>214</p>		<p>[4-(2,4-다이플루오로-페닐)-피페리딘-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>215</p>		<p>(4-메톡시-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>216</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-((R)-2-피리딘-2-일메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온</p>

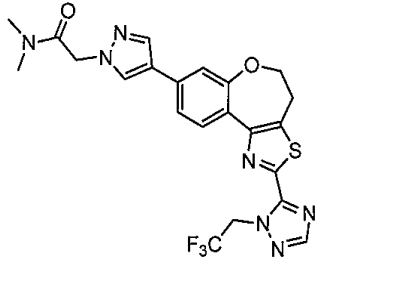
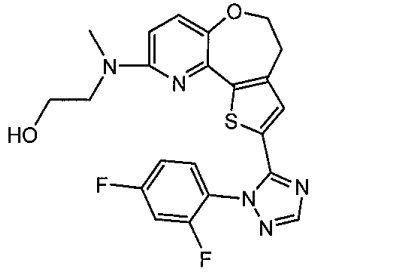
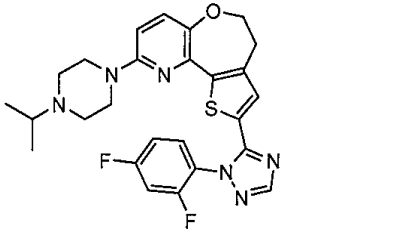
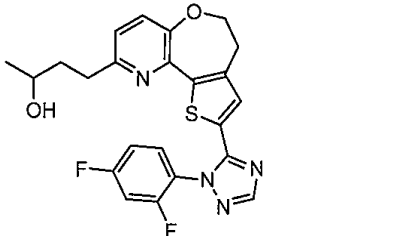
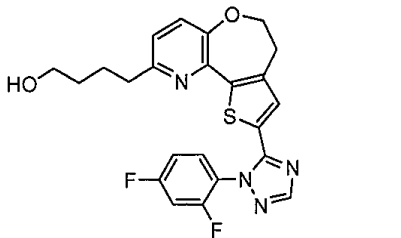
<p>217</p>		<p>4-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피페라진-1-설포산 다이메틸아마이드</p>
<p>218</p>		<p>2-메틸-1-{4-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피페라진-1-일}-프로판-1-온</p>
<p>219</p>		<p>((R)-3-메톡시-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>220</p>		<p>1-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피페리딘-4-카보니트릴</p>
<p>221</p>		<p>(3,3-다이플루오로-아제티딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>

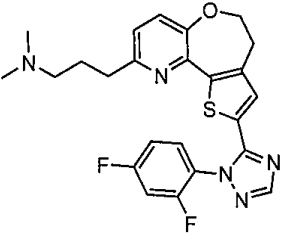
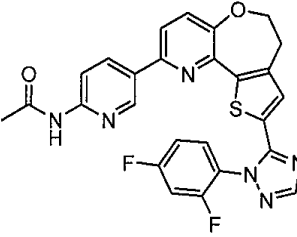
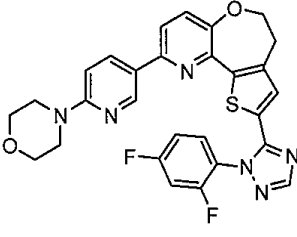
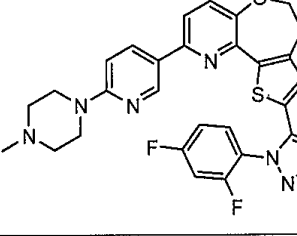
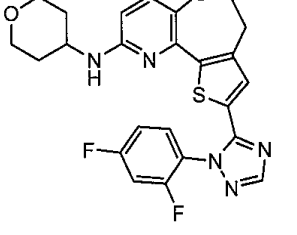
<p>222</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 ((S)-1-이소프로필-피롤리딘-3-일메틸)-메틸-아마이드</p>
<p>223</p>		<p>((R)-3-메톡시메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>224</p>		<p>(4-메톡시메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>225</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 메틸-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-아마이드</p>

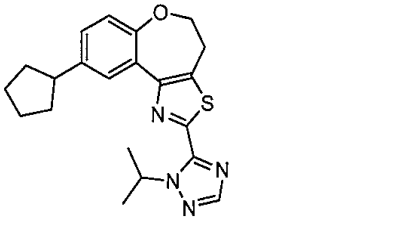
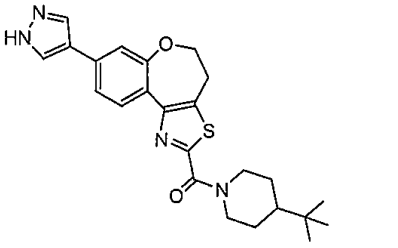
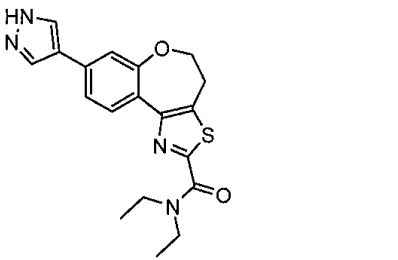
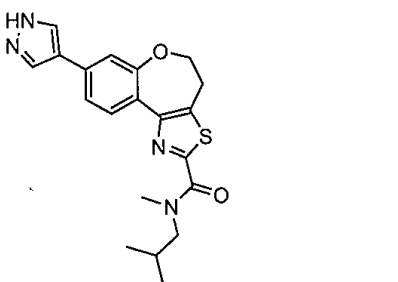
<p>226</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메탄온</p>
<p>227</p>		<p>[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-(4-피리딘-2-일-[1,4]다이아제판-1-일)-메탄온</p>
<p>228</p>		<p>((R)-3-모폴린-4-일-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>229</p>		<p>2,2,2-트라이플루오로-1-{4-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피페라진-1-일}-에탄온</p>
<p>230</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(4-메탄설포닐-페닐)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>

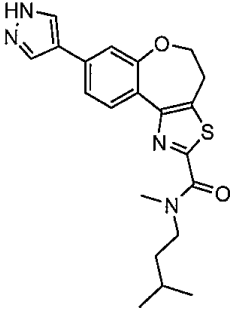
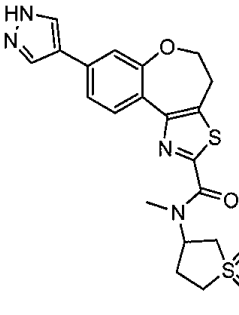
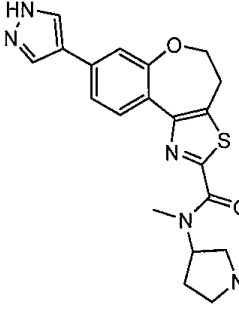
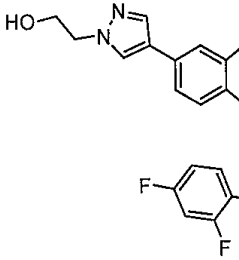
<p>231</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-아민</p>
<p>232</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']바이피리딘일-5'-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>233</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>234</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(2-메톡시-페닐)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>235</p>		<p>8-아세트아미노-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>

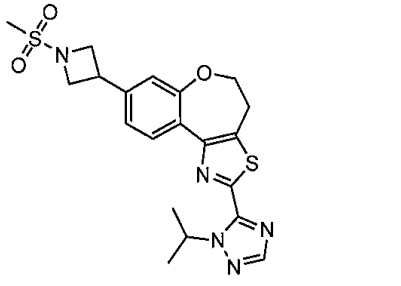
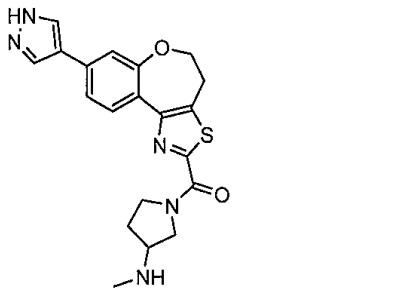
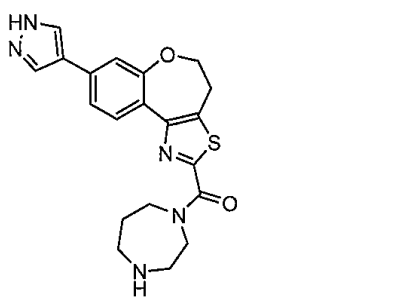
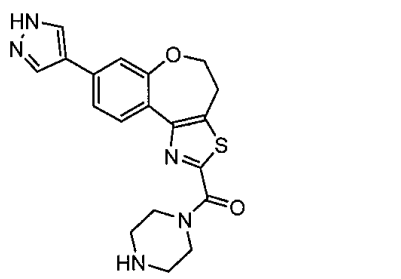
<p>236</p>		<p>3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아세트딘-1-카복실산 3-급-부틸 에스터</p>
<p>237</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(5-메탄설폰일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>238</p>		<p>8-(1-메탄설폰일-1H-피라졸-4-일)-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>239</p>		<p>9-(2-이소프로폭시-피리딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>240</p>		<p>2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-아세트아마이드</p>

<p>241</p>		<p>N,N-다이메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-아세트아마이드</p>
<p>242</p>		<p>2-({2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-메틸-아미노)-에탄올</p>
<p>243</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>244</p>		<p>4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-부탄-2-올</p>
<p>245</p>		<p>4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-부탄-1-올</p>

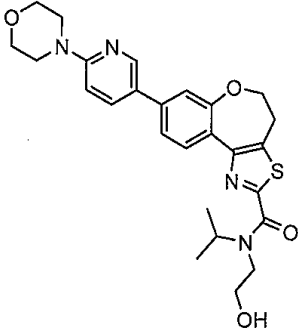
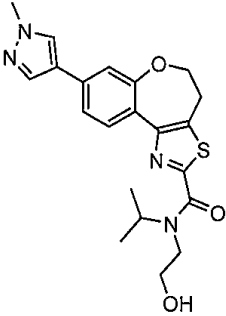
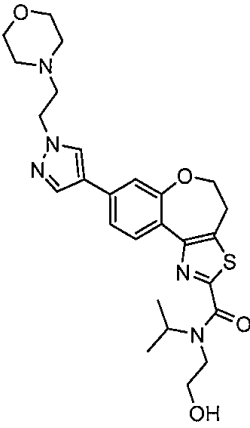
<p>246</p>		<p>(3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-프로필)-다이메틸-아민</p>
<p>247</p>		<p>N-(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피리딘-2-일)-아세트아마이드</p>
<p>248</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>249</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>250</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(테트라하이드로-피란-4-일)-아민</p>

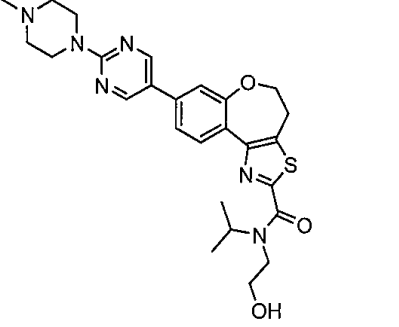
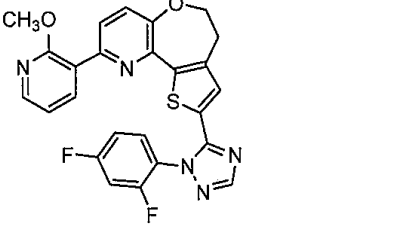
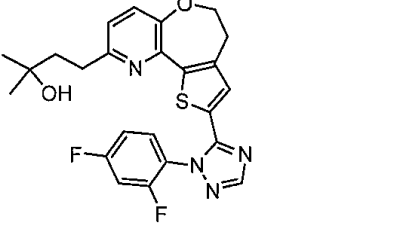
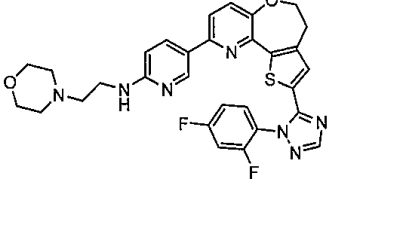
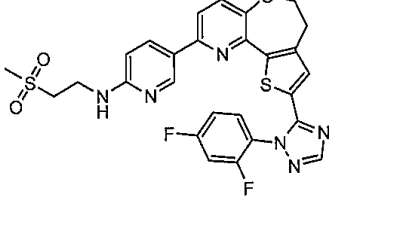
<p>251</p>		<p>9-사이클로펜틸-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>252</p>		<p>(4-3급-부틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>253</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 디에틸아마이드</p>
<p>254</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 이소부틸-메틸-아마이드</p>

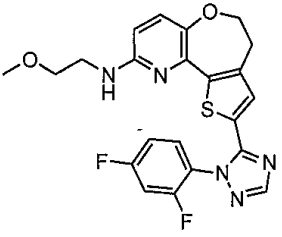
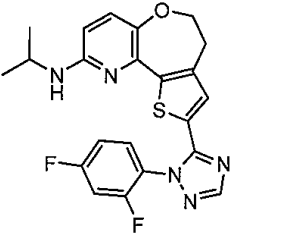
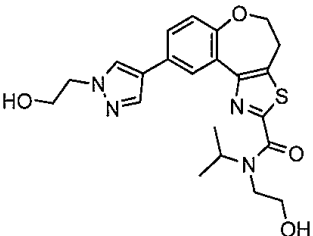
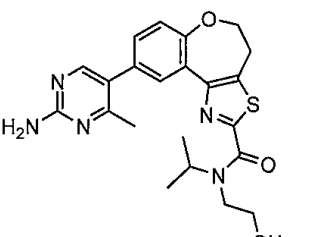
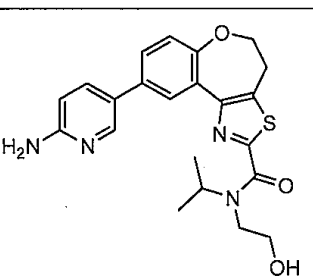
<p>255</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 메틸-(3-메틸-부틸)-아마이드</p>
<p>256</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (1,1-다이옥소-테트라하이드로-티오펜-3-일)-메틸-아마이드</p>
<p>257</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 메틸-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-아마이드</p>
<p>258</p>		<p>2-(4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-에탄올</p>

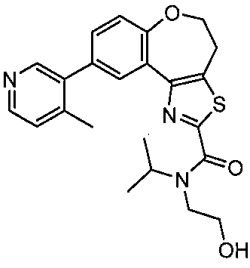
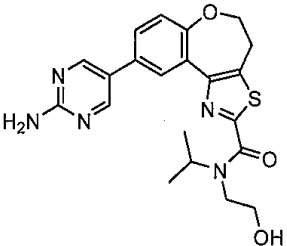
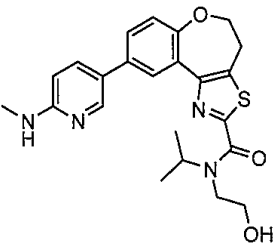
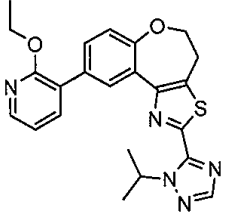
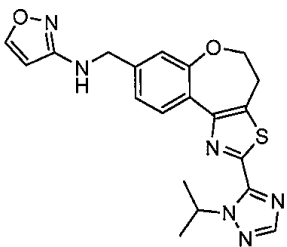
<p>259</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-8-(1-메탄설폰일-아제티딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>260</p>		<p>(3-메틸아미노-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>261</p>		<p>[1,4]다이아제판-1-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>
<p>262</p>		<p>피페라진-1-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온</p>

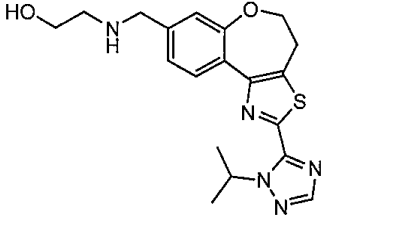
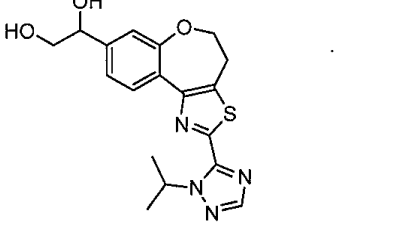
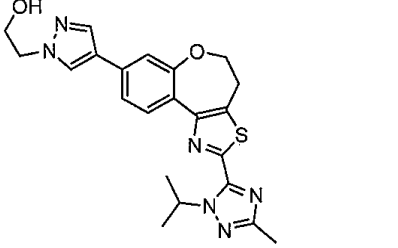
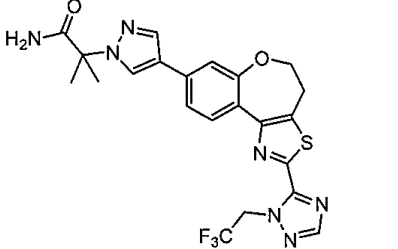
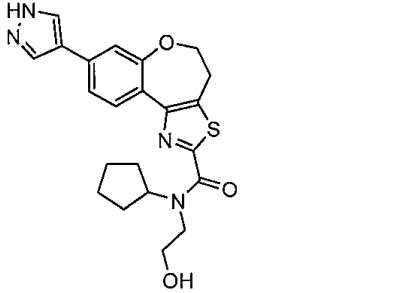
<p>263</p>		<p>1-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카본일]-피페리딘-3-카복실산</p>
<p>264</p>		<p>(3-메틸-피페라진-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일]-메탄온</p>
<p>265</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>266</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(4-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>

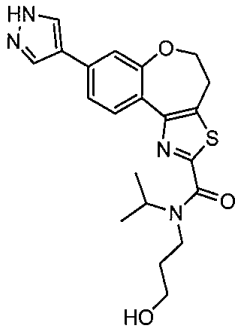
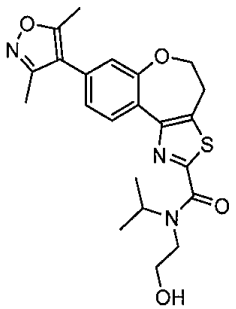
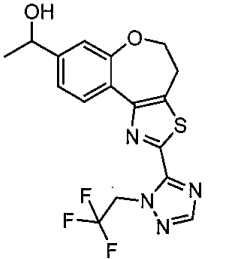
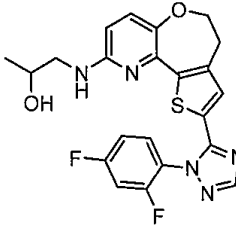
<p>267</p>		<p>8-(6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시에틸)-이소프로필아מיד</p>
<p>268</p>		<p>8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아מיד</p>
<p>269</p>		<p>8-[1-(2-모폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아מיד</p>

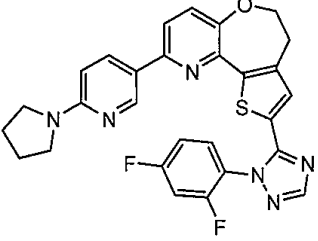
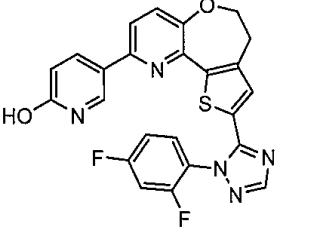
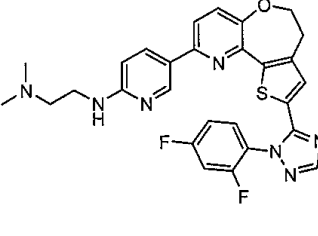
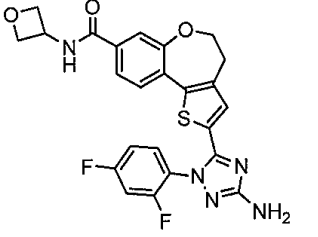
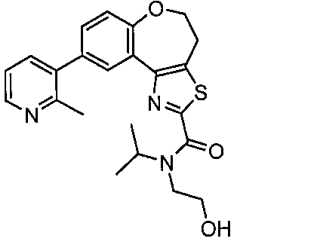
<p>270</p>		<p>8-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-5-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>271</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(2-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>272</p>		<p>4-(2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일)-2-메틸-부탄-2-올</p>
<p>273</p>		<p>(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피리딘-2-일)-(2-모폴린-4-일-에틸)-아민</p>
<p>274</p>		<p>(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피리딘-2-일)-(2-메탄설폰일-에틸)-아민</p>

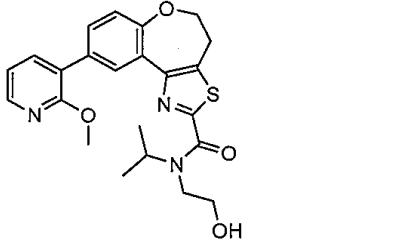
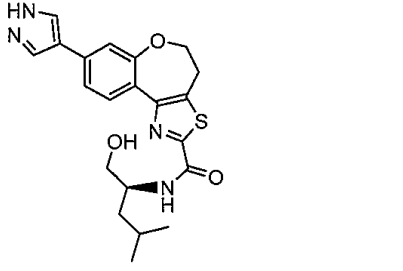
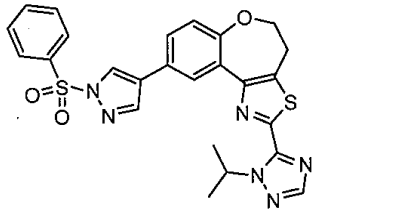
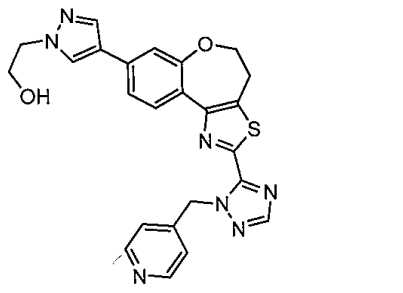
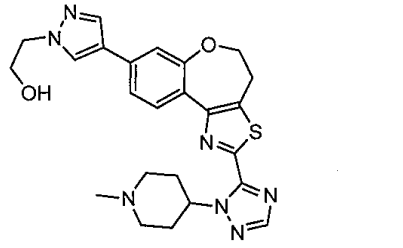
<p>275</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(2-메톡시-에틸)-아민</p>
<p>276</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-이소프로필-아민</p>
<p>277</p>		<p>9-[1-(2-하이드록시-에틸)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>278</p>		<p>9-(2-아미노-4-메틸-피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>279</p>		<p>9-(6-아미노-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>

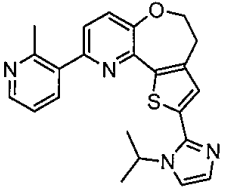
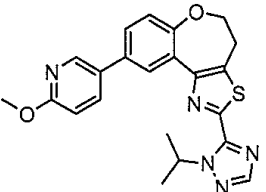
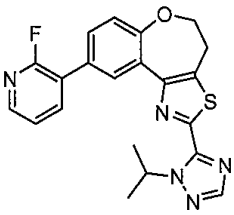
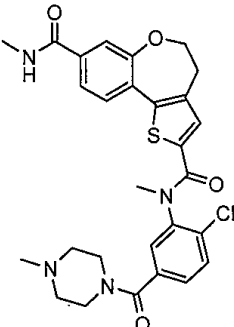
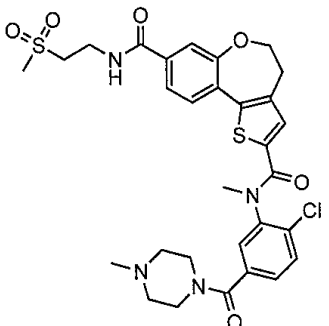
<p>280</p>		<p>9-(4-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>281</p>		<p>9-(2-아미노-피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>282</p>		<p>9-(6-메틸아미노-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>283</p>		<p>9-(2-에톡시-피리딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>284</p>		<p>[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일메틸]-이속시졸-3-일-아민</p>

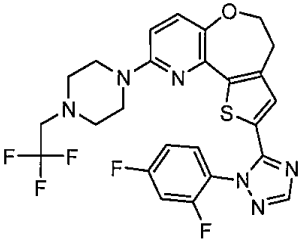
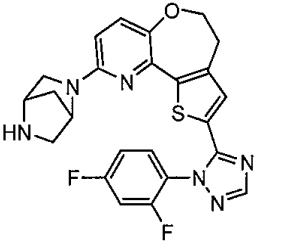
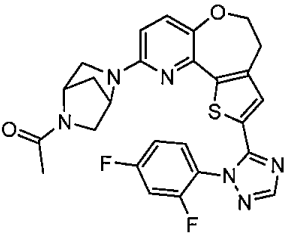
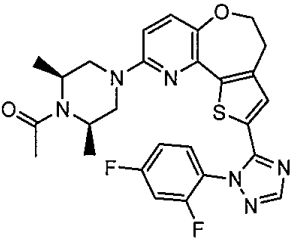
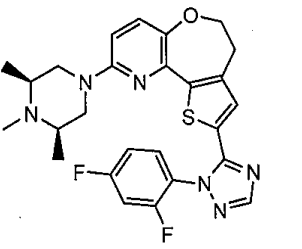
<p>285</p>		<p>2-{[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-아미노}-에탄올</p>
<p>286</p>		<p>1-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-에탄-1,2-다이올</p>
<p>287</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올</p>
<p>288</p>		<p>2-(4-{2-[2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-이소부티르아마이드</p>
<p>289</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 사이클로펜틸-(2-하이드록시-에틸)-아마이드</p>

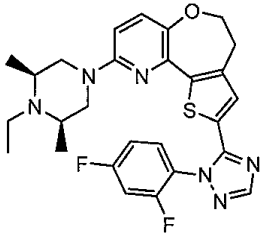
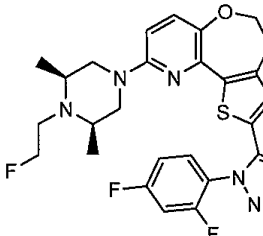
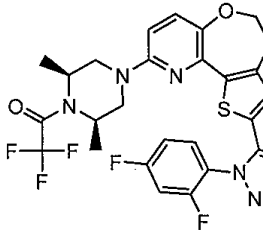
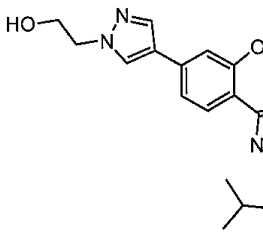
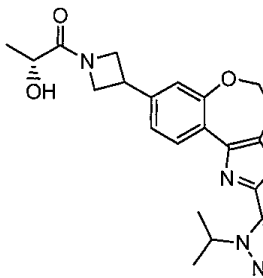
<p>290</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (3-하이드록시-프로필)-이소프로필-아마이드</p>
<p>291</p>		<p>8-(3,5-다이메틸-이속사졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>292</p>		<p>1-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-에탄올</p>
<p>293</p>		<p>1-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일아미노}-프로판-2-올</p>

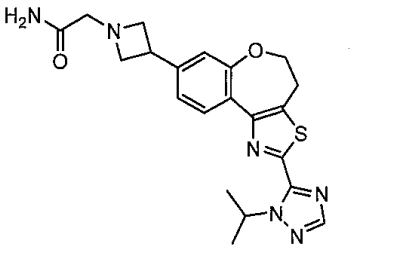
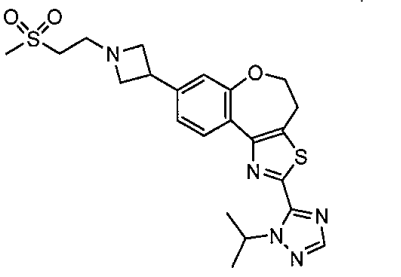
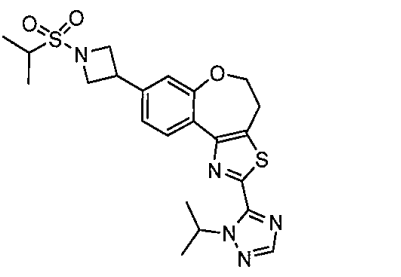
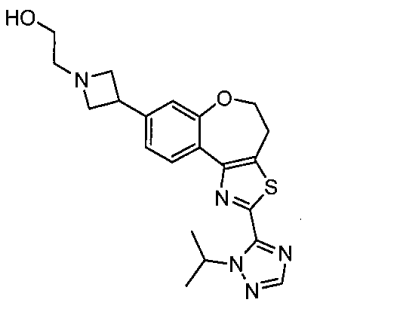
<p>294</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>295</p>		<p>5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피리딘-2-올</p>
<p>296</p>		<p>N'-(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피리딘-2-일)-N,N-다이메틸-에탄-1,2-디아민</p>
<p>297</p>		<p>2-[5-아미노-2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 옥세탄-3-일아마이드</p>
<p>298</p>		<p>9-(2-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>

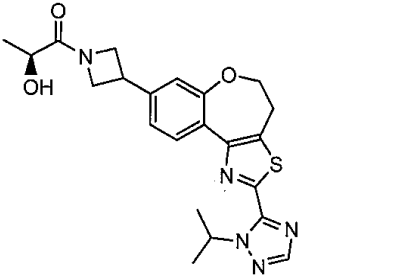
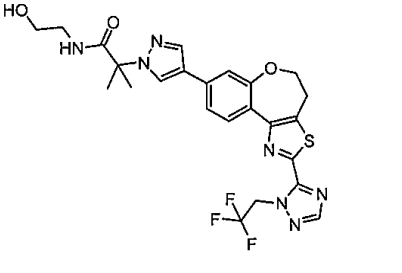
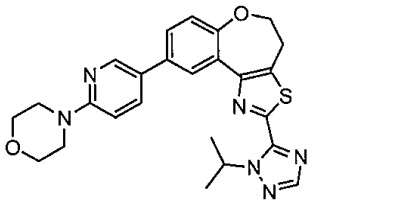
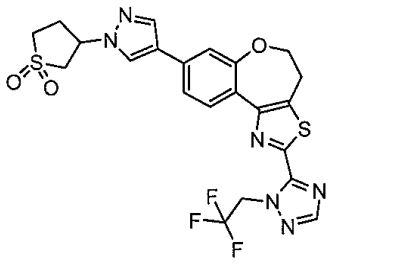
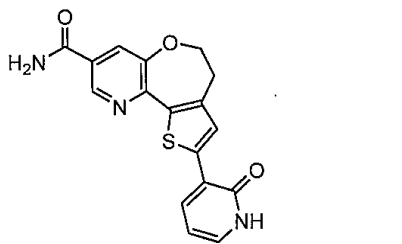
<p>299</p>		<p>9-(2-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>300</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-3-메틸-부틸)-아마이드</p>
<p>301</p>		<p>9-(1-벤젠설포닐-1H-피라졸-4-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>302</p>		<p>2-{4-[2-(2-피리딘-4-일메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올</p>
<p>303</p>		<p>2-(4-{2-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-에탄올</p>

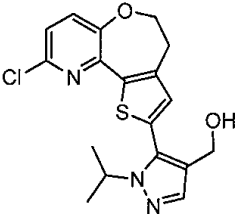
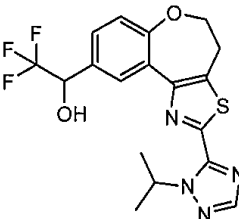
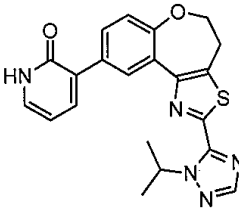
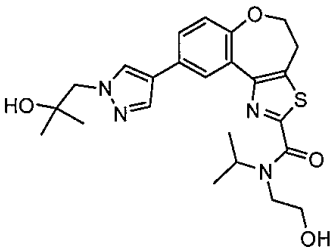
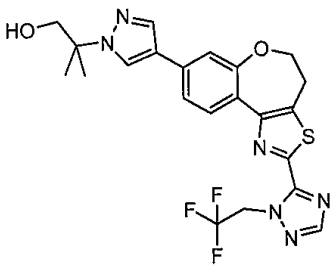
<p>304</p>		<p>2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)-9-(2-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>305</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(6-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>306</p>		<p>9-(2-플루오로-피리딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>307</p>		<p>4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2,8-다이카복실산 2-{[2-클로로-5-(4-메틸-피페라진-1-카본일)-페닐]-메틸-아마이드} 8-메틸아마이드</p>
<p>308</p>		<p>4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2,8-다이카복실산 2-{[2-클로로-5-(4-메틸-피페라진-1-카본일)-페닐]-메틸-아마이드} 8-{[2-메탄설폰일-에틸]-아마이드}</p>

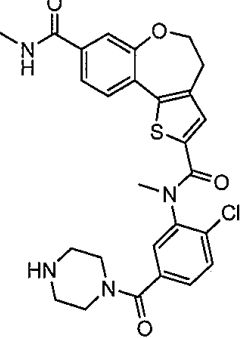
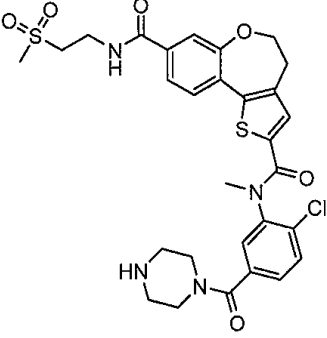
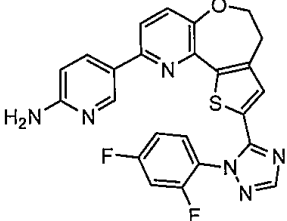
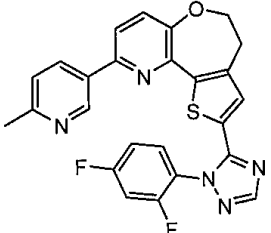
<p>309</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-[4-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>310</p>		<p>9-(2,5-다이아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>311</p>		<p>1-(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-2,5-다이아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에탄온</p>
<p>312</p>		<p>1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-2,6-다이메틸-피페라진-1-일)-에탄온</p>
<p>313</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-3,4,5-트라이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>

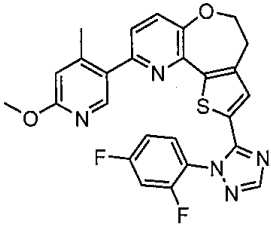
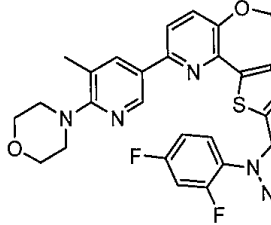
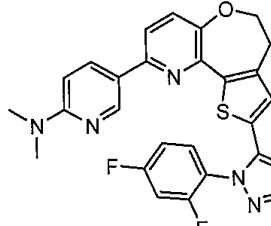
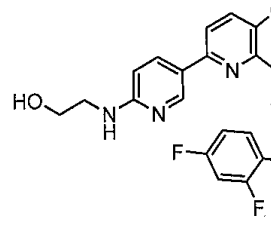
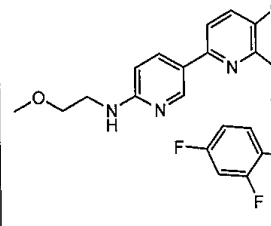
<p>314</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-4-에틸-3,5-다이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>315</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-[(3R,5S)-4-(2-플루오로-에틸)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>316</p>		<p>1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-2,6-다이메틸-피페라진-1-일)-2,2,2-트라이플루오로-에탄온</p>
<p>317</p>		<p>2-{4-[2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올</p>
<p>318</p>		<p>(R)-2-하이드록시-1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아세트아미드-1-일}-프로판-1-온</p>

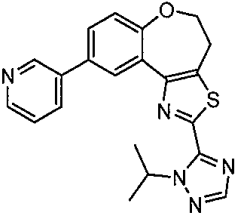
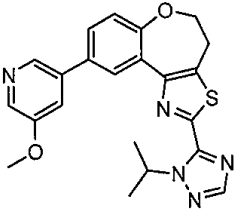
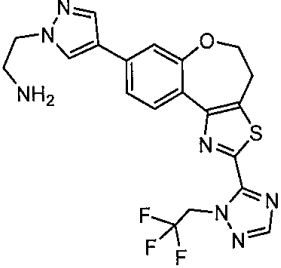
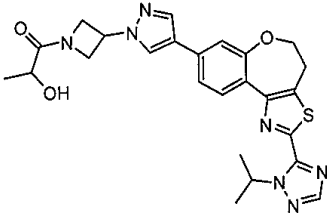
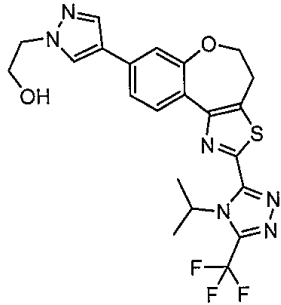
<p>319</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드</p>
<p>320</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메탄설펀일-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>321</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(프로판-2-설펀일)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>322</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-에탄올</p>

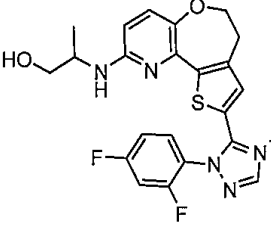
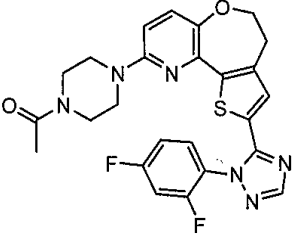
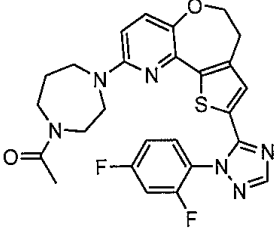
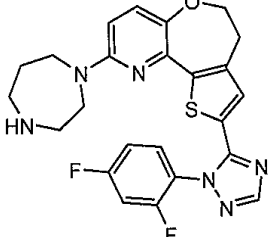
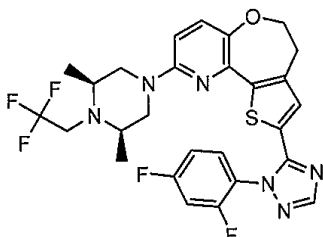
<p>323</p>		<p>(S)-2-하이드록시-1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-온</p>
<p>324</p>		<p>N-(2-하이드록시-에틸)-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-이소부티르아마이드</p>
<p>325</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>326</p>		<p>8-[1-(1,1-다이옥소-테트라하이드로-1S-티오펜-3-일)-1H-피라졸-4-일]-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>327</p>		<p>2-(2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-8-카복실산 아마이드</p>

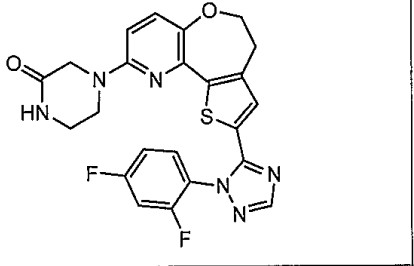
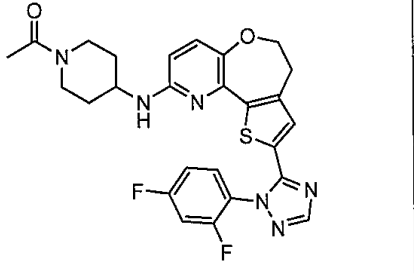
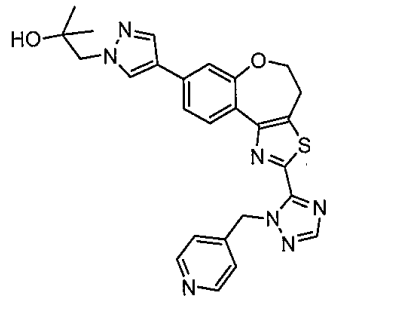
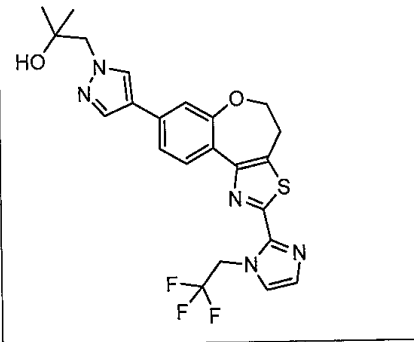
<p>328</p>		<p>[5-(9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-1-이소프로필-1H-피라졸-4-일]-메탄올</p>
<p>329</p>		<p>2,2,2-트라이플루오로-1-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-에탄올</p>
<p>330</p>		<p>3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1H-피리딘-2-온</p>
<p>331</p>		<p>9-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>332</p>		<p>2-메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-1-올</p>

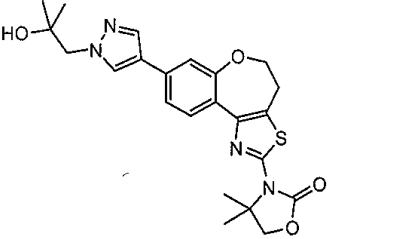
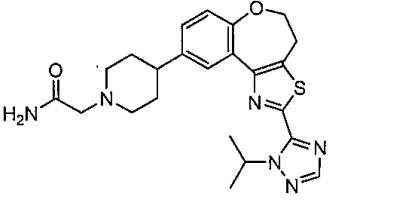
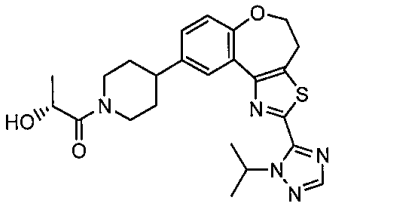
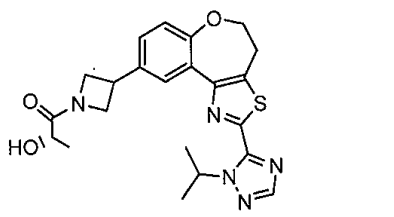
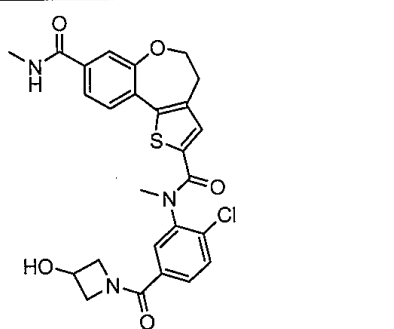
<p>333</p>		<p>N2-(2-클로로-5-(피페라진-1-카본일)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>
<p>334</p>		<p>N2-(2-클로로-5-(피페라진-1-카본일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>
<p>335</p>		<p>5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피리딘-2-일아민</p>
<p>336</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌</p>

<p>337</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-메톡시-4-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>338</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(5-메틸-6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>339</p>		<p>(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피리딘-2-일)-다이메틸-아민</p>
<p>340</p>		<p>2-(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피리딘-2-일)아미노)-에탄올</p>
<p>341</p>		<p>(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피리딘-2-일)-(2-메톡시-에틸)-아민</p>

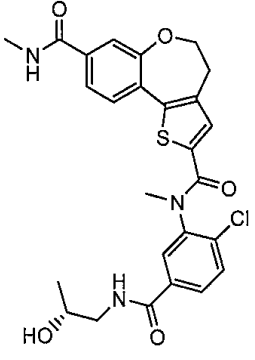
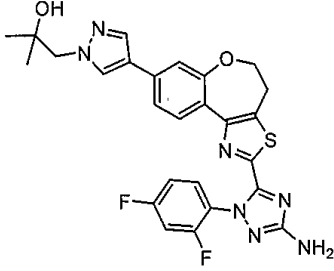
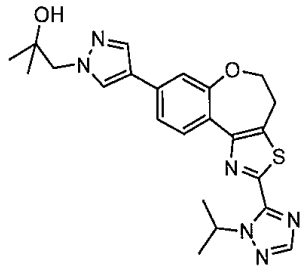
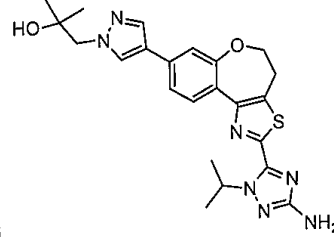
<p>342</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-피리딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>343</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(5-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>344</p>		<p>2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-에틸아민</p>
<p>345</p>		<p>2-하이드록시-1-(3-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-아제티딘-1-일)-프로판-1-온</p>
<p>346</p>		<p>2-{4-[2-(4-이소프로필-5-트라이플루오로메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올</p>

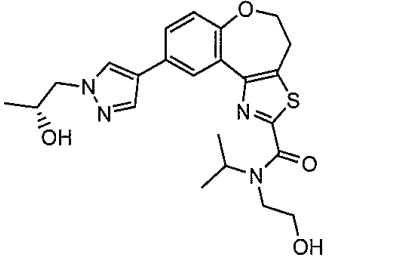
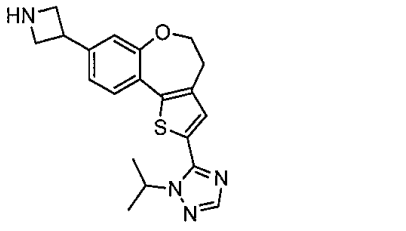
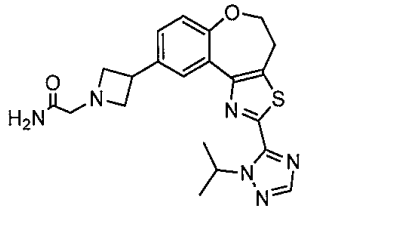
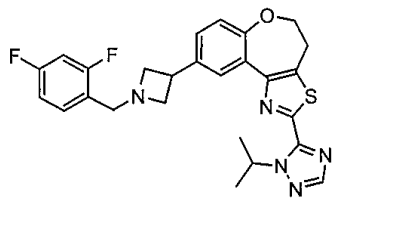
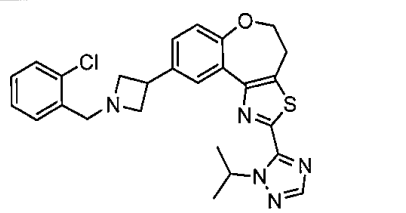
<p>347</p>		<p>2-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일아미노}-프로판-1-올</p>
<p>348</p>		<p>1-(4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피페라진-1-일)-에탄온</p>
<p>349</p>		<p>1-(4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-[1,4]다이아제판-1-일)-에탄온</p>
<p>350</p>		<p>9-[1,4]다이아제판-1-일-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>351</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-[(3R,5S)-3,5-다이메틸-4-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌</p>

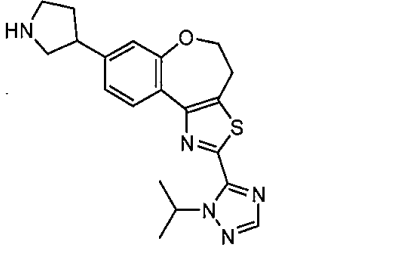
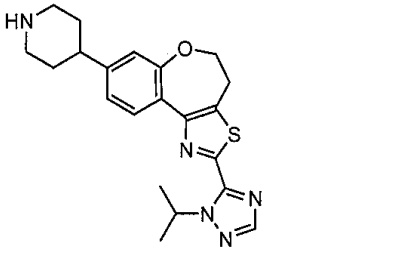
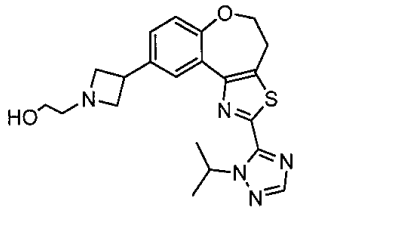
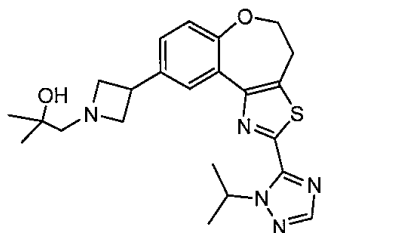
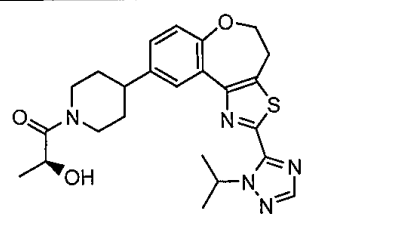
<p>352</p>		<p>4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피페라진-2-온</p>
<p>353</p>		<p>1-(4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일아미노}-피페리딘-1-일)-에탄온</p>
<p>354</p>		<p>2-메틸-1-(4-[2-(2-피리딘-4-일메틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일)-프로판-2-올</p>
<p>355</p>		<p>2-메틸-1-(4-{2-[1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-1H-이미다졸-2-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-2-올</p>

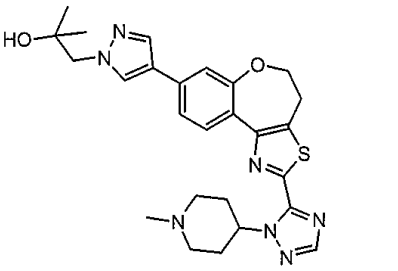
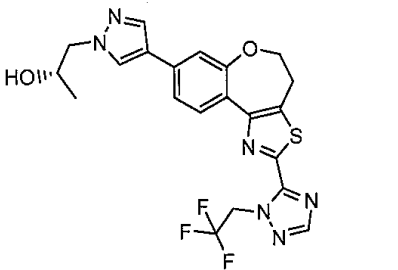
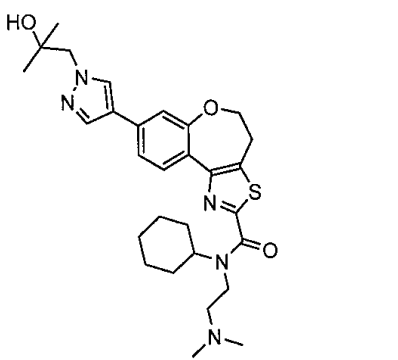
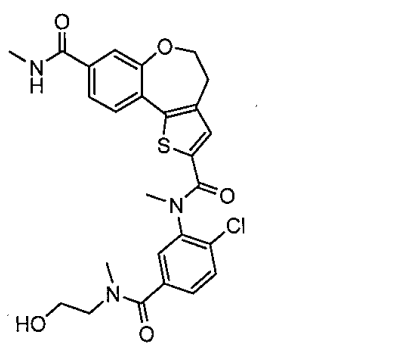
<p>356</p>		<p>3-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-4,4-다이메틸-옥사졸리딘-2-온</p>
<p>357</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-피페리딘-1-일}-아세트아마이드</p>
<p>358</p>		<p>(R)-2-하이드록시-1-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-피페리딘-1-일}-프로판-1-온</p>
<p>359</p>		<p>(S)-2-하이드록시-1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-온</p>
<p>360</p>		<p>N2-(2-클로로-5-(3-하이드록시아제티딘-1-카본일)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>

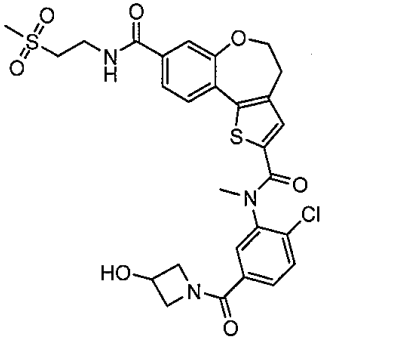
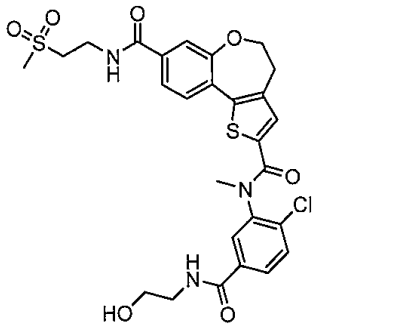
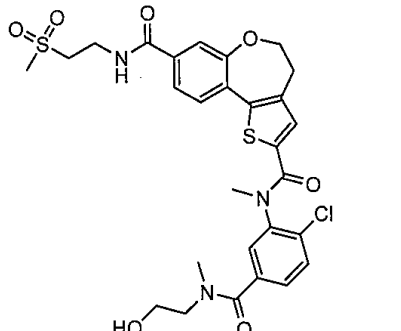
<p>361</p>		<p>N2-(2-클로로-5-((S)-2-하이드록시프로필카바모일)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>
<p>362</p>		<p>1-(3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일아미노}-아제티딘-1-일)-에탄온</p>
<p>363</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-(1-메탄설포닐-아제티딘-3-일)-아민</p>
<p>364</p>		<p>N-(1-아세틸-아제티딘-3-일)-N-(2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일)-아세트아마이드</p>

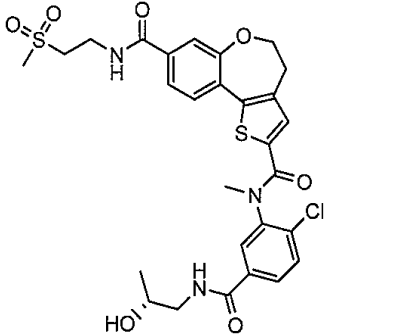
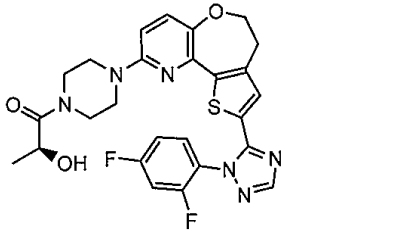
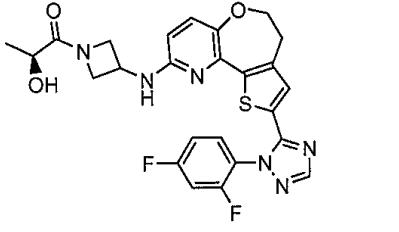
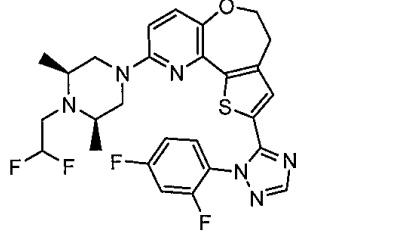
<p>365</p>		<p>4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아졸렌-2,8-다이카복실산 2-{[2-클로로-5-((R)-2-하이드록시-프로필카바모일)-페닐]-메틸-아마이드} 8-메틸아마이드</p>
<p>366</p>		<p>1-(4-{2-[5-아미노-2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올</p>
<p>367</p>		<p>1-(4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올</p>
<p>368</p>		<p>1-(4-[2-(5-아미노-2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올</p>

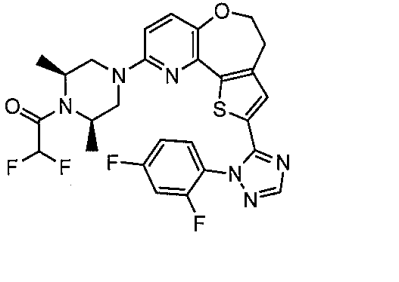
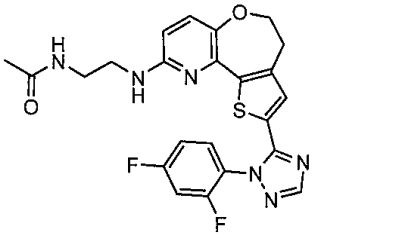
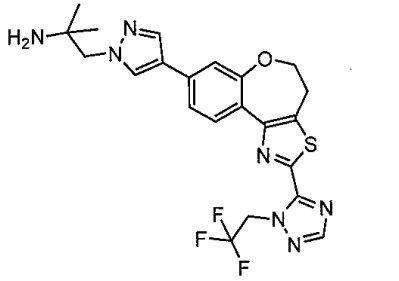
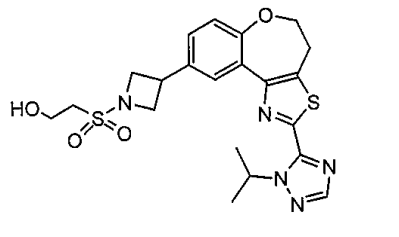
<p>369</p>		<p>9-[1-((R)-2-하이드록시-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>370</p>		<p>5-(8-아제티딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-이소프로필-1H-[1,2,4]트라이아졸</p>
<p>371</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드</p>
<p>372</p>		<p>9-[1-(2,4-다이플루오로-벤질)-아제티딘-3-일]-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>373</p>		<p>9-[1-(2-클로로-벤질)-아제티딘-3-일]-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>

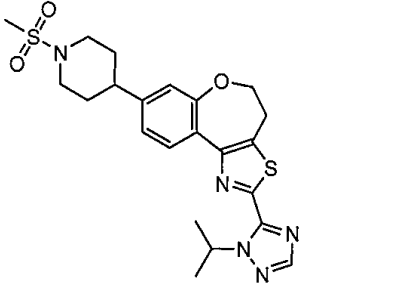
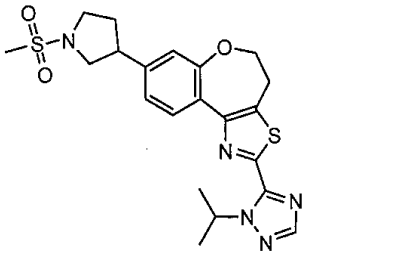
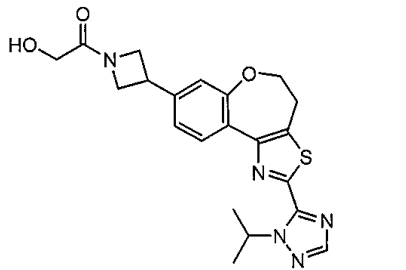
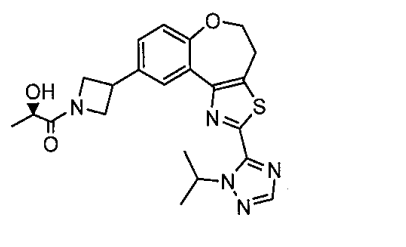
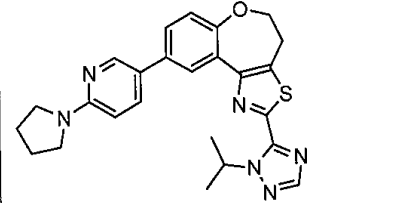
<p>374</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피롤리딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>375</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>376</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아세트아미드-1-일}-에탄올</p>
<p>377</p>		<p>1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아세트아미드-1-일}-2-메틸-프로판-2-올</p>
<p>378</p>		<p>(S)-2-하이드록시-1-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-피페리딘-1-일}-프로판-1-올</p>
<p>379</p>		

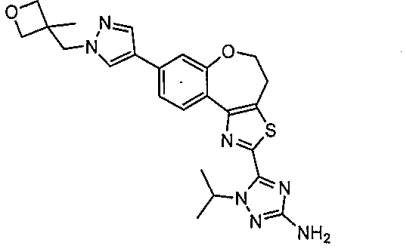
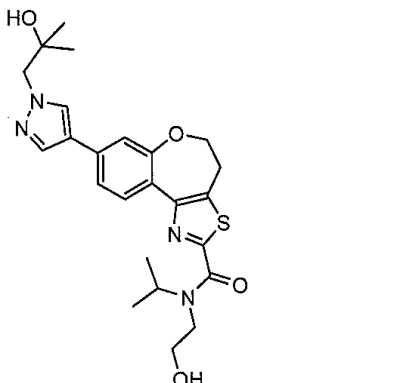
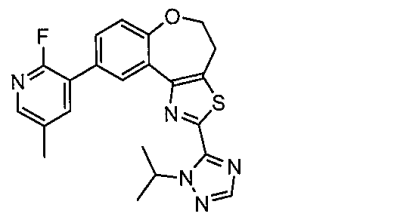
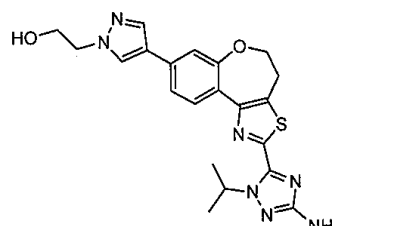
<p>380</p>		<p>2-메틸-1-(4-{2-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-2-올</p>
<p>381</p>		<p>(S)-1-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-2-올</p>
<p>382</p>		<p>8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 사이클로헥실-(2-다이메틸아미노-에틸)-아마이드</p>
<p>383</p>		<p>N2-(2-클로로-5-((2-하이드록시-에틸)(메틸)카바모일)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>

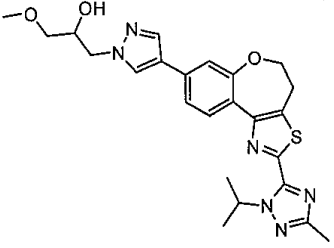
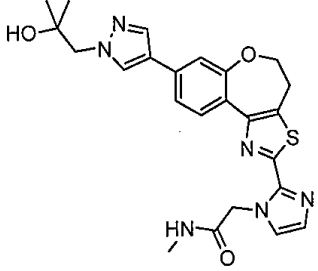
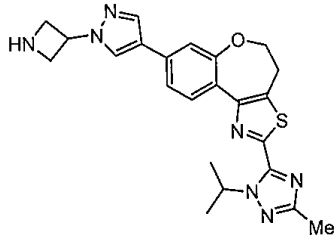
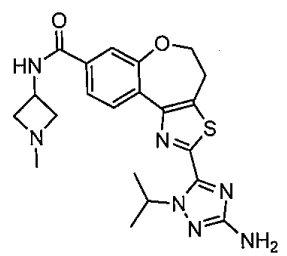
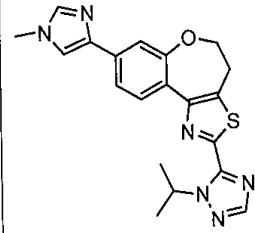
<p>384</p>		<p>N2-(2-클로로-5-(3-하이드록시아제티딘-1-카본일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>
<p>385</p>		<p>N2-(2-클로로-5-(2-하이드록시에틸카바모일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>
<p>386</p>		<p>N2-(2-클로로-5-((2-하이드록시에틸)-(메틸)카바모일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>

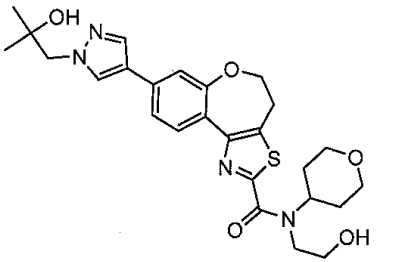
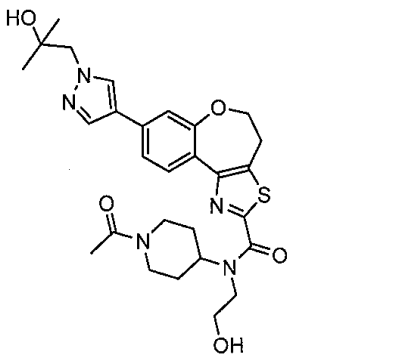
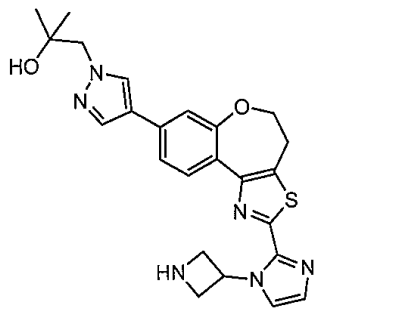
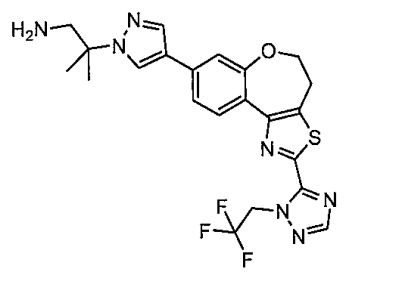
<p>387</p>		<p>N2-(2-클로로-5-((R)-2-하이드록시프로필카바모일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티아노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>
<p>388</p>		<p>(S)-1-(4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피페라진-1-일)-2-하이드록시-프로판-1-온</p>
<p>389</p>		<p>(S)-1-(3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일아미노}-아제티딘-1-일)-2-하이드록시-프로판-1-온</p>
<p>390</p>		<p>9-[(3R,5S)-4-(2,2-다이플루오로-에틸)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일]-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌</p>

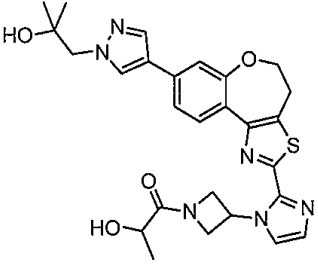
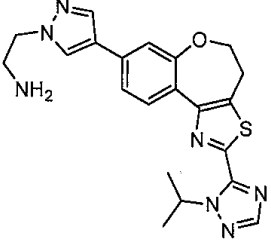
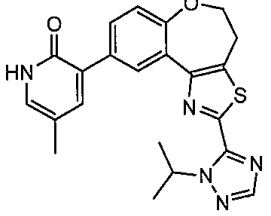
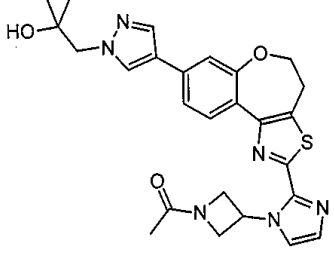
<p>391</p>		<p>1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-2,6-다이메틸-피페라진-1-일)-2,2-다이플루오로-에탄올</p>
<p>392</p>		<p>N-(2-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일아미노}-에틸)-아세트아마이드</p>
<p>393</p>		<p>1,1-다이메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-에틸아민</p>
<p>394</p>		<p>2-(3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-아제티딘-1-설포닐)-에탄올</p>

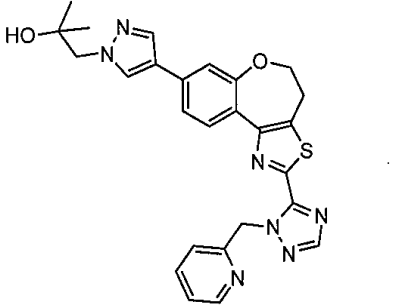
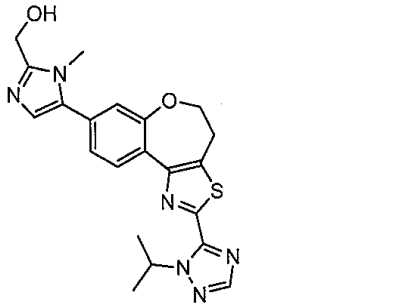
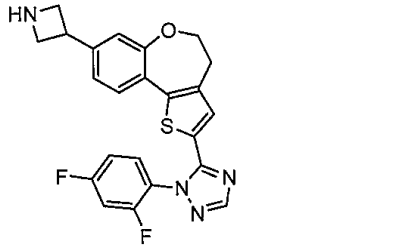
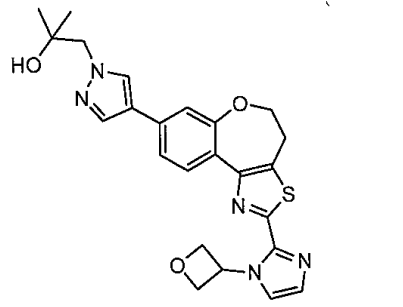
<p>395</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-메탄설폰일-피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>396</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-메탄설폰일-피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>397</p>		<p>2-하이드록시-1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-에탄온</p>
<p>398</p>		<p>(R)-2-하이드록시-1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-온</p>
<p>399</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>

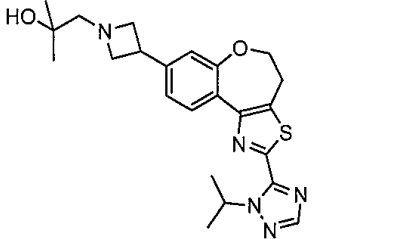
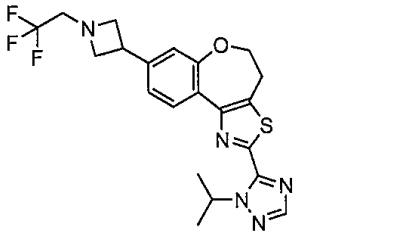
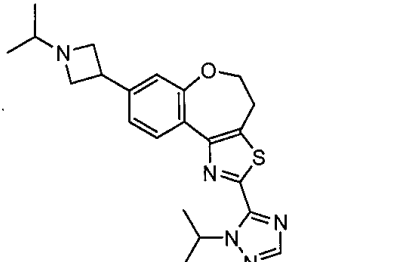
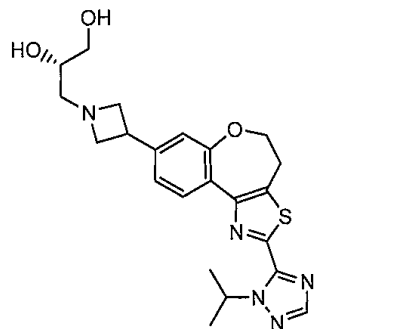
<p>400</p>		<p>1-이소프로필-5-{8-[1-(3-메틸-옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민</p>
<p>401</p>		<p>8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드</p>
<p>402</p>		<p>9-(2-플루오로-5-메틸-피리딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>403</p>		<p>2-{4-[2-(5-아미노-2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올</p>

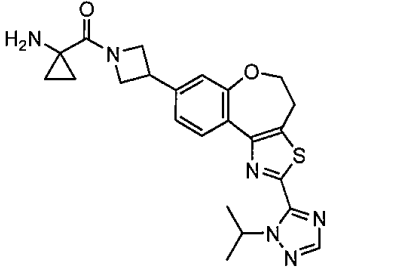
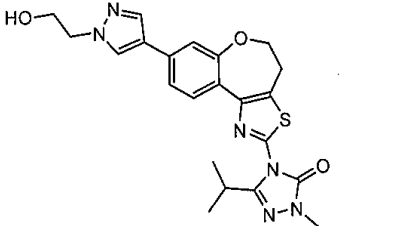
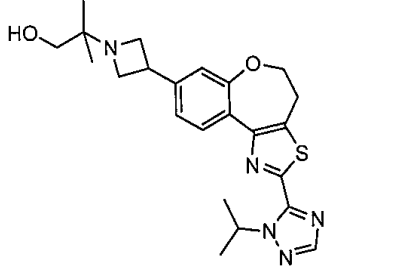
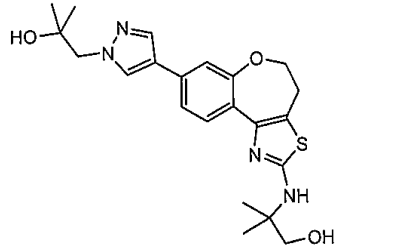
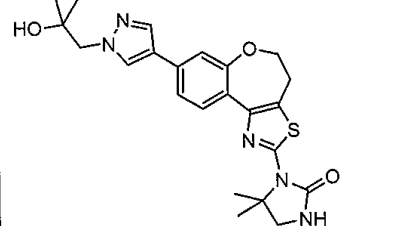
<p>404</p>		<p>1-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-3-메톡시-프로판-2-올</p>
<p>405</p>		<p>2-(2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-이미다졸-1-일)-N-메틸-아세트아마이드</p>
<p>406</p>		<p>8-(1-아제티딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>407</p>		<p>2-(5-아미노-2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-카복실산 (1-메틸-아제티딘-3-일)-아마이드</p>
<p>408</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>

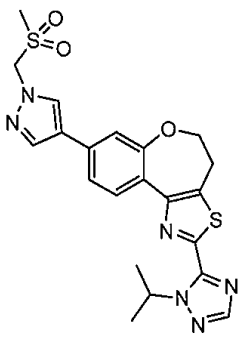
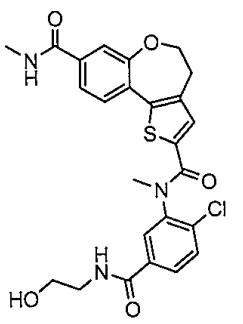
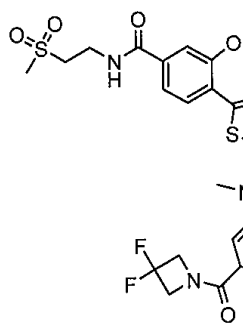
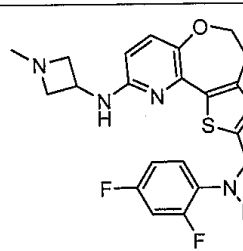
<p>409</p>		<p>8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-(테트라하이드로-피란-4-일)-아마이드</p>
<p>410</p>		<p>8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (1-아세틸-피페리딘-4-일)-(2-하이드록시-에틸)-아마이드</p>
<p>411</p>		<p>1-{4-[2-(1-아제티딘-3-일-1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-2-메틸-프로판-2-올</p>
<p>412</p>		<p>2-메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로필아민</p>

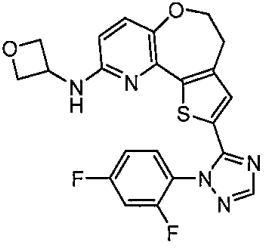
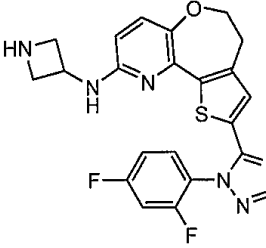
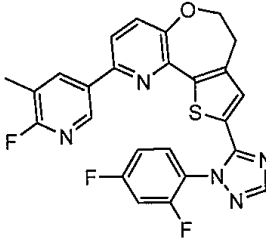
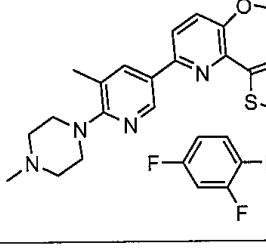
<p>413</p>		<p>2-하이드록시-1-[3-(2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-이미다졸-1-일)-아제티딘-1-일]-프로판-1-온</p>
<p>414</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에틸아민</p>
<p>415</p>		<p>3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-5-메틸-1H-피리딘-2-온</p>
<p>416</p>		<p>1-[3-(2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-이미다졸-1-일)-아제티딘-1-일]-에탄온</p>

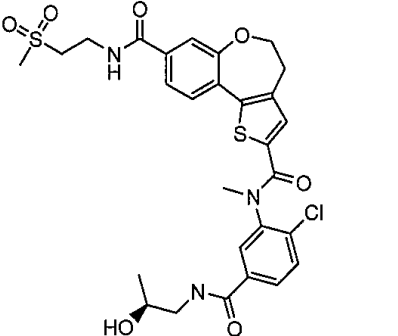
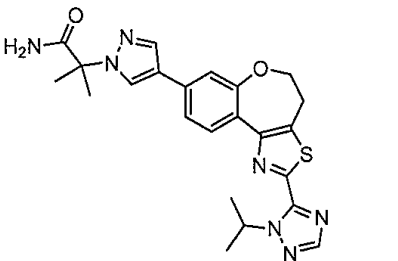
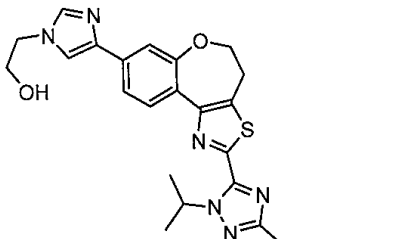
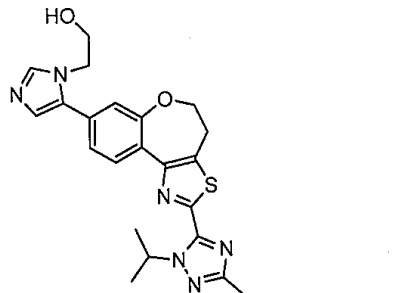
<p>417</p>		<p>2-메틸-1-{4-[2-(2-피리딘-2-일메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-프로판-2-올</p>
<p>418</p>		<p>{5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1-메틸-1H-이미다졸-2-일}-메탄올</p>
<p>419</p>		<p>5-(8-아제티딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-(2,4-다이플루오로-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸</p>
<p>420</p>		<p>2-메틸-1-{4-[2-(1-옥세탄-3-일-1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-프로판-2-올</p>

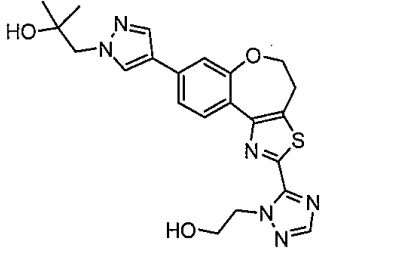
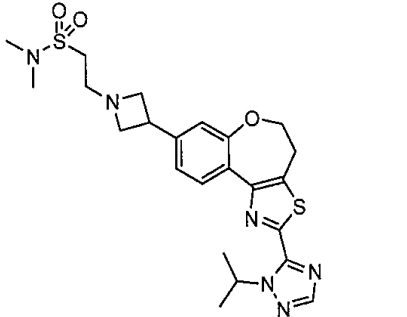
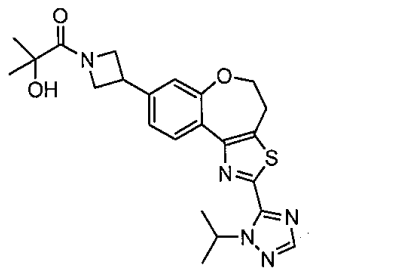
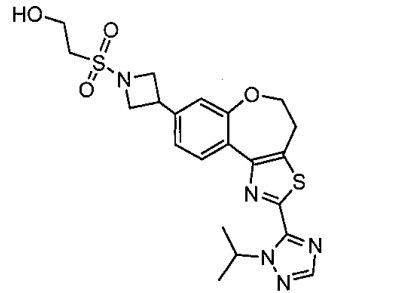
<p>421</p>		<p>1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로판-2-올</p>
<p>422</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>423</p>		<p>8-(1-이소프로필-아제티딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>424</p>		<p>(S)-3-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1,2-다이올</p>

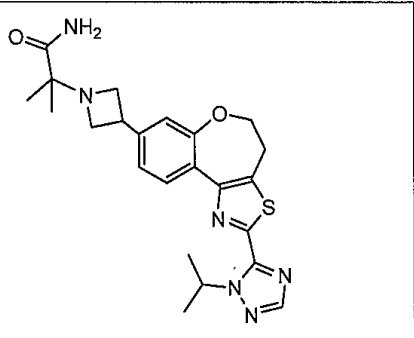
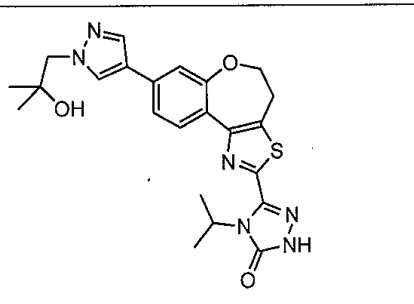
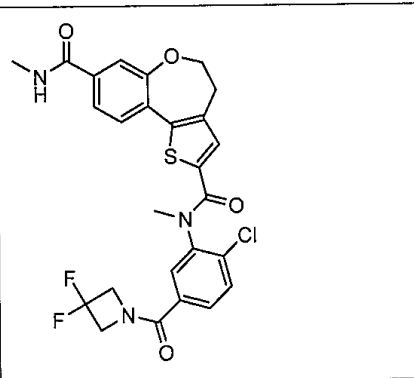
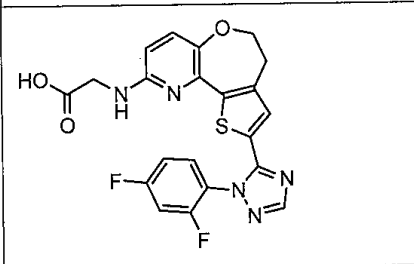
<p>425</p>		<p>(1-아미노-사이클로프로필)-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-메탄온</p>
<p>426</p>		<p>4-{8-[1-(2-하이드록시-에틸)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-5-이소프로필-2-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온</p>
<p>427</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로판-1-올</p>
<p>428</p>		<p>2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일아미노}-2-메틸-프로판-1-올</p>
<p>429</p>		<p>1-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2-온</p>

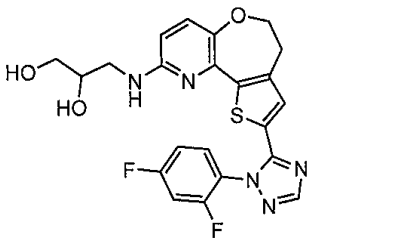
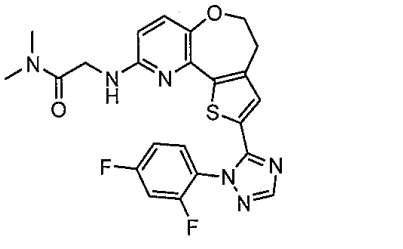
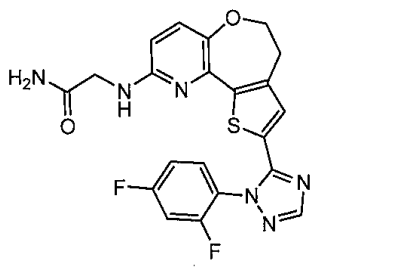
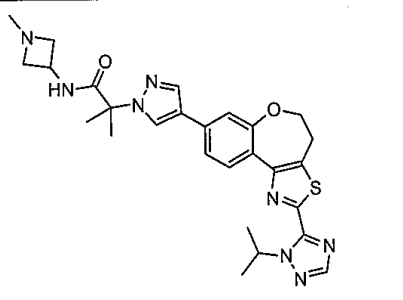
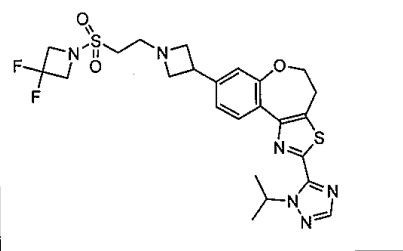
<p>430</p> 	<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-메탄설포닐메틸-1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>431</p> 	<p>N2-(2-클로로-5-(2-하이드록시에틸카바모일)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>
<p>432</p> 	<p>N2-(2-클로로-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카본일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>
<p>433</p> 	<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-(1-메틸-아제티딘-3-일)-아민</p>

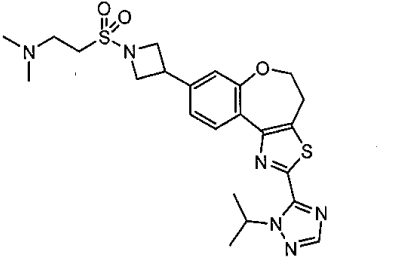
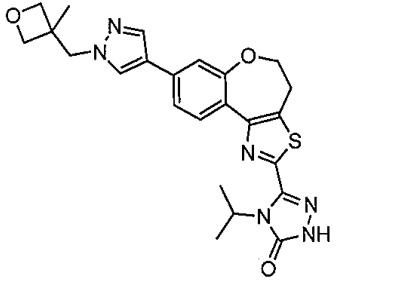
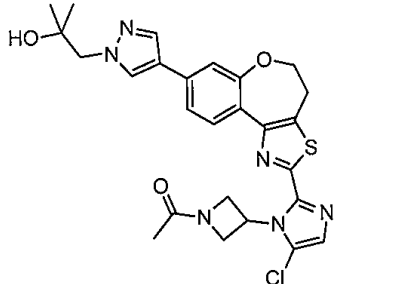
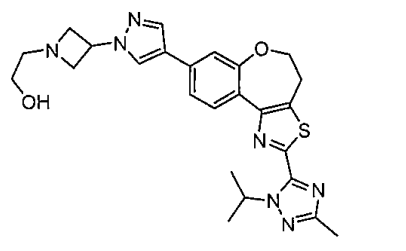
<p>434</p>		<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-옥세탄-3-일-아민</p>
<p>435</p>		<p>아제티딘-3-일-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-아민</p>
<p>436</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-플루오로-5-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>437</p>		<p>2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-[5-메틸-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌</p>

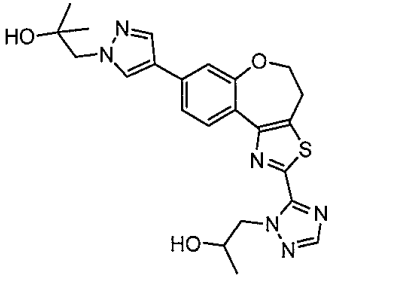
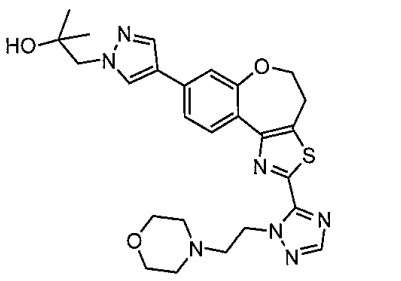
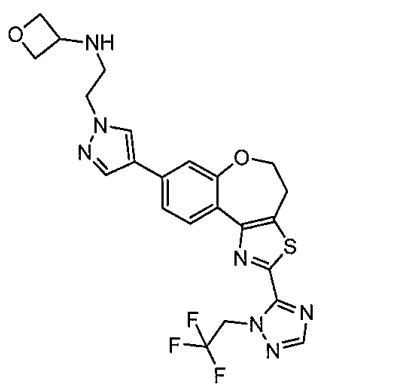
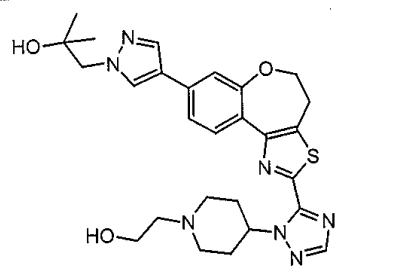
<p>438</p>		<p>N2-(2-클로로-5-((S)-2-하이드록시프로필카바모일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티아노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>
<p>439</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-이소부티르아마이드</p>
<p>440</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-이미다졸-1-일}-에탄올</p>
<p>441</p>		<p>2-{5-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-이미다졸-1-일}-에탄올</p>

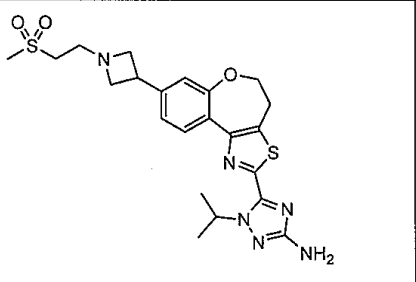
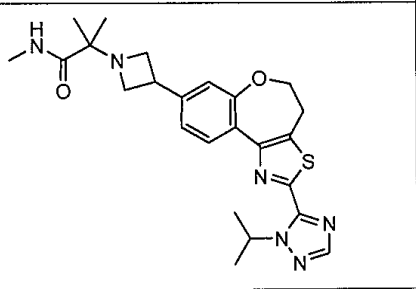
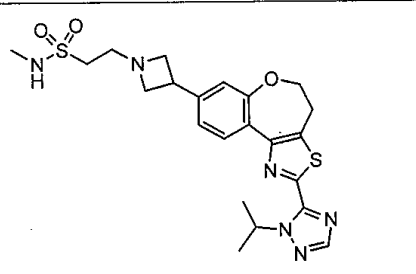
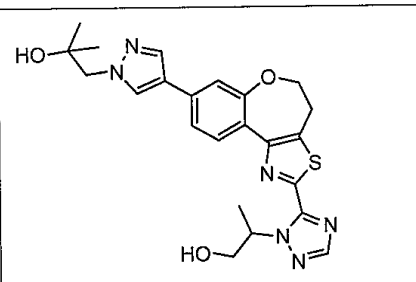
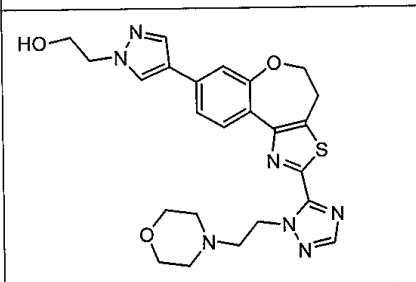
<p>442</p>		<p>1-(4-{2-[2-(2-하이드록시-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올</p>
<p>443</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-에탄설폰산 다이메틸아마이드</p>
<p>444</p>		<p>2-하이드록시-1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로판-1-올</p>
<p>445</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-설폰일}-에탄올</p>

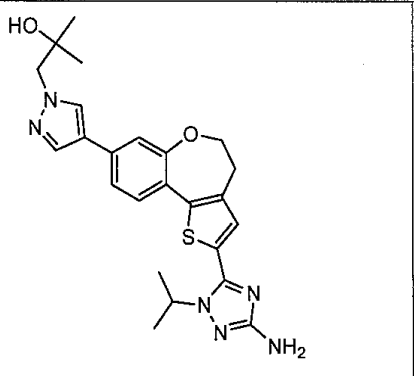
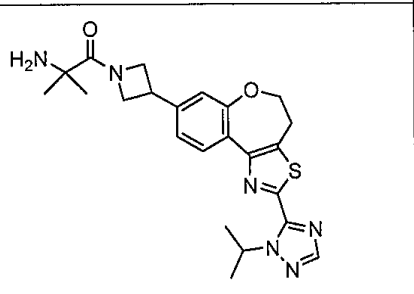
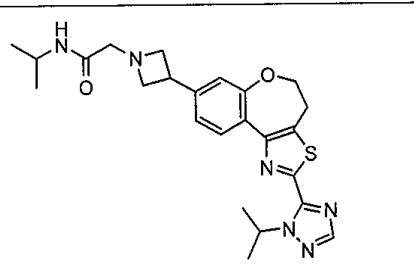
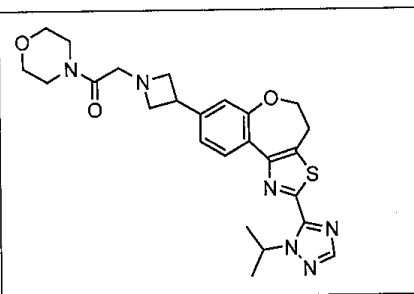
<p>446</p> 	<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-이소부티르아마이드</p>
<p>447</p> 	<p>5-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-4-이소프로필-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온</p>
<p>448</p> 	<p>N2-(2-클로로-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카본일)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드</p>
<p>449</p> 	<p>{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일아미노}-아세트산</p>

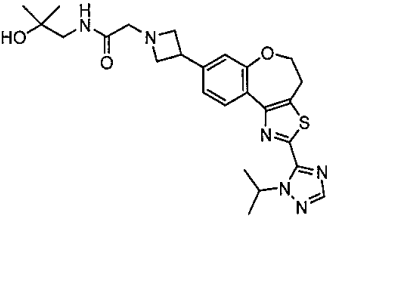
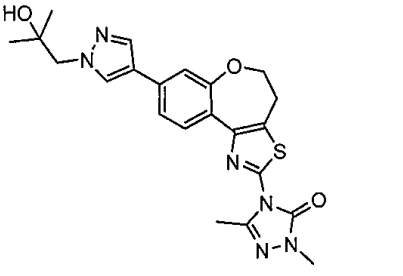
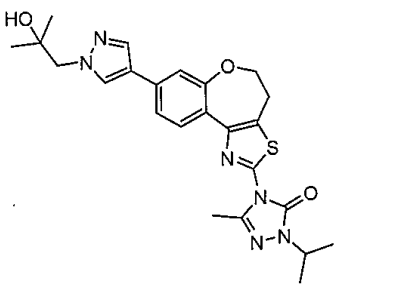
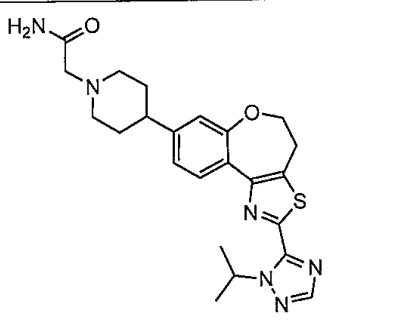
<p>450</p>		<p>3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-프로판-1,2-다이올</p>
<p>451</p>		<p>2-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-N,N-다이메틸-아세트아마이드</p>
<p>452</p>		<p>2-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-아세트아마이드</p>
<p>453</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-N-(1-메틸-아제티딘-3-일)-이소부티르아마이드</p>
<p>454</p>		<p>8-{1-[2-(3,3-다이플루오로-아제티딘-1-설펜일)-에틸]-아제티딘-3-일}-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>

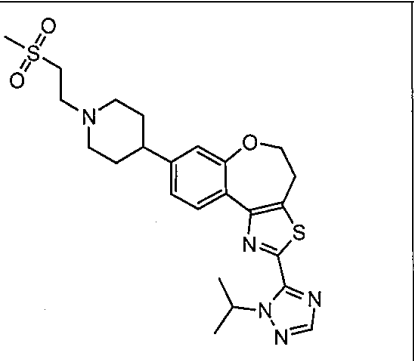
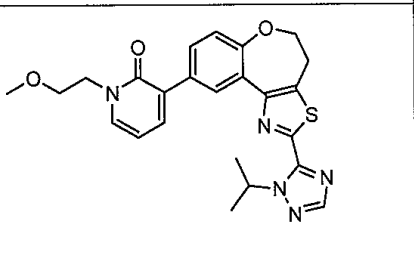
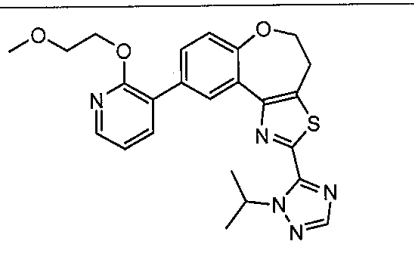
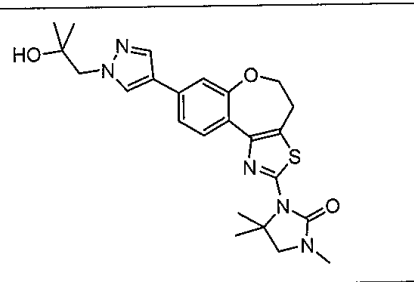
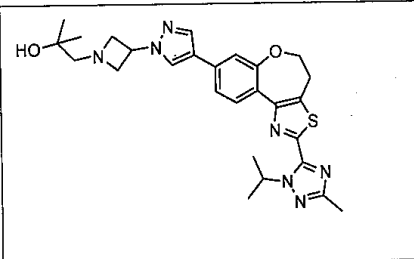
<p>455</p>		<p>(2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-설포닐}-에틸)-다이메틸-아민</p>
<p>456</p>		<p>4-이소프로필-5-{8-[1-(3-메틸-옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온</p>
<p>457</p>		<p>1-[3-(5-클로로-2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-이미다졸-1-일)-아제티딘-1-일]-에탄온</p>
<p>458</p>		<p>2-(3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-아제티딘-1-일)-에탄올</p>

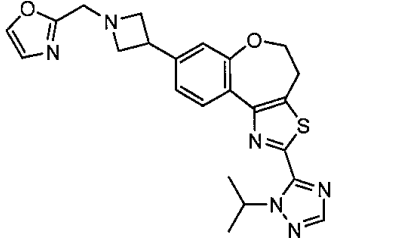
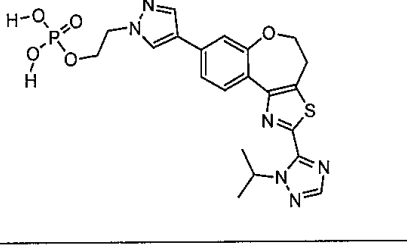
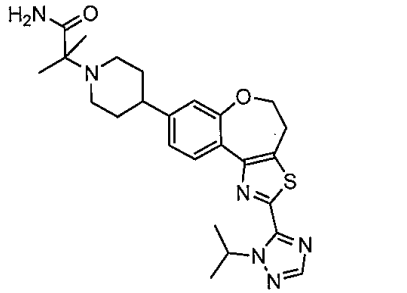
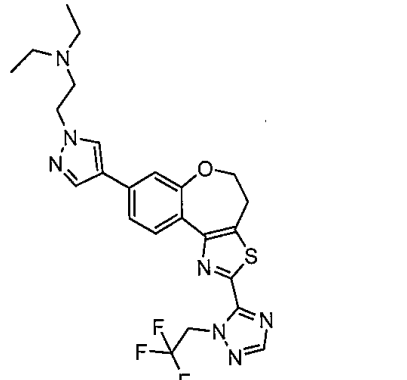
<p>459</p>		<p>1-(4-{2-[2-(2-하이드록시-프로필)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올</p>
<p>460</p>		<p>2-메틸-1-(4-{2-[2-(2-모폴린-4-일-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-2-올</p>
<p>461</p>		<p>옥세탄-3-일-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-에틸]-아민</p>
<p>462</p>		<p>1-[4-(2-{2-[1-(2-하이드록시-에틸)-피페리딘-4-일]-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일)-피라졸-1-일]-2-메틸-프로판-2-올</p>

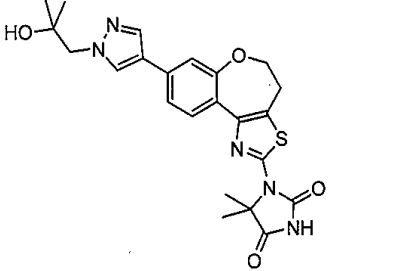
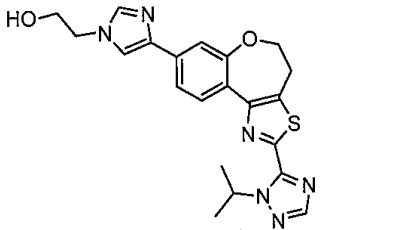
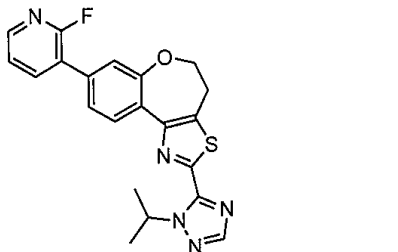
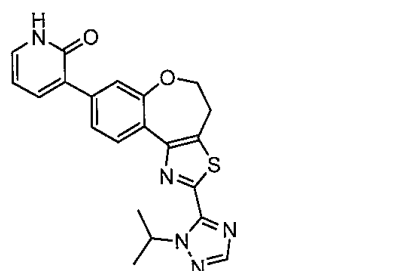
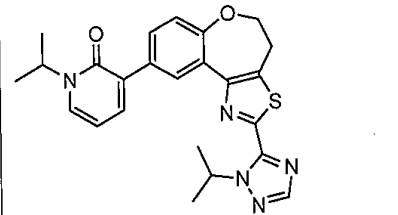
<p>463</p>		<p>1-이소프로필-5-{8-[1-(2-메탄설펜일-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민</p>
<p>464</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-N-메틸-이소부티르아마이드</p>
<p>465</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-에탄설펜산 메틸아마이드</p>
<p>466</p>		<p>2-(5-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로판-1-올</p>
<p>467</p>		<p>2-(4-{2-[2-(2-모폴린-4-일-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-에탄올</p>

<p>468</p> 	<p>1-(4-(2-(3-아미노-1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올</p>
<p>469</p> 	<p>2-아미노-1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로판-1-온</p>
<p>470</p> 	<p>N-이소프로필-2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드</p>
<p>471</p> 	<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-1-모폴린-4-일-에탄온</p>

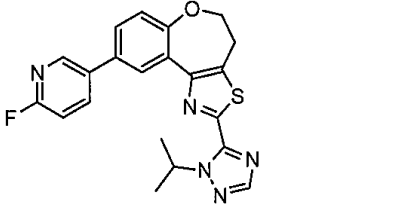
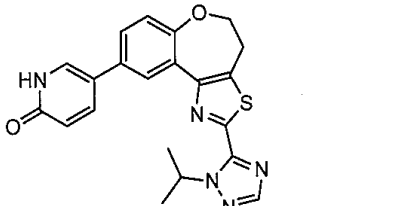
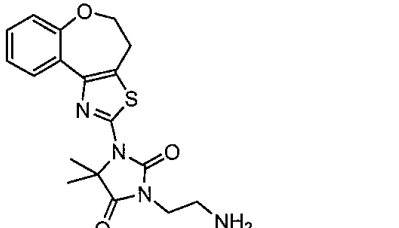
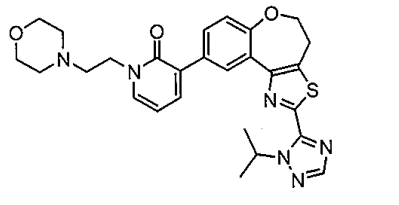
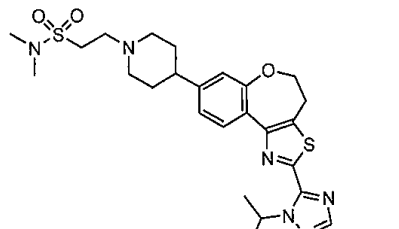
<p>472</p>		<p>N-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드</p>
<p>473</p>		<p>4-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온</p>
<p>474</p>		<p>4-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온</p>
<p>475</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일}-아세트아마이드</p>

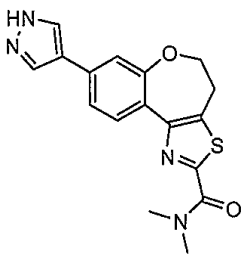
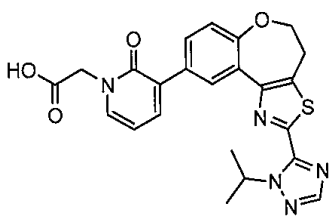
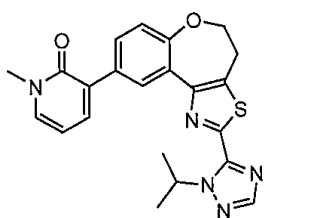
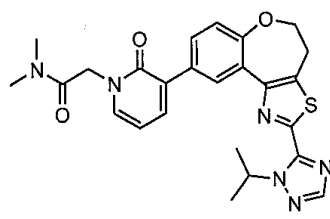
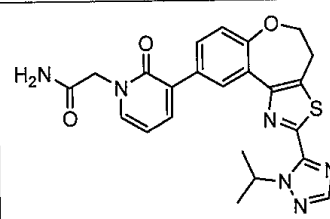
<p>476</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메탄설폰일-에틸)-피페리딘-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>477</p>		<p>3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1-(2-메톡시-에틸)-1H-피리딘-2-온</p>
<p>478</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-[2-(2-메톡시-에톡시)-피리딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>479</p>		<p>3-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-1,4,4-트라이메틸-이미다졸리딘-2-온</p>
<p>480</p>		<p>1-(3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-아제티딘-1-일)-2-메틸-프로판-2-올</p>

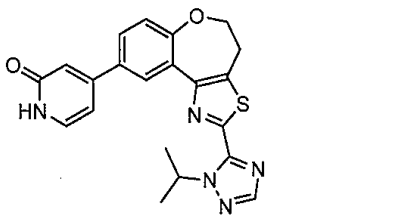
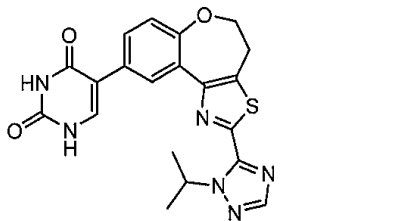
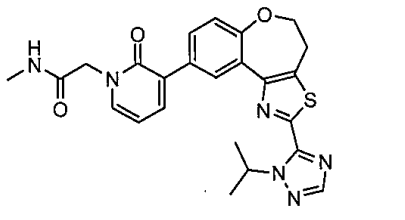
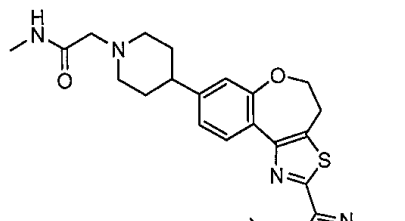
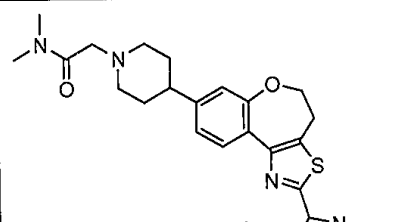
<p>481</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-옥사졸-2-일메틸)-아제티딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>482</p>		<p>인산 모노-(2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에틸) 에스터</p>
<p>483</p>		<p>2-(4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일}-이소부티르아마이드</p>
<p>484</p>		<p>다이에틸-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일)-에틸]-아민</p>

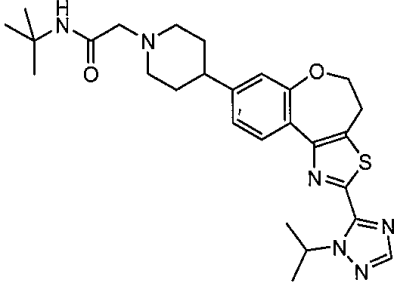
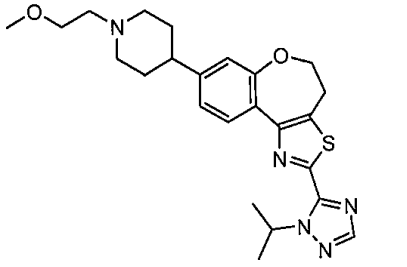
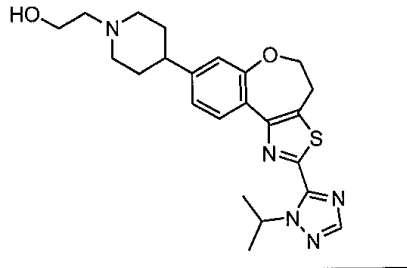
<p>485</p>		<p>1-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온</p>
<p>486</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-이미다졸-1-일}-에탄올</p>
<p>487</p>		<p>8-(2-플루오로-피리딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>488</p>		<p>3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1H-피리딘-2-온</p>
<p>489</p>		<p>1-이소프로필-3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1H-피리딘-2-온</p>

<p>490</p>		<p>(S)-2-하이드록시-1-({3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-온</p>
<p>491</p>		<p>2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메탄설펜일-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>492</p>		<p>1-(8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-3,5,5-트라이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온</p>
<p>493</p>		<p>1-(4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온</p>
<p>494</p>		<p>(S)-3-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1,2-다이올</p>

<p>495</p>		<p>9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>496</p>		<p>5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1H-피리딘-2-온</p>
<p>497</p>		<p>3-(2-아미노-에틸)-1-(4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온</p>
<p>498</p>		<p>3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1-(2-모폴린-4-일-에틸)-1H-피리딘-2-온</p>
<p>499</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일}-에탄설펜산 다이메틸아마이드</p>

<p>500</p>		<p>8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 다이메틸아마이드</p>
<p>501</p>		<p>{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-2-옥소-2H-피리딘-1-일}-아세트산</p>
<p>502</p>		<p>3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1-메틸-1H-피리딘-2-온</p>
<p>503</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-2-옥소-2H-피리딘-1-일}-N,N-다이메틸-아세트아마이드</p>
<p>504</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-2-옥소-2H-피리딘-1-일}-아세트아마이드</p>

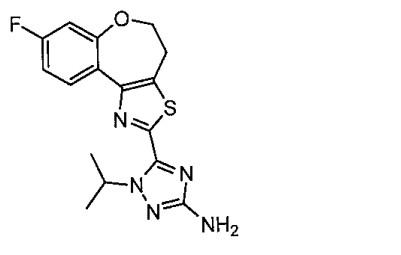
<p>505</p>		<p>4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1H-피리딘-2-온</p>
<p>506</p>		<p>5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1H-피리미딘-2,4-다이온</p>
<p>507</p>		<p>2-(3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-N-메틸-아세트아마이드</p>
<p>508</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피페리딘-1-일}-N-메틸-아세트아마이드</p>
<p>509</p>		<p>2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피페리딘-1-일}-N,N-다이메틸-아세트아마이드</p>

510		<p>N-3-tert-부틸-2-[4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일]-아세트아마이드</p>
511		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
512		<p>2-[4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일]-에탄올</p>

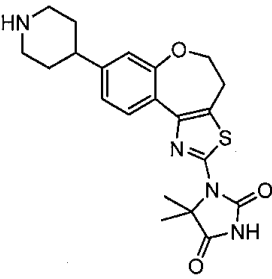
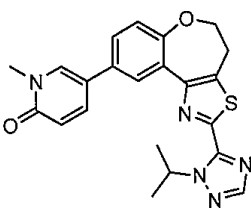
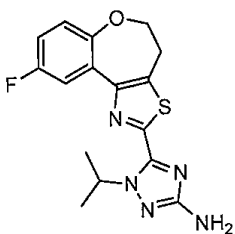
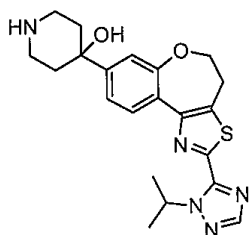
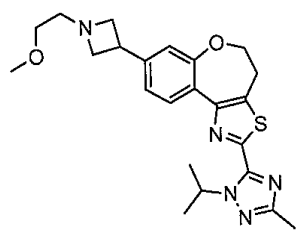
[0217]

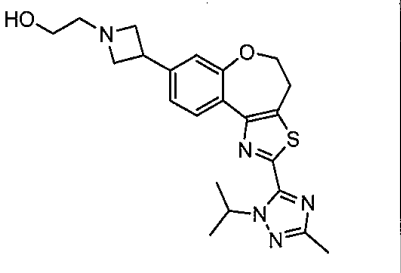
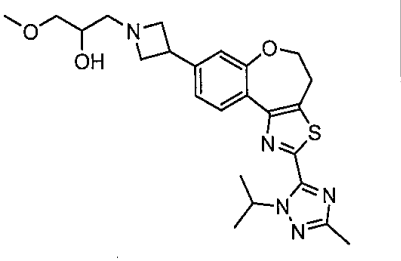
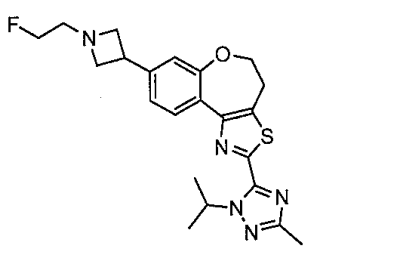
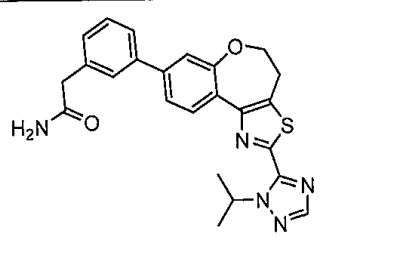
[0218]

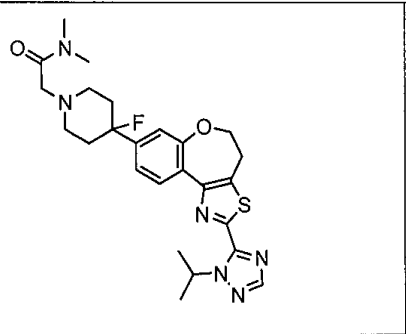
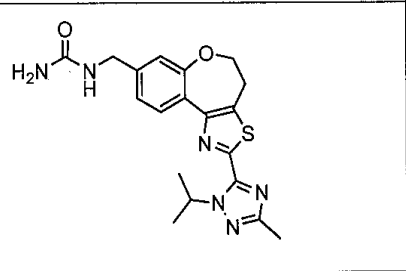
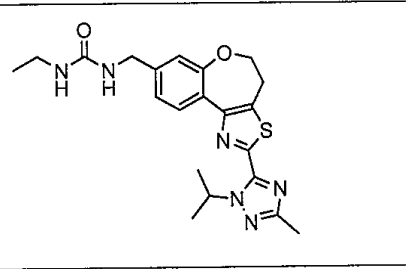
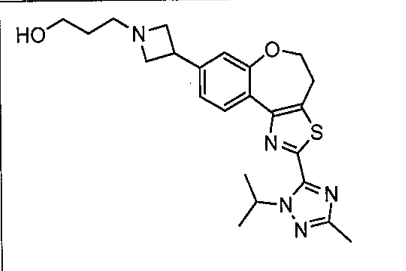
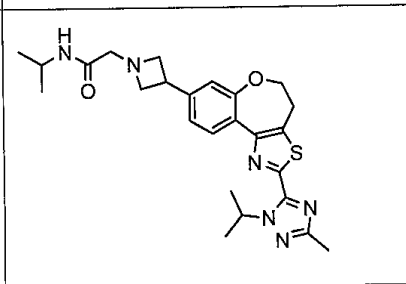
[표 2]

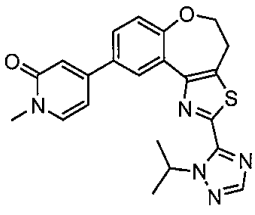
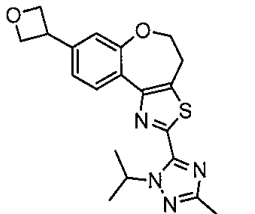
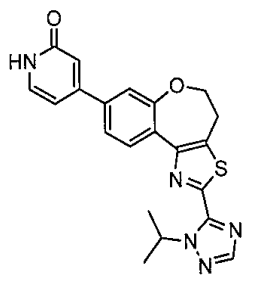
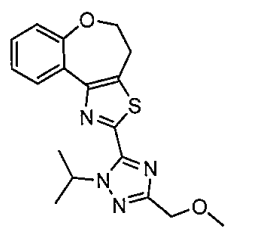
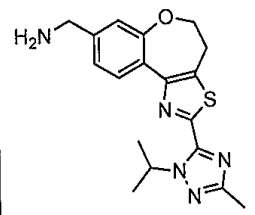
번호	구조	이름
513		<p>2-(2-이소프로필-2H-5-아미노[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>

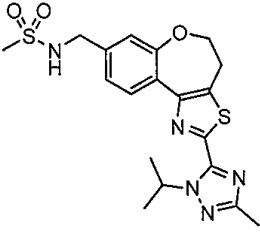
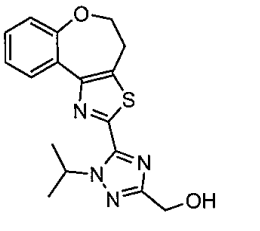
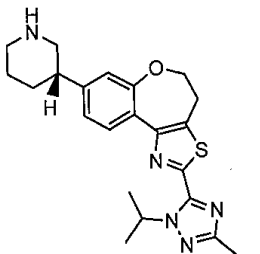
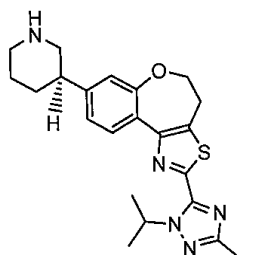
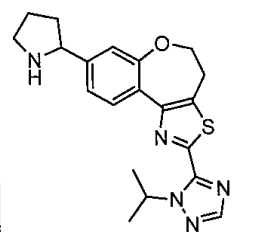
[0219]

<p>514</p>		<p>1-(8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온</p>
<p>515</p>		<p>5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1H-N-메틸피리딘-2-온</p>
<p>516</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-5-아미노[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>517</p>		<p>4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피페리딘-4-올 하이드로클로라이드</p>
<p>518</p>		<p>2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메톡시-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>

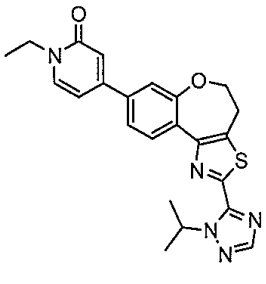
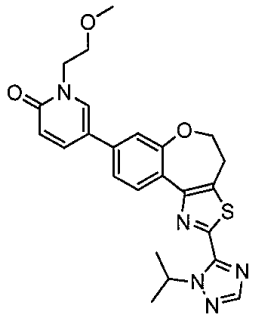
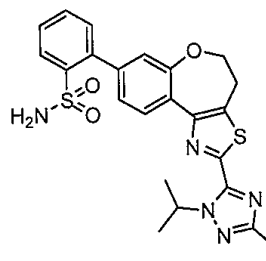
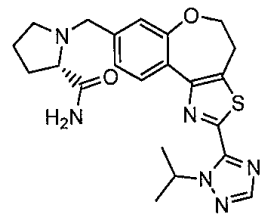
<p>519</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-에탄올</p>
<p>520</p>		<p>1-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-3-메톡시-프로판-2-올</p>
<p>521</p>		<p>8-[1-(2-플루오로-에틸)-아제티딘-3-일]-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>522</p>		<p>2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-페닐}-아세트아마이드</p>

<p>523</p>		<p>2-{4-플루오로-4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일}-N,N-다이메틸-아세트아마이드</p>
<p>524</p>		<p>{1-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-메틸}-우레아</p>
<p>525</p>		<p>1-에틸-3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-우레아</p>
<p>526</p>		<p>3-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-올</p>
<p>527</p>		<p>N-이소프로필-2-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드</p>

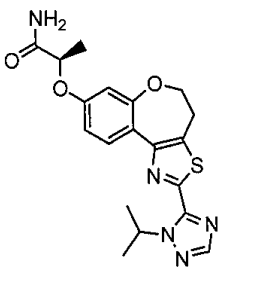
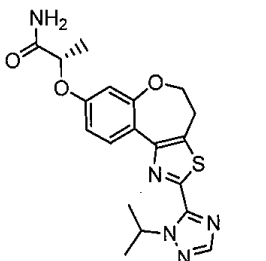
<p>528</p>		<p>4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1H-N-메틸피리딘-2-온</p>
<p>529</p>		<p>2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-옥세탄-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>530</p>		<p>4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-1H-피리딘-2-온</p>
<p>531</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-5-메톡시메틸[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌</p>
<p>532</p>		<p>C-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-메틸아민</p>

<p>533</p>		<p>N-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-메탄설포아마이드</p>
<p>534</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-5-하이드록시메틸[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>535</p>		<p>2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-3S-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>536</p>		<p>2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-3R-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
<p>537</p>		<p>2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피롤리딘-2-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>

538		<p>4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1H-N-2-메톡시에틸피리딘-2-온</p>
539		<p>4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1H-N-이소프로필피리딘-2-온</p>
540		<p>4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-2-이소프로폭시)피리딘</p>
541		<p>5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1H-피리딘-2-온</p>
542		<p>{1-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-에틸}-우레아</p>

543		<p>4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1-에틸-피리딘-2-온</p>
544		<p>5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1-(2-메톡시에틸)-피리딘-2-온</p>
545		<p>2-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-벤젠설포나마이드</p>
546		<p>(S)-1-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-피롤리딘-2-카복실산 아마이드</p>

[0226]

547		<p>(R)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-8-(1-아미노-1-옥소프로판-2-일옥시)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>
548		<p>(S)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트라이아졸-3-일)-8-(1-아미노-1-옥소프로판-2-일옥시)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌</p>

[0227]

[0228] **화학식 I의 화합물의 투여**

[0229] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 치료해야 하는 증상에 적합한 임의의 경로로 투여될 수 있다. 적당한 경로로는 경구, 비경구(예컨대, 피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 경막내 및 경막외), 경피, 직장, 비측, 국부(예컨대, 협측 및 설하), 질, 복강내, 폐내 및 비내 투여를 포함한다. 국소 면역억제 치료에서, 화합물은 병변 내 투여로 투여할 수 있으며, 예컨대 관류 또는 이식 전에 억제제와 이식편을 접촉시켜 투여할 수 있다. 바람직한 경로는 수용체의 증상 등에 따라 달라질 수 있음을 잘 알고 있을 것이다. 화합물이 경구 투여되는 경우에는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 환제, 캡슐, 정제 등으로 조제될 수 있다. 화합물이 비경구 투여되는 경우에는 약학적으로 허용가능한 비경구 부형제와 함께, 이하에 기술되는 단위 투약 주사성 형태로 조제할 수 있다.

[0230] 사람 환자를 치료하는 용량은 약 10mg 내지 약 1000mg의 화학식 I의 화합물 범위일 수 있다. 일반적인 용량은 약 100mg 내지 약 300mg의 화합물일 수 있다. 용량은 특정 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 배출을 비롯한 약동학 및 약력학적 성질에 따라 1일 1회(QID), 1일 2회(BID), 또는 더 자주 투여할 수 있다. 또한, 독성 인자는 투약량 및 투여 섭생에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 경구 투여될 때, 환제, 캡슐 또는 정제는 특정 시간 기간 동안 매일 또는 더 드물게 투여할 수도 있다. 섭생은 다양한 치료 사이클로 반복할 수 있다.

[0231] **화학식 I의 화합물을 사용한 치료 방법**

[0232] 본 발명의 화합물은 지질 키나아제, 예컨대 PI3 키나아제의 과잉발현을 특징으로 하는 것을 비롯하여, 이에 국한되지 않는 과증식 질환, 증상 및/또는 장애를 치료하는데 유용하다. 따라서, 본 발명의 다른 양태는 PI3를 비롯한 지질 키나아제를 저해하여 치료 또는 예방할 수 있는 질환 또는 증상의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본 방법은 화학식 I의 화합물, 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 치료 효과량을 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 사람 환자는 PI3 키나아제 활성을 검출가능하게 저해하는 양으로 존재하는 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클(vehicle)에 의해 치료된다.

[0233] 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 암으로는 비제한적으로 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 고환암, 비뇨 생식기관 암, 식도암, 후두암, 교아세포종, 신경아세포종, 위암, 피부암, 각질가시세포종, 폐암, 표피모양암종, 대세포 암종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 암종, 폐 선암종, 갑상선암, 소포암종, 미분화 암종, 유두암종, 고환암, 흑색종, 육종, 방광암종, 간암종 및 담도암, 신장 암종, 골수 질환, 림프양 장애, 모발상세포암, 협강 및 인두(오럴)암, 입술암, 설암, 구강암, 인두암, 소장암, 결장-직장암, 대장암, 직장암, 뇌 및 중추신경계 암, 호지킨병 및 백혈병을 포함한다.

[0234] 본 발명의 또 다른 양태는 본 명세서에 기술된 질환 또는 증상을 겪고 있는 포유동물, 예컨대 사람의 상기 질환 또는 증상을 치료하는데 사용되는 본 발명의 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 본 명세서에 기술된 장애를 겪고 있는 온혈 동물, 예컨대 사람과 같은 포유동물의 상기 질환 및 증상을 치료하는 약제의 제조에 사용되는 본 발명의 화합물의 용도도 제공한다.

[0235] **약학 제형**

[0236] 화학식 I의 화합물은 사람을 비롯한 포유동물의 치료요법적 치료에 사용하기 위해, 일반적으로 약학 조성물로서의 표준 약학적 관례에 따라 조제한다. 이러한 본 발명의 양태에 따르면, 본 발명의 화합물을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0237] 전형적인 제형은 본 발명의 화합물과 담체, 희석제 또는 부형제를 혼합하여 제조한다. 적당한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 공지되어 있고, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 팽창성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 및 이의 유사물과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 적용되고 있는 수단 및 목적에 따라 달라질 것이다. 용매는 일반적으로 포유 동물에게 투여하기에 안전한 것으로 당업자에게 인식된 용매(GRAS)를 기초로 하여 선택한다. 일반적으로, 안전한 용매는 물과 같은 비독성 수성 용매, 및 물에 용해성 또는 혼화성인 다른 비독성 용매이다. 적당한 수성 용매로는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG400, PEG300) 등, 및 이의 혼합물을 포함한다. 또한, 제형은 완충액, 안정제, 계면활성제, 습윤제, 유효제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공보조제, 착색제, 감미제, 향미제, 방향제 및 기타 약물의 우아한 외양을 제공하거나 약학적 산물(즉, 약제)의 제조를 돕는 기타 공지된 첨가제를 하나 이상 포함할 수 있다.

- [0238] 제형은 통상적인 용해 및 혼합 절차를 이용해 제조할 수 있다. 예컨대, 벌크 약물 물질(즉, 본 발명의 화합물 또는 이 화합물의 안정화된 형태(예컨대, 사이클로덱스트린 유도체 또는 다른 공지된 착물화제와의 착물)은 전술한 하나 이상의 부형제의 존재 하에 적당한 용매에 용해된다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 용이하게 조절 가능한 약물 투약량을 제공하고 처방된 요법에 환자가 순응할 수 있는 약학적 투약 형태로 조제된다.
- [0239] 적용하기 위한 약학 조성물(또는 제형)은 약물 투여에 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배용 물품은 적당한 형태의 약학 조성물이 담겨 있는 용기를 포함한다. 적당한 용기는 당업자에게 공지되어 있고, 병(플라스틱 및 유리), 향낭, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 소재를 포함한다. 또한, 용기는 패키지의 내용물에 부주의한 접근을 방지하기 위해 손댐방지 조립을 포함할 수도 있다. 또한, 용기는 용기의 내용물을 기재한 라벨이 부착된다. 또한, 상기 라벨은 적절한 경고를 포함한다.
- [0240] 본 발명의 화합물의 약학 조성물은 다양한 투여 경로 및 종류로 제조할 수 있다. 예컨대, 목적하는 순도를 갖는 화학식 I의 화합물을 경우에 따라 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 부형제 또는 안정제(문헌 [Reminton's Pharmaceutical Sciences(1980) 16th edition, Osol, A. Ed.])와 혼합하여 동결건조 제형, 밀링된 분말 또는 수용액 형태로 제조할 수 있다. 제형은 상온, 적당한 pH 및 바람직한 정도의 순도에서 생리적 허용 가능한 담체, 즉 이용되는 투약량 및 농도에서 수용체에게 비독성인 담체와 혼합하여 수행할 수 있다. 제형의 pH는 주로 특정 용도 및 화합물의 농도에 따라 달라지지만, 약 3 내지 약 8 범위일 수 있다. pH 5의 아세테이트 완충액 중의 제형이 적합한 실시양태이다.
- [0241] 본 발명에서 사용되는 본 발명의 화합물은 멸균성인 것이 바람직하다. 특히, 생체 내 투여를 위해 사용되는 제형은 멸균성이어야 한다. 이러한 멸균은 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성된다.
- [0242] 상기 화합물은 보통 고체 조성물, 동결건조 제형 또는 수성 용액으로 보관될 수 있다.
- [0243] 본 발명의 약학 조성물은 좋은 의학적 관례와 일치하는 방식, 즉 투여 양, 농도, 스케줄, 과정, 비히클 및 경로로 조제, 용량화 및 투여할 수 있다. 이러한 상황에서 고찰해야 하는 요인으로는 치료받는 특정 장애, 치료받는 특정 포유동물, 각 환자의 임상 증상, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 의학 수행자에게 공지된 기타 요인을 포함한다. 이러한 고찰에 따라 투여할 화합물의 "치료 효과량"이 좌우되고 응고인자 매개의 장애를 예방, 호전 또는 치료하는데 필요한 최소량이다. 이러한 양은 숙주에게 독성이거나 숙주가 출혈에 훨씬 더 민감해지게 하는 양 이하인 것이 바람직하다.
- [0244] 일반적 처방으로, 비경구 투여되는 억제제의 초기 약학적 유효량은 용량마다 약 0.01 내지 100mg/kg 범위, 즉 환자 체중 kg 당 하루에 약 0.1 내지 20 mg이고, 사용되는 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15mg/kg/일이다.
- [0245] 허용가능한 희석제, 담체, 부형제 및 안정제는 이용되는 투약량 및 농도에서 수용체에게 비독성이고, 예컨대 인산염, 구연산염 및 다른 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제(예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물, 예컨대 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염형성 반대이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물(예컨대, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEENTM), 플루로닉스(PLURONICSTM) 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 활성 약학적 성분은 또한 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합 등에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예컨대 각각 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예컨대, 리포솜, 알부민 마이크로구, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀전에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed.(1980)]에 개시되어 있다.
- [0246] 화학식 I의 지속 방출 제제가 제조될 수도 있다. 지속 방출 제제의 적당한 예로는 매트릭스가 성형 물품 형태, 예컨대 필름 또는 마이크로캡슐인, 화학식 I의 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함한다. 지속 방출 매트릭스의 예로는 폴리에스테르, 하이드로겔(예컨대, 폴리(2-하이드록시 에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐 알콜)), 폴리락타이드(미국 특허 3,773,919), L-글루탐산과 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 젯산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 디팻(LUPRON

DEPOT™)(젯산-글리콜산 공중합체와 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사성 마이크로구) 및 폴리-D(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다.

- [0247] 제형은 본 명세서에서 상술한 투여 경로에 적합한 것을 포함한다. 제형은 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 일반적인 기술 및 제형은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA]에서 찾을 수 있다. 이러한 방법은 하나 이상의 보조 성분을 함유하는 담체와 활성 성분을 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분과 액체 담체 또는 미분쇄 고체 담체 또는 이 둘 모두를 균일하게 친밀하게 회합시키고, 그 다음 필요하면 산물을 성형하여 제조한다.
- [0248] 경구 투여에 적합한 화학식 I의 화합물의 제형은 소정량의 화학식 I의 화합물을 각각 함유하는 환제, 캡슐, 카세제 또는 정제와 같은 분리 단위로 제조할 수 있다.
- [0249] 압축 정제는 경우에 따라 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 계면활성제 또는 분산제와 혼합한, 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적당한 기계로 압축하여 제조할 수 있다. 성형 정제는 분말화된 활성 성분을 불활성 액체 희석제로 습윤화시킨 혼합물을 적당한 기계에서 성형하여 제조할 수 있다. 정제는 경우에 따라 코팅하거나 스코어링할 수 있고, 경우에 따라 활성 성분의 지속 방출 또는 조절 방출을 제공하도록 조제한다.
- [0250] 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 예컨대 젤라틴 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르는 경구용으로 제조할 수 있다. 경구용으로 의도된 화학식 I의 화합물의 제형은 약학 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있고, 이러한 조성물은 감미제, 방향제, 착색제 및 보존제를 비롯한 한하나 이상의 제제를 함유하여 맛좋은 제제를 제공할 수 있다. 활성 성분을 함유하는 정제는 이 정제의 제조에 적당한 비독성 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 것이 적당하다. 이렇나 부형제로는, 예컨대 불활성 희석제, 예컨대 칼슘 또는 소듐 카보네이트, 칼슘 또는 소듐 포스페이트; 과립화 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 비코팅되거나 또는 마이크로캡슐화를 비롯한 공지의 기술로 코팅하여 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고 장기간 동안 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트와 같은 시간 지연 물질을 단독으로 또는 왁스와 함께 사용할 수 있다.
- [0251] 눈 또는 다른 외부 조직, 예컨대 입 및 피부의 치료를 위해, 제형은 활성 성분(들)을 예컨대 0.075 내지 20 w/w%의 양으로 함유하는 국부 연고 또는 크림으로 적용되는 것이 바람직하다. 연고로 조제될 때, 활성 성분은 파라핀계 또는 수산화성 연고 베이스와 함께 이용될 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 조제되기도 한다.
- [0252] 필요하다면, 크림 베이스의 수성 상은 다가 알콜, 즉 하이드록시기가 2개 이상인 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-다이올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG 400) 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 국부 제형은 피부 또는 다른 환부를 통해 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증강시키는 화합물을 적당하게 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증강제의 예로는 디메틸 설펝사이드 및 관련 유사체를 포함한다.
- [0253] 본 발명의 에멀전의 오일 상은 공지된 성분으로부터 공지의 방식으로 구성될 수 있다. 이 상은 단지 유화제를 포함할 수 있지만, 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일과 함께 적어도 하나의 유화제를 함유한 혼합물을 포함하는 것이 바람직하다. 친수성 유화제는 안정제로 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함되는 것이 바람직하다. 또한, 오일 및 지방을 함께 포함하는 것도 바람직하다. 종합하면, 유화제(들)는 안정제(들)와 함께 또는 안정제 없이 소위 유화 왁스를 구성하고, 오일 및 지방과 함께 왁스는 크림 제형의 오일 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 본 발명의 제형에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정제는 트윈 60, 스펠(Span®) 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 소듐 라우릴 설펝이트를 포함한다.
- [0254] 화학식 I의 화합물의 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합물로 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제로는 현탁제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 크로스카멜로스, 포비돈, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아 및 분산제 또는 습윤화제, 예컨대 자연발생의 포스파타이드(예컨대, 레시틴), 지방산과 알킬렌 옥사이드의 축합 산물(예컨대,

폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 장쇄 지방족 알콜과 에틸렌 옥사이드의 축합 산물(예컨대, 헵타데카에틸렌옥시 세타놀), 지방산과 헥시톨 무수물 유래의 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 산물(예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 방향제 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로오스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

- [0255] 화학식 I의 화합물의 약학 조성물은 멸균 주사성 제제, 예컨대 멸균 주사성 수성 또는 유성 현탁액 형태일 수 있다. 이 현탁액은 앞에서 언급한 적당한 분산제 또는 습윤화제 및 현탁화제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 멸균 주사성 제제는 또한 비독성의 비경구 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사성 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄다이올 중의 용액이거나, 또는 동결건조 분말로 제조될 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 이용될 수 있다. 이 목적을 위해, 모든 상표의 고정 오일이 이용될 수 있고, 그 예로는 합성 모노글리세라이드 또는 다이글리세라이드를 포함한다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 마찬가지로 주사제의 제조에 이용될 수 있다.
- [0256] 단일 투약 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료받는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예컨대, 사람에게 경구 투여하려는 시간-방출 제형은 약 1 내지 1000 mg의 활성 물질을, 총 조성물의 약 5 내지 약 95%(중량:중량)로 다양할 수 있는 적당하고 편리한 양의 담체 물질과 함께 함유할 수 있다. 이 약학 조성물은 투여 시 쉽게 측정가능한 양을 제공하도록 제조할 수 있다. 예컨대, 정맥내 주입용으로 제조된 수용액은 용액 1ml당 활성 성분 약 3 내지 500 μg 을 함유하여 약 30ml/hr 속도의 적당한 용량이 주입될 수 있다.
- [0257] 비경구 투여에 적합한 제형은 항산화제, 완충액, 세균발육정지제 및 제형을 의도한 수용체의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 점증제를 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0258] 또한, 눈에 국부 투여하기에 적합한 제형은 적당한 담체, 특히 활성 성분의 수성 용매에 활성 성분이 용해 또는 현탁된 점안제를 포함한다. 이러한 제형에서 활성 성분은 약 0.5 내지 20 w/w%, 예컨대 약 0.5 내지 10 w/w% 농도, 예컨대 약 1.5 w/w%의 농도로 존재하는 것이 바람직하다.
- [0259] 입에 국부 투여하기에 적당한 제형은 방향성 베이스, 보통 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트에 활성 성분을 함유하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 불활성 베이스 중에 활성 성분을 함유하는 파스틸; 및 적당한 액체 담체에 활성 성분을 함유하는 구강세정제를 포함한다.
- [0260] 직장 투여용 제형은 예컨대 코코아 버터 또는 살리실레이트를 함유하는 적당한 베이스와 함께 좌약으로 제공될 수 있다.
- [0261] 폐내 또는 비측 투여에 적합한 제형은 입자 크기가 예컨대 0.1 내지 500 마이크로 범위(예컨대, 0.5, 1, 30 마이크로, 35 마이크로 등과 같은 마이크로 증분으로 0.1 내지 500 마이크로 범위의 입자 크기를 포함함)이어서, 비강을 통한 급속 흡입 또는 폐포낭에 도달하도록 구강을 통한 흡입에 의해 투여된다. 적당한 제형은 활성 성분의 수성 또는 오일 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 무수 분말 투여에 적합한 제형은 통상의 방법에 따라 제조할 수 있고, 이하에 기술된 장애를 치료 또는 예방하는데 지금까지 사용된 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.
- [0262] 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분 외에 당업자에게 적당한 것으로 공지된 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포말 또는 스프레이 제형으로 제공될 수 있다.
- [0263] 이 제형은 단위 용량 또는 다회 용량 용기, 예컨대 밀봉 앰플 및 바이알에 포장될 수 있고, 사용 직전에 주사를 위해 멸균 액체 담체, 예컨대 물의 첨가만을 필요로 하는 동결건조 증상으로 보관될 수 있다. 임시 주사 용액 및 현탁액은 종래 기술된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로 제조된다. 바람직한 단위 투약 제형은 위에서 언급한 활성 성분의 1일 용량 또는 단위 1일 분할용량이나 이의 적당한 분획을 함유하는 제형이다.
- [0264] 또한, 본 발명은 위에서 정의한 적어도 하나의 활성 성분을 수의용 담체와 함께 함유하는 수의용 조성물을 제공한다. 수의용 담체는 조성물 투여 목적에 유용한 물질이고, 수의학적으로 불활성이거나 허용가능한 활성 성분과 용화성인 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있다. 이러한 수의용 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 바람직한 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0265] **병용 요법**

[0266] 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 다른 치료제와 함께 본 명세서에 기술된 질환 또는 장애, 예컨대 과증식 장애(예컨대, 암)를 치료하는데 이용할 수 있다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물은 약학적 복합 제형 또는 병용 요법과 같은 용량투여 섭생에, 과증식 장애(예컨대, 암)를 치료하는데 유용하거나 항-과증식 성질이 있는 제 2 화합물과 함께 배합된다. 약학적 복합 제형 또는 용량투여 섭생의 제 2 화합물은 서로 악영향을 미치지 않도록 화학식 I의 화합물에 보충 활성을 나타내는 것이다. 이러한 화합물은 의도한 목적에 효과적인 양으로 함께 적당하게 존재한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 화학식 I의 화합물을 본 명세서에 기술된 바와 같은 화학치료제와 함께 포함한다.

[0267] 병용 요법은 동시 또는 연속 섭생으로 투여될 수 있다. 연속 투여될 때, 복합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 병용 투여는 별도의 제형 또는 단일 약학 조성물의 공동투여, 및 임의의 순서로의 연속 투여를 포함하고, 연속 투여 시, 두 활성제(또는 모든 활성제)가 각각의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 시간 기간을 두는 것이 바람직하다.

[0268] 상기 임의의 공동투여 제제의 적당한 투약량은 현재 사용되는 양이고, 새로 동정된 제제 및 다른 화학치료제 또는 치료의 복합 작용(상승작용)으로 인해 저하될 수 있다.

[0269] 병용 요법은 "상승작용"을 제공할 수 있고, "상승효과", 즉 화합물을 각각 사용하여 수득되는 효과의 합보다 활성 성분을 함께 사용할 때 더 크게 수득되는 효과를 입증할 수 있다. 상승효과는 활성 성분이 (1) 공동조제되고 병용, 단위 투약 제형으로 동시에 투여 또는 전달될 때; (2) 별도의 제형으로 교대로 또는 병행해서 전달될 때; 또는 (3) 일부 다른 섭생으로 달성될 수 있다. 교대 요법으로 전달될 때, 상승 효과는 화합물이, 예컨대 다른 주사기로 다른 주입에 의해, 분리 환제 또는 캡슐로 또는 분리 주입으로 연속해서 투여 또는 전달될 때 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안, 각 활성 성분의 유효 투약량은 연속, 즉 후속으로 투여되는 반면, 병용 요법에서는 2종 이상의 활성 성분의 유효 투여량이 함께 투여된다.

[0270] 항암 요법의 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 대사물질 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구 약물은 본 명세서에 기술된 바와 같은 다른 화학치료제, 호르몬제 또는 항체 제제와 배합되기도 하고, 수술 요법 및 방사선요법과 배합되기도 한다. 따라서, 본 발명에 따른 병용 요법은 적어도 하나의 화학식 I의 화합물, 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 대사물질 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구 약물의 투여, 및 적어도 하나의 다른 암 치료 방법의 이용을 포함한다. 화학식 I의 화합물(들) 및 다른 약학적 활성 화학치료제(들)의 양 및 상대적 투여 타이밍은 바람직한 병용 치료 효과를 달성하도록 선택한다.

[0271] **화학식 I의 화합물의 대사물질**

[0272] 또한, 본 발명의 범위에는 본 명세서에 기술된 화학식 I의 생체내 대사산물이 포함된다. 이 산물은 예컨대, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소 절단 등으로부터 산출될 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 대사물질, 예컨대 본 발명의 화합물을 이의 대사산물을 산출하기에 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 생산되는 화합물을 포함한다.

[0273] 대사물질은 일반적으로 본 발명의 화합물을 방사능표지(예컨대, ¹⁴C 또는 ³H)된 동위원소로 제조하는 단계, 이것을 동물, 예컨대 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이 또는 사람에게 검출가능한 용량(예컨대, 약 0.5mg/kg 이상)으로 투여하는 단계, 충분한 시간 동안 대사가 일어나도록 단계(예컨대, 약 30초 내지 30시간), 및 이의 변환 산물을 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 시료로부터 분리하는 단계에 의해 동정한다. 이 산물은 표지되어 있기 때문에 쉽게 분리된다(다른 것은 대사물질에 존재하는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 이용하여 분리한다). 대사물질의 구조는 통상의 방식, 예컨대 MS, LC/MS 또는 NMR 분석으로 측정한다. 일반적으로, 대사물질의 분석은 당업계에 공지된 통상의 약물 대사 연구와 같은 방식으로 수행한다. 대사물질은 생체내에서 다르게 발견되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 치료적 용량에 대한 진단 분석에 유용할 수 있다.

[0274] **제조 물품**

[0275] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 전술한 질환 및 장애의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제조 물품 또는 "키트"가 제공된다. 이 키트는 화학식 I의 화합물을 함유하는 용기를 포함한다. 키트는 또한 라벨 또는 패키지 동봉물을 용기 위에 또는 용기에 결합시켜 포함한다. "패키지 동봉물"이란 용어는 치료 제품의 상업적 패키

지에 통상적으로 포함되는 설명서로, 지시, 용법, 투약량, 투여, 금기 및/또는 이 치료 제품의 사용에 관한 경고를 포함하는 설명서를 의미하는 것이다. 적당한 용기로는 예컨대 병, 바이얼, 주사기, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 소재로 제조될 수 있다. 용기는 증상의 치료에 효과적인 화학식 I의 화합물 또는 이의 제형을 담고 있을 수 있고 멸균 접근 입구를 보유할 수 있다(예컨대, 용기는 피하 주사 바늘로 찌를 수 있는 스토퍼를 보유한 바이얼 또는 정맥내 용액 백일 수 있다). 조성물 중의 적어도 하나의 활성제는 화학식 I의 화합물이다. 라벨 또는 패키지 동봉물은 선택한 증상, 예컨대 암을 치료하는데 조성물이 사용된다는 것을 나타낸다. 또한, 라벨 또는 패키지 동봉물은 치료할 환자가 과증식 장애, 신경 변성, 심장 비대, 통증, 편두통 또는 신경외상 질환 또는 사태와 같은 장애를 가진 자를 나타낼 수 있다. 하나의 실시양태에서, 라벨 또는 패키지 동봉물은 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물이 비정상 세포 증식으로부터 초래되는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다는 것을 나타낸다. 또한, 라벨 또는 패키지 동봉물은 조성물이 다른 장애를 치료하는데 사용될 수 있음을 나타낼 수도 있다. 다르게는, 또는 추가로, 제조 물품은 약학적으로 허용가능한 완충액, 예컨대 세포발육정지성 주사용수(BWFI), 인산염-완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 함유하는 제 2 용기를 포함할 수 있다. 또한, 상업적 및 사용자 견지에서 바람직한 다른 재료, 예컨대 다른 완충액, 희석제, 필터, 주사바늘 및 주사기를 포함할 수 있다.

[0276] 키트는 추가로 화학식 I의 화합물의 투여에 대한 안내서, 및 존재한다면 제 2 약학 조성물을 포함할 수 있다. 예컨대, 키트가 화학식 I의 화합물을 함유하는 제 1 조성물, 및 제 2 약학 조성물을 포함한다면, 키트는 추가로 필요로 하는 환자에게 제 1 및 제 2 약학 조성물을 동시, 연속 또는 분할 투여하는 것에 대한 지침서를 포함할 수 있다.

[0277] 또 다른 실시양태에서, 키트는 화학식 I의 화합물의 고체 경구 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐을 전달하기에 적합하다. 이러한 키트는 다수의 단위 투약량을 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 키트는 투약량이 의도한 사용 순서대로 배열되어 있는 카드를 포함할 수 있다. 이러한 카드의 한 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 포장 산업에 공지되어 있고 약학적 단위 투약 형태를 포장하는데 널리 사용된다. 원한다면, 기억 보조자가 예컨대 수, 문자 또는 다른 표식 형태로 또는 투약량이 투여될 수 있는 치료 스케줄의 날짜를 표시한 달력 동봉물로 구비될 수 있다.

[0278] 하나의 실시양태에 따르면, 키트는 화학식 I의 화합물이 담겨있는 제 1 용기; 및 경우에 따라 (b) 항-과증식 활성이 있는 제 2 화합물을 포함하는 제 2 약학 조성물이 담겨있는, 제 2 용기를 포함할 수 있다. 다르게는, 또는 추가로 키트는 약학적으로 허용가능한 완충액, 예컨대 세균발육정지성 주사용수(BWFI), 인산염 완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 함유하는 제 3 용기를 포함할 수 있다. 추가로, 상업적 및 사용자 견지에서 바람직한, 다른 완충액, 희석제, 필터, 주사바늘 및 주사기를 비롯한 다른 재료를 추가로 포함할 수 있다.

[0279] 키트가 화학식 I의 조성물 및 제 2 치료제를 함유하는 다른 특정한 실시양태에서, 키트는 각 조성물을 담기 위한 용기, 예컨대 분할된 병 또는 분할된 호일 팩킷을 포함할 수 있지만, 각 조성물은 미분할된 단일 용기에 담겨있을 수도 있다. 일반적으로, 키트는 각 성분의 투여에 대한 동봉물을 포함한다. 키트 형태는 각 성분이 다른 투약 형태(예컨대, 경구 및 비경구)로 투여되는 것이 바람직하거나, 다른 투약 간격으로 투여될 때, 또는 제형의 각 성분의 역가가 주치의 처방이 필요할 때 특히 유리하다.

[0280] **화학식 I의 화합물의 제조**

[0281] 화학식 I의 벤즈옥세핀 화합물은 화학 업계에 공지된 것과 유사한 공정을 포함하는 합성 경로에 의해, 특히 본 명세서에 있는 설명에 비추어서 합성할 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 알드리치 케미컬스(Aldrich Chemicals, 위스콘신 밀워키 소재(Milwaukee, WI))와 같은 시판원에서 입수할 수 있건 당업자에게 공지된 방법을 이용해 제조하기 쉽다(예컨대, 문헌[Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N.Y.(1967-2006) ed., 또는 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, 증보판 포함]에 일반적으로 기술된 방법에 의해 제조됨(또한, 바일슈타인(Beilstein) 온라인 데이터베이스를 통해서도 입수할 수 있음)).

[0282] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 벤즈옥세핀 화합물을 제조하는 공지의 절차를 이용하여 쉽게 제조할 수 있다(문헌[Sekhar et al (1989) Sulfur Letters 9(6):271-277; Katsura et al (2000 J. Med. Chem. 43:3315-3321; Rueeger et al (2004) Biorganic & Med. Chem. Letters 14:2451-2457; Reiter et al (2007) Biorganic & Med. Chem. Letters 17:5447-5454; Banaszak et al (2006) Tetrahedron Letters 47:6235-6238;) 및 다른 헤테로사이클(Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editors Katritzky and Rees, Elsevier, 1997, e.g. Volume 3; Liebigs Annalen der Chemie, (9) :1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta,

41:1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990)].

- [0283] 화학식 I의 화합물을 단독으로 제조하거나 또는 적어도 2개, 예컨대 5 내지 1000개의 화합물 또는 10 내지 100개의 화합물을 포함하는 화합물 라이브러리로 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 라이브러리는 조합적 "분리(split) 및 혼합" 접근법으로 제조하거나, 또는 용액상 또는 고상 화학을 이용하고 당업자에게 공지된 절차에 의해 여러 병행 합성법으로 제조할 수 있다. 본 발명의 추가 관점에 따르면 적어도 2개의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 화합물 라이브러리가 제공된다.
- [0284] 예시적 목적을 위하여, 일반적 절차는 주요 중간체뿐 아니라 화학식 I의 화합물의 제조에 적용될 수 있는 일반적인 방법을 나타낸다. 이 도면 및 실시예 섹션은 각 반응 단계를 더 상세히 설명하고 있다. 당업자는 다른 합성 경로를 이용해서 본 발명의 화합물을 합성할 수 있다는 것을 잘 알고 있다. 특정 출발 물질과 경로는 상기 반응식, 일반적 절차 및 실시예에 묘사하고 있지만, 다른 유사 출발 물질과 경로를 대체하여 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수도 있다. 또한, 이하에 기술된 방법으로 제조한 다수의 화합물은 당업자에게 공지된 통상의 화학을 이용하는 본 개시내용에 비추어 추가 변형시킬 수도 있다.
- [0285] 화학식 I의 화합물을 제조하는데 있어서, 중간체의 원거리 작용기(예컨대, 1급 또는 2급 아민)를 보호할 필요가 있을 수 있다. 이러한 보호의 필요는 원거리 작용기의 성질 및 제조방법의 조건에 따라 달라질 것이다. 적당한 아미노-보호기로는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카보닐(BOC), 벤질옥시카보닐(CBz) 및 9-플루오레닐 메틸렌옥시카보닐(Fmoc)을 포함한다. 이러한 보호의 필요는 당업자라면 쉽게 결정한다. 보호기 및 이의 사용에 대한 일반적인 설명은 문헌[T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, Third Ed., 1999]을 참조한다.
- [0286] **분리 방법**
- [0287] 본 발명의 화합물을 제조하는 방법에서, 반응 산물을 서로 분리하고(또는) 출발 물질과 분리하는 것이 유익할 수 있다. 각 단계 또는 연속 단계들의 원하는 산물은 당업계에 일상적인 기술을 통해 바람직한 균질도로 분리 및/또는 정제(이하, 분리라 함)한다. 일반적으로, 이러한 분리는 다중상 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 수반한다. 크로마토그래피는 예컨대 역상 및 정상상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중간압 및 저압의 액체 크로마토그래피 방법 및 장치; 소규모 분석; 모의 이동상(SMB) 및 제조용 박층 또는 후막층 크로마토그래피, 뿐만 아니라 소규모 박층 및 섬광 크로마토그래피 기술을 비롯한 임의의 수의 방법을 수반할 수 있다.
- [0288] 다른 클래스의 분리 방법은 원하는 산물, 미반응 출발 물질, 반응 부산물 등에 결합하거나 이들을 분리할 수 있도록 선택한 시약에 의한 혼합물의 처리를 수반한다. 이러한 시약으로는 활성탄, 분자체, 이온교환 매질 등과 같은 흡착제 또는 흡수제를 포함한다. 다르게는, 시약은 염기성 물질인 경우에는 산, 산성 물질의 경우에는 염기, 향체와 같은 결합 시약, 결합 단백질, 크라운 에테르와 같은 선택적 킬레이터, 액체/액체 이온 추출 시약(LIX), 또는 이의 유사물일 수 있다.
- [0289] 적당한 분리 방법의 선택은 수반되는 물질의 성질에 따라 달라진다. 예컨대, 증류 및 승화 중의 비등점 및 분자량, 크로마토그래피 중의 극성 작용기의 존재 또는 부재, 다중상 추출에서 산성 및 염기성 매질 중의 물질의 안정성 등이다. 당업자는 원하는 분리를 가장 잘 달성할 수 있을 것 같은 기술을 적용할 것이다.
- [0290] 부분입체 이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정과 같은 당업자에게 공지된 방법으로 이화학적 차이를 기초로 하여 각 부분입체 이성질체로 분리할 수 있다. 거울상 이성질체는 거울상 이성질체 혼합물을 적당한 광학 활성 화합물(예컨대, 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher)의 산 클로라이드와 같은 키랄 보조제)와 반응시켜 부분입체 이성질체 혼합물로 변환시키고, 부분입체 이성질체를 분리한 뒤, 각 부분입체 이성질체를 대응하는 순수 거울상이 성질체로 변환(예컨대, 가수분해)시켜 분리할 수 있다. 또한, 본 발명의 일부 화합물은 아트로프 이성질체(예컨대, 치환된 비아틸)일 수 있고 본 발명의 일부로 간주된다. 또한, 거울상 이성질체는 키랄 HPLC 컬럼을 이용하여 분리할 수도 있다.
- [0291] 단독 입체 이성질체, 예컨대 실질적으로 입체 이성질체가 없는 거울상 이성질체는 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제를 이용한 부분입체 이성질체의 형성과 같은 방법으로 분할하여 수득할 수 있다(문헌[Elieil, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302]). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 임의의 적당한 방법으로 분리 및 정제할 수 있는데, 그 예로는 (1) 키랄 화합물을 이용한 이온성 부분입체 이성질체 염의 형성 및 분별결정 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약을 이용한 부분입체 이성질체 화합물의 형성,

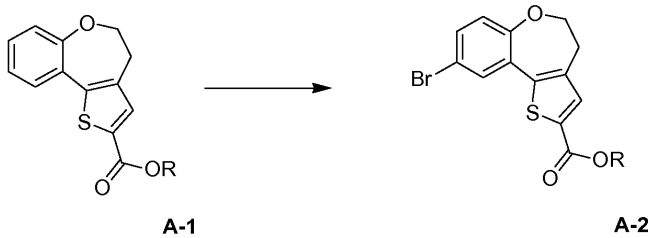
부분입체 이성질체의 분리 및 순수 입체 이성질체로의 변환, (3) 키랄 조건 하에 직접 실질적으로 순수하거나 농축된 입체 이성질체의 분리가 있다(문헌["Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)]).

[0292] 방법 (1) 하에, 부분입체 이성질체 염은 거울상 이성질적으로 순수한 키랄 염기, 예컨대 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α -메틸- β -페닐에틸아민(암페타민) 등을 카르복시산 및 설펜산과 같은 산성 작용기를 보유한 비대칭 화합물과 반응시켜 만들 수 있다. 부분입체 이성질체 염은 분별결정 또는 이온 크로마토그래피에 의해 분리 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체 분리 시, 키랄 카르복시산 또는 설펜산, 예컨대 캄포설피온산, 타르타르산, 만델산 또는 젯산의 첨가는 부분입체 이성질체 염을 형성시킬 수 있다.

[0293] 다르게는, 방법 (2)에서는 분할할 기질을 키랄 화합물의 하나의 거울상 이성질체와 반응시켜 부분입체 이성질체 쌍을 만든다(문헌[E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322]). 부분입체 이성질체 화합물은 비대칭 화합물을 거울상 이성질적으로 순수한 키랄 유도체화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시킨 뒤, 이 부분입체 이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수한 또는 농축된 거울상 이성질체를 획득하여 만들 수 있다. 광학 순도를 측정하는 방법은 염기의 존재하에 키랄 에스테르, 예컨대 멘틸 에스테르, 예컨대 (-) 멘틸 클로로포르메이트를 제조하거나, 또는 라세미 혼합물의 모셔 에스테르, α -메톡시- α -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트를 제조하고(문헌[*Jacob III. J. Org. Chem.* (1982) 47:4165]), 두 아스트로 이성질체성 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 존재에 대해 ^1H NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 수반한다. 아스트로 이성질체 화합물의 안정한 부분입체 이성질체는 아트로프 이성질체성 나프틸-이소퀴놀린을 분리하는 방법을 따르는 정상상 및 역상 크로마토그래피로 분리 및 정제할 수 있다(WO 96/15111). 방법 (3)에 의하면, 두 거울상 이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피로 분리할 수 있다(문헌["Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. *Chromatogr.*, (1990) 513:375-378]). 농축 또는 정제된 거울상 이성질체는 비대칭 탄소 원자를 보유하는 다른 키랄 분자를 구별하는데 사용되는 방법, 예컨대 광학 회전 및 원편광 이색성 등으로 구별할 수 있다.

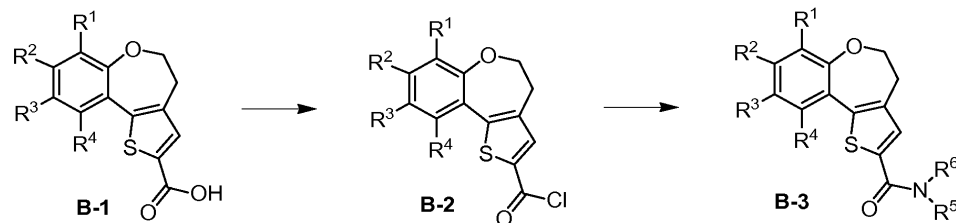
[0294] **일반적 제조 절차**

[0295] 일반적 절차 A



[0296] 벤즈옥세핀 중간체인 4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복실레이트 에스터(A-1)를 DMF 중의 N-브로모숙신이미드(NBS)와 선택적으로 브롬화하여 9-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복실레이트 에스터(A-2)를 획득할 수 있다.

[0298] 일반적 절차 B



[0299] 벤즈옥세핀 카복실산 중간체(B-1)를 산 클로라이드(B-2)로 전환하고, 이를 아민, DMAP 및 용매, 예컨대 다이클로로메탄과 함께 제 1 및 제 2차 아민과 반응시킨다. 1급 아민과의 반응, 이어서 N-알킬화, 예컨대 메틸 요오다이드 및 나트륨 하이드라이드와 반응시켜 4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드(B-3)를 획득할 수 있다.

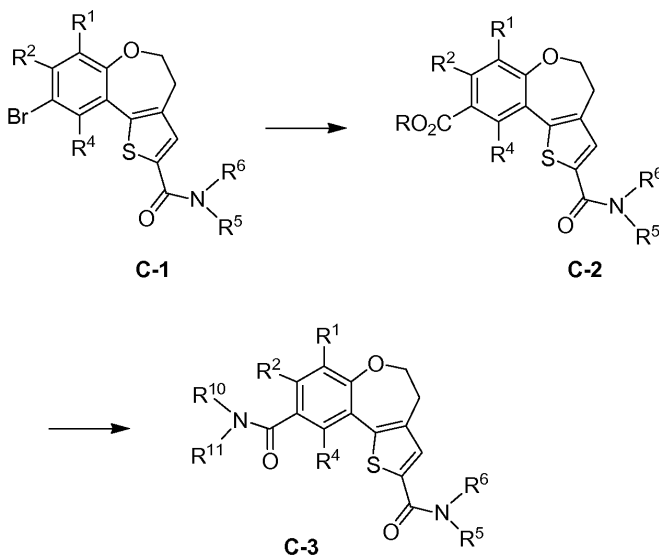
[0301] 예컨대, 무수 다이클로로메탄 중에서 카복실산(0.4 mmol)의 현탁액에 옥살일 클로라이드(0.7mmol) 및 한 방울의

다이메틸 포름아미드를 첨가한다. 30분 후 진공에서 농축시킨다. 잔류물을 아세트니트릴 및 칼륨 카보네이트(0.9 mmol)에 용해시키고, 아민, 예컨대 아닐린(0.48 mmol)을 첨가한다. 실온에서 밤새 반응 혼합물을 교반한 후 물 및 에틸아세테이트로 희석한다. 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축시킨다.

[0302] 다르게는, 벤즈옥세핀 카복실산 중간체(B-1)의 다른 활성 에스터를 무수물, 아실 이미다졸리드, 아실 아자이드 및 NHS 에스터로서 형성하여 아민과 반응시킬 수 있다. 또한, 광범위한 공지된 펩타이드 커플링 시약 및 방법론 하에 활성 에스터 중간체의 동일 반응계 형성으로 벤즈옥세핀 카복실산 중간체(B-1)를 아민과 커플링 할 수 있다.

[0303] 예컨대, DMF(6 mL) 중에서 카복실산(1 당량)의 용액에 아민(1.3 당량), HATU(1.3 당량) 및 다이이소프로필에틸 아민(아민의 각각의 HCl 염, 1.3 당량 + 1.3 당량)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 반응물을 교반한다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기층을 염수(3x)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 감압하고, 실리카 상에서 정제하여 최종 아마이드를 수득한다.

[0304] 일반적 절차 C

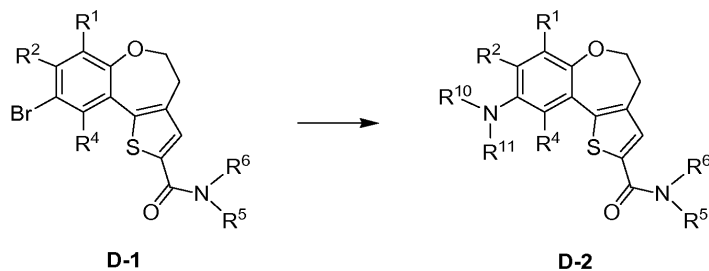


[0305]

[0306] 고압 하에 팔라듐 촉매 반응, 예컨대 Pd(OAc)₂ 및 알콜, 예컨대 메탄올을 사용하여 9-브로모-4,5-다이하이드로 벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드 중간체(C-1)를 일산화탄소와 카본일화시켜 카복사마이드 중간체(C-2)를 수득한다. 리튬 하이드록사이드, 나트륨 하이드록사이드 또는 다른 수성 염기에 의한 비누화에 의해 8-카복실산 중간체를 수득한 후 커플링화제, 예컨대 HATU 또는 DCC와 함께 1급 또는 2급 아민을 커플링시켜 9-카복사마이드 중간체(C-3)를 수득한다.

[0307] 다르게는, 아미노카본일화, 이어서 문헌[Wannberg et al(2003) J. Org. Chem. 68:5750-7530]의 절차에 따라 브로모 중간체(C-1)로부터 중간체(C-3)를 직접 제조할 수 있다.

[0308] 일반적 절차 D

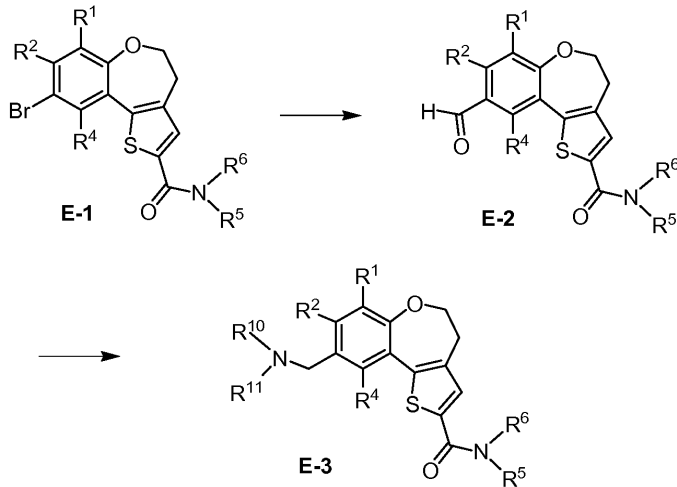


[0309]

[0310] 톨루엔 또는 다이옥산 중에서 9-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드 중간체(D-1)를 1급 또는 2급 아민(HNR¹⁰R¹¹) 또는 아마이드(H₂NC(=O)R¹⁰), 팔라듐 착체, 예컨대 Pd₂(dba)₃, 촉매, 예컨대 잔

트포스 및 BINAP, 알콕사이드, 예컨대 NaOt-Bu 또는 카보네이트, 예컨대 세슘 카보네이트와 아민화시키고, 가열하여 아민화된 생성물(D-2)를 수득한다.

[0311] 일반적 절차 E



[0312]

[0313] 8-브로모-4H-티에노[3,2-c]크로멘-2-카복사마이드 중간체(E-1)를 부틸 리튬 및 다이메틸포름아마이드(DMF)와 포름일화시켜 (E-2)를 수득하고, 이를 하이드라이드, 예컨대 나트륨 아세톡시보로하이드라이드 및 1급 또는 2급 아민(HNR¹⁰R¹¹)과 환원적 아민화 시킨다.

[0314] 도 1 내지 15는 화학식 I의 벤즈옥세핀 화합물 및 중간체의 일반적 제조 방법을 도시한다.

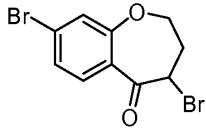
[0315] 실시예

[0316] 이하 실시예에 기술된 화학 반응은 본 발명의 다수의 다른 PI3K 억제제를 제조하기 위해 쉽게 수정될 수 있으며, 본 발명의 화합물을 제조하는 대체 방법들은 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 간주한다. 예컨대, 본 발명에 따르는 예시되지 않은 화합물의 합성은 예컨대 간섭기를 적당히 보호하고, 여기에 기술된 것 외에 다른 당업계에 공지된 적당한 다른 시약을 이용하고/이용하거나 반응 조건에 통상적인 변화를 주는, 당업자에게 자명한 변형을 통해 성공적으로 수행할 수 있다. 다르게는, 여기에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응은 본 발명의 다른 화합물을 제조하는데 이용가능한 것으로 인식될 것이다.

[0317] 이하에 기술되는 실시예에서, 다른 언급이 없는 한 모든 온도는 섭씨를 나타낸다. 시약은 시그마 알드리치 케미컬 캄파니와 같은 공급처에서 수득하였고, 다른 언급이 없는 한 추가 정제 없이 사용하였다. 이하에 제시된 반응은 질소 또는 아르곤의 양의 압력 하에 또는 무수 용매에서 건조 튜브(다른 언급이 없으면)를 가지고 일반적으로 수행하였고, 반응 플라스크에는 기질 및 시약을 주사기를 통해 도입시키기 위해 고무 격막을 일반적으로 장착하였다. 유리제품은 오븐 건조 및/또는 가열 건조하였다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔 컬럼을 보유한 바이오타지(Biotage) 시스템(제조사: 디악스 코퍼레이션(Dyax Corporation)) 또는 실리카 썬 팩(SEP PAK[®]) 카트리지(Waters)에서 수행하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 중수소화된 CDCl₃, d₆-DMSO, CH₃OH 또는 d₆-아세톤 용액(ppm으로 기록)에서 표준물질로 클로로포름을 이용해(7.25ppm) 400MHz에서 수득하였다. 피크 다중성은 기록할 때, 다음과 같은 약어를 사용했다: s(단일선), d(이중선), t(삼중선), m(다중선), br(광역), dd(이중선의 이중선), dt(삼중선의 이중선). 커플링 상수는 제시되는 경우 헤르쯔(Hz)로 기록하였다. 화학 구조는 하기에 따라 명명하였다: 벤더(vendor) 명칭; IUPAC 규약; 쉘로우 울트라(ChemDraw Ultra) 9.0.1 버전(메사추세츠주 캠브리지(Cambridge MA) 소재의 캠브리지소프트 코퍼레이션(CambridgeSoft Corp); 또는 오토놈(Autonom) 2000 네임(MDL 인크). 상이한 규약에 따라, 당업자는 화합물이 하나 이상의 명칭을 가질 수 있음을 인식할 것이다.

[0318] 실시예 1

[0319] 4,8-다이브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온



[0320]

[0321] 단계 1: 에틸 4-(3-브로모페녹시)부타노에이트

[0322] 실온에서 고체 3-브로모페놀(10.0 g, 58 mmol)을 아세톤(100 mL) 중의 K₂CO₃의 교반된 현탁액에 분획 첨가하였다. 나트륨 다이글리세라이드(NaI, 1.0 g), 이어서 에틸-4-브로모부티레이트(9.2 mL, 64 mmol)를 첨가하였다. 80°C에서 밤새 반응 혼합물을 가열하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하여 에틸 4-(3-브로모페녹시)부타노에이트를 첨가하였다.

[0323] 단계 2: 4-(3-브로모페녹시)부탄산

[0324] 에틸 4-(3-브로모페녹시)부타노에이트를 100 mL THF 및 50 mL 물에 취하고, 리튬 하이드록사이드 LiOH(수화물, 4.9 g)로 처리하였다. 50°C에서 2일 동안 그 전체를 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 2N HCl을 사용하여 pH 1로 산성화 하였다. 수성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켜 조질 4-(3-브로모페녹시)부탄산을 점성의 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz)

7.24 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.94 (m, 2H).

[0325]

[0326] 단계 3: 8-브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온

[0327] 100 mL 톨루엔 중의 다인산(PPA, 약 60 g) 및 셀라이트(약 40 g)의 교반된 현탁액에 조질 4-(3-브로모페녹시)부탄산(약 58 mmol)을 한 분획 첨가하고, 10 mL 톨루엔으로 행구었다. 110°C에서 5시간 동안 생성 현탁액을 가열 하였다. 상기 톨루엔을 셀라이트의 플러그로 디켄팅하고, 남아있는 슬러리를 톨루엔 및 에틸아세테이트로 반복 하여 세척하였다. 용리제를 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(4:1 hex:EtOAc)로 여과하여 8-브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온(7 g, 약 50% 수율)을 수득하였다.

¹H

NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H).

[0328]

[0329] 단계 4: 4,8-다이브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온

[0330] 0°C에서 Et₂O 중의 8-브로모-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b]옥세핀-5-온(3.10 g; 12.8 mmol)의 교반된 용액에 Br₂(625 μl; 12.2 mmol)를 첨가하고, 2시간에 걸쳐 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 휘발물을 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 20%의 EtOAc)로 여과하여 4,8-다이브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온을 무색 고체(4.0 g, 96% 수율)로서 수득하였다.

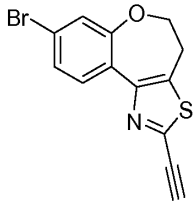
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.21 (m,

2H), 7.55 (d, *J* = 8.0, 1H), 4.87 (app. t, *J* = 5.2, 2H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 1H).

[0331]

[0332] 실시예 2

[0333] 8-브로모-2-에틸닐-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌



[0334]

[0335] 단계 1: 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 에틸 에스터

[0336] EtOH(70 ml) 중의 4,8-다이브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온(2.17 g; 6.8 mmol)의 교반된 용액에 에틸 티오옥사메이트(2.72 g; 20.4 mmol)를 첨가하고, 환류 온도에서 4일에 걸쳐 반응 혼합물을 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 20%의 EtOAc)로 여과하여 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 에틸 에스터를 황색 고체(1.08 g, 45% 수율)로서 수득하였다.

[0337] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 4.42 (q, $J = 7.2$, 2H), 4.31 (app. t, $J = 5.2$, 2H), 3.32 (app. t, $J = 5.2$, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2$, 3H).

[0338] 단계 2: 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산

[0339] THF(10 ml) 및 MeOH(5 ml) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 에틸 에스터의 교반된 용액에 물(2 ml) 중의 NaOH(117 mg, 2.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하고, 이때, 2M HCl을 사용하여 산성화 하였다. 수성물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합친 유기물을 건조시키고(MgSO_4), 농축시켜 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산을 무색 고체(396 mg; 83%)로서 수득하였다.

[0340] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 4.33 (t, $J = 5.2$, 2H), 3.36 (t, $J = 5.2$, 2H).

[0341] 단계 3: (8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-메탄올

[0342] 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트(0.363 g, 9.56 mmol)를 테트라하이드로푸란(30 mL)에 현탁시키고, 0°C로 냉각 하였다. 그 후에, 테트라하이드로푸란(1 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(1.04 g, 3.19 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 12시간 동안 실온으로 가온하면서 생성 반응 혼합물을 교반하였다. LCMS로 소량의 미특정 불순물(5% 미만)의 존재와 함께 반응물이 완전히 전환되었음을 확인하였다. 반응물을 포화 로셀 염 용액 및 EtOAc(1:1, 200 mL)으로 희석하여 켄칭하였다. 상을 분리될 때까지 혼합물을 매우 강하게 교반하였다. 그 후에, 상기 층을 분배하고, 수성층을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합친 유기 분획을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조질 잔류물을 ISCO 크로마토그래피(40 g 컬럼, 0 내지 75%의 EtOAc/헵탄)로 여과하여 0.63 g(63% 수율)의 (8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-메탄올을 수득하였다. LC/MS(ESI⁺): m/z 313.2(M+H).

[0343] 단계 4: 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카브알데히드

[0344] 옥살일 클로라이드(0.24 mL, 2.9 mmol)를 무수 다이클로로메탄(5 mL) 중의 메틸 설펑사이드(0.20 mL, 2.9 mmol)의 용액에 적가하고, 생성 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 다이클로로메탄(5 mL) 중의 (8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-메탄올(0.60 g, 1.9 mmol)의 용액, 이어서 즉시 트라이에틸아민(0.8 mL, 5.8 mmol)을 혼합물에 분획 적가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 출발 알콜이 사라지는 것을 모니터링 하였다. 반응물을 물 및 EtOAc를 첨가함으로써 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조질물을 이스코 크로마토그래피(0 내지 50%의 EtOAc/헵탄)로 여과하여 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카브알데히드(0.41 g, 69% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (s, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.5, 6.8, 1H), 7.37 – 7.15

(m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.12 (d, *J* = 9.5, 1H)

[0345]

[0346] 단계 5: 8-브로모-2-에틸일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

[0347] 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카브알데히드(0.688 g, 2.2 mmol)를 메탄올 (8 mL)에 용해시키고, 메틸 2-디아자조-2-(다이메톡시포스포릴)아세테이트(0.923 g, 4.44 mmol), 이어서 칼륨 카보네이트(0.613 g, 4.44 mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 12시간 동안 생성 혼합물을 교반하고, 포화 NH₄Cl 수성 용액을 첨가함으로써 켄칭하고, 5분 동안 교반하였다. H₂O 및 EtOAc로 희석하고, 수성층을 EtOAc(2x)로 추출하고, 합친 유기 분획을 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조질물을 이스코 크로마토그래피(24 g 컬럼, 0 내지 25%의 EtOAc/헵탄)로 여과하여 8-브로모-2-에틸일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 오일(0.26 g, 38% 수율)로서 수득하였다.

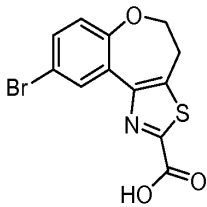
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 8.5,

1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 4.37 (t, *J* = 5.1, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.33 (t, *J* = 5.1, 2H)

[0348]

[0349] 실시예 3

[0350] 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산



[0351]

[0352] 단계 1: 1-(5-브로모-2-(2-브로모에톡시)페닐)에탄온

[0353] 메틸 에틸 케톤(100 mL) 중의 5'-브로모-2'-하이드록시아세트페논(10 g, 46.5 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃(13.5 g, 97.7 mmol), 이어서 1,2-다이브로모에탄(20 mL, 232.5 mmol)을 첨가하였다. 온화한 환류 온도 (약 80°C)에서 16시간 동안 반응 혼합물을 가열하고, 이때, 반응 플라스크로 실온으로 냉각하였다. 생성 고체를 여과하고, 용매를 회전 증발기로 감압 하에 제거하였다. 조질물을 Et₂O/EtOAc(4:1, 500 mL)에 용해시키고, 침전된 고체(알킬화 이량체)를 여과함으로써 제거하였다. 여액을 2N NaOH(100 mL)로 세척하고, 유기 분획을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조질인 1-(5-브로모-2-(2-브로모에톡시)페닐)에탄온(8.07 g, 55%)을 수득하였다.

[0354] 단계 2: 7-브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온

[0355] 실온에서 THF(약 50 mL) 중의 NaH(광유 중의 60% 현탁액)(1.48 g, 37.1 mmol)의 슬러리에 1-(5-브로모-2-(2-브로모에톡시)페닐)에탄온(8.07 g, 25.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 천천히 가열 환류시키고, 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 농축된 잔류물을 실리카 겔 상에서 흡수하고, 컬럼 크로마토그래피(4:1 에틸 아세테이트/석유 에터)로 여과하였다. 용매를 제거한 후 생성물을 황색 오일로서 수득하여 4.22 g(70%)의 7-브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 2.6, 8.1

Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.15-2.29 (m,

[0356] 2H).

[0357] 단계 3: 4,7-다이브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온

[0358] 에터(110 mL) 중의 7-브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온(3 g, 12 mmol)에 브롬(0.7 mL, 14 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이스코 크로마토그래피(45분 에 걸쳐 EtOAc 중의 0 내지 20%의 헥산)로 정제하였다. 분획을 수집하고, 농축시켜 4,7-다이브로모-3,4-다이하

이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온(3.53 g, 89%)을 첨가하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 2.5, 1H), 7.52 (dt, J = 28.5, 14.2, 1H), 6.97 (d, J = 8.7, 1H), 4.95 (dd, J = 7.6, 6.8, 1H), 4.53 – 4.36 (m, 1H), 4.17 (ddd, J = 12.8, 9.9, 4.4, 1H), 3.04 – 2.84 (m, 1H), 2.52 (ddt, J = 14.7, 7.8, 4.5, 1H)

[0359]

[0360]

단계 4: 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 에틸 에스터

[0361]

4,7-다이브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온(3.4 g, 11 mmol) 및 에틸 티오아미도옥살레이트(4.2 g, 32 mmol)에 에탄올(81 mL)을 첨가하고, 환류 온도(80°C)에서 4일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 병용에서 냉각하였다. 침전물을 여과함으로써 수집하여 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 에틸 에스터(2.59 g, 69%)를 수득하였다. LC/MS(ESI^+): m/z 355(M+H).

[0362]

단계 5: 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산

[0363]

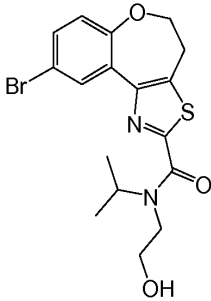
9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 에틸 에스터(2.52 g, 7.11 mmol) 및 LiOH(1.53 g, 36.6 mmol)에 THF(6.5 mL) 및 물(6.5 mL)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 1N HCl로 희석하고, 수욕에서 가온하여 고체를 용해시켰다. 상기 층을 분리하고, 이어서 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하였다. 합친 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산을 수득하였다. LC/MS(ESI^+): m/z 327(M+H).

[0364]

실시예 4

[0365]

9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드



[0366]

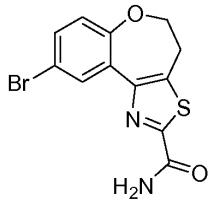
[0367]

9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2.4 g, 7.4 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(DMF, 50mL, 600mmol)에 용해시켰다. N,N,N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)우라늄 헥사플루오로포스페이트(3.1 g, 8.1 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(6.4 mL, 37 mmol)을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 2-(이소프로필아미노)에탄올(1.5g, 15 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 더욱 많은 N,N,N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)우라늄 헥사플루오로포스페이트를 반응물(2.8 g, 7.4 mmol)에 첨가하고, 반응물을 추가 3시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응의 완료를 확인하였다. 진공에서 농축시키고, 이스코(헥산 중의 0 내지 50%의 에틸 아세테이트) 상의 플래시 크로마토그래피로 2회 정제하여 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드(2.05 g, 68% 수율)를 수득하였다.

[0368]

실시예 5

[0369] 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드

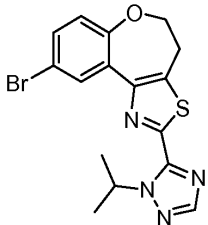


[0370]

[0371] THF(22 mL) 중의 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2.13 g, 6.53 mmol)에 암모늄 클로라이드(1.40 g, 26.1 mmol), DIEA(2.27 mL, 13.1 mmol), 이어서 HATU(2.73 g, 7.18 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 나트륨 바이카보네이트 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(2.12, 정량적 수율)를 수득하였다. LC/MS(ESI⁺): m/z 327(M+H).

[0372] 실시예 6

[0373] 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌



[0374]

[0375] 톨루엔(35 mL) 중의 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(2.12 g, 6.52 mmol)에 1,1-다이메톡시-N,N-다이메틸메탄아민(7.3 mL, 54.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 95°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 잔류물을 아세트산(18.5 mL) 및 물(2.35 mL) 중의 이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드(0.865 g, 7.82 mmol)의 현탁액으로 처리하였다. 밀봉된 바이알에 95°C에서 밤새 혼합물을 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음, 나트륨 바이카보네이트, 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 천천히 부었다. 발포가 진정된 후 혼합물을 에틸 아세테이트로 조심스럽게 추출하였다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 순차적으로 물 및 염수로 세척하였다. 합친 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 잔류물을 소량의 에틸 아세테이트에 용해시키고, 이스코 크로마토그래피(45분에 걸쳐 EtOAc 중의 0 내지 20%의 헥산)로 정제하였다. 분획을 수집하고, 농축시켜 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.897 g, 35%)을 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): m/z 393 (M+H). ¹H NMR (400

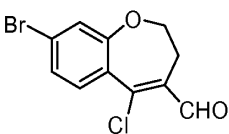
MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, J = 2.5, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.5, 1H), 6.96 (d, J = 8.6,

1H), 5.84 (dt, J = 13.5, 6.8, 1H), 4.40 (t, J = 5.0, 2H), 3.42 (t, J = 5.0, 2H), 1.66 (d, J = 6.6, 6H)

[0376]

[0377] 실시예 7

[0378] (Z)-8-브로모-5-클로로-2,3-다이하이드로벤조[b]옥세핀-4-카브알데히드



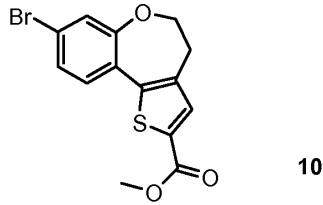
[0379]

[0380] 0°C에서 인 옥시클로라이드, POC13(1.88 mL, 20.8 mmol)를 DMF(5 mL)에 적가하였다. 30분 후 8 mL DMF 중의 8-브로모-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온(2.0 g, 8.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을

실온에 도달할 때까지 2시간 동안 교반한 후 빠르게 교반된 빙수에 천천히 부었다. 수성상을 에틸아세테이트로 추출하고, 합친 유기물을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜 (Z)-8-브로모-5-클로로-2,3-다이하이드로벤조[b]옥세핀-4-카브알데히드를 수득하였다.

[0381] 실시예 8

[0382] 메틸 8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복실레이트



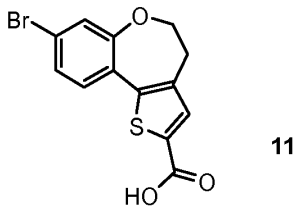
[0383]

[0384] (Z)-8-브로모-5-클로로-2,3-다이하이드로벤조[b]옥세핀-4-카브알데히드(9)를 10 mL DMF에 용해시키고, 순차적으로 칼륨 카보네이트(2.20 g, 16.6 mmol) 및 메틸 티오글리콜레이트(0.83 mL)로 처리하였다. 50°C에서 밤새 그 전체를 가열하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 20 내지 50%의 에틸아세테이트)로 여과하여 2.20 g(78% 수율)(10)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0385]

[0386] 실시예 9

[0387] 8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복실산(11)

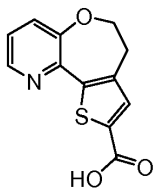


[0388]

[0389] 메틸 8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복실레이트(10)을 물 및 테트라하이드로푸란(THF) 중의 리튬 하이드록사이드로 처리하여 (11)을 수득하였다.

[0390] 실시예 10

[0391] 10-아자-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복실산



[0392]

[0393] 단계 1: 2-아이오도-3-(2-티오펜-3일-에톡시)-피리딘

[0394] 테트라하이드로푸란(46.2 mL, 5.70 mmol) 중의 2-아이오도-3-하이드록시피리딘(1.85 g, 8.37 mmol), 2-(3-티엔일)에탄올(1.20 mL, 10.9 mmol), 및 트라이페닐포스핀(2.85 g, 10.9 mmol)을 함유한 용액에 다이이소프로필 아조다리카복실레이트(2.14 mL, 10.9 mmol)를 적가하였다. 실온에서 18시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(EtOAc/Hex(0 내지 100%)에서 30%가 용리됨)로 정제하여 2-아이오도-3-(2-티오펜-3일-에톡시)-피리딘(수율 90%)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) 332.2.

[0395] 단계 2: 10-아자-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀

[0396] N,N-다이메틸포름아마이드(60.9 mL, 787 mmol) 중의 2-아이오도-3-(2-티오펜-3-일-에톡시)-피리딘(1.15 g, 4.05 mmol)의 용액에 칼륨 카보네이트(2.80 g, 20.2 mmol), 트라이페닐포스핀(212 mg, 0.809 mmol), 테트라에틸암모늄 클로라이드(4.05 mmol) 및 팔라듐 아세테이트(90.8 mg, 0.405 mmol)를 첨가하였다. 90℃에서 8시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM로 희석한 후 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시키고, 물로 세척하였다. 조질 생성물을 플래시 크로마토그래피(EtOAc/Hex(0 내지 100%)에서 30%가 용리됨)로 정제하여 10-아자-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀(수율 60%)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) 204.3.

[0397] 단계 3: 2-브로모-(10-아자-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀)

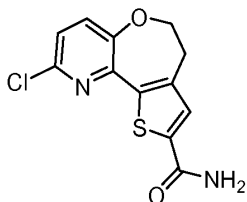
[0398] 10-아자-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀(1.73 g, 8.51 mmol)을 메틸렌 클로라이드(20 mL, 400 mmol) 및 아세트산(20 mL, 400 mmol)에 용해시키고, 0℃로 냉각하였다. N-브로모숙신아미드(1.67 g, 9.36 mmol)를 혼합물에 분획 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 나트륨 카보네이트 수성 용액 사이에 분배하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 회전 증발한 후 조질 생성물을 20% EtOAc로 용리하는 ISCO(헥산-EtOAc 구배, 0 내지 100%) 상에서 크로마토그래피하여 2-브로모-(10-아자-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) 283.2.

[0399] 단계 4: 10-아자-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복실산

[0400] -78℃에서 테트라하이드로푸란(25.0 mL, 308 mmol) 중의 2-브로모-(10-아자-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀)(0.700 g, 2.48 mmol)의 용액에 헥산(1.19 mL) 중의 2.50 M의 n-부틸리튬을 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 THF(15ml) 중의 건조 얼음의 슬러리에 첨가한 후 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭한 후 약간 염기화 하고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 수성층을 pH 2로 산성화 한 후 DCM(2x)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, 농축시켜 10-아자-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복실산(수율 62%)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) 248.3.

[0401] 실시예 11

[0402] 9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드



[0403]

[0404] 단계 1: 6-클로로-2-아이오도피리딘-3-올

[0405] THF(800 mL)/물(800 mL) 중의 6-클로로-피리딘-3-올(112 g, 868 mmol)의 용액에 나트륨 카보네이트(92.0 g, 1.736 mol) 및 요오드(244.2 g, 1.04 mol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 생성물을 포함한 수성층을 분리하고, 헥산(400 mLx2)으로 세척하였다. HCl을 사용하여 수성층을 pH 7로 중화시킨 후 EtOAc(500 mLx4)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 EtOAc로 세척하여 163 g의 6-클로로-2-아이오도피리딘-3-올(수율: 75%)을 수득하였다.

[0406] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ11.13 (s, 1H, OH), 7.31 (dd, J= 8.4, 12.8 Hz, 2H).

[0407] 단계 2: 2-(티오펜-3-일)에탄올

[0408] 테트라하이드로푸란(200 mL)을 LiAlH₄(4.56 g, 0.12 mol)에 첨가하고, 0℃에서 혼합물을 교반하였다. 이 온도에서 THF(100 mL) 중의 2-(티오펜-3-일) 아세트산(14.2 g, 0.1 mol)을 적가하였다. 첨가 후 0℃에서 추가 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc(200 mL), 이어서 5 mL의 물을 천천히 첨가하였다. 현탁액을 셀라이트로 여과하고, 여액을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 2-(티오펜-3-일)에탄올(12.44 g, 수율: 99%)을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD, 400

MHz): δ 5.92- 5.87 (m, 1H), 5.69- 5.66 (m, 1H), 5.57 (s, 1H) 2.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 1.55- 1.42 (m, 2H).

[0409]

[0410] 단계 3: 6-클로로-2-아이오도-3-(2-(티오펜-3-일)에톡시)피리딘

[0411] 테트라하이드로푸란(140 mL) 중의 6-클로로-2-아이오도피리딘-3-올(6.75 g, 26.4 mmol), 2-(3-티엔일) 에탄올 (3.79 mL, 34.4 mmol), 및 트라이페닐포스핀(9.01 g, 34.4 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(6.76 mL, 34.4 mmol)를 적가하였다. 실온에서 밤새 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔(EtOAc/헥산 = 1:20에서 용리됨) 상의 컬럼으로 여과하여 5.5 g의 6-클로로-2-아이오도-3-(2-(티오펜-3-일)에톡시)피리딘을 수득하였다. 수율: 58%.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.50- 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H). LC-MS (ESI): $m/z = 366$ [M+H]⁺

[0412]

[0413] 단계 4: 9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌

[0414] 아세트니트릴(150 mL) 중의 6-클로로-2-아이오도-3-(2-(티오펜-3-일)에톡시)피리딘(9.14 g, 25.0 mmol)의 용액에 테트라에틸암모늄 클로라이드(4.14 g, 25.0 mmol), 칼륨 카보네이트(6.91 g, 50.0 mmol) 및 트라이페닐포스핀(1.31 g, 5.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기한 후 질소로 3회 충전하였다. 팔라듐 아세테이트(0.561 g, 2.50 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 질소 하에 80°C에서 3시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM로 희석한 후 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔(EtOAc/헥산 = 1:10) 상의 컬럼으로 여과하여 54.6 g의 9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(수율: 89%)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H). LC-MS (ESI): $m/z = 238$ [M+H]⁺

[0415]

[0416] 단계 5: 2-브로모-9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌

[0417] 9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(4.33 g, 18.2 mmol)을 메틸렌 클로라이드(40 mL, 600 mmol)/아세트산(40 mL, 700 mmol)에 용해시켰다. 용액을 0 내지 5°C로 냉각하고, 10 mL의 DCM 중의 N-브로모숙신이미드(3.57 g, 20.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후 조질물을 에틸 아세테이트와 포화 나트륨 카보네이트 수성 용액 사이에 분배하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 여과 후 여액을 농축시켜 2-브로모-9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.18 (s, 1H, =CH), 4.32 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H, CH₂), 3.17 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H, CH₂).

[0418]

[0419] 단계 6: 9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산

[0420] -78°C에서 테트라하이드로푸란(24.0 mL, 296 mmol) 중의 2-브로모-9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(0.440 g, 1.56 mmol)의 용액에 헥산(0.748 mL) 중의 2.50 M의 n-부틸리튬을 적가하였다. -78°C에서 1시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 건조된 CO₂ 가스로 0.5 내지 1시간 동안 버블링 하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭한 후 약하게 염기성화 시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 수성 층을 pH 2로 산성화한 후 DCM(2x)으로 추출하여 0.34 g의 9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(수율: 76%)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 13.28 (br s, 1H, COOH), 7.64 - 7.35 (m, 3H, ArH), 4.36 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H, CH₂), 3.24 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H, CH₂).

[0421]

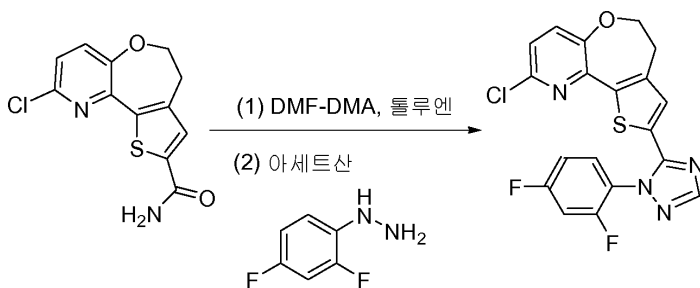
[0422] 단계 7: 9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드

[0423] 실온에서 밤새 N,N-다이메틸-포름아마이드(200 mL) 중의 9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(24.6 g, 87.5 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(68 g, 525 mmol), 암모늄 클로라이드(18.7 g, 350 mmol) 및 HATU(66.5 g, 175 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 나트륨 바이카보네이트를 첨가하였다. 여과 후 여액을 농축시켜 23 g의 9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(수율: 94%)를 수득하였다.

[0424] ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ7.96 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 4.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 281 [M+H]⁺

[0425] 실시예 12

[0426] 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌



[0427]

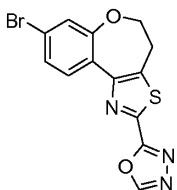
[0428] 무수 톨루엔(250 mL) 중의 9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(22 g, 76.8 mmol)의 현탁액에 DMA-DMF(56.1 g, 471.4 mmol)를 첨가하였다. 90°C에서 2시간 동안 생성 혼합물을 가열하였다. 용매 및 초과량의 DMA-DMF를 제거한 후 잔류물(13.6 g, 94.3 mmol)을 아세트산(250 mL)에 용해시키고, (2,4-다이플루오로페닐)하이드라진(16.6 g, 115.2 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 90°C에서 2시간 동안 혼합물을 교반하였다. 용매를 제거한 후 조질물을 EtOAc-물(500 mL, 5:1(v/v))로 처리하였다. pH 7이 될 때까지 혼합물을 나트륨 바이카보네이트 수성 용액으로 중화시켰다. 현탁액을 여과하고, 상기 고체를 EtOAc(500 mL)로 세척하였다. 합친 유기층을 포화 나트륨 바이카보네이트 수성 용액(300 mL)으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 플래시 컬럼(EtOAc/헥산 = 13)으로 정제하여 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(21.4 g, 수율: 67%)을 수득하였다.

[0429] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ8.35 (s, 1H), 7.98 - 7.48 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.38 (t, J = 4.4Hz, 2H), 3.2 (t, J = 4.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 417 [M+H]⁺

[0429]

[0430] 실시예 13

[0431] 8-브로모-2-[1,3,4]옥사다이아졸-2-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌



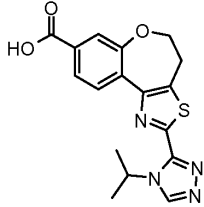
[0432]

[0433] THF(360 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(22.2 g, 68.1 mmol)의 용액에 (이소시아노이미노)트라이페닐포스포란(20.6 g, 68.1 mmol)을 1시간에 걸쳐 분획 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 생성 혼합물을 교반한 후 진공에서 농축시키고, 1:1 DCM/사이클로헥산(200 mL)으로 마쇄

하였다. 표제 화합물 여과하여 황색 고체(14.5 g, 61%)로서 수집하였다. LCMS: $R_T = 4.03$ 분, $M+H^+ = 350/352$.

[0434] 실시예 14

[0435] 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산



[0436]

[0437] 단계 1: 8-브로모-2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

[0438] 피리딘(12 mL) 중의 8-브로모-2-[1,3,4]옥사다리아졸-2-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(4.38 g, 12.51 mmol)의 용액에 이소프로필아민 하이드로클로라이드(1.38 g, 12.51 mmol)를 첨가하였다. 160°C에서 30분 동안 마이크로파 조사를 사용하여 반응 혼합물을 가열한 후 진공에서 농축시켰다. 조질물을 DCM에 취한 후 1M HCl, 이어서 염수로 세척한 후 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(중상, DCM 중의 0 내지 3%의 메탄올 구배 후 EtOAc 중의 0 내지 4%의 MeOH 구배로 추가 정제함)로 여과하여 표제 화합물을 주황색 고체(1.97 g, 40%)로서 수득하였다. LCMS: $R_T = 4.67$ 분, $M+H^+ = 391/393$.

[0439] 단계 2: 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 메틸 에스터

[0440] 마이크로 바이알에 8-브로모-2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(1.0 g, 2.56 mmol), 몰리브데늄 헥사카본일(338 mg, 1.28 mmol), 허맨(Herrmann) 촉매인 [트랜스-비스(아세테이트)비스[o-(다이-o-톨릴포스포노)벤질]다이팔라듐(II)](122 mg, 0.13 mmol), 트라이-3급-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(75 mg, 0.26 mmol), DBU(0.38 mL, 2.56 mmol), 1,4-다이옥산(6 mL) 및 MeOH(6 mL)를 충전시키고, 질소로 플라쉬한 후 밀봉하였다. 150°C에서 45분 동안 마이크로파 조사를 사용하여 혼합물을 가열한 후 셀라이트의 패드로 여과하고, MeOH를 포함한 패드로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , EtOAc 중의 0 내지 5%의 MeOH)로 여과하여 표제 화합물을 황색 고체(0.51g, 54%)로서 수득하였다. LCMS: $R_T = 4.28$ 분, $[M+H]^+ = 371$.

[0441] 단계 3: [2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-메탄올

[0442] 0°C에서 THF(12 mL) 중의 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 메틸 에스터(620 mg, 1.67 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (152 mg, 4.02 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 물(0.15 mL), 15% NaOH(수성)(0.15 mL) 및 물(0.45 mL)로 킨칭하였다. 침전물을 여과함으로써 제거하고, 메탄올/DCM로 세척한 후 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 주황색 고체(563 mg, 98%)로서 수득하였다. LCMS: $R_T = 3.71$ 분, $[M+H]^+ = 343$.

[0443] 단계 4: 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카브알데히드

[0444] DCM(20 mL) 중의 [2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-메탄올(565 mg, 1.65 mmol)의 용액에 데스-마틴 퍼요오디난(1,1,1-트리아세톡시-1,1-다이하이드로-1,2-벤즈아이오독솔-3(1H)-온, 763 mg, 1.80 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 반응 혼합물을

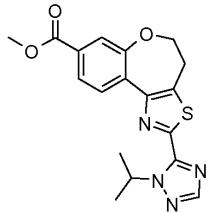
교반한 후 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 0 내지 3%의 MeOH 구배)로 여과하여 표제 화합물을 백색 고체(547 mg, 98%)로서 수득하였다. LCMS: R_T = 4.00분, [M+H]⁺ = 341.

[0445] 단계 5: 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산

[0446] THF(6 mL) 및 물(1.5 mL) 중의 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 메틸 에스터의 현탁액에 수성 1N 리튬 하이드록사이드 용액(1.0 mL, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65시간 동안 교반한 후 수성 1N HCl 용액(2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진공에서 농축시켜 THF를 첨가하였다. 소량의 MeOH를 생성 혼합물에 첨가하고, 상기 고체를 여과함으로써 수집하여 표제 화합물을 회백색 고체(226mg, 95%)로서 수득하였다. LCMS: R_T = 3.88분, [M+H]⁺ = 357.

[0447] 실시예 15

[0448] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 메틸 에스터

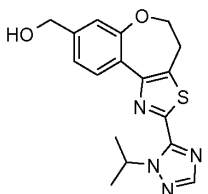


[0449]

[0450] 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 메틸 에스터를 제조하는 절차와 유사하게, 8-브로모-2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(27)으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물 베이지색 고체(0.61 g, 64%)로서 단리시켰다. LCMS: R_T = 4.71분, [M+H]⁺ = 371.

[0451] 실시예 16

[0452] [2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-메탄올

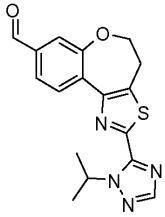


[0453]

[0454] 질소 하에 -78°C에서 THF(20 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 메틸 에스터(778 mg, 2.1 mmol)의 현탁액에 다이이소부틸 알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중의 1.5M, 4.2 mL, 6.3 mmol)를 적가하고, 0°C에서 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 실온에서 MeOH(10mL), 이어서 수성 1M 칼륨 나트륨 타트레이트 용액(7 mL) 실온에서 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 유기 용매를 제거하고, 수성상을 DCM(x3)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체(713 mg, 99%)로서 수득하였다. LCMS: R_T = 4.14분, [M+H]⁺ = 343.

[0455] 실시예 17

[0456] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카보알데히드



[0457]

[0458]

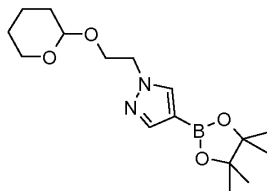
DCM(25 mL) 중의 [2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-메탄올(713 mg, 2.1 mmol)의 용액에 테스-마틴 피요오디난(1,1,1-트리아이세톡시-1,1-다이하이드로-1,2-벤즈아이오독솔-3(1H)-온, 971 mg, 2.3 mmol)을 분획 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 후 DCM(50 mL)으로 희석하고, 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(x3)으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 0 내지 10%의 EtOAc)로 여과하여 표제 화합물을 희백색 고체(736 mg, 정량적)로서 수득하였다. LCMS: R_T = 4.39분, [M+H]⁺ = 341.

[0459]

실시예 18

[0460]

1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0461]

[0462]

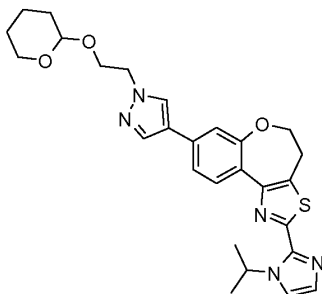
무수 DMF(20 mL) 중의 4-피라졸 보론산 피나콜 에스터(2.0 g, 10.3 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트(4.03 g, 12.4 mmol)를 첨가하고, 실온에서 10분 동안 혼합물을 교반하였다. 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란(1.87 mL, 12.4 mmol)을 2분획 첨가하고, 혼합물을 70°C로 가열하였다. 18시간 동안 가열한 후 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(100 mL)과 EtOAc(100 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 EtOAc(3x20 mL)로 세척하고, 합친 유기층을 물(3x100 mL), 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 사이클로헥산 중의 0 내지 100%의 EtOAc 구배)로 여과하여 표제 화합물(2.15 g, 65%)을 수득하였다. LCMS: R_T = 3.97분, [M+Na]⁺ = 345.

[0463]

실시예 19

[0464]

2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)-8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌



[0465]

[0466]

단계 1: 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카보닐트릴

[0467]

-30°C에서 피리딘(115 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(25)(11.44 g, 35.2 mmol)의 현탁액에 인 옥시클로라이드(8.4 mL, 91 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. -30°C에서 1시간 동안 혼합물을 교반한 후 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 10분 동안 교반하고, 고체를 여과함으로써 수집하였다. 상기 고체를 EtOAc에 용해시키고, 구리 설레이트 용액으로 세척하였다. 유기층을 EtOAc로 용리하는 실리카 패드를 통과시키고, 용매를 진공에서 제거하여 8-브로모-

4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카보니트릴(7.78 g, 72%)을 수득하였다.

¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆):

8.25 (1 H, d, J = 8.61 Hz), 7.38 (1 H, dd, J = 8.68, 2.23 Hz), 7.32-7.30 (1 H, m), 4.39 (2 H, t, J = 5.01 Hz), 3.50-3.44 (2 H, m)

[0468]

단계 2: 8-브로모-2-(1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

[0469]

1.0 ml 의 메탄올 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카보니트릴(0.100 g, 0.326 mmol)의 용액에 메탄올 중의 25% 나트륨 메톡사이드(0.020 mL, 0.087 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 반응물을 교반하였다. 아미노아세트알데히드 다이메틸 아세탈(0.0390 mL, 0.358 mmol), 이어서 아세트산(0.0370 mL, 0.651 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 50°C에서 1시간 동안 반응물을 가열한 후 실온에서 냉각하였다. 물(0.163 mL) 중의 메탄올(0.650 mL, 16.0 mmol) 및 6.00M의 수소 클로라이드를 첨가하고, 100°C에서 12시간 동안 반응물을 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 후 EtOAc 및 물을 첨가하였다. 합친 유기층을 농축시켜 8-브로모-2-(1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 첨가하였다. MS:(ESI⁺) = 349.1.

[0470]

[0471]

단계 3: 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복시미드산 에틸 에스터 하이드로클로라이드

[0472]

IMS(45 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카보니트릴(4.63 g, 15 mmol) 및 나트륨 에톡사이드(136 g, 20 mmol)의 혼합물을 85°C로 가열하였다. 24시간 동안 가열한 후 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 조질물을 MeOH 중의 1.25M HCl에 용해시키고, 실온에서 20분 동안 교반하고, 생성 고체를 여과함으로써 수집하여 표제 화합물(4.46 g, 76%)을 수득하였다.

¹H NMR δ

(ppm) (DMSO-d₆): 9.12 (1 H, s), 8.45 (1 H, dd, J = 8.64, 2.98 Hz), 7.35 (1 H, dd, J = 8.61, 2.10 Hz), 7.27-7.24 (1 H, m), 4.38-4.32 (4 H, m), 3.39 (2 H, t, J = 5.03 Hz), 1.38-1.29 (3 H, m)

[0473]

[0474]

단계 4: 8-브로모-N-이소프로필-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복사미딘

[0475]

140°C에서 90분 동안 마이크로파 조사를 사용하여 IMS(3 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복시미드산 에틸 에스터 하이드로클로라이드(200 mg, 0.513 mmol) 및 이소프로필-아민(437 μl, 5.13 mmol)의 혼합물을 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, 물로 세척하고, 유기층을 건조시켰다(Na₂SO₄). 유기 추출물을 진공에서 농축시키고, 조질물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc 중의 0 내지 30%의 MeOH 구배)로 여과하여 표제 화합물(878 mg, 46%)을 수득하였다. LCMS: R_T = 3.26분, [M+H]⁺ = 366/368.

[0476]

단계 5: 8-브로모-2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

[0477]

실온에서 THF(15 mL) 중의 8-브로모-N-이소프로필-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복사미딘(878 mg, 2.4 mmol)의 용액에 클로로아세트알데히드 용액(물 중의 약 50 중량%, 7.53 mL, 47.9 mmol) 및 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(6 mL)을 첨가하였다. 재빨리 교반하면서 혼합물을 80°C로 가열하였다. 20시간 동안 가열한 후 혼합물을 실온으로 냉각하고, DCM(150 mL)으로 추출하였다. 유기층을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 사이클로헥산 중의 0 내지 100%의 EtOAc 구배)로 정제하여 표제 화합물(900 mg, 96%)을 수득하였다. LCMS RT = 4.90분, [M+H]⁺ = 390/392.

[0478]

단계 6: 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)-8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

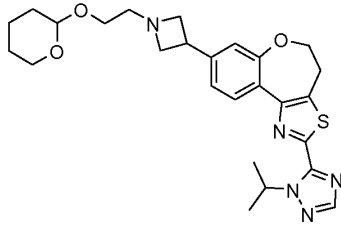
[0479]

스즈키 조건 하에 8-브로모-2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 반응시켜 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)-8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-

1H-피라졸-4-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 수득하였다. LCMS: $R_T = 4.56$ 분, $[M+H]^+ = 506$.

[0480] 실시예 20

[0481] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-아제티딘-3-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

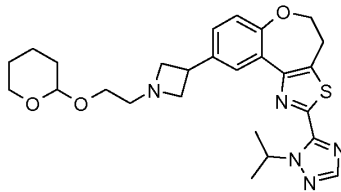


[0482]

[0483] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드를 제조하는 절차와 유사하게, 2-브로모아세트아마이드를 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란으로, THF를 DMF로 대체하여 60°C에서 반응시켜 표화 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 호박색 검(104 mg, 29%)으로서 단리시켰다. LCMS: $R_T = 3.24, 3.35$ 분, $[M+H]^+ = 496$.

[0484] 실시예 21

[0485] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-아제티딘-3-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

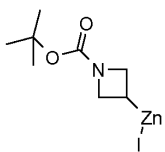


[0486]

[0487] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-아제티딘-3-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차와 유사하게, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235)을 9-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌으로 대체하고, 칼륨 요오다이드(0.2 당량)를 반응 혼합물에 첨가하여 표제 화합물(110mg, 45%)을 제조하였다. LCMS: $R_T = 3.57$ 분, $[M+H]^+ = 496$.

[0488] 실시예 22

[0489] 3-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드

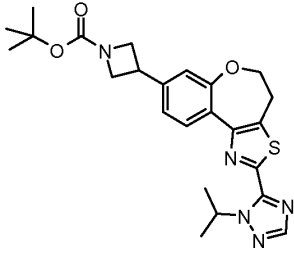


[0490]

[0491] 밀봉된 플라스크에 아연 가루(1.76g, 27.1 mmol) 및 셀퓨어(Celpure) P65 여과제(380 mg)를 넣고, 진공에서 5분 동안 혼합물을 열선층으로 가열하였다. 플라스크를 아르곤으로 퍼지하고, 실온으로 냉각하였다. 혼합물에 무수 DMA(12 mL), 큰 발열과 격렬한 기포를 유발하는 이어서 TMSCl 및 1,2-다이브로모에탄(0.54 mL, 7:5 v:v)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분에 걸쳐 실온으로 냉각한 후 3-아이오도-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(6.16 g, 21.8 mmol)를 무수 DMA(8.5 mL) 중의 용액으로서 적가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 여과하여 표제 화합물을 DMA 중의 무색 용액으로서 수득하였다.

[0492] 실시예 23

[0493] 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

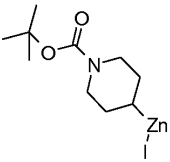


[0494]

[0495] 무수 DMA(64 mL) 중의 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(27)(5.67 g, 14.5 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 다이클로로메탄(1.18 g, 1.5 mmol) 및 구리(I) 요오다이드(0.36 g, 1.9 mmol)를 함유한 착체 용액을 진공 퍼지하여 탈기시킨 후 혼합물(x3)을 통하여 아르곤 버블링하였다. 암적색 혼합물에 DMA(20.5 mL) 중의 용액으로서 3-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드(7.57 g, 21.8 mmol)를 첨가하고, 85°C에서 1.75시간 동안 혼합물을 가열하였다. 반응 중에 혼합물이 녹색, 이어서 갈색으로 변하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 수성 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 희석하였다. 물을 첨가하여 대부분의 고체를 용해시키고, 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 유기상의 여액을 분리하고, 수성상을 EtOAc(x2)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 사이클로헥산 중의 5 내지 40%의 EtOAc)로 여과하여 표제 화합물을 분홍색 고체(4.96 g, 73%)로서 수득하였다. LCMS: R_T = 5.13분, [M+H]⁺ = 468.

[0496] 실시예 24

[0497] 4-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드

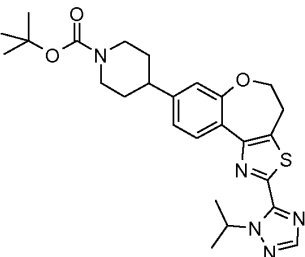


[0498]

[0499] 3-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드를 제조하는 절차와 유사하게, 3-아이오도-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 4-아이오도-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0500] 실시예 25

[0501] 4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터



[0502]

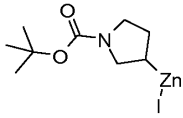
[0503] 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 제조하는 절차와 유사하게, 3-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드를 4-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드로 대체하여 표제 화합물을 제조

었다. 표제 화합물을 갈색 고체(480 mg, 76%)로서 단리시켰다. LCMS: $R_T = 5.24$ 분, $[M+H]^+ = 496$.

[0504] 실시예 26

[0505] 3-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드

[0506]

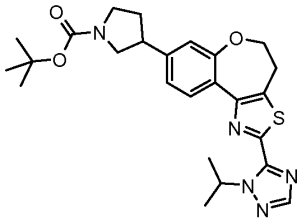


[0507] 3-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드를 제조하는 절차와 유사하게, 3-아이오도-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 3-아이오도-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0508] 실시예 27

[0509] 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0510]

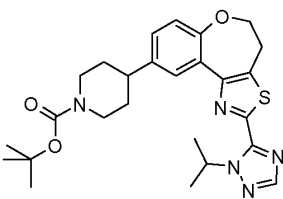


[0511] 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 제조하는 절차와 유사하게, 3-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드를 3-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 적갈색 고무진(gummy) 고체(22 mg, 6%)로서 단리시켰다. LCMS: $R_T = 5.20$ 분, $[M+H]^+ = 482$.

[0512] 실시예 28

[0513] 4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

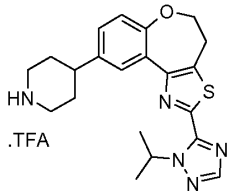
[0514]



[0515] 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 제조하는 절차와 유사하게, 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(27)을 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌으로, 3-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드를 4-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 아연 요오다이드로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS: $R_T = 5.12$ 분, $[M+H]^+ = 496$.

[0516] 실시예 29

[0517] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염

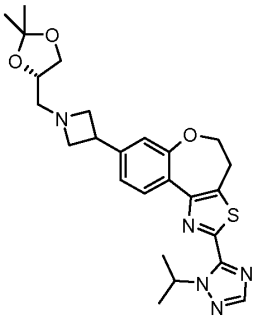


[0518]

[0519] 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235)을 제조하는 절차와 유사하게, 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 베이지색 고체(1.75 g, 93%)로서 수득하였다. LCMS: $R_T = 3.28$ 분, $[M+H]^+ = 396$.

[0520] 실시예 30

[0521] 8-[1-((S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일메틸)-아제티딘-3-일]-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

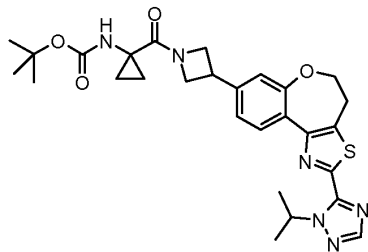


[0522]

[0523] 8-(1-이소프로필-아제티딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차와 유사하게, 아세톤을 (R)-(+)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-카복스알데히드로 대체하고, 1.0 당량의 다이이소프로필에틸아민을 반응 혼합물에 첨가하여 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 무색 오일(127 mg, 32%)로서 단리시켰다. LCMS: $R_T = 3.37$ 분, $[M+H]^+ = 482$.

[0524] 실시예 31

[0525] (1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카본일}-사이클로프로필)-카바산 3급-부틸 에스테르

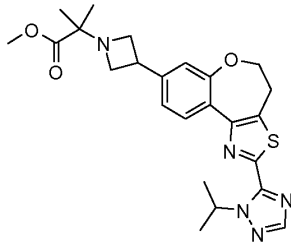


[0526]

[0527] (R)-2-하이드록시-1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-온을 제조하는 절차와 유사하게, 1-(Boc-아미노)사이클로프로판 카복실산 및 DMF를 사용하여 표제 화합물인 (1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카본일}-사이클로프로필)-카바산 3급-부틸 에스테르를 제조하고, 이를 백색 고체(228 mg, 66%)로서 단리시켰다. LCMS: $R_T = 4.72$ 분, $[M+H]^+ = 551$.

[0528] 실시예 32

[0529] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로피온산 메틸 에스터

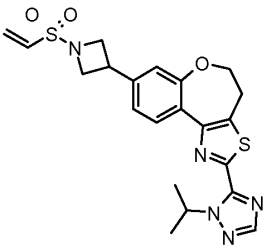


[0530]

[0531] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드를 제조하는 절차와 유사하게, 메틸 2-브로모이소부티레이트, DMF를 사용하고, 칼륨 카보네이트를 세슘 카보네이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 80℃에서 반응을 수행하여 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로피온산 메틸 에스터를 백색 고체(147 mg, 60%)로서 단리시켰다. LCMS: $R_T = 3.16$ 분, $[M+H]^+ = 468$.

[0532] 실시예 33

[0533] 8-(1-에텐설폰일-아제티딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌



[0534]

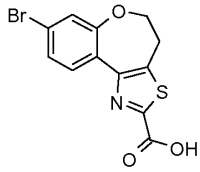
[0535] 무수DCM(2 mL) 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235)(100 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 트라이에틸아민(60 μ l, 0.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시킨 후(Na_2SO_4) 트라이에틸아민(30 μ l, 0.2 mmol), 이어서 무수 DCM(1 mL) 중의 2-클로로에탄-설폰일 클로라이드(42 μ l, 0.4 mmol)로 처리하였다. 실온에서 18시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 DCM으로 희석하고, 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 8-(1-에텐설폰일-아제티딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 연갈색 오일(75 mg, 82%)로서 수득하였다.

1H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.39 (1 H, d, $J = 8.22$ Hz), 7.93 (1 H, s), 7.16 (1 H, dd, $J = 8.22, 1.98$ Hz), 7.02 (1 H, d, $J = 1.91$ Hz), 6.61 (1 H, dd, $J = 16.50, 9.95$ Hz), 6.39 (1 H, d, $J = 16.66$ Hz), 6.18 (1 H, d, $J = 9.95$ Hz), 5.93-5.87 (1 H, m), 4.45-4.39 (2 H, m), 4.28-4.22 (2 H, m), 4.07-3.97 (2 H, m), 3.81 (1 H, t, $J = 7.81$ Hz), 3.46-3.40 (2 H, m), 1.64 (6 H, d, $J = 6.65$ Hz)

[0536]

[0537] 실시예 34

[0538] 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산

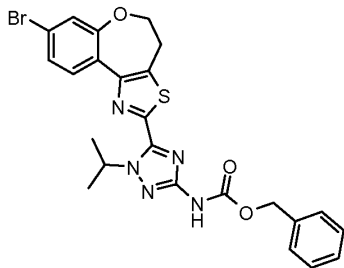


[0539]

[0540] 실온에서 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 에틸 에스터(3.32 g, 9.38 mmol), MeOH(75 mL) 및 물(50 mL)의 혼합물을 나트륨 하이드록사이드(562 mg, 14.06 mmol)로 처리하였다. 90분 후 THF(20 mL)를 첨가하여 용해를 도왔다. 60분 후 혼합물을 진공에서 농축시키고, 물(200 mL)에 용해시키고, 2N HCl을 사용하여 pH 1로 조심스럽게 산성화 하였다. 생성 고체를 여과함으로써 수집하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(1.86 g, 61%)을 수득하였다. LCMS RT = 4.91분, no [M+H]⁺ = 326/328.

[0541] 실시예 35

[0542] [5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-카바미산 벤질 에스터

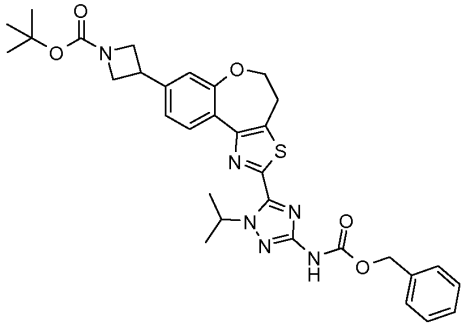


[0543]

[0544] 실온에서 무수 THF(75 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(1.86 g, 5.70 mmol)의 현탁액에 다이이소프로필에틸아민(2 mL, 11.4 mmol), HATU(2.39 g, 6.27 mmol) 및 1-벤질옥시카본일-2-메틸-이소티오우레아(1.47 g, 6.56 mmol)를 첨가하였다. 24시간 동안 교반하면서 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액을 첨가하고, 혼합물을 1:1 EtOAc/THF 용액(x2)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 고체를 DMF(50 mL)에 첨가하고, 다이이소프로필에틸아민(4 mL, 22.8 mmol) 및 이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드(941 mg, 8.55 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 95°C로 가열하고, 1N NaOH 용액 및 NaOCl 용액으로 문질러 씻었다. 2시간 후 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc로 추출하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 사이클로헥산 중의 0 내지 50%의 EtOAc 구배)로 여과하여 [5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-카바미산 벤질 에스터(1.75 g, 57%)를 수득하였다. LCMS: R_T = 5.11분, [M+H]⁺ = 540/542.

[0545] 실시예 36

[0546] 3-[2-(5-벤질옥시카본일아미노-2-이소프로필-2H-[1,2,4]-트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터



[0547]

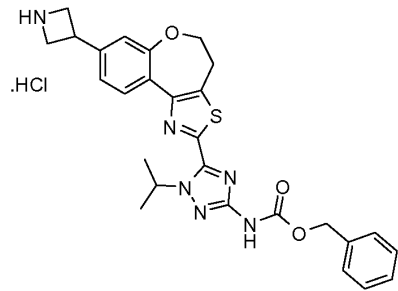
[0548] 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 제조하는 절차와 유사하게, [5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-카바산 벤질 에스터를 사용하여 3-[2-(5-벤질옥시카본일아미노-2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(394 mg, 36%)를 제조하였다. LCMS: $R_T = 4.98$ 분, $[M+H]^+ = 617$.

[0549]

실시예 37

[0550]

[5-(8-아제티딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-카바산 벤질 에스터 하이드로클로라이드 염



[0551]

[0552]

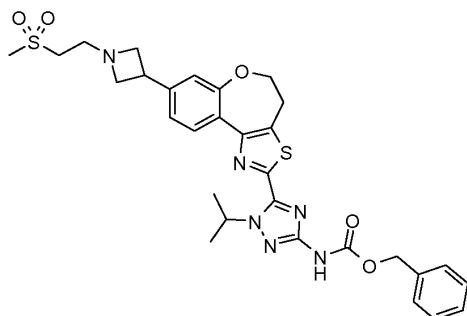
실온에서 DCM(10 mL) 중의 3-[2-(5-벤질옥시카본일아미노-2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(504 mg, 0.82 mmol)의 용액에 다이옥산(2 mL) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후 다이옥산(3 mL) 중의 MeOH(2 mL) 및 4N HCl을 혼합물에 첨가하였다. 60분 동안 교반한 후 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 생성 고체를 에터로 처리하고, 여과함으로써 수집하고, 진공에서 건조시켜 [5-(8-아제티딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-카바산 벤질 에스터 하이드로클로라이드 염(379 mg, 84%)을 수득하였다. LCMS: $R_T = 3.04$ 분, $[M+H]^+ = 517$.

[0553]

실시예 38

[0554]

(1-이소프로필-5-{8-[1-(2-메탄설폰일-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-카바산 벤질 에스터

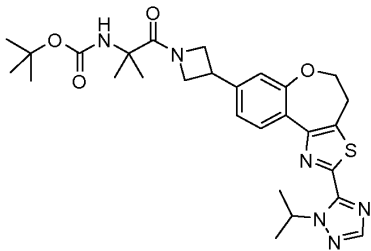


[0555]

[0556] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메탄설폰일-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차와 유사하게, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(235) HCl 염 및 다이이소프로필에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 물로 희석하였다. 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다. 조질물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , DCM 중의 0 내지 4%의 MeOH)로 여과하여 (1-이소프로필-5-(8-[1-(2-메탄설폰일-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-카바산 벤질 에스터(157 mg, 73%)를 수득하였다. LCMS: $R_T = 3.04$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 623$.

[0557] 실시예 39

[0558] (2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-1,1-다이메틸-2-옥소-에틸)-카바산 3급-부틸 에스터

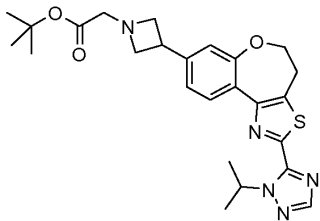


[0559]

[0560] N-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드를 제조하는 절차와 유사하게, Boc-Aib-OH를 사용하여 (2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-1,1-다이메틸-2-옥소-에틸)-카바산 3급-부틸 에스터를 무색 오일(203 mg, 59%)로서 단리시켰다. LCMS: $R_T = 4.77$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 553$.

[0561] 실시예 40

[0562] {3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트산 3급-부틸 에스터

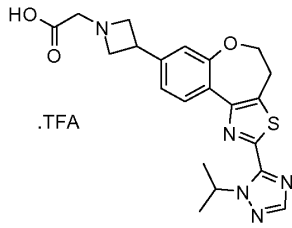


[0563]

[0564] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드를 제조하는 절차와 유사하게, 3급-부틸 브로모아세테이트를 사용하여 {3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트산 3급-부틸 에스터를 무색 오일(97mg, 33%)로서 단리시켰다. LCMS: $R_T = 3.63$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482$.

[0565] 실시예 41

[0566] {3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트산 TFA 염



[0567]

[0568]

8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235)을 제조하는 절차와 유사하게, {3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트산 3급-부틸 에스터 및 TFA:DCM(1:2)을 사용하여 {3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트산 TFA 염을 백색 고체(75 mg, 90%)로서 단리시켰다.

¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.35 (1 H, d, J = 8.20 Hz),

8.11 (1 H, d, J = 0.75 Hz), 7.29 (1 H, d, J = 8.33 Hz), 7.21 (1 H, s), 5.85-5.77 (1 H, m), 4.48-4.39 (2 H, m), 4.41-4.35 (2 H, m), 4.36-4.22 (3 H, m), 3.48-3.42 (2 H, m), 1.55 (6 H, d, J = 6.59 Hz)

[0569]

[0570]

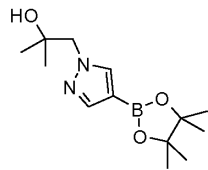
추가 2개의 양성자는 물 피크에 의해 가려졌고, 2개의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0571]

실시예 42

[0572]

2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올



[0573]

[0574]

2,2-다이메틸-옥시란(3 mL) 중의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(500 mg, 2.58 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트(130 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 120°C에서 30분 동안 마이크로파 조사로 반응물을 가열하였다. 반응물을 냉각한 후 탈지면의 플러그로 여과하고, DCM으로 플러쉬 하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올을 베이지색 고체(620 mg, 90%)로서 수득하였다.

¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 7.82 (1 H,

d, J = 0.65 Hz), 7.69 (1 H, s), 4.07 (2 H, s), 1.32 (12 H, s), 1.15 (6 H, s).

[0575]

[0576]

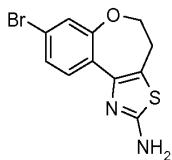
하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0577]

실시예 43

[0578]

8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일아민



[0579]

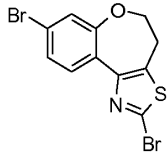
[0580]

3급-부탄올(250 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(12.5 g, 38.3 mmol)의 용액에 트리아에틸아민(5.5 mL, 40 mmol) 및 다이페닐포스포릴-아자이드(8.6 mL, 40 mmol)를 첨가하였다. 95°C에서 16시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 연속적으로 물, 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 DCM(150 mL)에 용해시키고, TFA(50 mL)로 추출하였다. 실온에서 3시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 20% EtOAc/

사이클로헥산으로 마쇄하고, 여과하여 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일아민을 회백색 고체(7.94 g, 70%)로서 수득하였다. LCMS: $R_T = 3.13$ 분, $[M+H]^+ = 297/299$.

[0581] 실시예 44

[0582] 2,8-다이브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

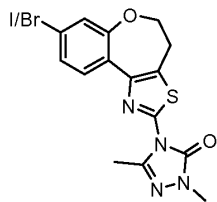


[0583]

[0584] MeCN(60 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일아민(1.69 g, 5.68 mmol)의 용액에 $CuBr_2$ (2.54 g, 11.36 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼지하고, 0°C로 냉각한 후 2-메틸-2-니트로소옥시-프로판(1.35 mL, 11.36 mL)을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 20시간 동안 교반한 후 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(30 mL)으로 켄칭하고, DCM(3x50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다. 조질물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 사이클로헥산 중의 0 내지 10%의 DCM)하여 2,8-다이브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 백색 고체(1.45 g, 70%)로서 수득하였다. LCMS: $R_T = 4.54$ 분, $[M+H]^+ = 360/362/364$.

[0585] 실시예 45

[0586] 4-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 및 4-(8-아이오도-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온의 혼합물(약 1:1)

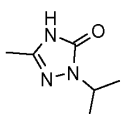


[0587]

[0588] 마이크로파 바이알에 2,8-다이브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(429 mg, 1.2 mmol), 2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온(188 mg, 1.7 mmol), 트랜스-1,2-다이메틸아미노-사이클로헥산(187 μ l, 1.2 mmol), 구리(I) 요오다이드(227 mg, 1.2 mmol), 세슘 카보네이트(540 mg, 1.7 mmol) 및 1,4-다이옥산(20 mL)을 충전시키고 밀봉하였다. 바이알을 배출하고, 아르곤(x3)으로 퍼지한 후 100°C에서 18시간 동안 반응 혼합물을 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , DCM 중의 0 내지 10%의 EtOAc)로 여과하여 4-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 및 4-(8-아이오도-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온(약 1:1)의 혼합물을 회백색 고체(41 mg)로서 수득하였다. LCMS: $R_T = 4.39, 4.44$ 분, $[M+H]^+ = 393/395$ 및 441.

[0589] 실시예 46

[0590] 2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온



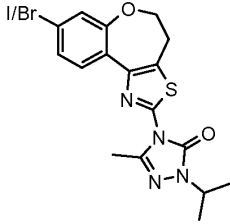
[0591]

[0592] 툴루엔(15 mL) 중의 [1-에톡시-에쓰-(Z)-일리덴]-카바산 에틸 에스터(834 mg, 5.24 mmol)의 용액에 이소프로필 하이드라진 하이드로클로라이드(637 mg, 5.76 mmol), 이어서 트라이에틸아민(803 μ l, 5.76 mmol)을

첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 45℃에서 45분 동안 교반한 후 트라이에틸아민(803 μ l, 5.76 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 90℃로 가열하고, 17시간 동안 교반한 후 냉각하고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , DCM 중의 0 내지 8%의 2M NH_3/MeOH 구배)로 여과하여 2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온을 회백색 고체(329 mg, 44%)로서 수득하였다. LCMS: $R_T = 2.16$ 분, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 164$.

[0593] 실시예 47

[0594] 4-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 및 4-(8-아이오도-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온의 혼합물(약 1:1)

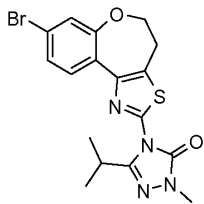


[0595]

[0596] 4-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 및 4-(8-아이오도-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온의 혼합물을 제조하는 절차와 유사하게, 2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온을 사용하여 4-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 및 4-(8-아이오도-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온(약1:1)의 혼합물을 회백색 고체(49 mg)로서 단리시켰다. LCMS: $R_T = 5.17$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421/423$ 및 469.

[0597] 실시예 48

[0598] 4-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-5-이소프로필-2-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온

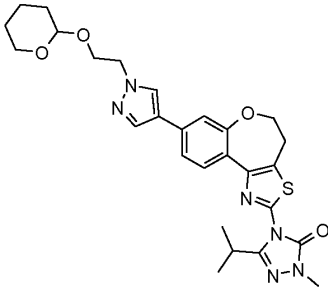


[0599]

[0600] 4-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 및 4-(8-아이오도-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온의 혼합물을 제조하는 절차와 유사하게, 5-이소프로필-2-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 및 칼륨 카보네이트를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 4-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-5-이소프로필-2-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온을 황색 고체(11 mg, 17%)로서 단리시켰다. LCMS: $R_T = 5.19$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421/423$.

[0601] 실시예 49

[0602] 5-이소프로필-2-메틸-4-(8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온

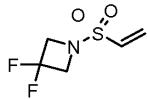


[0603]

[0604] 4-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온을 제조하는 절차와 유사하게, 1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 5-이소프로필-2-메틸-4-(8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온을 백색 고체(9 mg, 65%)로서 단리시켰다. LCMS: $R_t = 4.84$ 분, $[M+H]^+ = 537$.

[0605] 실시예 50

[0606] 1-에텐설포닐-3,3-다이플루오로-아제티딘



[0607]

[0608] 8-(1-에텐설포닐-아제티딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차와 유사하게, 3,3-다이플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 염을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , DCM)(171 mg, 61%)한 후 1-에텐설포닐-3,3-다이플루오로-아제티딘을 연갈색 오일로서 단리시켰다.

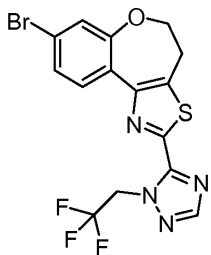
1H NMR δ

(ppm)($CDCl_3$): 6.56 (1 H, dd, $J = 16.56, 9.83$ Hz), 6.40 (1 H, d, $J = 16.59$ Hz), 6.20 (1 H, d, $J = 9.83$ Hz), 4.32-4.17 (4 H, m)

[0609]

[0610] 실시예 51

[0611] 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌



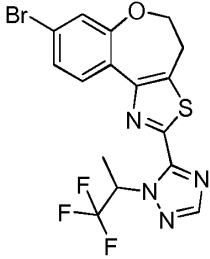
[0612]

[0613] 톨루엔(200 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드 (25)(10.76g, 0.03308 mol)의 용액에 메탄아민, 1,1-다이메톡시-N,N-다이메틸-(19.683 g, 0.1640 mol)을 첨가 하였다. 93°C에서 3시간 동안 반응물을 가열하였다. 톨루엔 진공에서 제거하여 베이지색 분말을 수득하였다. 상기 조질(12.58 g, 0.03308 mol)을 아세트산(120 mL)에 재용해시켜 트라이플루오로에틸 하이드라진(6.269 mL, 0.04962 mol)을 수득하였다. 95°C에서 4시간 동안 반응물을 가열하였다. AcOH를 진공에서 제거하였다. 생성물을 실리카 상의 고체로서 로딩시키고, 플래시 크로마토그래피(헥산 중의 5 내지 70%의 EtOAc)로 여과하였다. 적합한 분획을 합치고, 농축시켜 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(6.176 g)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI^+)

431.0/433.0.

[0614] 실시예 52

[0615] 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-1-메틸-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

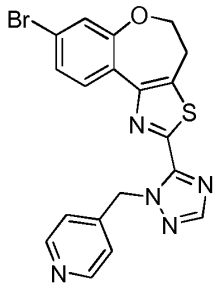


[0616]

[0617] 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(25)를 (2,2,2-트라이플루오로-1-메틸-에틸)-하이드라진과 반응시켜 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-1-메틸-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 수득하였다. MS(ESI⁺) 445.0/447.0.

[0618] 실시예 53

[0619] 8-브로모-2-(2-피리딘-4-일메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

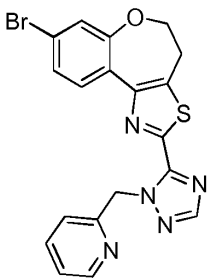


[0620]

[0621] 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(25)를 피리딘-4-일메틸-하이드라진과 반응시켜 8-브로모-2-(2-피리딘-4-일메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 수득하였다.

[0622] 실시예 54

[0623] 8-브로모-2-(2-피리딘-2-일메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌



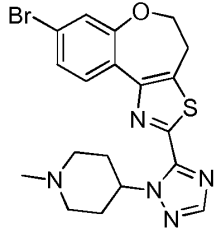
[0624]

[0625] 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(25)를 피리딘-2-일메틸-하이드라진과 반응시켜 8-브로모-2-(2-피리딘-2-일메틸-2H-

[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 수득하였다. MS(ESI⁺) 440.0/442.0.

[0626] 실시예 55

[0627] 8-브로모-2-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

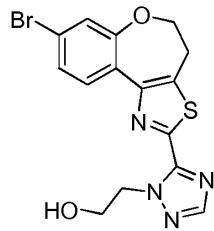


[0628]

[0629] 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(25)를 (1-메틸-피페리딘-4-일)-하이드라진과 반응시켜 8-브로모-2-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 수득하였다.

[0630] 실시예 56

[0631] 2-[5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-에탄올

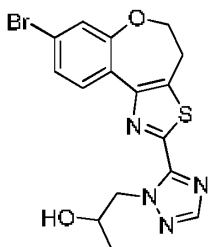


[0632]

[0633] 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(25)를 2-하이드라지노-에탄올과 반응시켜 2-[5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-에탄올을 수득하였다. MS(ESI⁺) 393.0/395.0.

[0634] 실시예 57

[0635] 1-[5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-프로판-2-올



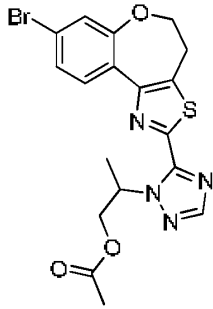
[0636]

[0637] 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(25)를 1-하이드라지노-프로판-2-올과 반응시켜 1-[5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-프로판-2-올을 수득하였다. MS(ESI⁺) 407.0/409.0.

[0638] 실시예 58

[0639] 아세트산

2-[5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-프로필 에스터

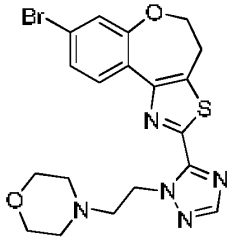


[0640]

[0641] 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(25)를 1-하이드라지노-프로판-1-올과 반응시켜 아세트산 2-[5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-프로필 에스터를 수득하였다. MS(ESI⁺) 449.0/451.0.

[0642] 실시예 59

[0643] 8-브로모-2-[2-(2-모폴린-4-일-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

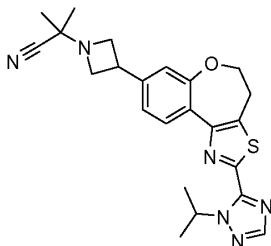


[0644]

[0645] 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(25)를 (2-모폴린-4-일-에틸)-하이드라진과 반응시켜 8-브로모-2-[2-(2-모폴린-4-일-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 수득하였다. MS(ESI⁺) 462.1/464.1.

[0646] 실시예 60

[0647] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로피오니트릴



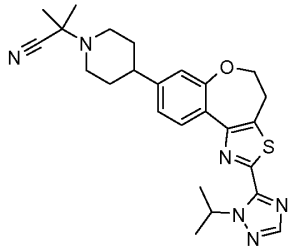
[0648]

[0649] 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235)(0.32 g, 0.6 mmol)을 물(2.5 mL)에 현탁시키고, 나트륨 시아나이드(50 mg, 0.6 mmol)로

처리하였다. 물(0.25 mL) 중의 아세톤(60 mg, 0.9 mmol)의 용액, THF(약 2 mL)를 첨가하여 용해를 도왔다. 실온에서 18시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 DCM(x2)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로피오니트릴(0.26g, 정량적)을 수득하였다. LCMS: $R_T = 4.66$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435$.

[0650] 실시예 61

[0651] 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일}-2-메틸-프로피오니트릴

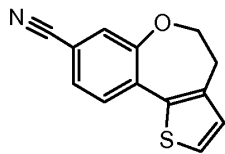


[0652]

[0653] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로피오니트릴을 제조하는 절차와 유사하게, 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염을 사용하고, 주황색 오일(346 mg)로서 단리된 표제 화합물인 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일}-2-메틸-프로피오니트릴을 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌과의 약 1:1 혼합물로서 수득하고 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: $R_T = 4.71$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463$.

[0654] 실시예 62

[0655] 4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카보니트릴

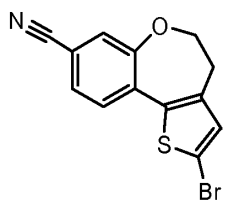


[0656]

[0657] 10 mL의 DMF 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌(0.500 g, 1.77 mmol) 및 구리 시아나이드(0.48 g, 5.30 mmol)의 용액을 바이오타지(Biotage) 마이크로파 상에서 급속 가열하였다. 반응 혼합물을 다량의 EtOAc로 희석하고, 이 용액을 진공 여과함으로써 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여액을 실리카/셀라이트 상의 1/1 혼합물에 넣고, 10 내지 80%의 EtOAc/헵탄으로 용리하는 14 g 실리카 컬럼 상의 MPLC로 건조 로딩 정제하여 500 mg(123%)의 4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카보니트릴을 수득하고, 이를 LC/MS로 측정하였다.

[0658] 실시예 63

[0659] 2-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카보니트릴



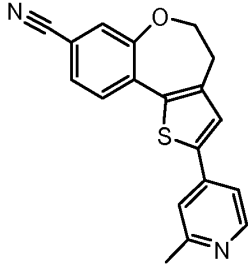
[0660]

[0661] 실온에서 15시간 동안 3 mL의 DMF 중의 4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카보니트릴(240 mg,

1.05 mmol)의 용액을 NBS(206 mg, 1.16 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 다량의 EtOAc로 희석하고, 유기물을 물 및 식염수로 세척하고, 진공에서 농축시켜 고체를 수득하였다. 이 잔류물을 실리카 상에서 여과하고, 20 내지 80%의 EtOAc/헵탄으로 용리하는 14 g 실리카 컬럼 상의 MPLC로 정제하여 200 mg(62%)의 2-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카보니트릴을 고순도의 백색 분말로서 수득하고, LC/MS로 측정하였다.

[0662] 실시예 64

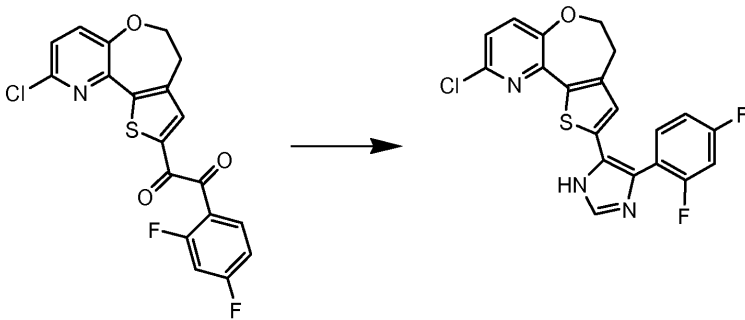
[0663] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카보니트릴



[0664] 2 ml 마이크로파 바이알에 0.800 ml의 수성 2M 나트륨 카보네이트 및 1.2 ml의 ACN 중의 2-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-8-카보니트릴 (170 mg, 0.55 mmol) 및 피리딘-2-아미노 보론산 피나콜에스터 (130 mg, 0.61 mmol)의 슬러리로 담지시켰다. 반응 혼합물을 수분 동안 용액을 통하여 질소로 버블링하여 탈기시켰다. 그 다음, 팔라듐 테트라키스(51 mg, 2 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 바이알을 완전히 캡핑하고, 180°C에서 10분 동안 바이오타지 마이크로파 상에서 급속 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 다량의 EtOAc로 희석하고, 유기물을 물 및 식염수로 세척하고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 DMF에 취하고, 분취용 RP-HPLC로 여과하여 32 mg(17%)의 2-(2-메틸피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카보니트릴을 수득하였다.

[0665] 실시예 65

[0666] 9-클로로-2-[5-(2,4-다이플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌



[0667] 1.2 ml의 아세트산 중의 1-(9-클로로-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2-(2,4-다이플루오로-페닐)-에탄-1,2-다이온(200 mg, 0.483 mmol)의 용액에 파라포름알데히드(14.8 mg, 0.493 mmol) 및 암모늄 아세테이트(380 mg, 4.83 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로파 상에서 급속 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 식염수로 세척하고, 유기물을 진공에서 농축시켜 고체를 수득하였다. 조질물을 10 내지 70%의 EtOAc/헵탄으로 용리하는 14 g 실리카 컬럼 상의 MPLC로 정제하여 9-클로로-2-[5-(2,4-다이플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(150 mg, 73%)을 황색 분말로서 수득하였다.

[0670] 실시예 101

[0671] ((R)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(101)

[0672] 메틸렌 클로라이드(0.5 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(1.0 g, 0.003mol)의 빙수 냉각된 슬러리에 무수 DMF 2방울을 첨가한 후 옥살일 클로라이드(0.5 mL, 0.006

mol)를 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, 상응하는 산 클로라이드인 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일 클로라이드를 정제 없이 사용하였다.

[0673] 실온에서 N,N-다이이소프로필아민(0.758 mL, 4.35 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아마이드(4.49 mL, 58.0 mmol) 중의 D(-)-프롤린을(0.205 g, 2.03 mmol)의 용액에 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일 클로라이드(0.500 g, 1.45 mmol)를 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 진공에서 농축시켜 (8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-((R)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄올을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0674] 물(1 mL, 2.0 mmol) 및 아세트니트릴(2 mL, 40 mmol) 중의 (8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-((R)-2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄올(0.297 g, 0.726 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(0.211 g, 1.09 mmol), 2M 나트륨 바이카보네이트를 마이크로파 바이알에서 합치고, 질소로 완전히 퍼지하였다. 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.0838 g, 0.0726 mmol)을 첨가하고, 150°C에서 10분 동안 엠리스(Emrys) 마이크로파 상에서 가열하였다. 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 유기층을 진공에서 농축시켰다. HPLC로 정제하여 (101)(48 mg, 17% 수율, M+1 397.1)을 수득하였다.

[0675] 실시예 102

[0676] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 이소프로필-메틸-아마이드(102)

[0677] 실온에서 N,N-다이이소프로필아민(0.758 mL, 4.35 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아마이드(4.49 mL, 58.0 mmol) 중의 N-메틸프로판-2-아민(0.265 g, 3.63 mmol)의 용액에 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일 클로라이드(0.500 g, 1.45 mmol)를 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 반응 혼합물을 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 진공에서 농축시켜 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 이소프로필-메틸-아마이드를 수득하고, 이를 추가 정제하지 않았다.

[0678] 물(1 mL, 2.0 mmol) 및 아세트니트릴(2 mL, 40 mmol) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 이소프로필-메틸-아마이드(0.292 g, 0.766 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(0.208 g, 1.07 mmol), 2M 나트륨 바이카보네이트를 마이크로파 바이알에 합치고, 질소로 완전히 퍼지하였다. 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.0824 g, 0.0714 mmol)를 첨가하고, 150°C에서 10분 동안 엠리스 마이크로파 상에서 가열하였다. 실온에서 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 유기층을 진공에서 농축시켰다. HPLC로 정제하여 (102)(50 mg, 18% 수율, M+1 369.0)를 수득하였다.

[0679] 실시예 103

[0680] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드(103)

[0681] 마이크로파 바이알에 물(6.0 mL, 10.0 mmol) 및 아세트니트릴(8.0 mL, 200 mmol) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(1.40 g, 4.29 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.0 g, 5.0 mmol), 2M 나트륨 바이카보네이트의 탈기된 용액에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.499 g, 0.432 mmol)을 첨가하였다. 150°C에서 20분 동안 바이알을 엠리스 마이크로파 상에서 가열하였다. 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 침전물을 여과하고, 에틸 아세테이트 및 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(1.4 g, 103% 수율)을 수득하였다.

[0682] N,N-다이메틸포름아마이드(39-60 당량) 및 N,N-다이이소프로필아민(1.5 당량) 중의 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(363.8 mg, 1.161 mmol)의 용액에 2-(이소프로필아미노)에탄올(133.1 mg, 1.29 mmol), 이어서 N,N,N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우라늄 헥사플루오로포스페이트(1.1 당량)를 첨가하였다. LCMS로 완료함에 따라 50°C에서 2 내지 24시간 동안 반응 혼합물을 가열하였다. 반응 혼합물을 제네박(genevac) 상에서 농축시키고, HPLC로 정제하거나 또는 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시킨 후 HPLC로 정제하여

(103)(70 mg, 15% 수율, M+1 399.1)을 수득하였다.

[0683] 실시예 104

[0684] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산(2-메톡시-에틸)-아마이드(104)

[0685] 일반적 절차 F에 기재된 바와 유사하게, 역상 HPLC(368 mg)로 정제한 후 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 (27)을 2-메톡시에틸아민과 반응시켜 (104)를 수득하였다. LCMS: 414.1.

[0686] 실시예 105

[0687] 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올 (105)

[0688] 일반적 절차 C에 기재된 바와 유사하게, 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 (27)을 에틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세테이트와 반응시켜 {4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-아세트산 에틸 에스터를 무색 고체로서 수득하였다. LCMS: 466.

[0689] THF(200 mL) 중의 {4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-아세트산 에틸 에스터의 용액을 0°C로 냉각하고, 1M LiAlH₄(THF 중, 23 mL, 23 mmol, 2.5 당량)의 용액을 적가 처리하였다. 1시간 후 LCMS로 출발 물질의 소비를 확인하였다. H₂ 발포가 멈출 때까지 포화 나트륨 설페이트 용액을 천천히 첨가하였다. 약 30 g의 고체 마그네슘 설페이트를 첨가하고, 그 전체를 20분 동안 교반하였다. 셀라이트(EtOAc 및 DCM) 상에서 여과한 후 농축시키고, 여과하여 조질 잔류물을 수득하고, 이를 역상 HPLC로 정제하여 1.4 g의 (105)(43%)를 수득하였다.

LCMS: 423.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.84 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0690]

[0691] 다르게는, (376)을 제조하는 절차에 따라, 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)-8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 용매로서의 MeOH를 사용하여 (105)를 고체(134 mg)로서 수득하였다.

LCMS: R_T = 10.20 분,

[M+H]⁺ = 422. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.25 (1 H, d, J = 8.27 Hz), 8.17 (1 H, s), 7.90 (1 H, d, J = 0.76 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.39-7.35 (2 H, m), 7.24 (1 H, d, J = 1.82 Hz), 5.66-5.56 (1 H, m), 4.33 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 4.11 (2 H, t, J = 5.77 Hz), 3.72 (2 H, t, J = 5.66 Hz), 3.41-3.32 (2 H, m), 1.51 (6 H, d, J = 6.67 Hz).

[0692]

[0693] 하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[0694] 실시예 106

[0695] 1H-피라졸-4-카복실산 {2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸}-아마이드(106)

[0696] 테트라하이드로푸란 중의 {2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-메틸아민의 용액에 다이이소프로필에틸아민, 이어서 1H-피라졸-4-카복실산 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트를 첨가하였다. 실온에서 약 3시간 동안 반응물을 교반하였다. 혼합물을 포화 나트륨 바이카보네이트와 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물

을 역상 HPLC로 정제하고, 반응시켜 (106)을 수득하였다.

MS(ESI+) 476.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.03 (br, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.32 – 8.22 (m, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.15 (dd, *J* = 16.3, 8.3, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.84 (q, *J* = 8.7, 2H), 4.43 (d, *J* = 5.9, 2H), 4.36 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.45 (t, *J* = 4.9, 2H)

[0697]

[0698]

실시예 107

[0699]

2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산((S)-2-하이드록시-프로필)-아마이드(107)

[0700]

질소 분위기 하에 탈기된 톨루엔(2.32 mL) 중의 (S)-1-아미노-프로판-2-올의 용액에 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌, Pd(OAc)₂, 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸산텐 및 나트륨 카보네이트를 첨가하였다. 혼합물을 일산화탄소로 퍼지하고, 일산화탄소 별론 하에 24시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트로 여과하고, 역상 HPLC로 정제하여 (107)을 수득하였다. MS(ESI⁺) 454.0.

[0701]

실시예 108

[0702]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 [2-(2-하이드록시-에톡시)-에틸]-아마이드(108)

[0703]

일반적 절차 F에 기재된 바와 유사하게, 역상 HPLC(140 mg)로 정제하여 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(27)을 3-(2-아미노에톡시)프로판-1-올과 반응시켜 (108)을 수득하였다. LCMS: 444.1.

[0704]

실시예 109

[0705]

{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-[2-(1,1-다이옥소-1S-티오모폴린-4-일)-에틸]-아민(109)

[0706]

9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), 2-(1,1-다이옥소-116-티오모폴린-4-일)-에틸아민(210 mg, 1.2 mmol), Pd(OAc)₂(23 mg, 0.10 mmol), Xphos(47 mg, 0.10 mmol), t-BuONa(230 mg, 2.0 mmol) 및 다이옥산(4 mL)을 10 mL 밀봉된 튜브에 첨가하고, 질소 하에 112℃에서 7분 동안 혼합물을 마이크로파로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하여 용액을 수득하고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 분취용 HPLC로 여과하여 (109)(47 mg, 수율: 8.4%)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.25 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.72 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 3.28 - 3.11 (m, 6H), 3.01 - 3.96 (m, 6H). ESI-MS: *m/z* = 559 [M+H⁺]

[0707]

[0708]

실시예 110

[0709]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(4-메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(110)

[0710]

다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol), 모폴린(130 mg, 1.44 mmol), 2,8,9-트라이부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파바이사이클로[3.3.3]운데칸(99 mg, 0.29 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 버블링한 후 마이크로파 조사 하에 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 여과하여 115 mg의 (110)(수율=31%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.12 - 8.10 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 4H), 6.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.23 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 5H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.93 - 2.91 (m, 4H), 2.62 - 2.57 (m, 3H). LC-MS (ESI): *m/z* = 480 [M+H]⁺

[0711]

[0712] 실시예 111

[0713] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아마이드(111)

[0714] 실시예 6(0.350 g, 0.894 mmol)으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌, 에탄올아민(0.162 mL, 2.68 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸산텐(0.054 g, 0.093 mmol), 및 나트륨 카보네이트(0.569 g, 5.37 mmol)를 질소 플러쉬된 플라스크에 첨가하였다. 혼합물에 톨루엔(20 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 통하여 질소를 2분 동안 버블링 하였다. 반응 혼합물에 Pd(OAc)₂(0.021 g, 0.093 mmol)를 첨가한 후 반응 혼합물을 통하여 CO를 1분 동안 버블링 하고, 반응물을 CO 벌룬 하에 두고, 교반하고, 85°C에서 18시간 동안 가열하였다. LCMS로 출발 물질에서 생성물로의 전환이 매우 적었음을 확인하였다. 반응 혼합물에 에탄올아민(0.162 mL, 2.68 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸산텐(0.054 g, 0.093 mmol), 나트륨 카보네이트(0.569 g, 5.37 mmol), 및 Pd(OAc)₂(0.021 g, 0.093 mmol)를 첨가한 후 반응 혼합물을 통하여 CO를 1분 동안 버블링 하고, 반응물을 CO 벌룬 하에 두고, 교반하고, 85°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트의 패드로 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 이어서, 용액을 물 및 염수로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 물질을 DMF에 용해시키고, 역상 HPLC로 여과하여 (111)(3 mg, 8%)을 수득하였다.

[0715]

[0716] 실시예 112

[0717] 2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아마이드(112)

[0718] (107)을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 에탄올아민과 반응시켜 (112)를 수득하였다.

MS(ESI+) 440.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (t, *J* = 5.4, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.3, 1.4, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.3, 1H), 5.85 (q, *J* = 8.7, 2H), 4.71 (br, 1H), 4.41 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 2H).

[0719]

[0720] 실시예 113

[0721] 2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산(2,2-다이플루오로-에틸)-아마이드(113)

[0722] (107)을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 2,2-다이플루오로-에틸아민과 반응시켜 (113)을 수득하였다.

MS(ESI+) 460.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (t, *J* = 5.8, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.3, 1.6, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.5, 1H), 6.12 (tt, *J* = 55.9, 3.9, 1H), 5.86 (q, *J* = 8.8, 2H), 4.42 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.77 - 3.58 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 4.9, 2H)

[0723]

[0724] 실시예 114

[0725] 8-[1-(2-모폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(114)

[0726] 마이크로 바이알에 아세트니트릴 및 물 중의 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 칼륨 아세테이트를 첨가하였다. 용액을 완전히 퍼지하고, 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 4-{2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-에틸}-모폴린 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐을 첨가하고, 즉시 바이알을 밀봉하였다. 140°C에서 약 20분 동안 마이크로파에서 반응물을 가열하였다.

[0727] 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 셀라이트로 여과하였다. 포화 NH₄Cl을 첨가하고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 정제하여 (114)를 수득하였다.

MS(ESI+) 532.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30-8.25 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 1.6, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.5, 1H), 5.86 (q, *J* = 8.7, 2H), 4.40 (t, *J* = 4.9, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.5, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 4H), 3.47 (t, *J* = 4.9, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.5, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 4H)

[0728] 실시예 115

[0730] 9-[1-(2-모폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(115)

[0731] 팔라듐 스텔라 조건 하에 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 4-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)모폴린을 반응시켜 (115)(17% 수율)를 수득하였다.

LC/MS (ESI+): *m/z* 532 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (d, *J* = 2.1, 0H), 8.30 (s, 0H), 8.07 (s, 0H), 7.76 (s, 0H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 2.2, 0H), 7.09 (d, *J* = 8.3, 0H), 5.89 (q, *J* = 8.6, 0H), 4.38 (t, *J* = 4.9, 0H), 4.25 (t, *J* = 6.6, 0H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 4.9, 0H), 2.75 (t, *J* = 6.6, 0H), 2.45 – 2.35 (m, 1H)

[0733] 실시예 116

[0734] (2-모폴린-4-일-에틸)-(5-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피리딘-2-일)-아민(116)

[0735] (114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 (2-모폴린-4-일-에틸)-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-일]-아민과 반응시켜 (116)를 수득하였다.

MS(ESI+)

558.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, *J* = 2.1, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 2.4, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 1.7, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.6, 1H), 6.59 (dd, *J* = 10.9, 7.1, 2H), 5.87 (q, *J* = 8.7, 2H), 4.41 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.64 – 3.54 (m, 4H), 3.47 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.42 (dd, *J* = 12.5, 6.4, 2H), 2.50-2.47, (m, 2H), 2.40-2.44 (m, 4H)

[0737] 실시예 117

[0738] {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(1-메틸-피롤리딘-3-일메틸)-아민(117)

[0739] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-

6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol), C-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-메틸아민(164 mg, 1.44 mmol), 2,8,9-트라이부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파바이사이클로[3.3.3]운데칸(99 mg, 0.29 mmol) 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 버블링한 후 마이크로파의 조사 하에 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 여과하여 120 mg의 (117)(수율=34%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ8.67 - 8.52 (m, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.42 - 6.31 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 3.50 - 2.84 (m, 8H), 2.72 - 2.64 (m, 3H), 2.38 - 2.22 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 495 [M+H]⁺

[0740]

실시예 118

[0741]

{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아민(118)

[0742]

다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol), C-(1-메틸-피페리딘-4-일)-메틸아민(184 mg, 1.44 mmol), 2,8,9-트라이부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파바이사이클로[3.3.3]운데칸(99 mg, 0.29 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 버블링한 후 마이크로파의 조사 하에 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 135 mg의 (118)(수율 = 37%)을 수득하였다.

[0743]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ:

8.49 (s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.24 - 6.00 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 2H), 3.42 - 2.84 (m, 4H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 1.82 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 509

[0744]

[M+H]⁺

[0745]

실시예 119

[0746]

[2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-아민(119)

[0747]

DCE(7mL + 5% AcOH) 중의 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카브알데히드(180mg, 0.53mmol)의 용액에 트라이플루오로에틸아민(46 μl, 0.58 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(134 mg, 0.64 mmol)를 첨가하고, 질소 하에 65시간 동안 용액을 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액 및 DCM으로 희석하고, 상을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 0 내지 5%의 2M NH₃/MeOH)로 정제하여 무색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 에터/사이클로헥산으로 마쇄하여 (119)를 회색 고체(138 mg, 61%)로서 수득하였다.

LCMS: R_T = 9.52

분, [M+H]⁺ = 424. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.91 (1 H, s), 8.22 (1 H, d, J = 8.10 Hz), 7.09 (1 H, dd, J = 8.16, 1.68 Hz), 7.00 (1 H, d, J = 1.64 Hz), 5.49-5.39 (1 H, m), 4.33-4.27 (2 H, m), 3.74 (2 H, s), 3.40-3.32 (2 H, m), 3.21-3.09 (2 H, m), 2.92 (1 H, s), 1.52 (6 H, d, J = 6.71 Hz)

[0748]

실시예 120

[0749]

[2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-(2-메톡시-에틸)-아민(120)

[0750]

(119)를 제조하는 절차에 따라, 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-

[0751]

1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카브알데히드 및 2-메톡시에틸아민을 반응시켰다. 플래시 크로마토그래피로 정제한 후 생성 오일을 에터에 용해시키고, 에터 중의 1M HCl로 처리하여 고체를 수득하고, 이를 여과하고, 건조시켜 (120)을 황색 고체(129 mg, 56%)로서 수득하였다.

LCMS: $R_T = 6.11$ 분, $[M+H]^+ = 400$. 1H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 9.17 (2 H, s), 8.93-8.90 (1 H, m), 8.29 (1 H, d, $J = 8.13$ Hz), 7.28 (1 H, dd, $J = 8.22, 1.81$ Hz), 7.24 (1 H, d, $J = 1.76$ Hz), 5.47-5.38 (1 H, m), 4.33 (2 H, t, $J = 4.98$ Hz), 4.10 (2 H, t, $J = 5.38$ Hz), 3.56 (2 H, t, $J = 5.15$ Hz), 3.43-3.30 (2 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.02 (2 H, t, $J = 5.63$ Hz), 1.56-1.49 (6 H, m)

실시예 121

다이메틸- $\{3-[5-(2-[2-(2,2,2\text{-트라이플루오로-에틸})-2H-[1,2,4]\text{트리아졸-3-일}]-4,5\text{-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일})\text{-피리딘-2-일옥시}\}\text{-프로필}\}\text{-아민}$ (121)

(114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 다이메틸- $\{3-[5-(4,4,5,5\text{-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일})\text{-피리딘-2-일옥시}\}\text{-프로필}\}\text{-아민}$ 과 반응시켜 (121)을 수득하였다.

MS(ESI+)

531.2. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, $J = 2.2$, 1H), 8.38 (d, $J = 8.3$, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.7, 2.5$, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.3, 1.8$, 1H), 7.41 (d, $J = 1.7$, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$, 1H), 5.87 (q, $J = 8.7$, 2H), 4.43 (t, $J = 4.9$, 2H), 4.33 (t, $J = 6.6$, 2H), 3.49 (t, $J = 4.9$, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.87 (p, $J = 6.8$, 2H)

실시예 122

1-3급-부틸-5-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민(122)

1-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일)-2-메틸-N-Boc-이소티오우레아(1.0 g, 2.0 mmol)를 DMF(5 mL)에 용해시키고, DIPEA(1.07 mL, 6.14 mmol)로 처리하였다. 여기에 *t*-부틸하이드라진 하이드로클로라이드(0.32 g, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 85°C에서 2시간 동안 반응 혼합물을 가열하였다. 실온으로 냉각하고, EtOAc 및 H₂O로 희석하였다. EtOAc로 2회 추출하고, 합친 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 고체 잔류물을 셀라이트 상에서 흡수하고, ISCO 크로마토그래피(80 g 컬럼, 0 내지 100%의 EtOAc/헵탄)로 정제하여 [5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-3급-부틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-카바산 3급-부틸 에스터(940 mg, 90% 수율)를 수득하였다.

[5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-3급-부틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-카바산 3급-부틸 에스터(0.94 g, 1.8 mmol)를 MeCN(20 mL) 및 물(20 mL)에 용해시키고, 칼륨 아세테이트(601 mg, 6.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 질소로 5분 동안 버블링하여 탈기시켰다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(456 mg, 2.53 mmol), 이어서 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(280 mg, 0.24 mmol)으로 충전시켰다. 140°C에서 20분 동안 반응물을 마이크로파 조사 시켰다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트의 플러그로 여과하고, 물로 희석하였다. EtOAc로 3회 추출하고, 합친 유기 분획을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조질 잔류물을 DCM(10 mL)에 취하고, 트라이플루오로아세트산(5 mL)으로 처리하였다. 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 소량의 DMF/DMSO(1:1)에 취하고, rp-HPLC로 여과하여 58 mg(10% 수율)의 (122)를 수득하였다.

LC/MS (ESI+): m/z 408 (M+H). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.96 (bs, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.99 (bs, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 1.5$, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.47 - 4.24 (m, 4H), 3.39 (dd, $J = 15.8, 10.7$, 4H), 1.78 (s, $J = 18.7$, 9H).

실시예 123

[0763] 사이클로펜틸메틸-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-아민(123)

[0764] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(360 mg, 0.81 mmol), Pd(OAc)₂(58 mg, 0.26 mmol), 사이클로펜틸-메틸아민 HCl 염(236 mg, 1.74 mmol), 2,8,9-트라이부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파마이사이클로[3.3.3]운데칸(99 mg, 0.29 mmol), 3급-부톡사이드(256 mg, 2.61 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 버블링한 후 마이크로파의 조사 하에 130℃에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 TLC(EtOAc: 헥산 = 1:1)로 정제하여 51 mg의 (123)(수율=13%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.01(s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 4H), 6.18 - 6.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 4H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 4H), 1.24 - 1.18 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 480 [M+H]⁺

[0765]

실시예 124

[0766]

1-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피페리딘-4-올(124)

[0767]

[0768] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol), 4-트라이-메틸실란일 옥시-피페리딘(186 mg, 1.44 mmol), 2,8,9-트라이부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파마이사이클로[3.3.3]운데칸(99 mg, 0.29 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 버블링한 후 마이크로파 조사 하에 120℃에서 6분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 130 mg의 (124)(수율=38%)를 수득하였다.

[0768]

¹H NMR (MeOD, 400 MHz):

δ8.11 (s, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 6.54 - 6.52 (m, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 482 [M+H]⁺

[0769]

실시예 125

[0770]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(1,1-다이옥소-S-티오모폴린-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(125)

[0771]

[0772] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol), 티오모폴린 1,1-다이옥사이드(194 mg, 1.44 mmol), 2,8,9-트라이부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파마이사이클로[3.3.3]운데칸(99 mg, 0.29 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 버블링한 후 마이크로파의 조사 하에 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 TLC(EtOAc:헥산 = 1:1)로 정제하여 85 mg의 (125)(수율=24%)를 수득하였다.

[0772]

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ8.03 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 3H), 4.21 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 4H), 3.07 - 3.05 (m, 2H), 2.99 - 2.97 (m, 4H) LC-MS (ESI): m/z = 516 [M+H]⁺

[0773]

실시예 126

[0774]

{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-펜에틸-아민(126)

[0775]

[0776] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-

[0776]

6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol), 펜에틸아민(174 mg, 1.44 mmol), 2,8,9-트라이부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스포바사이클로[3.3.3]운데칸(99 mg, 0.29 mmol), 3-급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 버블링한 후 마이크로파의 조사 하에 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 90 mg의 (126)(수율=25%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.02 (s, 1H), 7.47 -

7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.00 - 7.90 (m, 3H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.87 - 2.82 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 502 [M+H]⁺

[0777]

실시예 127

[0778]

2-(3-아미노-1-(2,4-다이플루오로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카복사마이드(127)

[0779]

일반적 절차 D에 기재된 바와 유사하게, 역상 HPLC(140 mg)한 후 2-[5-아미노-2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-8-카복실산을 메틸아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 (127)을 무색 고체로서 수득하였다. LCMS: 454.1.

[0780]

실시예 128

[0781]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(2-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(128)

[0782]

실시예 6(0.388 g, 0.992 mmol)으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌, 2-메틸피리딘-3-일보론산(0.176 g, 1.29 mmol), 칼륨 아세테이트(0.389 g, 3.96 mmol), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(57 mg, 0.049 mmol)에 DMF(20 mL) 및 물(1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 통하여 질소로 5분 동안 버블링 하였다. 105°C에서 24시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트로 패드로 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 이어서, 용액을 물 및 염수로 세척한 후 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 물질을 DMF에 용해시키고, 역상 HPLC로 정제하여 (128)(115 mg, 28%)을 수득하였다.

[0783]

¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 8.44 (dd, J = 24.8, 2.7, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.1, 1H), 7.35 (ddd, J = 12.5, 7.9, 3.6, 2H), 7.19 (d, J = 8.3, 1H), 5.74 (dt, J = 13.2, 6.7, 1H), 4.44 (t, J = 4.9, 2H), 3.49 (t, J = 4.9, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 404.1 (M+H).

[0784]

실시예 129

[0785]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(2-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(129)

[0786]

(128)의 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 2-메톡시피리딘-3-일보론산을 반응시켰다. 조질 물질을 DMF에 용해시키고, 역상 HPLC로 정제하여 (129)(200 mg, 60%)를 수득하였다.

[0787]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, J = 2.2, 1H), 8.19 (dd, J =

4.9, 1.7, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.3, 1.8, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 5.75 (dt, J = 13.3, 6.7, 1H), 4.42 (t, J = 4.9, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.47 (t, J = 4.9, 2H), 1.52 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 420.1 (M+H).

[0788]

실시예 130

[0789]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(4-메탄설폰일-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-

[0790]

6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(130)

[0791] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-피페라진-1-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(150 mg, 0.3 mmol)을 THF에 용해시키고, DIPEA(155 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 메탄설폰일 클로라이드(41 mg, 0.36 mmol)를 상기 용액에 적가하고, 실온에서 12시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨 후 DCM에 용해시켰다. 혼합물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 분취용 TLC(DCM/EtOAc = 10:1)로 여과하여 (130)(42.0 mg, 수율: 26%)을 수득하였다.

¹HNMR (아세톤, 400 MHz): δ8.00 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.36 - 7.10 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.22 (s, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z = 545 [M+H]⁺

[0792]

실시예 131

[0793]

[0794] 2-{{2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸}-아미노}-에탄올(131)

[0795]

[0796] (119)의 절차에 따라, 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카브알데히드 및 에탄올아민을 반응시켰다. 수성 후처리 후 생성 겔을 DCM/에터/펜탄으로 마쇄하여 고체를 수득하고, 이를 여과하고, 건조시켜 (131)을 회백색 고체(55 mg, 27%)로서 수득하였다.

[0797]

LCMS: R_T = 5.54 분,

[M+H]⁺ = 386. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.37 (1 H, s), 8.30 (1 H, d, J = 8.11 Hz), 7.13 (1 H, dd, J = 8.15, 1.72 Hz), 7.05 (1 H, d, J = 1.68 Hz), 5.70-5.63 (1 H, m), 4.41 (2 H, t, J = 5.06 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.68 (2 H, t, J = 5.17 Hz), 3.42 (2 H, t, J = 5.07 Hz), 2.85 (2 H, t, J = 5.16 Hz), 1.65 (6 H, d, J = 6.74 Hz).

[0798]

2개의 교환성 양성자는 관찰되지 않았다.

[0799]

실시예 132

[0800]

[0801] {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(2-모폴린-4-일-에틸)-아민(132)

[0802]

[0803] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol), 2-모폴린-4-일-에틸아민(200 mg, 1.44 mmol), 2,8,9-트라이부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파바이사이클로[3.3.3]운데칸(99 mg, 0.29 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 버블링한 후 마이크로파의 조사 하에 120°C에서 6분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 47 mg의 (132)(수율=13%)를 수득하였다.

[0804]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.01 (s, 1H),

7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 4H), 6.23 - 6.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 - 4.74 (m, 1H), 4.17 - 4.14 (m, 2H), 3.68 - 3.66 (m, 4H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 3.04 - 3.02 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z = 511 [M+H]⁺

[0805]

실시예 134

[0806]

[0807] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아민(134)

[0808]

[0809] 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(1.23 g, 3.0 mmol), 4-메톡시-벤질아민(493 mg, 3.6 mmol), Pd₂(dba)₃(210 mg, 0.3 mmol), Xphos(142 mg, 0.3 mmol), t-BuONa(576 mg, 6 mmol) 및 다이옥산(6 mL)을 10mL 밀봉된 튜브에 첨가하고, 질소

[0810]

하에 112℃에서 7분 동안 마이크로파로 반응 혼합물을 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하여 용액을 수득하였다. 그 후에, 물을 용액에 첨가하고, DCM(50 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, TLC(DCM:EtOAc = 4:1)로 분리하여 {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일)-(4-메톡시-벤질)-아민 (1.2 g, 수율: 77%)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.36 (s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.29 (s, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 6.97 - 6.90 (m, 3 H), 6.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.12 (s, 2 H). LC-MS (ESI): *m/z* = 518 [M+H]⁺

[0805]

[0806]

{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일)-(4-메톡시-벤질)-아민(1.2 g, 2.3 mmol)을 TFA(20 mL)에 용해시켰다. 80℃에서 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, DCM(30 mL)에 용해시켰다. 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 분취용 TLC(DCM/EtOAc = 4:1)로 분리하여 (134)(800 mg, 수율: 87%)를 수득하였다.

¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ8.05 (s, 2 H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1 H), 6.99 - 6.97 (m, 3 H), 6.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). LC-MS (ESI): *m/z* = 398 [M+H]⁺

[0807]

[0808]

실시예 135

[0809]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(6-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(135)

[0810]

(128)을 제조하는 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 6-메틸피리딘-3-일보론산을 반응시켰다. 조질 물질을 DMF로 희석하고, 상기 고체를 여과함으로써 수집하여 (135)(58 mg, 23%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (dd, *J* = 32.7, 2.1, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.1, 2.4, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 2.3, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4, 1H), 5.78 (dt, *J* = 13.0, 6.5, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 2H), 3.48 (t, *J* = 4.9, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 404.1 (M+H).

[0811]

[0812]

실시예 136

[0813]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-카보닐트릴(136)

[0814]

10-mL 마이크로파 바이알에 실시예 6(120 mg, 0.31 mmol)으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 DMF(1.6 mL)에 용해시켰다. 질소로 퍼지하고, 아연 시아나이드(36 mg, 0.31 mmol), 이어서 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(18 mg, 0.015 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 배출하고, 질소로 2회 재활용 하였다. 175℃에서 10분 동안 용기를 교반하면서 마이크로파 조사시켰다. 그 후에, 용기를 실온으로 냉각하고, 반응 혼합물을 다이클로로메탄 및 물로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기층을 물로 1회 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조질 잔류물을 ISCO 크로마토그래피(40 g 컬럼, 0 내지 10%의 MeOH/DCM)로 정제하여 76 mg(73% 수율)의 (136)을 수득하였다. LC/MS(ESI⁺): *m/z* 338(M+H).

[0815]

실시예 137

[0816]

(S)-1-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카보닐]-피롤리딘-2-카보닐트릴(137)

[0817] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (S)-피롤리딘-2-카보니트릴(1.2 당량)과 반응시켜 (137)(14.2 mg, M+1 392.1)을 수득하였다.

[0818] 실시예 138

[0819] ((S)-3-메틸-모폴린-4-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(138)

[0820] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (S)-3-메틸모폴린(1.2 당량)과 반응시켜 (138)(14.9 mg, M+1 397.1)을 수득하였다.

[0821] 실시예 139

[0822] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(4-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(139)

[0823] (128)을 제조하는 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 4-메틸피리딘-3-일보론산을 반응시켰다. 조질 물질을 DMF에 용해시키고, 역상 HPLC로 정제하여 (139)(89 mg, 35%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 – 8.29 (m, 3H), 8.12 (d, J = 15.0, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 2.4, 2H), 7.20 (d, J = 8.3, 1H), 5.73 (dt, J = 13.1, 6.6, 1H), 4.45 (t, J = 4.9, 2H), 3.49 (t, J = 4.9, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 404.1 (M+H).

[0824]

[0825] 실시예 140

[0826] 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 이속사졸-3-일아마이드(140)

[0827] 0℃에서 DCM(5 mL) 중의 2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산(226 mg, 0.63 mmol)의 현탁액에 DMF(4 방울, 촉매성), 이어서 옥살일 클로라이드(115 μl, 1.32 mmol)를 적가하였다. 실온에서 18시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 3-아미노-이속사졸(233 μl, 3.15 mmol), 이어서 트라이에틸아민(176 μl, 1.26 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액, 이어서 에터를 첨가한 후 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 유기물을 제거하고, 생성 수성상을 DCM(x3)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc 중의 0 내지 5%의 MeOH)로 정제한 후 EtOAc로 마쇄하여 (140)을 회백색 고체(126 mg, 47%)로서 수득하였다.

LCMS: R_T = 9.86 분, [M+H]⁺ = 423. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 11.39 (1 H, s), 8.94 (1 H, s), 8.81 (1 H, d, J = 1.76 Hz), 8.39 (1 H, d, J = 8.33 Hz), 7.79 (1 H, dd, J = 8.34, 1.90 Hz), 7.70 (1 H, d, J = 1.87 Hz), 7.00 (1 H, d, J = 1.76 Hz), 5.51-5.41 (1 H, m), 4.41-4.35 (2 H, m), 3.47-3.41 (2 H, m), 1.54 (6 H, d, J = 6.70 Hz)

[0828]

[0829] 실시예 141

[0830] ((R)-3-메틸-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(141)

[0831] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-3-메틸피롤리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (141)(2.4 mg, M+1 381.1)을 수득하였다.

[0832] 실시예 142

[0833] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2-시아노-에틸)-사이클로펜틸-아마이드(142)

[0834] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 N-(부트-3-인일)사이클로헥탄아민(1.2 당량)과 반응시켜 (142)(2.4 mg, M+1 434.1)를 수득하였다.

[0835] 실시예 143

[0836] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-((E)-2-메탄설폰일-비닐)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(143)

[0837] 아르곤 분위기 하에 16시간 동안 DMF(10 mL) 중의 실시예 6(0.36 g, 0.92 mmol)으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌, 메틸 비닐 설폰(0.24 mL, 2.8 mmol), 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(64 mg, 0.092 mmol) 및 트라이에틸아민(0.64 mL, 4.6 mmol)의 혼합물을 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(40 g 컬럼, 0 내지 100%의 EtOAc/헥산)로 정제하여 280 mg(73% 수율)의 (143)을 수득하였다.

LC/MS (ESI+): m/z 417 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.0, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 2.1, 1H), 7.59 – 7.26 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.4, 1H), 5.88 – 5.67 (m, 1H), 4.43 (t, J = 4.8, 2H), 3.48 (dd, J = 12.3, 7.5, 2H), 3.12 (s, 1H), 1.58 (d, J = 6.6, 6H)

[0838]

[0839] 실시예 144

[0840] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(144)

[0841] (114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 (144)를 수득하였다.

MS(ESI+) 449.0. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 12.96 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J = 1.5, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 4.33 (t, J = 4.9, 2H), 3.41 (t, J = 4.9, 2H)

[0842]

[0843] 실시예 145

[0844] 2-(4-(2-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올(145)

[0845] 실온에서 5분 동안 N,N-다이메틸포름아마이드(1.8 mL, 0.023 mol) 중의 1-이소프로필-5-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2-일]-1H-[1,2,4]트리아졸(0.23 g, 0.61 mmol) 및 세슘 카보네이트(0.40 g, 0.0012 mol)의 용액을 교반하였다. 2-브로모에탄올(0.086 mL, 0.0012 mol)을 첨가하고, 반응물을 110°C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 수성층을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 정제하여 101.8 mg의 (145)를 무색 고체로서 수득하였다.

MS(ESI+) 422.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 1.6, 1H), 7.27 (d, J = 1.5, 1H), 5.10 – 4.95 (m, 1H), 4.90 (t, J = 5.3, 1H), 4.34 (t, J = 5.0, 2H), 4.15 (t, J = 5.6, 2H), 3.77 (q, J = 5.5, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.5, 6H)

[0846]

[0847] 실시예 146

[0848] 1-이소프로필-5-(8-(3-(메틸설폰일)페닐)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸(146)

[0849] (114)를 제조하는 절차에 따라, 5-5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸을 3-메틸설포닐페닐보론산과 반응시켜 (146)을 수득하였다. MS(ESI⁺) 466.1.

[0850] 실시예 147

[0851] 3-(2-(1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-일)벤조산(147)

[0852] (114)를 제조하는 절차에 따라, 5-5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸을 3-카복시페닐보론산과 반응시켜 (147)을 수득하였다. MS(ESI⁺) 432.1.

[0853] 실시예 148

[0854] 8-(3-메탄설포닐-페닐)-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(148)

[0855] (114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 3-메틸설포닐페닐보론산과 반응시켜 (148)을 수득하였다.

MS(ESI⁺) 507.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44

(d, *J* = 8.3, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.8, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.3, 1.7, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.7, 1H), 5.88 (q, *J* = 8.6, 2H), 4.45 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.52 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.32 (s, 3H)

[0856]

[0857] 실시예 149

[0858] 3-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-벤조산(149)

[0859] (114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 3-카복시페닐보론산과 반응시켜 (149)를 수득하였다.

MS(ESI⁺) 473.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.05 (br, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.6, 1H), 5.88 (q, *J* = 8.6, 2H), 4.45 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.51 (t, *J* = 4.9, 2H)

[0860]

[0861] 실시예 150

[0862] 2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-에탄올(150)

[0863] 실온에서 5분 동안 *N,N*-다이메틸포름아마이드(1.5 mL, 0.019 mol) 중의 8-(1H-피라졸-4-일)-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.30 g, 0.00072 mol) 및 세슘 카보네이트(0.28 g, 0.00086 mol)의 용액을 교반하였다. 2-브로모에탄올(0.061 mL, 0.00086 mol)을 교반하고, 70°C에서 밤새 반응물을 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 및 물을 반응물에 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합친 유기물을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 정제하여 (150)(48.4 mg)을 무색 고체로서 수득하였다.

MS(ESI⁺) 463.1. ¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 1.6, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.5, 1H), 5.86 (q, *J* = 8.7, 2H), 4.91 (t, *J* = 5.3, 1H), 4.40 (t, *J* = 4.9, 2H), 4.16 (t, *J* = 5.6, 2H), 3.77 (q, *J* = 5.6, 2H), 3.47 (t, *J* = 4.9, 2H)

[0864]

[0865] 실시예 151

[0866] 2-(3-아미노-1-(2,4-다이플루오로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-N-(2-하이드록시에틸)-4,5-다이하이드로벤조

[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-카복사마이드(151)

[0867] 일반적 절차 D에 기재된 바와 유사하게, 역상 HPLC(85 mg)한 후 2-[5-아미노-2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-8-카복실산을 에탄올아민과 반응시켜 (151)을 무색 고체로서 수득하였다. LCMS: 484.1.

[0868] 실시예 152

[0869] (4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-아세트산(152)

[0870] (114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-아세트산 에틸 에스터와 반응시켜 (152)를 수득하였다.

MS(ESI+) 477.0. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.61 – 12.69 (br, 1H), 8.31-8.26 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 7.31 (d, J = 1.5, 1H), 5.86 (q, J = 8.7, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.40 (t, J = 4.9, 2H), 3.47 (t, J = 4.9, 2H)

[0871]

[0872] 실시예 153

[0873] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2-시아노-에틸)-메틸-아마이드(153)

[0874] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 3-(메틸아미노)프로판니트릴(1.2 당량)과 반응시켜 (153)(32.2 mg, M+1 380.1)을 수득하였다.

[0875] 실시예 154

[0876] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2-하이드록시-에틸)-메틸-아마이드(154)

[0877] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 2-(메틸아미노)에탄올(1.2 당량)과 반응시켜 (154)(10.4 mg, M+1 371.1)를 수득하였다.

[0878] 실시예 155

[0879] 아조칸-1-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(155)

[0880] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 아조칸(1.2 당량)과 반응시켜 (155)(12.1 mg, M+1 409.1)를 수득하였다.

[0881] 실시예 156

[0882] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산((R)-2-하이드록시-2-페닐-에틸)-메틸-아마이드(156)

[0883] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-2-(메틸아미노)-1-페닐에탄올(1.2 당량)과 반응시켜 (156)(19.1 mg, M+1 447.1)을 수득하였다.

[0884] 실시예 157

[0885] 아제티딘-1-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(157)

[0886] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 아제티딘(1.2 당량)과 반응시켜 (157)(15.9 mg, M+1 353.0)을 수득하였다.

[0887] 실시예 158

- [0888] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-피롤리딘-1-일-메탄온(158)
- [0889] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 피롤리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (158)(17.7 mg, M+1 367.1)을 수득하였다.
- [0890] 실시예 159
- [0891] (4-메틸-피페라진-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(159)
- [0892] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 1-메틸피페라진(1.2 당량)과 반응시켜 (159)(17.7 mg, M+1 396.0)를 수득하였다.
- [0893] 실시예 160
- [0894] [4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(160)
- [0895] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 2-(피페라진-1-일)에탄올(1.2 당량)과 반응시켜 (160)(20.9 mg, M+1 426.1)을 수득하였다.
- [0896] 실시예 161
- [0897] 피페리딘-1-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(161)
- [0898] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 피페리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (161)(17.9 mg, M+1 381.2)을 수득하였다.
- [0899] 실시예 162
- [0900] ((R)-2-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(162)
- [0901] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (S)-피페리딘-2yl 메탄올(1.2 당량)과 반응시켜 (162)(12.1 mg, M+1 411.1)를 수득하였다.
- [0902] 실시예 163
- [0903] ((R)-3-메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(163)
- [0904] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (S)-3-메틸피페리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (163)(13.8 mg, M+1 395.1)을 수득하였다.
- [0905] 실시예 164
- [0906] (3,3-다이메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(164)
- [0907] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 3,3-다이메틸피페리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (164)(12.1 mg, M+1 409.1)를 수득하였다.
- [0908] 실시예 165
- [0909] ((R)-3-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(165)
- [0910] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-

2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-피페리딘-3-일메탄올(1.2 당량)과 반응시켜 (165)(18.1 mg, M+1 411.1)를 수득하였다.

[0911] 실시예 166

[0912] (4-하이드록시-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄올(166)

[0913] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 피페리딘-4-올(1.2 당량)과 반응시켜 (166)(16.4 mg, M+1 397.1)을 수득하였다.

[0914] 실시예 167

[0915] (4-메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄올(167)

[0916] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 4-메틸피페리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (167)(15.8 mg, M+1 395.1)을 수득하였다.

[0917] 실시예 168

[0918] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄올(168)

[0919] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 1-(피리딘-2-일)피페라진(1.2 당량)과 반응시켜 (168)(19.8 mg, M+1 459.1)을 수득하였다.

[0920] 실시예 169

[0921] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드(169)

[0922] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 N-메틸-2-(피리딘-2-일)에탄아민(1.2 당량)과 반응시켜 (169)(14.4 mg, M+1 432.1)를 수득하였다.

[0923] 실시예 170

[0924] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 메틸-벤에틸-아마이드(170)

[0925] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 N-메틸-2-페닐에탄아민(1.2 당량)과 반응시켜 (170)(14.5 mg, M+1 431.1)을 수득하였다.

[0926] 실시예 171

[0927] ((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄올(171)

[0928] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (S)-2-메틸피롤리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (171)(14.8 mg, M+1 381.1)을 수득하였다.

[0929] 실시예 172

[0930] ((R)-3-하이드록시-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄올(172)

[0931] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-

2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (S)-피페리딘-3-올(1.2 당량)과 반응시켜 (172)(14.1 mg, M+1 397.1)를 수득하였다.

[0932] 실시예 173

[0933] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 사이클로헥실-(2-하이드록시-에틸)-아마이드(173)

[0934] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 2-(사이클로헥실아미노)에탄올(1.2 당량)과 반응시켜 (173)(14.1 mg, M+1 439.1)을 수득하였다.

[0935] 실시예 174

[0936] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 메틸-[(R)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)메틸]-아마이드(174)

[0937] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-N-메틸-1-(테트라하이드로푸란-2-일)메탄아민(1.2 당량)과 반응시켜 (174)(18.4 mg, M+1 411.1)를 수득하였다.

[0938] 실시예 175

[0939] (4-다이메틸아미노-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(175)

[0940] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(1.2 당량)과 반응시켜 (175)(17.9 mg, M+1 424.1)를 수득하였다.

[0941] 실시예 176

[0942] ((R)-3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(176)

[0943] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-피롤리딘-3-올(1.2 당량)과 반응시켜 (176)(16.8 mg, M+1 383.1)을 수득하였다.

[0944] 실시예 177

[0945] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄온(177)

[0946] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 2-(피페라진-1-일)피리미딘(1.2 당량)과 반응시켜 (177)(8.7 mg, M+1 460.1)을 수득하였다.

[0947] 실시예 178

[0948] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-(2,3,5,6-테트라하이드로-[1,2']바이피라진일-4-일)-메탄온(178)

[0949] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 2-(피페라진-1-일)피라진(1.2 당량)과 반응시켜 (178)(8.7 mg, M+1 460.1)을 수득하였다.

[0950] 실시예 179

[0951] 1-{4-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피페라진-1-일}-에탄온(179)

[0952] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-

2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 1-(피페라진-1-일)에탄온(1.2 당량)과 반응시켜 (179)(13.5 mg, M+1 424.1)를 수득하였다.

- [0953] 실시예 180
- [0954] N-메틸-N-((R)-1-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피롤리딘-3-일)-아세트아마이드(180)
- [0955] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-N-메틸-N-(피롤리딘-3-일)아세트아마이드(1.2 당량)와 반응시켜 (180)(24.3 mg, M+1 438.1)을 수득하였다.
- [0956] 실시예 181
- [0957] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산((R)-2,3-다이하이드록시-프로필)-메틸-아마이드(181)
- [0958] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (S)-3-(메틸아미노)프로판-1,2-다이올(1.2 당량)과 반응시켜 (181)(14.9 mg, M+1 401.1)을 수득하였다.
- [0959] 실시예 182
- [0960] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2-메톡시-에틸)-메틸-아마이드(182)
- [0961] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 2-메톡시-N-메틸에탄아민(1.2 당량)과 반응시켜 (182)(15.1 mg, M+1 385.1)를 수득하였다.
- [0962] 실시예 183
- [0963] (4-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(183)
- [0964] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 피페리딘-4-일메탄올(1.2 당량)과 반응시켜 (183)(15.9 mg, M+1 411.1)을 수득하였다.
- [0965] 실시예 184
- [0966] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-[4-((R)-테트라하이드로-푸란-2-카본일)-피페라진-1-일]-메탄온(184)
- [0967] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 피페라진-1-일(테트라하이드로푸란-2-일)메탄온(1.2 당량)과 반응시켜 (184)(19.3 mg, M+1 480.1)를 수득하였다.
- [0968] 실시예 185
- [0969] [4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(185)
- [0970] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 1-(2-메톡시에틸)피페라진(1.2 당량)과 반응시켜 (185)(21.8 mg, M+1 440.1)를 수득하였다.
- [0971] 실시예 186
- [0972] [4-(2-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(186)
- [0973] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-

2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 4-(2-메톡시페닐)피페리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (186)(17.9 mg, M+1 487.1)을 수득하였다.

[0974] 실시예 187

[0975] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 [(R)-1-(2,3-다이하이드로-벤조푸란-2-일)메틸]-메틸-아마이드(187)

[0976] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-1-(2,3-다이하이드로벤조푸란-2-일)-N-메틸메탄아민(1.2 당량)과 반응시켜 (187)(16.8 mg, M+1 459.1)을 수득하였다.

[0977] 실시예 188

[0978] 2-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-에탄올(188)

[0979] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol), 트라이메틸실란일옥시-에틸아민(190 mg, 1.44 mmol), X-포스(70 mg, 0.144 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 버블링한 후 마이크로파 조사 하에 120°C에서 6분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 여과하여 64.8 mg의 (188)(수율=21%)을 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ8.02 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 4H), 6.24 - 6.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.15 (m, 2H), 3.76 - 3.74 (m, 2H), 3.45 - 3.42 (m, 2H), 3.06 - 3.04 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 442 [M+H]⁺

[0980]

[0981] 실시예 190

[0982] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(190)

[0983] 아세트니트릴/물(3 mL, 3:1) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(100 mg, 0.24 mmol), Cs₂CO₃(156.4 mg, 0.48 mmol), Pd(dppf)Cl₂(17 mg, 0.024 mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(65 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 2분 동안 질소로 탈기시킨 후 마이크로파 조사 하에 150°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 TLC로 여과하여 23 mg의 (190)(수율=21%)을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.44 - 7.24 (m, 5H), 4.31 - 4.28 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.16 - 3.14 (m, 2H) LC-MS (ESI): m/z = 463 [M+H]⁺

[0984]

[0985] 실시예 191

[0986] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(5-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(191)

[0987] (128)을 제조하는 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 5-메틸피리딘-3-일보론산을 반응시켜 (191)(0.027 g, 17%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, *J* = 2.4, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 2.3, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4, 1H), 5.82 (dt, *J* = 13.1, 6.5, 1H), 4.43 (t, *J* = 4.8, 2H), 3.56 – 3.39 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 404.0 (M+H)

[0988]

실시예 192

[0989]

4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-벤젠설포아마이드(192)

[0990]

(128)을 제조하는 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 4-설파모일페닐보론산을 반응시켜 (192)(0.034 g, 19%)를 수득하였다.

[0991]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 2.3, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 12.6, 2H), 7.51 (dt, *J* = 13.0, 6.5, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4, 1H), 5.86 (dt, *J* = 13.3, 6.7, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.47 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.47 (t, *J* = 4.9, 2H), 1.65 (d, *J* = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 468.1 (M+H)

[0992]

실시예 193

[0993]

2-메틸-1-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-2-올(193)

[0994]

(114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올과 반응시켜 (193)을 수득하였다.

[0995]

MS(ESI+) 491.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.3, 1.8, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.7, 1H), 5.86 (q, *J* = 8.7, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.0, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.0, 2H), 1.10 (s, 6H)

[0996]

실시예 194

[0997]

(4-벤조일-피페라진-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(194)

[0998]

(103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 페닐(피페라진-1-일)메탄온(1.2 당량)과 반응시켜 (194)(M+1 486.0)를 수득하였다.

[0999]

실시예 195

[1000]

(4-사이클로프로필메틸-피페라진-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(195)

[1001]

(103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 1-(사이클로프로필메틸)피페라진(1.2 당량)과 반응시켜 (195)(M+1 436.0)를 수득하였다.

[1002]

실시예 196

[1003]

4-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카보닐]-피페라진-1-카복실산 다이메틸아마이드(196)

[1004]

(103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-

[1005]

2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 N,N-다이메틸피페라진-1-카복사마이드(1.2 당량)와 반응시켜 (196)(M+1 453.0)을 수득하였다.

- [1006] 실시예 197
- [1007] (R)-옥타하이드로-피리도[1,2-a]피라진-2-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(197)
- [1008] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피라진(1.2 당량)과 반응시켜 (197)(M+1 436.0)을 수득하였다.
- [1009] 실시예 198
- [1010] [4-(6-메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(198)
- [1011] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 1-(6-메틸피리딘-2-일)피페라진(1.2 당량)과 반응시켜 (198)(M+1 473.0)을 수득하였다.
- [1012] 실시예 199
- [1013] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-{4-[(R)-1-(테트라하이드로-푸란-2-일)메틸]-피페라진-1-일}-메탄온(199)
- [1014] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (S)-1-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)피페라진(1.2 당량)과 반응시켜 (199)(M+1 466.0)를 수득하였다.
- [1015] 실시예 200
- [1016] (4-메탄설폰일-피페라진-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(200)
- [1017] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 1-(메틸설폰일)피페라진(1.2 당량)과 반응시켜 (200)(M+1 460.0)을 수득하였다.
- [1018] 실시예 201
- [1019] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-((R)-3-트라이플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메탄온(201)
- [1020] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-3-(트라이플루오로메틸)피페리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (201)(M+1 449.0)을 수득하였다.
- [1021] 실시예 202
- [1022] ((R)-3-다이에틸아미노-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(202)
- [1023] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-N,N-다이에틸피롤리딘-3-아민(1.2 당량)과 반응시켜 (202)(M+1 438.0)를 수득하였다.
- [1024] 실시예 203
- [1025] (4,4-다이플루오로-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(203)
- [1026] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-

2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 4,4-다이플루오로피페리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (203)(M+1 417.0)을 수득하였다.

[1027] 실시예 204

[1028] [4-((2R,6R)-2,6-다이메틸-모폴린-4-일)-피페리딘-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(204)

[1029] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (3S,5S-3,5-다이메틸-4-(피페리딘-4-일)모폴린(1.2 당량)과 반응시켜 (204)(M+1 494.0)를 수득하였다.

[1030] 실시예 205

[1031] [4-(4-메틸-피페라진-1-카본일)-피페리딘-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(205)

[1032] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (4-메틸피페라진-1-일)(피페리딘-4-일)메탄온(1.2 당량)과 반응시켜 (205)(M+1 507.0)를 수득하였다.

[1033] 실시예 206

[1034] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-[4-(피롤리딘-1-카본일)-피페리딘-1-일]-메탄온(206)

[1035] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 피페리딘-4-일(피롤리딘-1-일)메탄온(1.2 당량)과 반응시켜 (206)(M+1 478.0)을 수득하였다.

[1036] 실시예 207

[1037] (4-사이클로프로판카본일-피페라진-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(207)

[1038] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 사이클로프로필(피페리딘-4-일)메탄온(1.2 당량)과 반응시켜 (207)(M+1 450.0)을 수득하였다.

[1039] 실시예 208

[1040] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-[4-피리딘-4-일-[1,4]다이아제판-1-일]-메탄온(208)

[1041] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 1-(피리딘-4-일)-1,4-다이아제판(1.2 당량)과 반응시켜 (208)(M+1 473.0)을 수득하였다.

[1042] 실시예 209

[1043] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2-하이드록시-에틸)-이소프로필-아마이드(209)

[1044] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 2-(이소프로필아미노)에탄올(1.2 당량)과 반응시켜 (209)(10.8 mg, M+1 399.1)를 수득하였다.

[1045] 실시예 210

[1046] ((R)-3-다이메틸아미노-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(210)

[1047] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-

2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (R)-N,N-다이메틸피롤리딘-3아민(1.2 당량)과 반응시켜 (210)(M+1 410.0)을 수득하였다.

[1048] 실시예 211

[1049] 2-메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로피온산(211)

[1050] (114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 2-메틸-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로피온산 에틸 에스터와 반응시켜 (211)을 수득하였다. MS(ESI⁺) 505.1.

[1051] 실시예 212

[1052] 2-{[2-(4-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-아미노}-아세트아마이드(212)

[1053] MeOH(4 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카브알데히드(86 mg, 0.25 mmol)의 현탁액에 글리신아마이드 하이드로클로라이드(140 mg, 1.26 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. AcOH(2방울), 이어서 나트륨 보로하이드라이드(14 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 65시간 동안 교반하였다. 추가 나트륨 보로하이드라이드(10 mg)를 첨가하고, 반응물을 추가 20시간 동안 교반하였다. 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(15 mL)을 첨가하고, MeOH를 진공에서 제거하였다. 수성상을 DCM(x3)으로 추출하고, 합친 유기상을 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc 중의 0 내지 6%의 MeOH, 이어서 DCM 중의 0 내지 5% 2M NH₃/MeOH)로 정제하여 (212)를 황색 고체(30 mg, 30%)로서 수득하였다.

LCMS: R_T = 5.43 분, [M+H]⁺ = 399. 1H

NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.93 (1 H, s), 8.23 (1 H, d, J = 8.10 Hz), 7.25 (1 H, s), 7.11 (1 H, dd, J = 8.16, 1.70 Hz), 7.01 (1 H, d, J = 1.75 Hz), 5.52-5.40 (1 H, m), 4.33 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 3.65 (2 H, s), 3.39 (2 H, t, J = 5.11 Hz), 3.01 (2 H, s), 1.54 (6 H, d, J = 6.71 Hz)

[1054] (2 H, s), 3.39 (2 H, t, J = 5.11 Hz), 3.01 (2 H, s), 1.54 (6 H, d, J = 6.71 Hz)

[1055] 실시예 213

[1056] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-((R)-3-트라이플루오로메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온(213)

[1057] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 (S)-3-(트라이플루오로메틸)피롤리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (213)(15.8 mg, M+1 435.1)을 수득하였다.

[1058] 실시예 214

[1059] [4-(2,4-다이플루오로-페닐)-피페리딘-1-일]-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(214)

[1060] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 4-(2,4-다이플루오로페닐)피페리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (214)(11.8 mg, M+1 493.1)를 수득하였다.

[1061] 실시예 215

[1062] (4-메톡시-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(215)

[1063] (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 4-메톡시피페리딘(1.2 당량)과 반응시켜 (215)(19.6 mg, M+1 411.1)를 수득하였다.

- [1064] 실시예 216
- [1065] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-((R)-2-피리딘-2-일메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온(216)
- [1066] 실시예 103에 따라, 실온에서 DMF 중의 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50 mg, 0.20 mmol)의 잘 교반된 용액에 (R)-2-(피롤리딘-2-일메틸)피리딘(0.24 mmol), 이어서 DIPEA(0.056 ml, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 마지막으로, HATU(0.067 g, 0.18 mmol)를 첨가하고, 50°C에서 4시간 동안 슬러리로서 반응 혼합물을 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 다량의 EtOAc에 취하고, 유기상을 회석 수성 다이카브, 물 및 식염수로 세척하고, 건조시킨 후(Na₂SO₄), 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 조질 물질을 분취용 RP-HPLC로 정제하여 (216)을 동결 건조된 고체로서 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 458.5.
- [1067] 실시예 217
- [1068] 4-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피페라진-1-설폰산 다이메틸아마이드(217)
- [1069] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 N,N-다이메틸피페라진-1-설폰아마이드의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (217)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 489.1.
- [1070] 실시예 218
- [1071] 2-메틸-1-{4-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피페라진-1-일}-프로판-1-온(218)
- [1072] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 N,N-다이메틸피페라진-1-카복사마이드의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (218)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 452.1.
- [1073] 실시예 219 ((R)-3-메톡시-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(219)
- [1074] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 (R)-2-메톡시피페리딘의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (219)를 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 411.1.
- [1075] 실시예 220
- [1076] 1-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피페리딘-4-카보닐트릴(220)
- [1077] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 피페리딘-4-카보닐트릴의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (220)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 406.0
- [1078] 실시예 221
- [1079] (3,3-다이플루오로-아제티딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(221)
- [1080] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 3,3-다이플루오로아제티딘의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (221)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 389.0.
- [1081] 실시예 222
- [1082] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산((S)-1-이소프로필-피롤리딘-3-일메틸)-메틸-아마이드(222)
- [1083] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 (S)-1-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-N-메틸메탄아민의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (222)를 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 452.2.

- [1084] 실시예 223
- [1085] ((R)-3-메톡시메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(223)
- [1086] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 (S)-3-(메톡시메틸)피페리딘의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (223)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 425.1.
- [1087] 실시예 224
- [1088] (4-메톡시메틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(224)
- [1089] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 4-(메톡시메틸)피페리딘의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (224)를 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 425.1
- [1090] 실시예 225
- [1091] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 메틸-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-아마이드(225)
- [1092] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 2-(메틸아미노)-1-모폴리노에탄올의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (225)를 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 454.1
- [1093] 실시예 226
- [1094] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메탄온(226)
- [1095] 실시예 216에 따라, 용액의 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 1-(피리딘-2-일)피페라진의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (226)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 459.2
- [1096] 실시예 227
- [1097] [8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-(4-피리딘-2-일-[1,4]다이아제판-1-일)-메탄온(227)
- [1098] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 1-(피리딘-2-일)-1,4-다이아제판의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (227)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 473.1.
- [1099] 실시예 228
- [1100] ((R)-3-모폴린-4-일-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(228)
- [1101] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 (R)-4-(피롤리딘-3-일)모폴린의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (228)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 453.1.
- [1102] 실시예 229
- [1103] 2,2,2-트라이플루오로-1-{4-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카본일]-피페라진-1-일}-에탄올(229)
- [1104] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 2,2,2-트라이플루오로-1-(피페라진-1-일)에탄올의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (229)를 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 478.1.
- [1105] 실시예 230
- [1106] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(4-메탄설폰일-페닐)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(230)

[1107] (128)을 제조하는 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 4-(메틸설포닐)페닐보론산을 반응시켜 (230)(0.072 g, 40%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J = 2.3$, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$, 1H), 5.94 - 5.79 (m, 1H), 4.48 (t, $J = 4.9$, 2H), 3.46 (dd, $J = 10.7$, 5.8, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 6.6$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 467.1 (M+H)

[1108]

실시예 231

[1109]

[1110] {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-아민(231)

[1111] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0.1 mmol), 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민(121 mg, 0.936 mmol), X-포스(70 mg, 0.144 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 버블링한 후 마이크로파의 조사 하에 120°C에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 여과하여 180 mg의 (231)(수율=48%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.41 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 2H), 3.02 - 3.00 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 10H), 2.42 (s, 3H). LC-MS (ESI): $m/z = 524$ [M+H]⁺

[1112]

실시예 232

[1113]

[1114] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']바이피리딘일-5'-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(232)

[1115] (249)를 제조하는 절차로부터의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(470 mg, 1.0 mmol), 피페리딘(102 mg, 1.2 mmol), DIPEA(340 mg, 3 mmol) 및 NMP(4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 첨가하고, 질소 하에 150°C에서 120분 동안 혼합물을 마이크로파로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하여 용액을 수득하고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 (232)(46.2 mg, 수율: 8.5%)를 수득하였다.

$^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 8.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.78 - 7.77 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.16 (s, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 4H) ESI-MS: $m/z = 543$ [M+H]⁺

[1116]

실시예 233

[1117]

[1118] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(233)

[1119] 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), 2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피리딘(282 mg, 1.2 mmol), Cs_2CO_3 (650 mg, 2.0 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73 mg, 0.10 mmol) 및 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (1:14 mL)를 10 mL 밀봉된 튜브에 첨가하고, 질소 하에 120°C에서 20분 동안 혼합물을 마이크로파로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하여 용액을 수득하고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 (233)(87.2 mg, 수율: 17%)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO- *d*₆, 400 MHz): δ 8.81 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.17 (s, 2H). ESI-MS: *m/z* = 490 [M+H⁺]

[1120]

[1121]

실시예 234

[1122]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(2-메톡시-페닐)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(234)

[1123]

(128)을 제조하는 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 2-메톡시페닐보론산을 반응시켜 (234)(0.087 g, 54%)를 수득하였다.

[1124]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 31.7, 7.5, 3H), 7.09 (dt, *J* = 14.7, 9.8, 3H), 5.82 – 5.69 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.5, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 419.1 (M+H)

[1125]

실시예 235

[1126]

8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(235)

[1127]

DCM(6.5 mL) 중의 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(0.5 g, 1.1 mmol)의 용액을 TFA(6.5 mL)로 처리하였다. 실온에서 4시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 진공에서 농축시켰다. 조질물을 DCM으로 공비 혼합한 후 DCM에 용해시키고, 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(x2), 이어서 염수로 세척하였다. 혼합물을 상분리 카트리지로 통과시키고, 진공에서 농축시켜 (235)를 담주황색 겉(397 mg, 정량적)으로서 수득하였다.

[1128]

LCMS: R_T = 3.13 분, [M+H]⁺ = 368. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-*d*₆): 9.34 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 8.30 (1 H, d, *J* = 8.19 Hz), 8.06 (1 H, d, *J* = 0.58 Hz), 7.23 (1 H, dd, *J* = 8.24, 1.89 Hz), 7.13 (1 H, d, *J* = 1.84 Hz), 5.82-5.72 (1 H, m), 4.36-4.30 (2 H, m), 4.25-4.17 (2 H, m), 4.13-3.97 (3 H, m), 3.43-3.37 (2 H, m), 1.50 (6 H, d, *J* = 6.59 Hz).

[1129]

실시예 236

[1130]

3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(236)

[1131]

아르곤 하에 아연(151 mg, 2.31 mmol)을 DMA(0.4 mL)에서 교반하였다. 클로로트라이메틸실란(25 μl, 0.20 mmol) 및 1,2-다이브로모에탄(20 μl, 0.2 mmol)을 첨가하고(온화한 발열), 실온에서 15분 동안 혼합물을 교반하였다. DMA(1 mL) 중의 3급-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트(0.5 g, 1.8 mmol)의 용액을 도입하고, 실온에서 추가 30분 동안 반응물을 교반하였다. 한편, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 다이클로로메탄(1:1)(68 mg, 0.083 mmol), 구리(I) 요오다이드(32 mg, 0.166 mmol) 및 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.65 g, 1.66 mmol)을 포함한 착체를 DMA(2.5 mL)에 혼합하고, 아르곤 하에 10분 동안 교반하였다. 이어서, 주황색 시약 용액을 시린지로 이 혼합물에 옮겼다. 80°C에서 생성된 녹색 반응 혼합물을 교반해서 황색으로 변했다. 30시간 동안 교반을 계속하였다. 이때, LCMS로 약 33%가 표제 화합물로 전환되는 것을 확인하였다. 혼합물을 EtOAc(25 mL) 및 1N HCl(25 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc(2x10 mL)로 추출하고, 합친 유기 분획을 염수고 1회 세척하였다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조질물을 rp-HPLC로 정제하여 (236)(35 mg, 5% 수율)을 수득하였다.

LC/MS (ESI+): m/z 468.2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO)

δ 1.22 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.84 (dt, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 17.3, 12.5 Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.44 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 9.5 Hz, 6H), 1.41 (s, 9H).

[1132]

실시예 237

[1133]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(5-메탄설폰일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(237)

[1134]

(128)을 제조하는 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 및 5-(메틸설폰일)피리딘-3-일보론산을 반응시켜 (237)(0.053 g, 30%)을 수득하였다.

[1135]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (d, J = 2.0,

1H), 9.07 (d, J = 1.8, 1H), 8.82 (d, J = 2.2, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.27 (d, J = 8.4, 1H), 5.87 (dt, J = 13.0, 6.5, 1H), 4.45 (t, J = 4.8, 2H), 3.50 (t, J = 4.8, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 468.1 (M+H)

[1136]

실시예 238

[1137]

8-(1-메탄설폰일-1H-피라졸-4-일)-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(238)

[1138]

메틸렌 클로라이드(3 mL, 0.05 mol) 및 클로로포름(2 mL, 0.02 mol) 중의 8-(1H-피라졸-4-일)-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(0.200 g, 0.000478 mol)을 함유한 둥근 바닥 플라스크에 트라이에틸아민(0.080 mL, 0.00057 mol) 및 메탄설폰일 클로라이드(0.088 mL, 0.00114 mol)를 첨가하였다. 40°C에서 6시간 동안 반응물을 교반하였다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 실리카 겔 상에 고체로서 로딩시키고, 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 1 내지 10%의 MeOH), 이어서 역상 HPLC로 정제하여 (238)(16.5 mg)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1139]

MS(ESI+) 497.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 (s, 1H), 8.56 (s,

1H), 8.33 (d, J = 8.3, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 7.55 (d, J = 1.5, 1H), 5.86 (q, J = 8.7, 2H), 4.42 (t, J = 4.9, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (t, J = 4.9, 2H)

[1140]

실시예 239

[1141]

9-(2-이소프로폭시-피리딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(239)

[1142]

(128)을 제조하는 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 및 2-이소프로폭시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘을 반응시켜 (239)(0.102 g, 59%)를 수득하였다.

[1143]

¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 8.53 (d, J = 2.2, 1H), 8.23 – 8.03 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 7.3, 1.8, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 2.2, 1H), 7.20 – 7.00 (m, 2H), 5.72 (dt, J = 13.3, 6.6, 1H), 5.35 (dt, J = 12.3, 6.2, 1H), 4.43 (t, J = 4.9, 2H), 3.47 (t, J = 4.9, 2H), 1.50 (d, J = 6.6, 6H), 1.29 (d, J = 6.2, 6H). MS (ESI(+)): m/z

[1144]

448.1 (M+H)

[1145]

실시예 240

[1146]

2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자

-벤조[e]아줄렌-8-일)-피라졸-1-일)-아세트아마이드(240)

[1147] 테트라하이드로푸란(2.0 mL, 0.025 mol) 중의 (4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일)-피라졸-1-일)-아세트산(0.150 g, 0.000315 mol)을 함유한 둥근 바닥 플라스크에 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(0.33 mL, 0.0019 mol), 암모늄 클로라이드(0.10 g, 0.0019 mol) 및 *N,N,N',N'*-테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(0.24 g, 0.00063 mol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 반응물을 교반하였다. 혼합물을 포화 나트륨 바이카보네이트와 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 정제하여 (240)(31.5 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 476.1.

[1148] 실시예 241

[1149] *N,N*-다이메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일)-피라졸-1-일)-아세트아마이드(241)

[1150] (240)을 제조하는 절차에 따라, (4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일)-피라졸-1-일)-아세트산을 다이메틸아민과 반응시켜 (241)을 수득하였다.

MS(ESI⁺) 504.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31-8.26 (m,

2H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 1.6, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.4, 1H), 5.87 (q, *J* = 8.7,

[1151] 2H), 5.12 (s, 2H), 4.40 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.47 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)

[1152] 실시예 242

[1153] 2-({2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-메틸-아미노)-에탄올(242)

[1154] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol), 메틸-(2-트라이메틸실란일옥시-에틸)-아민(211 mg, 1.44 mmol), X-포스(70 mg, 0.144 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 버블링한 후 마이크로파의 조사 하에 125°C에서 7분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 TLC(EtOAc:PE=2:1)로 정제하여 85 mg의 (242)(수율=26%)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.01 - 8.00 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.13

- 7.00 (m, 4H), 6.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.15 (m, 2H), 3.78 - 3.75 (m, 1H), 3.63 - 3.59 (m,

[1155] 2H), 3.07 - 3.05 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.30 - 2.26 (m, 1H). LC-MS (ESI): *m/z* = 456 [M+H]⁺

[1156] 실시예 243

[1157] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(243)

[1158] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol), 1-이소프로필-피페라진(164 mg, 1.44 mmol), X-포스(70 mg, 0.144 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 버블링한 후 마이크로파의 조사 하에 120°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 80 mg의 (243)(수율=22%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz): δ8.02 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 4H), 6.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.18

- 4.12 (m, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 3H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m,

[1159] 3H), 1.10 - 1.04 (m, 3H). LC-MS (ESI): *m/z* = 509 [M+H]⁺

[1160] 실시예 244

[1161] 4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-부탄-2-올(244)

[1162] (246)을 제조하는 절차에 따라, 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌 및 부트-3-인-2-올로부터 4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-부트-3-인-2-올(수율: 93%)을 제조하고,

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.32 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.64 (q, *J* = 5.6, 6.8 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H),

[1163] ESI- MS: (*m/z*) = 451 [M+H]⁺

[1164] 이를 수소화시켜 (244)(수율: 38%)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.26 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.58- 3.56 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.71- 2.63 (m, 2H), 1.69- 1.61 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LC-MS (ESI): *m/z* = 455 [M+H]⁺

[1165]

[1166] 실시예 245

[1167] 4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-부탄-1-올(245)

[1168] (246)을 제조하는 절차에 따라, 팔라듐 촉매 하에 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌 및 부트-3-인-1-올을 반응시켜 4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-부트-3-인-1-올(수율: 81%)을 수득하고,

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.31 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.31 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): *m/z* = 451[M+H]⁺

[1169]

[1170] 이를 수소화시켜 (245)(수율: 43%)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.27 (s, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.44 - 1.38 (m, 1H). LC-MS (ESI): *m/z* = 455 [M+H]⁺

[1171]

[1172] 실시예 246

[1173] (3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-프로필)-다이메틸-아민(246)

[1174] 질소 하에 무수 DMF(3 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(500 mg, 1.2 mmol), 및 다이메틸-프로프-2-인일-아민(150 mg, 1.8 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃(498 mg, 3.6 mmol), CuI(11 mg, 0.06 mmol), 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판(99 mg, 0.24 mmol) 및 Pd(OAc)₂(27 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 마이크로파 하에 110°C에서 40분 동안 반응 혼합물을 가열하였다. 실온으로 냉각하고, 생성 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 나트륨 설

페이지 상에서 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 1:1)로 정제하여 (3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-프로프-2-인일)-다이메틸-아민을 황색 고체(530 mg, 수율 95%)로서 수득하였다.

¹H

NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ8.31 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.31 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H). ESI- MS: (m/z) = 464 [M+H]⁺

[1175]

수소 분위기(50 psi) 하에 실온에서 밤새 MeOH(20 mL) 중의 (3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-프로프-2-인일)-다이메틸-아민(200 mg, 0.43 mmol), 10% Pd/C(20 mg)의 혼합물을 교반하였다. 여과하고, 농축시켜 (246)(26 mg, 수율: 13%)을 수득하였다.

[1176]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ8.08 (s, 1H),

7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.29 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.82 - 2.77 (m, 4H), 2.57 (s, 6H), 2.15 - 2.08 (m, 2H). ESI- MS: (m/z) = 468 [M+H]⁺

[1177]

실시예 247

[1178]

N-(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피리딘-2-일)-아세트아마이드(247)

[1179]

9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), N-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 다이옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-일]-아세트아마이드(314 mg, 1.2 mmol), Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol) 및 CH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)을 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 120°C로 20분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (247)을 수득하였다(77 mg, 수율: 15 %).

[1180]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ10.62 (s, 1H),

8.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.42 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.08 (s, 3H). ESI-MS: m/z = 517 [M+H]⁺

[1181]

실시예 248

[1182]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(248)

[1183]

9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(4.16 mg, 10 mmol), 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-일]-모폴린(350 mg, 12 mmol), Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol) 및 CH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)을 50 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 80°C로 60분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(50 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (248)을 수득하였다(98.1 mg, 수율: 18 %).

[1184]

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.75 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.11 (s, 2H). ESI-MS: *m/z* = 545 [M+H⁺]

[1185]

실시예 249

[1186]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일]-9-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(249)

[1187]

9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(4.16 g, 10 mmol), 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 다이옥사-보롤란-2-일)-피리딘(2.67 g, 12 mmol), Cs₂CO₃(6.50 g, 20 mmol), Pd(dppf)Cl₂(730 mg, 1.0 mmol) 및 CH₃CN-H₂O(1:1, 40 mL)을 50 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 80°C로 60분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(50 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일]-9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(4.0 g, 수율: 84 %)을 수득하였다.

[1188]

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.68 (s, 1H), 8.43 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.12 - 8.01 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.84 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* = 478 [M+H⁺]

[1189]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일]-9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(470 mg, 1.0 mmol), 1-메틸-피페라진(120 mg, 1.2 mmol), DIPEA(340 mg, 3 mmol) 및 NMP(4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 150°C로 120분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (249)를 수득하였다(315 mg, 수율: 57 %).

[1190]

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.76 - 7.78 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.38 (s, 4H), 2.18 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* = 558

[1191]

[M+H⁺]

[1192]

실시예 250

[1193]

{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(테트라하이드로-피란-4-일)-아민(250)

[1194]

다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1mmol), 테트라하이드로-피란-4-일아민(145 mg, 1.44 mmol), X-포스(70 mg, 0.144 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물에 10 분 동안 N₂를 버블링시키고, 이어서 초음파 조사 하에 120°C로 2.5분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 80 mg의 (250)을 수득하였다(수율 = 29 %).

¹H

NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.03 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 4H), 6.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 482 [M+H]⁺

[1195]

[1196]

실시예 251

[1197]

9-사이클로펜틸-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(251)

[1198]

DCM과의 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체(1:1)(8.45 mg, 0.0104 mmol), 구리(I) 요오다이드(3.94 mg, 0.0207 mmol) 및 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소-프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.081 g, 0.21 mmol)을 DMA(2.5 mL) 중에서 혼합하고, 아르곤 하에 10분 동안 교반하고, 이 혼합물에 시린지를 통해 사이클로-펜틸아연 브로마이드(THF 중의 0.5 M, 0.42 mL, 0.21 mmol)를 이송하였다. 이 반응을 80°C에서 수행하였다. 후속적으로 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 1N HCl로 희석하고, 후처리하였다. 분취용 HPLC로 정제하여 (251)을 수득하였다(8 mg, 10% 수율).

LC/MS (ESI⁺): m/z 381 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (d, J = 2.0, 1H), 8.08 (d, J = 16.1, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 2.1, 1H), 6.98 (d, J = 8.2, 1H), 5.83 (dt, J = 13.2, 6.7, 1H), 4.34 (t, J = 5.0, 2H), 3.42 (t, J = 5.0, 2H), 3.05 (p, J = 8.3, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 2H), 1.73 (ddd, J = 11.4, 6.9, 3.8, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 8H).

[1199]

[1200]

실시예 252

[1201]

(4-3급-부틸-피페리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(252)

[1202]

실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 4-3급-부틸피페리딘의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (252)를 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 427.1

[1203]

실시예 253

[1204]

8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]-아줄렌-2-카복실산 다이에틸아마이드(253)

[1205]

실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 다이에틸아민의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (253)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 369.1.

[1206]

실시예 254

[1207]

8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]-아줄렌-2-카복실산 아이소부틸-메틸-아마이드(254)

[1208]

실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 N,2-다이메틸프로판-1-아민의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (254)를 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 369.1.

[1209]

실시예 255

[1210]

8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]-아줄렌-2-카복실산 메틸-(3-메틸-부틸)-아마이드(255)

[1211]

실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 N,3-다이메틸부탄-1-아민의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (255)를 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 397.1

[1212]

실시예 256

[1213]

8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]-아줄렌-2-카복실산 (1,1-다이옥소-테트라

하이드로-티오펜-3-일)-메틸-아마이드(256)

[1214] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 N-(1,1-다이옥시도테트라하이드로티엔-3-일)-N-메틸아민의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (256)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 445.1

[1215] 실시예 257

[1216] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]-아줄렌-2-카복실산 메틸-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-아마이드(257)

[1217] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 1-메틸피롤리딘-3-아민의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (257)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 410.1.

[1218] 실시예 258

[1219] 2-(4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-에탄올(258)

[1220] 초음파 바이알에, 아세트나이트릴(1 mL, 0.02 mol) 및 물(2 mL, 0.1 mol) 중의 8-브로모-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.300 g, 0.000650 mol) 및 칼륨 아세테이트(0.1915 g, 0.001951 mol)를 첨가하였다. 이 반응물을 완전히 탈기시키고, N₂로 5분 동안 퍼지하였다. 여기에 아세트나이트릴(1 mL, 0.02 mol) 중의 1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.2724 g, 0.0008455 mol)의 용액을 가하고, 이어서 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.07515 g, 6.504E-5 mol)을 가하고, 이 바이알을 즉시 밀봉하였다. 이 반응물을 초음파 내에서 140°C로 20분 동안 가열하였다. 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 포화된 NH₄Cl를 가하고, 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기 상들을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축하였다. 조질 생성물을 메틸렌 클로라이드(7 mL, 0.1 mol)에 용해시키고, 염화 수소(다이옥솔란 중의 4N, 0.38 mL, 0.001517 mol)를 적가하였다. 이 반응물을 실온으로 1시간 동안 교반하였다.

[1221] 이 혼합물을 농축하고, 포화된 중탄산 나트륨과 메틸렌 클로라이드 사이에 분배하고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기 상들을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축하였다. 조질 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 고체로서 (258)을 수득하였다(156.6 mg).

MS(ESI⁺) 493.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 1H),

8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.22 (d, J = 1.5, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 4.89 (t, J = 5.3, 1H), 4.33 (t, J = 4.8, 2H), 4.15 (t, J = 5.6, 2H), 3.76 (q, J = 5.5, 2H), 3.41 (t, J = 4.9, 2H)

[1222]

[1223] 실시예 259

[1224] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-메탄설폰일-아제티딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(259)

[1225] (395)에 대한 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 염산염과 메탄-설폰일 클로라이드를 반응시켰다. 이 반응 혼합물을, 수성 후처리 없이 실리카 칼럼 상에 직접 가하여 백색 고체로서 단리된 (259)을 수득하였다(67 mg, 84%).

LCMS: R_T = 10.97 분, [M+H]⁺ =

446. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.36 (1 H, d, J = 8.20 Hz), 7.90 (1 H, d, J = 0.68 Hz), 7.16 (1 H, dd, J = 8.24, 1.88 Hz), 7.02 (1 H, d, J = 1.85 Hz), 5.93-5.83 (1 H, m), 4.42-4.36 (2 H, m), 4.30-4.22 (2 H, m), 4.10-4.03 (2 H, m), 3.83-3.73 (1 H, m), 3.43-3.37 (2 H, m), 2.90 (3 H, s), 1.61 (6 H, d, J = 6.63 Hz)

[1226]

- [1227] 실시예 260
- [1228] (3-메틸아미노-피롤리딘-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(260)
- [1229] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 N-메틸피롤리딘-3-아민의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (260)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 396.1.
- [1230] 실시예 261
- [1231] [1,4]다이아제판-1-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(261)
- [1232] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 1,4-다이아제판의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (261)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 382.1.
- [1233] 실시예 262
- [1234] 피페라진-1-일-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(262)
- [1235] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 피페라진의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (262)를 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 382.1.
- [1236] 실시예 263
- [1237] 1-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카보닐]-피페리딘-3-카복실산(263)
- [1238] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 피페리딘-3-카복실산의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (263)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 396.1.
- [1239] 실시예 264
- [1240] (3-메틸-피페라진-1-일)-[8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일]-메탄온(264)
- [1241] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 2-메틸피페라진의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (264)를 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 396.1.
- [1242] 실시예 265
- [1243] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(265)
- [1244] (128)에 대한 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌과 2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일보론산을 반응시켜 (265)를 수득하였다(0.058 g, 25%).
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (d, J = 2.2, 1H), 8.28 (d, J = 8.0, 1H), 8.19 (t, J = 7.9, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.5, 2.3, 1H), 7.82 (t, J = 17.9, 1H), 7.23 (d, J = 8.5, 1H), 5.93 (dt, J = 13.2, 6.7, 1H), 4.45 (t, J = 4.9, 2H), 3.50 (t, J = 4.8, 2H), 1.57 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 458.1 (M+H)
- [1245] 실시예 266
- [1247] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(4-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(266)
- [1248] (128)에 대한 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌과 4-메톡시피리딘-3-일-보론산을 반응시켜 (266)을 수득

하였다(0.045 g, 28%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J=2.1$, 1H), 8.50 (d, $J=6.0$, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (dd, $J=8.3, 2.2$, 1H), 7.15 (d, $J=8.4$, 1H), 6.93 (d, $J=5.7$, 1H), 5.84 (dt, $J=13.3, 6.6$, 1H), 4.46 (t, $J=5.0$, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45 (t, $J=5.0$, 2H), 1.59 (d, $J=6.7$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 420.1 (M+H)

[1249]

[1250] 실시예 267

[1251] 8-(6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시에틸)-아이소프로필아마이드 (267)

[1252] 초음파 바이알에, 2M 탄산 나트륨(0.500 mL) 및 ACN(0.636 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시에틸)-아이소프로필아마이드(0.100 g, 0.243 mmol)를 가하고, 이어서 4-(2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)에틸)모폴린(0.292 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을, 수분 동안 질소를 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 최종적으로, 팔라듐 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)을 가하고, 이 바이알을 단단히 캡핑하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 140°C로 20분 동안 바이오타지 초음파 오븐 내에서 플래시 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 유기 상을 물로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)한 후 고체로 농축하였다. 조질 생성물을 분취용 역상 HPLC로 정제하여 (267)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 495.1.

[1253] 실시예 268

[1254] 8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(268)

[1255] 실시예 267에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필아마이드 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 반응시켜 (268)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 413.1.

[1256] 실시예 269

[1257] 8-[1-(2-모폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(269)

[1258] 실시예 267에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필아마이드와 4-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)모폴린을 반응시켜 (269)를 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 512.2.

[1259] 실시예 270

[1260] 8-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-5-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(270)

[1261] 실시예 267에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필아마이드 및 2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘을 반응시켜 (270)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 509.2.

[1262] 실시예 271

[1263] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(2-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(271)

[1264] 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), 2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 다이옥사보롤란-2-일)-피리딘 (282 mg, 1.2 mmol), Cs_2CO_3 (650 mg, 2.0 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (73 mg, 0.10 mmol) 및 $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:1, 4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N_2 하에 120°C로 20분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을

여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (271)을 수득하였다(270 mg, 수율: 46 %).

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.30 – 8.26 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.16 (s, 2H). ESI-MS: *m/z* = 490 [M+H]⁺

[1266] 실시예 272

[1267] 4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-2-메틸-부탄-2-올(272)

[1268] 화합물 246에 대한 절차에 따라, 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌 및 2-메틸부트-3-인-2-올로부터 4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아-아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-2-메틸-부트-3-인-2-올을 제조하고(수율: 69%),

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ8.30 (s, 1H), 7.93 – 7.877 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.30 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.21(s, 6H). ESI- MS: (*m/z*) = 465 [M+H]⁺

[1270] 이를 수소화시켜 (272)를 수득하였다(수율: 37%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.26 (s, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 4.22 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 1.69 -1.64 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). LC-MS (ESI): *m/z* = 469[M+H]⁺

[1272] 실시예 273

[1273] (5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피리딘-2-일)-(2-모폴린-4-일-에틸)-아민(273)

[1274] 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌(416 mg, 1.0 mmol), (2-모폴린-4-일-에틸)-[5-(4,4,5,5-테트라-메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-일]-아민(400 mg, 1.2 mmol), Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol) 및 CH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 120℃로 20분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (273)을 수득하였다(97.5 mg, 수율: 17 %).

¹HNMR (DMSO- *d*₆, 400 MHz): δ8.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.67 – 7.67 (m, 2H), 7.37 – 7.35 (m, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.85 (s, 1H) , 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.32 (s, 4H), 3.11 (s, 4H). ESI-MS: *m/z* = 588 [M+H]⁺

[1276] 실시예 274

[1277] (5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-9-일}-피리딘-2-일)-(2-메탄설폰일-에틸)-아민(274)

[1278] (249)에 대한 절차로부터의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌(470 mg, 1.0 mmol), 2-메탄-설폰일-에틸-아민

(147, 1.2 mmol), DIPEA(340 mg, 3 mmol) 및 NMP(4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 150°C로 120분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (274)를 수득하였다(23.7 mg, 수율: 4.1%).

¹H NMR

(DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.77 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.50 – 3.47 (m, 2H), 3.23 – 3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* = 581 [M+H]⁺

[1279]

실시예 275

[1280]

{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(2-메톡시-에틸)-아민(275)

[1281]

다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol), 2-메톡시-에틸아민(147 mg, 1.44 mmol), X-포스(70 mg, 0.144 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 10분 동안 N₂를 버블링시키고, 이어서 초음파 조사 하에 120°C로 2.5분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 110 mg의 화합물 275를 수득하였다(수율 = 34%).

[1282]

¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz): δ8.10 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 4H), 6.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.25 - 4.24 (m, 2H), 3.60 - 3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.13 - 3.10 (m, 2H). LC-MS (ESI): *m/z* = 456 [M+H]⁺

[1283]

실시예 276

[1284]

{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-아이소프로필-아민(276)

[1285]

다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol), 아이소프로필-아민(80 mg, 1.44 mmol), X-포스(70 mg, 0.144 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물에 10분 동안 N₂를 버블링시키고, 이어서 초음파 조사 하에 120°C로 5분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 80 mg의 (276)을 수득하였다(수율 = 25%).

[1286]

¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ: 8.01(s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 3H), 6.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.06 - 3.04 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 6H). LC-MS (ESI): *m/z* = 439 [M+H]⁺

[1287]

실시예 277

[1288]

9-[1-(2-하이드록시-에틸)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(277)

[1289]

9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(57 mg, 0.138 mmol), 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(67 mg, 0.208 mmol), 테트라키스(트라이-페닐포스핀)팔라듐(0)(16 mg, 0.0138 mmol), 물 중의 1.5 mL의 1 M 칼륨 아세테이트, 및 1.5 mL의 아세트나이트릴을 초음파 바이알 내에서 배합하고, 140°C의 CEM 초음파 오븐에 20분 동안 두었다. LCMS로 반응의 완료를 확인하였다. 이 반응물을 2M

[1290]

HCl로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. THP 기 중 일부는 후처리 동안 감소하였다. 최종 중간체를 에틸 아세테이트 층에 취하고, 이를 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하였다. 이를 다이클로로메탄 중의 0 내지 10% MeOH로 플래시 정제하고, 진공 중에서 다시 농축하였다. THP 중간체를 다이옥산 중의 1 M HCl로 탈보호시켰다(72 시간에 걸쳐 5 mL). LCMS로 반응의 완료를 확인하였다. 진공 중에서 농축하고, HPLC로 정제하여 (277)을 수득하였다(3.8 mg, 6% 수율, M+1 443.1).

- [1291] 실시예 278
- [1292] 9-(2-아미노-4-메틸-피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(278)
- [1293] (277)에 대한 절차에 따라, 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(52.2 mg, 0.127 mmol)와 4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민(35.8 mg, 0.152 mmol)을 반응시켜 (278)을 수득하였다(0.6 mg, 1% 수율, M+1 440.1).
- [1294] 실시예 279
- [1295] 9-(6-아미노-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(279)
- [1296] (277)에 대한 절차에 따라, 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(52.5 mg, 0.128 mmol)와 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(33.7 mg, 0.153 mmol)을 반응시켜 (279)를 수득하였다(7.2 mg, 13% 수율, M+1 425.1).
- [1297] 실시예 280
- [1298] 9-(4-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(280)
- [1299] (277)에 대한 절차에 따라, 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(52.3 mg, 0.127 mmol)와 4-메틸피리딘-3-일보론산(21.0 mg, 0.153 mmol)을 반응시켜 (280)을 수득하였다(4.3 mg, 8% 수율, M+1 424.1).
- [1300] 실시예 281
- [1301] 9-(2-아미노-피리미딘-5-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(281)
- [1302] (277)에 대한 절차에 따라, 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(53.4 mg, 0.130 mmol)와 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민(34.4 mg, 0.156 mmol)을 반응시켜 (281)을 수득하였다(6.6 mg, 12% 수율, M+1 426.1).
- [1303] 실시예 282
- [1304] 9-(6-메틸아미노-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(282)
- [1305] (277)에 대한 절차에 따라, 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(52.9 mg, 0.129 mmol) 및 3급-부틸 메틸(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카바메이트(51.6 mg, 0.154 mmol)를 반응시켜 (282)를 수득하고, 이를 HPLC로 정제하였다(1.4 mg, 2.5% 수율, M+1 439.1).
- [1306] 실시예 283
- [1307] 9-(2-에톡시-피리딘-3-일)-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(283)
- [1308] (128)에 대한 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌과 2-에톡시피리딘-3-일-보론산을 반응시켜 (283)을 수득하였다(0.045 g, 27%).

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 2.2, 1H), 8.15 (dd, J = 4.9, 1.8, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.3, 1.8, 1H), 7.55 (dt, J = 11.2, 5.6, 1H), 7.13 (d, J = 8.4, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 5.84 (dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 4H), 3.45 (t, J = 5.0, 2H), 1.59 (d, J = 6.6, 6H), 1.38 (t, J = 7.0, 3H). MS (ESI(+)): m/z 434.1 (M+H)
- [1309]
- [1310] 실시예 284
- [1311] [2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-아이속사졸-3-일-아민(284)
- [1312] 화합물 119에 대한 절차에 따라, 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카브알데하이드와 3-아미노-아이속사졸을 반응시켰다. 플래시 크로마토그래피로 정제하여(SiO₂, DCM 중의 0 내지 20% EtOAc), 백색 고체로서 (284)를 수득하였다(154 mg, 52%). LCMS: R_T = 10.79 분, [M+H]⁺ = 409.
- LCMS: R_T = 10.79 분, [M+H]⁺ = 409. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.33 (1 H, d, J = 8.10 Hz), 8.04 (1 H, d, J = 1.68 Hz), 7.90 (1 H, s), 7.16 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 7.06 (1 H, s), 5.93-5.84 (1 H, m), 5.85-5.83 (1 H, m), 4.42 (2 H, s), 4.38 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 3.42-3.36 (2 H, m), 1.60 (6 H, d, J = 6.62 Hz).
- [1313]
- [1314] 하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.
- [1315] 실시예 285
- [1316] 2-([2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-아미노)-에탄올(285)
- [1317] 화합물 212에 대한 절차에 따라, 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카브알데하이드와 에탄올아민을 반응시켜, 연황색 고체로서 단리된 (285)를 수득하였다(131 mg, 47%). LCMS: R_T = 6.85분, [M+H]⁺ = 386.
- LCMS: R_T = 6.85 분, [M+H]⁺ = 386. ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.31 (1 H, d, J = 8.11 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.12 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 7.02 (1 H, s), 5.93-5.82 (1 H, m), 4.37 (2 H, t, J = 5.06 Hz), 3.81 (2 H, s), 3.66 (2 H, t, J = 5.12 Hz), 3.38 (2 H, t, J = 5.06 Hz), 2.81 (2 H, t, J = 5.11 Hz), 1.60 (6 H, d, J = 6.63 Hz).
- [1318]
- [1319] 2개의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.
- [1320] 실시예 286
- [1321] 1-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-에탄-1,2-다이올(286)
- [1322] 아세톤, THF 및 물(15 mL, 1:1:1) 중의 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-비닐-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(1.28 mmol)의 용액을, N-메틸모폴린-N-옥사이드(299 mg, 2.56 mmol) 및 이어서 칼륨 오스메이트 2수화물(14 mg, 0.04 mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 밤새도록 교반하였다. 고체 나트륨 설과이트를 가하고, 이 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 나트륨 설과이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 잔류물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 무색 고체로서 (286)을 수득하였다(222 mg, 46%).

LCMS: 373.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.82 (dt, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.53 – 3.35 (m, 4H), 1.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)

[1323]

[1324] 실시예 287

[1325] 2-{4-[2-(2-아이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올(287)

[1326] 상기 일반 절차 C에 기술된 것과 유사하게, 8-브로모-2-(2-아이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 반응시켰다. 스킵 커플링 후, 조질 반응 혼합물에 2N HCl을 가함으로써, 테트라하이드로피란일에터의 탈보호를 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 무색 고체로서 (287)을 수득하였다(53 mg). LCMS: 437.1.

[1327] 실시예 288

[1328] 2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-아이소부티르아마이드(288)

[1329] (240)에 대한 절차에 따라, 2-메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로피온산을 암모늄 클로라이드와 반응시켜 (288)을 수득하였다.

MS(ESI+) 504.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ

8.44 (s, 1H), 8.3-8.25 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 1.5, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.4, 1H), 7.16 (br, 1H), 6.77 (br, 1H), 5.86 (q, *J* = 8.7, 2H), 4.40 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.47 (t, *J* = 4.9, 2H), 1.74 (s, 6H)

[1330]

[1331] 실시예 289

[1332] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 사이클로펜틸-(2-하이드록시-에틸)-아마이드(289)

[1333] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 및 2-(사이클로펜틸아미노)에탄올의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (289)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 425.1.

[1334] 실시예 290

[1335] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (3-하이드록시-프로필)-아이소프로필-아마이드(290)

[1336] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 및 3-(아이소프로필아미노)프로판-1-올의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (290)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 413.1.

[1337] 실시예 291

[1338] 8-(3,5-다이메틸-아이속사졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(291)

[1339] 실시예 267에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시에틸)-아이소프로필아마이드와 3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라-메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이속사졸을 반응시켜 (291)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 428.1.

[1340] 실시예 292

[1341] 1-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-

벤조[e]아줄렌-8-일}-에탄올(292)

[1342] 에탄올(2.5 mL, 0.043 mol) 중의 1-{2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-에탄올(0.2357 g, 0.0005976 mol)의 용액에, 나트륨 테트라하이드로보레이트(0.02713 g, 0.0007172 mol)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온으로 5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 2N HCl로 켄칭하고, 물로 희석하였다. 에틸 아세테이트를 가하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 층들을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축하였다. 조질 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 (292)를 수득하였다(74.8 mg).

MS(ESI+) 397.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 1.1, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.85 (q, *J* = 8.7, 2H), 5.19 (d, *J* = 4.4, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.0, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.4, 3H)

[1343]

실시예 293

[1344]

1-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-프로판-2-올(293)

[1345]

[1346] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol), 2-트라이메틸-실란일 옥시-프로필아민(211 mg, 1.44 mmol), X-포스(70 mg, 0.144 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물에 10분 동안 N₂를 버블링시키고, 이어서 초음파 조사 하에 125°C로 7분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 TLC로 정제하여(EtOAc/헥산 = 2:1), 110 mg의 (293)을 수득하였다(수율 = 34%).

[1347]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.01(s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 4H), 6.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 4.17 - 4.15 (m, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 3.15 - 3.00 (m, 3H), 1.21 - 1.17 (m, 3H). LC-MS (ESI): *m/z* = 456 [M+H]⁺

[1348]

실시예 294

[1349]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(294)

[1350]

[1350] 화합물 249에 대한 절차로부터의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(470 mg, 1.0 mmol), 피롤리딘(85 mg, 1.2 mmol), DIPEA(340 mg, 3 mmol) 및 NMP(4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 150°C로 120분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (294)를 수득하였다(31.3 mg, 수율: 5.9 %).

[1351]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.78 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.78 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.07 (s, 4H). ESI-MS: *m/z* = 529 [M+H]⁺

[1352]

실시예 295

[1353]

5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피리딘-2-올(295)

[1354]

9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자

-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), 5-(4,4,5-트라이메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-올(268 mg, 1.2 mmol), Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol) 및 CH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 120°C로 20분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (295)를 수득하였다(34.7 mg, 수율: 7.1 %).

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.78 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), ESI-MS: *m/z* = 475 [M+H⁺]

[1355]

실시예 296

[1356]

N'-(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피리딘-2-일)-N,N-다이메틸-에탄-1,2-디아민(296)

[1357]

(249)에 대한 절차로부터의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(470 mg, 1.0 mmol), 2-(N,N-다이메틸)-에틸아민(90 mg, 1.2 mmol), DIPEA(340 mg, 3 mmol) 및 NMP(4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 150°C로 120분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (296)를 수득하였다(69 mg, 수율: 13 %).

[1358]

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ9.50 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.75 (s, 6H). ESI-MS: *m/z* = 546 [M+H⁺]

[1359]

실시예 297

[1360]

2-[5-아미노-2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 옥세탄-3-일아마이드(297)

[1361]

상기 일반 절차 D에 기술된 것과 유사하게, 2-[5-아미노-2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-8-카복실산을 3-아미노옥세탄 염산염과 반응시키고, 역상 HPLC로 정제하여 무색 고체로서 (297)를 수득하였다(146 mg). LCMS: 496.1.

[1362]

실시예 298

[1363]

9-(2-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(298)

[1364]

(277)에 대한 절차에 따라, 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(53.4 mg, 0.130 mmol) 및 2-메틸피리딘-3-일보론산(21.3 mg, 0.156 mmol)을 반응시켜 (298)를 수득하였다(9.2 mg, 17% 수율, M+1 424.1).

[1365]

실시예 299

[1366]

9-(2-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(299)

[1367]

(277)에 대한 절차에 따라, 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(52.2 mg, 0.127 mmol) 및 2-메톡시-피리딘-3-일보론산(23.3 mg, 0.152 mmol)을 반응시켜 (299)를 수득하였다(4.0 mg, 7% 수율, M+1 440.1).

[1368]

실시예 300

[1369]

- [1370] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]-아줄렌-2-카복실산 ((S)-1-하이드록시메틸-3-메틸-부틸)-아마이드(300)
- [1371] 실시예 216에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 및 (S)-3-아미노-5-메틸헥산-1-올의 잘 교반된 용액을 반응시켜 (300)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 413.1.
- [1372] 실시예 301
- [1373] 9-(1-벤젠설포닐-1H-피라졸-4-일)-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(301)
- [1374] 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌과 1-(페닐설포닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 팔라듐 스텔리 조건 하에 반응시켜 (301)을 수득하였다(39% 수율).

LC/MS

(ESI⁺): m/z 519 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6, 2H), 7.81 (t, J = 7.5, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.4, 1H), 5.82 (dt, J = 13.0, 6.6, 1H), 4.39 (t, J = 4.8, 2H), 3.46 (t, J = 4.9, 2H), 1.59 (d, J = 6.6, 6H)

- [1375] 실시예 302
- [1377] 2-{4-[2-(2-피리딘-4-일메틸-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올(302)
- [1378] 상기 일반 절차 C에서 기술된 것과 유사하게, 8-브로모-2-(2-피리딘-4-일-메틸-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 에틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세테이트와 반응시켰다. 생성된 조질 에스터를, 2-{4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올에 대해 기술된 바와 같이 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시켰다. 생성물을 HPLC로 정제하여 무색 고체로서 (302)를 수득하였다(32 mg). LCMS: 472.1.
- [1379] 실시예 303
- [1380] 2-(4-{2-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-에탄올(303)
- [1381] 상기 일반 절차 C에서 기술된 것과 유사하게, 8-브로모-2-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 에틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세테이트와 반응시켰다. 생성 조질 에스터를, 2-{4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올에 대해 기술된 바와 같이 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시켰다. 생성물을 HPLC로 정제하여 무색 고체로서 (303)을 수득하였다(27 mg). LCMS: 478.2.
- [1382] 실시예 304
- [1383] 2-(1-아이소프로필-1H-이미다졸-2-일)-9-(2-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(304)
- [1384] 아세트나이트릴(2 mL, 30 mmol) 및 물(2 mL, 100 mmol) 중의 9-클로로-2-(1-아이소프로필-1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(63 mg, 0.18 mmol), 칼륨 아세테이트(60.2 mg, 0.613 mmol), 2-메틸-피리딘-3-보론산(32.2 mg, 0.235 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)-팔라듐(0)(28 mg, 0.024 mmol)의 용액을 탈기시켰다. 이 반응물을 초음파 오븐 내에서 140°C로 20분 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 층을 농축하고, 역상 HPLC로 정제하여 (304)를 수득하였다.

- [1385] MS: (ESI+) = 403.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 – 8.47 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.82 (dt, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).
- [1386] 실시예 305
- [1387] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(6-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 (305)
- [1388] (128)에 대한 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 6-메톡시피리딘-3-일-보론산을 반응시켜 (305)를 수득하였다(0.027 g, 17%).
- [1389] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (d, *J* = 2.3, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.0, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.6, 2.5, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.4, 2.3, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.6, 1H), 5.77 (dt, *J* = 13.3, 6.8, 1H), 4.42 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 4.8, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 420.1 (M+H)
- [1390] 실시예 306
- [1391] 9-(2-플루오로-피리딘-3-일)-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 (306)
- [1392] (128)에 대한 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 2-플루오로피리딘-3-일-보론산을 반응시켜 (306)을 수득하였다. MS (ESI(+)): *m/z* 408.1 (M+H).
- [1393] 실시예 307
- [1394] 4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2,8-다이카복실산 2-[[2-클로로-5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-페닐]-메틸-아마이드} 8-메틸아마이드 (307)
- [1395] 200 mL의 SOCl₂ 중의 8-브로모-4, 5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(25 g, 0.077 mol)의 용액을 80°C로 3시간 동안 가열하였다. 이를 농축하여 조질 산 클로라이드를 수득하였다. 0°C에서, 1000 mL의 THF 중의, 상기로부터의 조질 산 클로라이드(약 0.077 mol)의 현탁액을, 100 mL의 THF 중의 3-아미노-4-클로로-벤조산 메틸 에스터(15.7 g, 1.1 당량)/피리딘(30 mL)의 용액으로 처리하였다. 이 혼합물을 밤새도록 실온에 도달하도록 하였다. 이 반응 용액을 1/2 부피로 농축하고, 물로 희석하였다. 생성 침전물을 여과하고, 물 및 Et₂O로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 항량으로 건조하여 메틸 3-(8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤조에이트를 수득하였다(32.9 g, 수율 87%). LC-MS: (ESI, *m/z*) = 494 [M+1]⁺
- [1396] DMF(500 mL) 중의 메틸 3-(8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤조에이트(32 g, 65 mmol) 및 Cs₂CO₃(42.4 g, 130 mmol)의 용액에, CH₃I(12 mL, 195 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 밤새도록 교반하였다. 이어서, 이를 농축하여 DMF를 제거하고, 이 혼합물에 물을 첨가하였다. 생성 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 메틸 3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤조에이트를 수득하였다(31 g, 94%).
- [1397] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.07- 7.08 (m, 6H, ArH), 6.81 (s, 1H, =CH), 4.22 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.40 (s, 3H, NCH₃), 3.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂)
- [1398] THF(200 mL) 및 H₂O(100 mL) 중의 메틸 3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]-옥세핀-2-카

복스아마이드)-4-클로로벤조에이트(31 g, 61 mmol)의 현탁액에, LiOH·H₂O(6.42 g, 153 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 밤새도록 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 2N HCl를 사용하여 pH 2 내지 3으로 산성화시키고, 대부분의 용매를 농축 제거하였다. 생성 침전물을 물로 세척하고, 건조하여 카복실산{3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤조산}을 수득하였다(27.3 g, 91%). LC-MS: (ESI, m/z) = 494 [M+1]⁺

[1399] 질소 대기 하에 실온에서, THF(60 mL) 중의 1-메틸-피페라진(1.22 g, 12.18 mmol), DIPEA(3 mL), HATU(2.78 g, 7.31 mmol)의 혼합물에, 3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로-벤조[b]-티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤조산(3.0 g, 6.09 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새도록 교반하고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 8-브로모-N-(2-클로로-5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]-티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드를 수득하였다(3.3 g, 수율 94 %).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ7.74- 7.21 (m, 6H, ArH),

[1400] 6.67 (s, 1H, =CH), 4.18 (t, J= 4.4 Hz, 2H, CH₂), 3.31- 2.12 (m, 16H, CH₃, CH₂)

[1401] 톨루엔(10 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드(500 mg, 0.87 mmol), Pd(OAc)₂(10 mg, 0.0435 mmol), 잔트포스(50 mg, 0.087 mmol), MeNH₂·HCl(88 mg, 1.30 mmol) 및 Na₂CO₃(277 mg, 2.61 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80℃로 밤새도록 가열하고, 여과하고, 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(용리된 용매로서 DCM/MeOH = 40:1 내지 20:1) (307)을 수득하였다(148.6 mg, 수율 31%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ7.60- 6.94 (m, 7H, NH, ArH), 6.23 (s,

1H, =CH), 4.23 (t, J= 4.8 Hz, 2H, CH₂), 3.79- 2.09 (m, 19H, CH₃, CH₂). LC-MS: (ESI, m/z) =

553 [M+1]⁺

[1402]

실시예 308

[1403]

[1404] 4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2,8-다이카복실산 2-([2-클로로-5-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-페닐]-메틸-아마이드) 8-[(2-메탄설폰일-에틸)-아마이드](308)

[1405]

[1405] 톨루엔(10 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드(500 mg, 0.87 mmol), Pd(OAc)₂(10 mg, 0.0435 mmol), 잔트포스(50 mg, 0.087 mmol), MeSO₂(CH₂)₂NH₂·HCl(207 mg, 1.30 mmol) 및 Na₂CO₃(277 mg, 2.61 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80℃로 밤새도록 가열하였다. 이 혼합물을 여과하고, 농축하고, 조질 생성물을 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(용리된 용매로서 DCM/MeOH = 40:1 내지 20:1) (308)을 수득하였다(289.2 mg, 수율 52 %).

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 7.60- 6.97 (m, 8H,

ArH), 4.23 (t, J= 4.8 Hz, 2H, CH₂), 4.01- 2.17 (m, 23H, CH₃, CH₂). LC-MS: (ESI, m/z) = 645

[M+1]⁺

[1406]

실시예 309

[1407]

[1408] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-[4-(2,2,2-트라이-플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(309)

[1409]

[1409] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol), 1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-피페라진(175 mg, 1.44 mmol), X-포스(70 mg, 0.144 mmol), 3급-부톡사이드(140 mg, 1.44 mmol)의 혼합물에 10분 동안 N₂를 버블링시키고, 이어서 초음파 조사 하에 125℃로 9분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 110 mg의 (309)를 수득하였다

(수율 = 28%).

¹H

NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.08 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 4H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.23 (m, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 4H), 3.12 - 3.02 (m, 4H), 2.80 - 2.77 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z = 549 [M+H]⁺

[1410]

[1411] 실시예 310

[1412] 9-(2,5-다이아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(310)

[1413] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), Pd(OAc)₂(22.4 mg, 0.1 mmol), 2,5-다이아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄(120 mg, 1.2 mmol), X-포스(47 mg, 0.10 mmol), 3급-부톡사이드(200 mg, 20 mmol)에 10분 동안 N₂를 버블링시키고, 이어서 초음파 조사 하에 120°C로 6분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 (310)을 수득하였다(61.4 mg, 수율 = 13 %).

¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz): δ 8.27 (s, 1H), 7.89 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.99 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 6H), 2.74 (s, 2H), 1.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 479 [M+H]⁺

[1414]

[1415] 실시예 311

[1416] 1-(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-2,5-다이아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-에탄온(311)

[1417] 화합물 310(479 mg, 1.0 mmol), 아세틸 클로라이드(100 mg, 1.2 mmol), DIPEA(260 mg, 2.0 mmol)를 THF(10 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온으로 1시간 동안 교반하였다. LC-MS로 반응의 완료를 확인하였다. 이 반응 혼합물에, 20 mL의 물을 가하고, 이 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 조질 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 (311)을 수득하였다(78.1mg, 수율: 15%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.27 (s, 1H), 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.74

(s, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 2H), 6.48 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.53 - 3.32 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.23 (s, 2H). ESI-MS: m/z = 521 [M+H]⁺

[1418]

[1419] 실시예 312

[1420] 1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-2,6-다이메틸-피페라진-1-일)-에탄온(312)

[1421] -15°C에서, DMF(5 mL) 중의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(150 mg, 0.3 mmol), 탄산 칼륨(84 mg, 0.6 mmol)의 혼합물에, 아세트산 무수물(0.3 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 30 mL의 물을 첨가하였다. 고체를 수집하여 100 mg의 (312)를 수득하였다. 수율 = 62 %.

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ8.03 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.19 - 7.00 (m, 4H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 3.07 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 0.93 - 2.89 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 6H). ESI-MS: m/z = 537 [M+H]⁺

[1422]

- [1423] 실시예 313
- [1424] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-3,4,5-트라이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(313)
- [1425] -15℃에서 N,N-다이메틸포름아마이드(5 mL) 중의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(100 mg, 0.2 mmol), 세슘 카보네이트(131 mg, 0.4 mmol)의 혼합물에, CH₃I(0.025 mL, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 약 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 30 mL의 물을 첨가하였다. 고체를 수집하여 70 mg의 (131)을 수득하였다. 수율 = 60 %.
- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.02 (s, 1 H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 4 H), 6.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.18 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 3.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 2 H), 3.08 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.26 - 2.19 (m, 4 H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H). ESI-MS: *m/z* = 509 [M+H⁺]
- [1426] 실시예 314
- [1428] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-4-에틸-3,5-다이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(314)
- [1429] N,N-다이메틸-포름아마이드(2 mL) 중의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(150 mg, 0.3 mmol), 1-브로모-2-플루오로-에탄(65 mg, 0.45 mmol) 및 세슘 카보네이트(200 mg, 0.6 mmol)의 혼합물을 초음파 조사 하에 120℃로 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 분취용 TLC로 정제하여(헥산/EtOAc = 1:1) (314)를 수득하였다. 수율 = 56 %.
- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.02 (s, 1 H), 7.49 - 7.46 (m, 1 H), 7.11 - 6.97 (m, 4 H), 6.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.18 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 3.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 3.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.96 (q, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 5.2 Hz, 2 H), 2.64 - 2.51 (m, 4 H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H), 0.88 - 0.81 (m, 3H). ESI- MS: *m/z* = 523 [M+H⁺]
- [1430] 실시예 315
- [1432] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-[(3R,5S)-4-(2-플루오로-에틸)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(315)
- [1433] N,N-다이메틸-포름아마이드(2 mL) 중의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(150 mg, 0.3 mmol), 1-브로모-2-플루오로-에탄(65 mg, 0.45 mmol) 및 세슘 카보네이트(200 mg, 0.6 mmol)의 혼합물을 초음파 조사 하에 120℃로 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 분취용 TLC로 정제하여(헥산/EtOAc = 1:1), 45 mg의 (315)를 수득하였다(수율: 28%).
- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.23 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.10 - 6.93 (m, 4H), 6.46(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 4H), 2.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 1.22- 1.34(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS (ESI): *m/z* = 541 [M+H⁺]
- [1434] 실시예 316
- [1436] 1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-2,6-다이메틸-피페라진-1-일)-2,2,2-트라이-플루오로-에탄올(316)
- [1437] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), (2S,6R)-2,6-다이메틸피페라진(164 mg, 1.44

mmol), tBuONa(47 mg, 0.48 mmol), Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol) 및 2,8,9-트라이부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파바이사이클로[3.3.3]운데칸(99 mg, 0.29 mmol)의 혼합물에 10분 동안 N₂를 버블링시키고, 이어서 초음파 조사 하에 120°C로 1시간 동안 교반하였다.

¹H

NMR (DMSO, 400 MHz): δ8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 2.4, 12.8 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z = 495 [M+H]⁺

[1438]

[1439]

이 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 TLC로 정제하여(EtOAc), 220 mg의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(150 mg, 0.3 mmol), 탄산 칼륨(84 mg, 0.6 mmol)의 혼합물을 N,N-다이메틸포름아마이드(5 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물을 -15°C로 10분 동안 교반하고, 2,2,2-트라이플루오로아세트산 무수물을 적가하였다. 이 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고, 약 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 30 mL의 물을 첨가하였다. 고체를 수집하여 142 mg의 (316)을 수득하였다(HPLC 순도: 95%).

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ8.04 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.19 - 7.00 (m, 4H), 6.50 (m, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.23 - 3.88 (m, 5H), 3.07 - 2.89 (m, 4H), 1.36 - 1.31(m, 6H). LC-MS (ESI): m/z = 591 [M+H]⁺

[1440]

[1441]

실시예 318

[1442]

(R)-2-하이드록시-1-{3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-온(318)

[1443]

THF(3 mL) 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235)(200 mg, 0.42 mmol)의 현탁액에, 다이아이소프로필에틸아민(0.22 mL, 1.26 mmol), HATU(175 mg, 0.46 mmol) 및 D-(-)-락트산(41 mg, 0.46 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공 중에서 농축하였다. 생성 잔류물을 DCM과 포화된 중탄산 나트륨 수용액 사이에 분배하고, 유기 층을 물 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공 중에서 농축하였다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하고(SiO₂, DCM 중의 0 내지 5% MeOH), 크림색 고체를 메탄올 및 물로부터 동결 건조하여 백색 고체로서 (318)을 수득하였다(59 mg, 32%).

LCMS: R_T = 4.44 분, [M+H]⁺ = 440. ¹H NMR

δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.30 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.18 (1 H, ddd, J = 8.24, 4.14, 1.84 Hz), 7.01 (1 H, s), 5.82-5.72 (1 H, m), 5.04 (1 H, s), 4.65-4.55 (1 H, m), 4.35-4.29 (2 H, m), 4.28-4.17 (2 H, m), 4.11 (1 H, dd, J = 13.38, 6.69 Hz), 3.86-3.75 (2 H, m), 3.42-3.36 (2 H, m), 1.50 (6 H, d, J = 6.59 Hz), 1.16 (3 H, d, J = 6.70 Hz)

[1444]

[1445]

실시예 319

[1446]

2-{3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드(319)

[1447]

THF(3 mL) 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235)(200 mg, 0.42 mmol)의 현탁액에, 탄산 칼륨(174 mg, 1.26 mmol) 및 2-브로모아세트아마이드(63 mg, 0.46 mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 실온으로 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 중에서 증발시키고, 잔류물을 DCM과 포화된 중탄산 나트륨 수용액 사이에 분배하였다. 유기

층을 물 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공 중에서 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여(SiO₂, DCM 중의 0 내지 5% MeOH), 메탄올 및 물로부터 동결 건조한 후, 크림색 고체로서 단리된 (319)를 수득하였다(40 mg, 22%).

LCMS: R_T

= 3.03 분, [M+H]⁺ = 425. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.26 (1 H, d, J = 8.18 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.20 (1 H, dd, J = 8.24, 1.83 Hz), 7.08 (1 H, s), 7.00 (2 H, d, J = 1.87 Hz), 5.83-5.73 (1 H, m), 4.34-4.28 (2 H, m), 3.69-3.62 (2 H, m), 3.63-3.52 (1 H, m), 3.41-3.35 (2 H, m), 3.21-3.14 (2 H, m), 2.99 (2 H, s), 1.50 (6 H, d, J = 6.59 Hz)

[1448]

실시예 320

[1449]

2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메탄설폰일-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(320)

[1450]

IMS(공업용 메틸화된 스피릿, 3 mL) 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235)(200 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민(0.20 mL, 1.47 mmol) 및 메틸 비닐 설폰(0.09 mL, 1.05 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 실온으로 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다(SiO₂, DCM 중의 0 내지 5% MeOH). 이를 메탄올 및 물로부터 동결 건조하여 연황색 고체로서 (320)을 수득하였다(135 mg, 68%).

[1451]

LCMS: R_T = 3.10 분, [M+H]⁺ = 474. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.35 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 8.11 (1 H, s), 7.29 (1 H, d, J = 8.27 Hz), 7.20 (1 H, s), 5.85-5.76 (1 H, m), 4.41-4.35 (3 H, m), 4.14 (3 H, d, J = 59.98 Hz), 3.68 (2 H, s), 3.53-3.41 (3 H, m), 3.13 (3 H, s), 1.55 (6 H, d, J = 6.60 Hz).

[1452]

2개의 양성자는 물 피크에 의해 가려졌다.

[1453]

실시예 321

[1454]

2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(프로판-2-설폰일)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(321)

[1455]

(395)에 대한 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 자유 염기(235), 다이아이소프로필에틸아민 및 아이소프로필설폰일 클로라이드를 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 수성 후처리 없이 실리카 칼럼 상에 직접 가하여 고체로서 단리된 (321)을 수득하였다(57 mg, 25%).

[1456]

LCMS: R_T =

12.20 분, [M+H]⁺ = 474. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.39 (1 H, d, J = 8.20 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.21 (1 H, dd, J = 8.21, 1.89 Hz), 7.06 (1 H, d, J = 1.84 Hz), 5.96-5.88 (1 H, m), 4.42 (2 H, t, J = 5.00 Hz), 4.29 (2 H, t, J = 8.23 Hz), 4.15 (2 H, t, J = 7.30 Hz), 3.84-3.78 (1 H, m), 3.43 (2 H, t, J = 5.03 Hz), 3.16 (1 H, t, J = 6.84 Hz), 1.64 (6 H, d, J = 6.62 Hz), 1.40 (6 H, d, J = 6.84 Hz)

[1457]

실시예 322

[1458]

2-{3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-에탄올(322)

[1459]

(376)에 대한 절차에 따라, 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일 옥시)-에틸]-아제티딘-3-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 용매로서의 MeOH과 반응시키고, 이 반응 혼합물을 30°C로 가온하였다. 조질 생성물을 다이에틸 에터로 마쇄하여 황색 고체로서 (322)를 수득하였다(92 mg, 정량적).

[1460]

LCMS: R_T

= 3.03 분, [M+H]⁺ = 412. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 10.65 (1 H, s), 8.34-8.25 (1 H, m), 8.06 (1 H, s), 7.27-7.20 (1 H, m), 7.15 (1 H, dd, J = 14.90, 1.71 Hz), 5.80-5.71 (1 H, m), 4.41-4.21 (5 H, m), 4.20-4.08 (1 H, m), 3.67-3.56 (2 H, m), 3.45-3.30 (2 H, m), 3.26 (1 H, dd, J = 10.12, 5.06 Hz), 1.51-1.46 (6 H, m).

[1461]

[1462] 2개의 양성자는 물 피크에 의해 가려졌고, 하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[1463] 실시예 323

[1464] (S)-2-하이드록시-1-{3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-온(323)

[1465] (318)에 대한 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 자유 염기(235)를 L-(+)-락트산과 반응시키고, 동결 건조한 후, 회백색 고체로서 단리된 (323)을 수득하였다(42 mg, 29%).

LCMS: R_T = 10.71 분,

[M+H]⁺ = 440. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.40-8.33 (1 H, m), 7.90 (1 H, s), 7.10 (1 H, t, J = 6.16 Hz), 6.99 (1 H, d, J = 8.83 Hz), 5.91-5.83 (1 H, m), 4.62-4.36 (5 H, m), 4.21 (3 H, m), 4.18-4.08 (1 H, m), 3.93-3.84 (1 H, m), 3.40 (2 H, t, J = 5.01 Hz), 1.61 (6 H, d, J = 6.62 Hz), 1.34 (3 H, d, J = 6.57 Hz)

[1466]

[1467] 실시예 324

[1468] N-(2-하이드록시-에틸)-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-아이소-부티르-아마이드(324)

[1469] (453)에 대한 절차에 따라, 2-메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로피온산을 에탄올아민과 반응시켜 (324)를 수득하였다.

MS(ESI⁺) 548.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46

(s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 1.5, 1H), 7.41 (d, J = 1.5, 1H), 7.20 (t, J = 5.4, 1H), 5.86 (q, J = 8.7, 2H), 4.59 (t, J = 5.4, 1H), 4.40 (t, J = 4.8, 2H), 3.47 (t, J = 4.9, 2H), 3.36 (q, J = 6.0, 2H), 3.12 (q, J = 6.0, 2H), 1.75 (s, 6H)

[1470]

[1471] 실시예 325

[1472] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(325)

[1473] (128)에 대한 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)모폴린과 반응시켜 (325)를 수득하였다(0.106 g, 58%).

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 2.1, 1H), 8.49 (d, J = 1.8, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 2.4, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 2.2, 1H), 7.14 (d, J = 8.3, 1H), 6.73 (d, J = 8.8, 1H), 5.88 (dt, J = 13.3, 6.6, 1H), 4.45 (t, J = 5.0, 2H), 3.95 - 3.76 (m, 4H), 3.68 - 3.52 (m, 4H), 3.45 (t, J = 5.0, 2H), 1.65 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 475.2 (M+H)

[1474]

[1475] 실시예 326

- [1476] 8-[1-(1,1-다이옥소-테트라하이드로-1S-티오펜-3-일)-1H-피라졸-4-일]-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(326)
- [1477] (114)에 대한 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아-아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 1-(1,1-다이-옥소-테트라하이드로티오펜-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 (326)을 수득하였다.
- MS(ESI+) 537.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 8.32-8.26 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.3, 1.3, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.2, 1H), 5.86 (q, *J* = 8.7, 2H), 5.25 (p, *J* = 7.4, 1H), 4.40 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.76 (dd, *J* = 13.7, 8.1, 1H), 3.60 – 3.39 (m, 4H), 3.35 – 3.25 (m, 1H), 2.76 – 2.53 (m, 2H)
- [1478]
- [1479] 실시예 327
- [1480] 2-(2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아졸렌-8-카복실산 아마이드(327)
- [1481] 단계 1: 메틸 9-(2-플루오로피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로티에노[2,3-d]피리도-[3,2-b]옥세핀-3-카복실레이트
- [1482] 스텝 조건 하에, 메틸 9-브로모-6,7-다이하이드로티에노[2,3-d]피리도[3,2-b]옥세핀-3-카복실레이트를 2-플루오로피리딘-3-일보론산과 커플링시켜, 메틸 9-(2-플루오로피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로티에노[2,3-d]피리도[3,2-b]옥세핀-3-카복실레이트를 수득하였다. 수율 61%. MS(ESI⁺): 357.1.
- [1483] 단계 2: 2-(2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로벤조옥세피노[4,5-d]-티오펜-8-카복실산
- [1484] 5 mL의 아세트산 및 2 mL의 4 N 수성 염화 수소 중의 120 mg(0.337 mmol)의 메틸 9-(2-플루오로피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로티에노[2,3-d]피리도[3,2-b]옥세핀-3-카복실레이트의 혼합물을 110°C로 3시간 동안 밀봉된 바이알 내에서 가열하였다. 이 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 잔류물을 5 mL의 물로 마쇄하였다. 침전물을 수집하고, 고진공에서 24시간 동안 건조하였다. 수율 102 mg(54%). MS(ESI⁺): 341.1.
- [1485] 단계 3:
- [1486] 2-(2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로벤조옥세피노[4,5-d]-티오펜-8-카복실산을 암모늄 클로라이드 및 HATU와 커플링시켜 (327)을 수득하였다. 수율 40%.
- MS(ESI+): 340.1.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 12.07 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 1.7, 1H), 8.16 8.03 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 1.7, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.8, 1H), 6.36 (t, *J* = 6.7, 1H), 4.36 (s, 2H)
- [1487]
- [1488] 실시예 329
- [1489] 2,2,2-트라이플루오로-1-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-에탄올(329)
- [1490] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]-아졸렌-9-카보나이트릴(136)(0.353 g, 1.05 mmol)을 DCM(2.5 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드(1M, 1.57 mL, 1.57 mmol)의 용액을 적가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반하면서 점진적으로 실온으로 가온하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을, 로셀 염 수용액 및 Et₂O를 함유하는 혼합물에 부었다. 전체 혼합물을, 상들의 분배를 돕기 위해 밤새도록 격렬히 교반하였다. 상들을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 354 mg(99%)의 조질 알데하이드{2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-카브알데하이드}를 수득하였다.
- [1491] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]-아졸렌-9-카브알데하이드(0.354 g, 1.04 mmol)를 THF(7 mL)에 용해시키고, (트라이-플루오로메틸)트라이메틸실란(0.154 mL, 1.04 mmol) 및 이어서 TBAF(1M, 0.02 mL, 0.02 mmol)로 처리하였다. 생성 반응 혼합물을 주위 온도로 2시

간 동안 교반하였다. 이를 진공 중에서 농축하고, DMF에 재용해시키고, 역상 HPLC로 정제하여 25.6 mg(6% 수율)의 (329)를 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): m/z 411 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4, 1H), 7.10 (d, J = 8.3, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.80 (dt, J = 13.1, 6.5, 1H), 5.21 (d, J = 6.7, 1H), 4.39 (t, J = 4.9, 2H), 3.45 (t, J = 4.9, 2H), 1.55 (d, J = 6.5, 6H)

[1492]

실시예 330

[1493]

3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1H-피리딘-2-온(330)

[1494]

[1495]

DME(5 mL) 중의 화합물 306(0.275 g, 0.675 mmol)의 용액에, 10%의 수성 HCl(5 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 교반하고, 80℃로 18시간 동안 가열한 후, 냉각시키고, 감압 하에 농축하고, EtOAc로 희석하였다. 이 용액을 물 및 염수로 순차적으로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 50 mL의 EtOAc로 농축하고, 여과에 의해 고체를 수집하여 (330)을 수득하였다(244 mg, 89%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 9.00 (t, J = 15.9, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (ddd, J = 16.8, 8.8, 5.2, 2H), 7.37 (d, J = 5.1, 1H), 7.08 (d, J = 8.4, 1H), 6.31 (t, J = 6.7, 1H), 5.88 (dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.58 - 4.20 (m, 2H), 3.46 (t, J = 5.0, 2H), 1.55 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI⁺): m/z 406.1 (M+H)

[1496]

실시예 331

[1497]

9-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(331)

[1498]

[1499]

(277)에 대한 절차에 따라, 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(225 mg, 0.547 mmol)를 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)1H-피라졸-1-일)프로판-2-올(174.7 mg, 0.656 mmol)과 반응시켜 (331)을 수득하였다(20.0 mg, 8% 수율, M+1 471.2).

[1500]

실시예 332

[1501]

2-메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-1-올(332)

[1502]

건조 테트라하이드로퓨란(1.0 mL, 0.012 mol) 중의 2-메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-1-올(0.250 g, 0.000496 mol)을 0℃로 냉각시켰다. 0℃에서 리튬 테트라하이드로알루미늄레이트(THF 중의 1M 용액, 1.0 mL, 0.0010 mol)를 적가하고, 이 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을, 더 이상 수소 발생이 관찰되지 않을 때까지 포화된 Na₂SO₄로 켄칭하였다. MgSO₄을 가하고, 이 용액을 여과하고, 다량의 메틸렌 클로라이드로 세척하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 조질 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 무색 고체로서 (332)를 수득하였다(35.4 mg). MS(ESI⁺) 491.1.

[1503]

실시예 333

[1504]

N2-(2-클로로-5-(피페라진-1-카보닐)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복스아마이드(333)

[1505]

질소 대기 하에 실온에서, THF(60 mL) 중의 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(1.7 g, 9.13 mmol), DIPEA(3 mL), HATU(2.78 g, 7.31 mmol)의 혼합물에, 3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로-벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤조산(3.0 g, 6.09 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새도록 교반하고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 3급-부틸 4-(3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤조일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다(3.9 g, 수율: 97%). LC-MS: (ESI, m/z) = 682 [M+Na]⁺

[1506] 툴루엔(10 mL) 중의 3급-부틸 4-(3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]-티에노-[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤조일)피페라진-1-카복실레이트(500 mg, 0.76 mmol), Pd(OAc)₂(9 mg, 0.038 mmol), 잔트포스(44 mg, 0.076 mmol), MeNH₂·HCl(77 mg, 1.14 mmol) 및 Na₂CO₃(242 mg, 2.28 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80°C로 밤새도록 가열하였다. 이어서, 이를 여과하고, 농축하고, 조질 생성물을 분취용 TLC로 정제하여(용리된 용매로서 DCM/MeOH = 10:1), 3급-부틸 4-(4-클로로-3-(N-메틸-8-(메틸카바모일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노-[2,3-d]옥세핀-2-카복스아미도)벤조일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다(390 mg, 수율: 80%).

¹H NMR (DMSO, 400 MHz):

δ7.59- 7.26 (m, 8H, ArH, NH), 4.26 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 3.57- 2.80 (m, 18H, CH₂, CH₃), 1.47 (s, 9H, CH₃)

[1507]

[1508] 0°C에서, EtOAc(4M, 20 mL) 중의 HCl의 용액을 EtOAc(5 mL) 중의 3급-부틸 4-(4-클로로-3-(N-메틸-8-(메틸카바모일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노-[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)벤조일)피페라진-1-카복실레이트(390 mg, 0.61 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 밤새도록 교반하였다. 고체를 여과하고, EtOAc로 세척하고, 건조하여 (333)을 수득하였다(250 mg, 수율 71%).

¹H NMR (MeOD, 400 MHz) : δ7.76- 7.42 (m, 7H, ArH,

NH), 6.90 (s, 1H, =CH), 4.23- 2.89 (m, 19H).LC-MS: (ESI, m/z) = 539 [M+H]⁺, 561 [M+Na]⁺

[1509]

[1510] 실시예 334

[1511] N2-(2-클로로-5-(피페라진-1-카보닐)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복스아마이드(334)

[1512] 툴루엔(10 mL) 중의 3급-부틸 4-(3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노-[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤조일)피페라진-1-카복실레이트(500 mg, 0.76 mmol), Pd(OAc)₂(9 mg, 0.038 mmol), 잔트포스(44 mg, 0.076 mmol), MeSO₂(CH₂)₂NH₂·HCl(182 mg, 1.14 mmol) 및 Na₂CO₃(242 mg, 2.28 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80°C로 밤새도록 가열하였다. 이어서, 이를 여과하고, 농축하고, 조질 생성물을 분취용 TLC로 정제하여(용리된 용매로서 DCM:MeOH = 10:1), 3급-부틸 4-(4-클로로-3-(N-메틸-8-(2-(메틸설포닐)에틸카바모일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]-옥세핀-2-카복스아마이드)벤조일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다(350 mg, 수율 63%).

¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) : δ 7.60- 7.34 (m, 8H, ArH, NH), 4.26- 2.80 (m, 22H, CH₂, CH₃), 1.48 (s, 9H, 3CH₃).

[1513]

[1514] 0°C에서, EtOAc(4M, 20 mL) 중의 HCl의 용액을, EtOAc(5 mL) 중의 3급-부틸 4-(4-클로로-3-(N-메틸-8-(2-(메틸설포닐)에틸카바모일)-4,5-다이하이드로벤조-[b]-티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)벤조일)피페라진-1-카복실레이트(350 mg, 0.48 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 밤새도록 교반하였다. 고체를 여과하고, EtOAc로 세척하고, 건조하여 (334)를 수득하였다(176.6 mg, 수율: 55%).

¹H NMR (MeOD, 400 MHz) : δ7.77-

7.44 (m, 7H, ArH, NH), 6.93 (s, 1H, =CH), 4.24- 3.04 (m, 23H). LC-MS: (ESI, m/z) = 631

[M+H]⁺

[1515]

[1516] 실시예 335

[1517] 5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피리딘-2-일아민(335)

[1518] 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-일아민(268 mg, 1.2 mmol), Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol) 및 CH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)를 10 mL의

밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 120℃로 20분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (335)를 수득하였다(179.7 mg, 수율: 38 %).

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.72 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.11 (s, 2H).

ESI-MS: *m/z* = 475 [M+H⁺]

[1519]

실시예 336

[1520]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(336)

[1521]

9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 다이옥사-보롤란-2-일)-피리딘(262 mg, 1.2 mmol), Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol) 및 CH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 120℃로 20분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (336)를 수득하였다(168.7 mg, 수율: 36 %).

[1522]

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ9.04 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.52 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* = 474 [M+H⁺]

[1523]

실시예 337

[1524]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-메톡시-4-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(337)

[1525]

9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), 2-메톡시-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사-보롤란-2-일)-피리딘(298 mg, 1.2 mmol), Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol) 및 CH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 120℃로 20분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (337)를 수득하였다(120.8 mg, 수율: 24%).

[1526]

¹HNMR (DMSO- *d*₆, 400 MHz): δ8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 1H), 7.70 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.24 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* = 504

[1527]

[M+H⁺]

[1528]

실시예 338

[1529]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(5-메틸-6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(338)

[1530]

9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), 4-[4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 다이-옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-일]-모폴린(370 mg, 1.2 mmol), Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol) 및 CH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 120℃로 20분 동안 초음파로

가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (338)을 수득하였다(211 mg, 수율: 38 %).

¹HNMR (DMSO- *d*₆, 400 MHz): δ8.69

(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.85 – 7.70 (m, 2H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.13 (s, 6H), 2.32 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* = 559 [M+H⁺]

[1531]

실시예 339

[1532]

(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피리딘-2-일)-다이메틸-아민(339)

[1533]

[1534]

화합물 249에 대한 절차로부터의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(470 mg, 1.0 mmol), 다이메틸-아민(98 mg, 1.2 mmol), DIPEA(340 mg, 3 mmol) 및 NMP(4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 150°C로 120분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (339)를 수득하였다(61.4 mg, 수율: 12 %).

¹HNMR (DMSO- *d*₆, 400

MHz): δ8.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.73 – 7.71 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.16 – 3.11 (m, 8H). ESI-MS: *m/z* = 503 [M+H⁺]

[1535]

실시예 340

[1536]

2-(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피리딘-2-일아미노)-에탄올(340)

[1537]

[1538]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(470 mg, 1.0 mmol) 화합물 249에 대한 절차로부터의, 2-메탄-설폰일-에틸아민(147 mg, 1.2 mmol), DIPEA(340 mg, 3 mmol) 및 NMP(4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 150°C로 120분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC로 정제하여 (340)을 수득하였다(68.9 mg, 수율: 14 %).

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 – 7.85 (m,2H), 7.70 - 7.70 (m, 2H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.90 – 6.88 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.56 – 3.55 (m, 2H), 3.40 – 3.38 (m, 2H), 3.15 (s, 2H). ESI-MS: *m/z* = 519

[M+H⁺]

[1539]

실시예 341

[1540]

(5-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피리딘-2-일)-(2-메톡시-에틸)-아민(341)

[1541]

[1542]

화합물 249에 대한 절차로부터의 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(470 mg, 1.0 mmol), 2-메톡시-에틸아민(90mg, 1.2 mmol), DIPEA(340 mg, 3 mmol) 및 NMP(4 mL)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 150°C로 120분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고,

분취용 HPLC로 정제하여 (341)을 수득하였다(105.5 mg, 수율: 20 %).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.21(s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.15(s, 2H). ESI-MS: m/z = 533 [$\text{M}+\text{H}^+$]

[1543]

실시예 342

[1544]

2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-피리딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(342)

[1545]

(128)에 대한 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 피리딘-3-일보론산을 반응시켜 (342)를 수득하였다(0.120 g, 22%).

[1546]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (d, J = 1.7, 1H), 8.72 (d, J = 2.3, 1H), 8.57 (dd, J = 7.2, 3.7, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.53 (dd, J = 7.9, 4.8, 1H), 7.22 (d, J = 8.4, 1H), 5.79 (dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.44 (t, J = 4.9, 2H), 3.49 (t, J = 4.9, 2H), 1.57 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 390.1 (M+H)

[1547]

실시예 343

[1548]

2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(5-메톡시-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(343)

[1549]

(128)에 대한 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 3-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘을 반응시켜 (343)을 수득하였다(0.062 g, 60%).

[1550]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, J = 2.4, 1H), 8.50 (d, J = 1.8, 1H), 8.29 (d, J = 2.7, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 2.4, 1H), 7.64 (dd, J = 2.6, 2.0, 1H), 7.21 (d, J = 8.4, 1H), 5.82 (dd, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.43 (t, J = 5.0, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (t, J = 5.0, 2H), 1.56 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 420.1 (M+H)

[1551]

실시예 344

[1552]

2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-에틸아민(344)

[1553]

(114)에 대한 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 2-{2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-에틸}-아이소인돌-1,3-다이온과 반응시켜, N-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-에틸]-프탈람산을 수득하였다. MS(ESI $^+$) 610.1.

[1554]

에탄올(3 mL, 0.05 mol) 중의 N-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-에틸]-프탈람산(0.2000 g, 0.0003281 mol)의 용액에, 하이드라진(0.01133 mL, 0.0003609 mol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C로 밤새도록 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 조질 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 무색 고체로서 (344)를 수득하였다(13.6 mg).

[1555]

MS(ESI+) 462.1. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 – 8.25 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.3, 1.8, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.8, 1H), 5.87 (q, *J* = 8.7, 2H), 4.40 (t, *J* = 5.0, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.3, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.0, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.3, 2H)

[1556]

[1557] 실시예 345

[1558] 2-하이드록시-1-(3-{4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-아제티딘-1-일)-프로판-1-온(345)

[1559] 상기 일반 절차 C에 기술된 것과 유사하게, 8-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(27)을 3급-부틸 3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트와 반응시켜, 3-{4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다.

[1560] 3-(4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일)-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(2.2 mmol)를 5 mL의 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 이를 2 mL의 트라이플루오로아세트산으로 처리하였다. 2시간 후, 수성 후처리를 수행하고, 유기 물질을 농축하여 무색 고체로서 조질의 탈보호된 아제티딘을 수득하였으며, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 조질 8-(1-아제티딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(190 mg)을 3 mL의 THF에 용해시키고, DIPEA(0.23 mL, 1.3 mmol), 락트산(0.10 L, 1.3 mmol) 및 HATU(333 mg, 0.88 mmol)로 순차적으로 처리하였다. 실온에서 2시간 후, 수성 후처리를 수행하고, 에틸아세테이트로 추출하여 조질 고체를 수득하고, 이를 역상 HPLC로 정제하여 무색 고체로서 (345)를 수득하였다(35 mg, 16%).

[1561]

[1562] 실시예 346

[1563] 2-{4-[2-(4-아이소프로필-5-트라이플루오로메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올(346)

[1564] 상기 일반 절차 C에 기술된 것과 유사하게, 8-브로모-2-(4-아이소프로필-5-트라이플루오로메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켰다. 스즈키 커플링에 이어, 조질 반응 혼합물에 2N HCl을 가함으로써, 테트라하이드로피란일에터의 탈보호를 달성하였다. 이를 역상 HPLC로 정제하여 무색 고체로서 (346)을 수득하였다(112 mg).

[1565]

[1566] 실시예 347

[1567] 2-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-프로판-1-올(347)

[1568] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-

LCMS: 506.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, *J*

= 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.23 – 5.17 (m, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

LCMS: 491.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ

8.27 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.45 – 5.29 (m, 1H), 4.91 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.70 (t, *J* = 11.9 Hz, 6H)

6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), 1-(트라이메틸실릴옥시)프로판-2-아민(211 mg, 1.44 mmol), tBuONa(47 mg, 0.48 mmol), Pd(OAc)₂(16 mg, 0.1 mmol), 및 X-포스(68 mg, 0.144 mmol)의 혼합물에 10분 동안 N₂를 버블링시키고, 이어서 초음파 조사 하에 125°C로 7분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 TLC 및 분취용 HPLC로 정제하여(EtOAc), 40 mg의 (347)을 수득하였다(수율: 13%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.02 (s, 1H), 7.49 (q, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 4H), 6.21(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.20 - 3.04 (m, 8H), 2.28 (s, 1H), 1.19 - 1.15 (m, 3H). LC-MS (ESI): *m/z* = 456 [M+H]⁺

[1569]

[1570] 실시예 348

[1571] 1-(4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피페라진-1-일)-에탄온(348)

[1572] 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(208 mg×4, 2.0 mmol), 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(445 mg, 2.4 mmol), Pd(OAc)₂(45 mg, 0.20 mmol), X-포스(95 mg, 2.0 mmol), tBuONa(460 mg, 4.0 mmol) 및 다이옥산(4 mL)을 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 112°C로 7분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 용액을 모으고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 TLC로 정제하여(DCM/EtOAc = 10:1), 4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 수득하였다(612 mg, 수율: 54%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.30 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 4H), 4.04 - 4.02 (m, 4H), 3.44 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 1.57 (s, 9H) ESI-MS: *m/z* = 567 [M+H]⁺

[1573]

[1574] 4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스터(0.61 g, 1.08 mmol)를 EtOAc에 용해시키고, 이 용액에 EtOAc-HCl을 적가하였다. 이어서, 이 혼합물을 실온으로 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하여 고체를 수집하였다. 생성 고체를 DCM(10 mL)으로 세척하여 HCl 염으로서 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-피페라진-1-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌을 수득하였다(420 mg, 수율: 77%).

¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ8.05 (s, 1H), 7.45- 7.39 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.39 (s, 4H), 3.19 (s, 4H), 2.83 (s, 2H) ESI-MS: *m/z* = 503 [M+H]⁺

[1575]

[1576] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-피페라진-1-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(150 mg, 0.3 mmol)을 THF(20 mL)에 용해시키고, DIPEA(155 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 이 용액에, 아세틸 클로라이드(28 mg, 0.36 mmol)를 적가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온으로 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 이어서 DCM에 용해시켰다. 이 혼합물을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 TLC로 정제하여(DCM/EtOAc = 10:1) (348)을 수득하였다(42.6 mg, 수율: 28%).

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ8.29 (s, 1H), 7.97- 7.88 (m, 1H), 7.78 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.07 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* = 509 [M+H]⁺

[1577]

[1578] 실시예 349

[1579] 1-(4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-[1,4]다이아제판-1-일)-에탄온(349)

[1580] 화합물 350(70 mg, 0.14 mmol)을 THF에 용해시키고, DIPEA(56 mg, 0.56 mmol)를 가하고, 이 용액에 아세틸 클로라이드(14 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 이어서 DCM에 용해시켰다. 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, TLC로 정제하여(DCM/EtOAc = 4:1) (349)를 수득하였다(51.9 mg, 수율: 67%).

¹HNMR

(DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.30 (s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.96 - 7.70 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* = 523 [M+H⁺]

[1581]

실시예 350

[1583] 9-[1,4]다이아제판-1-일-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(350)

[1584] 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol), 1,4-다이아제판(120 mg, 1.2 mmol), Pd₂(dba)₃(210 mg, 0.3 mmol), X-포스(142 mg, 0.3 mmol), tBuONa(576 mg, 6 mmol) 및 다이옥산(6 mL)을 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 112°C로 7분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과하여 용액을 수집하였다. 물을 가하고, DCM(50 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 칼럼 크로마토그래피로 분리하여(DCM/EtOAc = 4:1) (350)을 수득하였다(120 mg, 수율: 25 %).

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.20 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 4H), 2.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.59 (s, 2H). ESI-MS: *m/z* = 481 [M+H⁺]

[1585]

실시예 351

[1587] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-[(3R,5S)-3,5-다이메틸-4-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]-아줄렌(351)

[1588] 0°C에서, 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중의 화합물 316(100 mg, 0.17 mmol)의 용액에, 보란/다이메틸설파(10 mol/L, 2 mL)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 이 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 이어서 50°C로 가온하였다. 추가로 1시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물에, 15 mL의 메탄올 및 5 mL의 1 M HCl 수용액을 천천히 가하여 퀀칭시켰다. 이 혼합물을 실온으로 2시간 동안 교반한 후, 잔사로 농축하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄 및 물로 처리하였다. 유기 층을 농축 건조시키고, 조질 생성물을 분취용 TLC로 정제하여(헥산/EtOAc = 1:1), 60 mg의 (351)을 수득하였다(수율: 61%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ8.02 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 4H), 6.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.80(m, 2H), 3.27 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.57 - 2.51(m, 2H), 1.22 - 1.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS (ESI): *m/z* = 577 [M+H]⁺

[1589]

실시예 352

[1591] 4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피페라진-2-온(352)

[1592] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(100 mg, 0.24 mmol), 피페라진-2-온(48 mg, 0.48 mmol), tBuONa(47 mg, 0.48 mmol), Pd₂(dba)₃(22 mg, 0.2 mmol) 및 X-포스(23 mg, 0.048 mmol)의 혼합물에 10분 동안 N₂를 버블링시키고, 이어서 초음파 조사 하에 115°C로 5분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 분취용 TLC(EtOAc) 및 분취용 HPLC로 정제하여 15 mg의 (352)를 수득하였다(수율: 13%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.02 (s, 1H, ArH), 7.49- 6.96.m, 5H), 6.41(d, *J* = 8.8Hz, 1H), 5.95(s, 1H), 4.19 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): *m/z* = 481 [M+H]⁺

[1593] 실시예 353

[1595] 1-(4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-피페리딘-1-일)-에탄온(353)

[1596] 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(208 mg, 0.5 mmol), 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄온(170 mg, 0.6 mmol), Pd(OAc)₂(11 mg, 0.05 mmol), X-포스(14 mg, 0.05 mmol), tBuONa(115 mg, 1.0 mmol) 및 다이옥산(2.0 ml)을 10 mL의 밀봉된 튜브에 가하고, 이 혼합물을 N₂ 하에 112°C로 7분 동안 초음파로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과하여 용액을 수집하고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 TLC로 정제하여(DCM/EtOAc = 10:1) (353)을 수득하였다(115 mg, 수율: 44%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.24 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.70 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 4H), 3.69 - 3.66 (m, 2H), 3.06 - 3.04 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.23 - 1.22 (m, 2H). ESI-MS: *m/z* = 523 [M+H]⁺

[1597] 실시예 354

[1599] 2-메틸-1-{4-[2-(2-피리딘-4-일메틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-프로판-2-올(354)

[1600] (114)에 대한 절차에 따라, 8-브로모-2-(2-피리딘-4-일메틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올과 반응시켜 (354)를 수득하였다.

MS(ESI+) 500.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (dd, *J* = 4.5, 1.6, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 1.8, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.8, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.35 (t, *J* = 5.0, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.0, 2H), 1.09 (s, 6H)

[1601] 실시예 355

[1603] 2-메틸-1-(4-{2-[1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-1H-이미다졸-2-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-2-올(355)

[1604] N,N-다이메틸포름아마이드(17.2 mL, 222 mmol) 중의 8-브로모-2-(1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.430 g, 1.23 mmol)의 용액에, 세슘 카보네이트(0.805 g, 2.47 mmol)를 첨가하였다. 45분 후, 이 반응 혼합물에 2-요오도-1,1,1-트라이플루오로-에탄(0.241 mL, 2.47 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50°C로 4시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 켄칭하고, 이어서 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 층들을 합치고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하고, 크로마토그래피로 정제하여(EtOAc/Hex)(35%)

로 용리됨), 8-브로모-2-[1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-1H-이미다졸-2-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 330.1.

[1605] 8-브로모-2-[1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-1H-이미다졸-2-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]-아졸렌(110.0 mg, 0.2557 mmol)을 아세트나이트릴(0.534 mL, 10.2 mmol)에 용해시키고, 물(0.256 mL) 중의 2.00 M의 탄산 칼륨에 용해시켰다. 여기에 5분 동안 질소를 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 이 반응물에 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올(102 mg, 0.384 mmol) 및 이어서 테트라키스(트라이-페닐포스핀)-팔라듐(0)(41.36 mg, 0.03579 mmol)을 투입했다. 이 반응물을 초음파 내에서 140°C로 10분 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 상을 농축하고, 역상 HPLC로 정제하여 (355)를 수득하였다.

MS: (ESI⁺) = 490.1. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.74 (q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.40 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)

[1606]

실시예 356

[1607]

[1608] 3-(8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-4,4-다이메틸-옥사졸리딘-2-온(356)

[1609]

단계 1: 1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)티오우레아

[1610]

미국 특허 출원 제 2008/45579 호(2008)의 절차에 따라, 2-아미노-2-메틸프로판-1-올을 조일아이소티오시아네이트와 커플링시켜, N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)카바모-티오일)벤즈아마이드를 수득하고, 이어서 이를 리튬 하이드록사이드와 반응시켜, 1-(1-하이드록시-2-메틸-프로판-2-일)티오우레아를 수득하였다.

[1611]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.09 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 1.30 (s, 6H)

[1612]

단계 2: 2-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일-아미노)-2-메틸프로판-1-올

[1613]

30 mL의 에탄올 중의 0.67 g(5.0 mmol)의 1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)티오우레아 및 1.60 g(5.00 mmol)의 4,8-다이브로모-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b]옥세핀-5-온의 혼합물을 3시간 동안 가열환류시켰다. 이 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하고, 생성물을 다이클로로메탄 중의 10%의 메탄올로 용리시켰다. 수율 1.38 g (75%). MS(ESI⁺): 369.3.

[1614]

단계 3: 3-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-4,4-다이메틸옥사졸리딘-2-온

[1615]

7.0 mL의 메틸렌 클로라이드 중의 185 mg(0.500 mmol)의 2-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일-아미노)-2-메틸프로판-1-올 및 0.522 ml(3.00 mmol)의 다이아이소프로필에틸아민의 혼합물에, 트라이포스젠(148 mg, 0.500 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 5% 수성 시트르산 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 염수, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하였다. 수율 194 mg (98%). MS(ESI⁺): 396.3.

[1616]

단계 4: 3-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-4,4-다이메틸옥사졸리딘-2-온을 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 커플링시켜 (356)를 수득하였다. 수율 22%.

MS(ESI⁺): 455.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16

(d, *J* = 8.3, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.3, 1.8, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.8, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.9, 4H), 4.05 – 4.00 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.0, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)

[1617]

실시예 357

[1618]

[1619] 2-(4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-피페리딘-1-일)-아세트아마이드(357)

[1619]

[1620] 화합물 319에 대한 절차에 따라, 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염을 브로모-아세트아마이드로 알킬화시켜, 백색 고체로서 단리된 화합물 357을 수득하였다(167 mg, 86%).

LCMS: $R_T = 7.55$ 분, $[M+H]^+ = 453$. 1H

NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.23 (1 H, d, J = 2.30 Hz), 8.06 (1 H, s), 7.14 (1 H, dd, J = 8.34, 2.37 Hz), 7.10 (2 H, s), 6.95 (1 H, d, J = 8.26 Hz), 5.79-5.68 (1 H, m), 4.33-4.27 (2 H, m), 3.41-3.35 (2 H, m), 2.92-2.81 (4 H, m), 2.50 (1H, m), 2.17 (2 H, dd, J = 12.36, 10.20 Hz), 1.78 (2 H, d, J = 12.48 Hz), 1.73-1.61 (2 H, m), 1.53 (6 H, d, J = 6.61 Hz)

[1621]

[1622] 실시예 358

[1623] (R)-2-하이드록시-1-{4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-피페리딘-1-일}-프로판-1-온(358)

[1624] (318)에 대한 절차에 따라, 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염을 반응시켜, 백색 고체로서 단리된 (358)을 수득하였다(90 mg, 45%).

LCMS: $R_T = 11.57$ 분, $[M+H]^+ = 468$. 1H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.19

(1 H, d, J = 2.28 Hz), 8.06 (1 H, s), 7.14 (1 H, d, J = 8.35 Hz), 6.96 (1 H, d, J = 8.24 Hz), 5.78-5.70 (1 H, m), 4.83 (1 H, s), 4.48 (1 H, d, J = 12.45 Hz), 4.42 (1 H, q, J = 6.52 Hz), 4.30 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 4.08 (1 H, s), 3.38 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 3.09 (1 H, t, J = 13.26 Hz), 2.84-2.75 (1 H, m), 2.71-2.59 (1 H, m), 1.84 (2 H, d, J = 12.55 Hz), 1.57-1.47 (8 H, m), 1.17 (3 H, t, J = 5.38 Hz)

[1625]

[1626] 실시예 359

[1627] (S)-2-하이드록시-1-{3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-온(359)

[1628] (318)에 대한 절차에 따라, 9-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 나트륨 L-락테이트를 DMF 중에서 반응시켜 (359)를 수득하였다.

LCMS: $R_T = 10.69$ 분, $[M+H]^+ = 440$. 1H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.36 (1 H, s), 7.90 (1 H, s), 7.20-7.11 (1 H, m), 7.09-7.01 (1 H, m), 5.84-5.75 (1 H, m), 4.62-4.30 (4 H, m), 4.26-4.07 (3 H, m), 3.98-3.87 (1 H, m), 3.43-3.35 (2 H, m), 1.61 (6 H, d, J = 6.65 Hz), 1.32 (3 H, dd, J = 10.70, 6.64 Hz).

[1629]

[1630] 하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[1631] 실시예 360

[1632] N2-(2-클로로-5-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복스아마이드(360)

[1633] 질소 대기 하에 실온에서, THF(50 mL) 중의 3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아미도)-4-클로로벤조산(2.5 g, 5.07 mmol)의 혼합물에, EDCI(1.94 g, 10.14 mmol), HOBt(1.03 g, 7.61 mmol), DIPEA(5 mL) 및 3-하이드록시아제티딘 염산염(0.83 g, 7.61 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새도록 교반하고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(헥산:EtOAc = 1:2로 용리됨), 8-브로모-N-(2-클로로-5-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드를 수득하였다(1.6 g, 수율 58%). LC-MS: (ESI, m/z) = 547 $[M+H]^+$

[1634] 톨루엔(5 mL) 및 DMF(5 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)페닐)-N-메틸-

4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드(500 mg, 0.91 mmol), Pd(OAc)₂(10 mg, 0.046 mmol), 잔트포스(53 mg, 0.091 mmol), MeNH₂·HCl(92 mg, 1.37 mmol) 및 Na₂CO₃(289 mg, 2.73 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80°C로 밤새도록 가열하였다. 이어서, 이를 여과하고, 농축하고, 조질 생성물을 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(용리된 용매로서 DCM:MeOH = 20:1), 백색 고체를 수득하고, 이를 MeOH로 세척하고, 건조하여 (360)을 수득하였다(221.5 mg, 수율 46 %).

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ8.43 (m, 1H, NH), 7.87-7.43 (m, 6H, ArH), 6.65 (s, 1H, =CH), 5.52 (d, J= 6.4 Hz, 1H, OH), 4.48-2.75 (m, 15H). LC-MS: (ESI, m/z) = 526 [M+H]⁺

[1635] 실시예 361

[1637] N2-(2-클로로-5-((S)-2-하이드록시프로필카바모일)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드(361)

[1638] 질소 대기 하에 실온에서, THF(50 mL) 중의 3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사미도)-4-클로로벤조산(2.5 g, 5.07 mmol)의 혼합물에, EDCI(1.94 g, 10.14 mmol), HOBt(1.03g, 7.61 mmol), DIPEA(5 mL) 및 (S)-1-아미노-프로판-2-올(0.57 g, 7.61 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새도록 교반하고, 물로 희석하였다. 생성 침전물을 물 및 EtOAc로 세척하고, 8-브로모-N-(2-클로로-5-((S)-2-하이드록시프로필카바모일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로-벤조[b]-티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드를 수득하였다(2.0 g, 수율 72%).

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.62-6.60 (m, 8H, NH, ArH), 4.77 (d, J= 4.8 Hz, 1H, OH), 4.18 (br s, 2H, CH₂), 3.79- 3.75 (m, 1H, CH), 3.31 (s, 3H, NCH₃), 3.19 (br s, 2H, CH₂), 2.94 (br s, 2H, CH₂), 1.05 (d, J= 6.0 Hz, 3H, CH₃). LC-MS: (ESI, m/z) = 549 [M+H]⁺

[1640] 톨루엔(5 mL) 및 DMF(5 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-((S)-2-하이드록시프로필카바모일)-페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드(500 mg, 1.00 mmol), Pd(OAc)₂(11 mg, 0.05 mmol), 잔트포스(58 mg, 0.01 mmol), MeNH₂·HCl(101 mg, 1.50 mmol) 및 Na₂CO₃(318 mg, 3.00 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80°C로 밤새도록 가열하였다. 이어서, 이를 여과하고, 농축하고, 물로 희석하였다. 생성 침전물을 물 및 DCM으로 세척하고, 건조하여 (361)을 수득하였다(158.9 mg, 수율 30%).

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.63- 7.43 (m, 8H, NH, ArH), 6.62 (s, 1H, =CH), 4.77 (d, J= 4.0 Hz, 1H, OH), 4.18 (br s, 2H, CH₂), 3.78- 3.76 (m, 1H, CH), 3.32 (s, 3H, NCH₃), 3.24 (br s, 2H, CH₂), 2.98 (br s, 2H, CH₂), 2.75 (d, J= 4.4 Hz, 3H, NCH₃), 1.06 (d, J= 6.4 Hz, 3H, CH₃).

LC-MS: (ESI, m/z) = 528 [M+H]⁺, 550 [M+Na]⁺

[1642] 실시예 362

[1643] 1-(3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-아세트딘-1-일)-에탄올(362)

[1644] 화합물 435(150 mg, 0.3 mmol)을 THF에 용해시키고, DIPEA를 첨가하였다. 이 용액에 아세틸 클로라이드를 적가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 추가로 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, DCM에 용해시켰다. 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 TLC로 정제하여(DCM/EtOAc = 10:1) (362)를 수득하였다(15 mg, 10%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.36 (s, 1H), 8.02- 7.92 (m, 1H), 7.83 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.38- 4.35 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 4H), 3.74 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 1.89 (s, 3H). ESI-MS: m/z = 495 [M+H]⁺

[1645]

[1646] 실시예 363

[1647] {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일)-(1-메탄설폰일-아제티딘-3-일)-아민(363)

[1648] 아제티딘-3-일-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-아민(452 mg, 1.0 mmol), 메탄설폰일 클로라이드(136 mg, 1.2 mmol), DIPEA(260 mg, 2.0 mmol)를 THF(10 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온으로 1시간 동안 교반하였다. LC-MS로 반응의 완료를 확인하였다. 이 반응 혼합물에, 20 mL의 물을 가하고, 이 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 조질 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 (363)을 수득하였다(57.2 mg, 수율: 11%).

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ

9.50 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.15(s, 2H), 2.75 (s, 6H). ESI-MS: *m/z* = 531 [M+H⁺]

[1649]

[1650] 실시예 364

[1651] N-(1-아세틸-아제티딘-3-일)-N-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-아세트아마이드(364)

[1652] (435)(150 mg, 0.3 mmol)을 THF에 용해시키고, DIPEA를 첨가하였다. 이 용액에 아세틸 클로라이드를 적가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 추가로 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, DCM에 용해시켰다. 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 TLC로 정제하여(DCM/EtOAc = 10:1) (364)를 수득하였다(20 mg, 수율: 12 %).

¹HNMR

(DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.02 (s, 1H), 7.74- 7.72 (m, 1H), 7.41- 7.37 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.28- 4.24 (m, 4H), 4.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 9.6Hz, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.24 (s 2H), 1.91(s, 3H), 1.58(s, 3H). ESI-MS: *m/z* = 536 [M+H⁺]

[1653]

[1654] 실시예 365

[1655] 4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2,8-다이카복실산 2-{[2-클로로-5-((R)-2-하이드록시-프로필카바모일)-페닐]-메틸-아마이드} 8-메틸아마이드(365)

[1656] 질소 대기 하에 실온에서, THF(50 mL) 중의 3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤조산(3 g, 6.09 mmol)의 혼합물에, EDCI(2.34 g, 12.18 mmol), HOBt(1.23g, 9.13 mmol), DIPEA(5 mL) 및 (R)-1-아미노-프로판-2-올(0.69 g, 9.13 mmol)을 순서대로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새도록 교반하고, 물로 희석하였다. 생성 침전물을 물 및 EtOAc로 세척하고, 8-브로모-N-(2-클로로-5-((R)-2-하이드록시프로필카바모일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로-벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드를 수득하였다(2.7 g, 수율 81%).

¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400

MHz): δ 8.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, NH), 8.11- 6.11 (m, 7H, ArH), 4.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, OH), 4.18 (br s, 2H, CH₂), 3.81- 3.75 (m, 1H, CH), 3.32 (s, 3H, NCH₃), 3.19 (br s, 2H, CH₂), 2.94 (br s, 2H, CH₂), 1.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃). LC-MS: (ESI, *m/z*) = 549 [M+H⁺]

[1657]

[1658] 툴루엔(5 mL) 및 DMF(5 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-((R)-2-하이드록시프로필카바모일)-페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드(500 mg, 1.00 mmol), Pd(OAc)₂(11 mg, 0.05 mmol), 잔트포스(58 mg, 0.01 mmol), MeNH₂·HCl(101 mg, 1.50 mmol) 및 Na₂CO₃(318 mg, 3.00 mmol)의

현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80°C로 밤새도록 가열하였다. 이어서, 이를 여과하고, 농축하고, 물로 희석하였다. 생성 침전물을 물 및 DCM으로 세척하고, 조질 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 (365)를 수득하였다(52.3 mg, 수율 10%).

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.63-7.43

(m, 8H, NH, ArH), 6.61 (s, 1H, =CH), 4.78 (brs, 1H, OH), 4.20 (brs, 2H, CH₂), 3.80-3.79 (m, 1H, CH), 3.35-2.66 (m, 10H, CH₃, CH₂), 2.98 (brs, 2H, CH₂), 2.75 (d, J=4.4 Hz, 3H, NCH₃), 1.07-0.97 (m, 3H, CH₃). LC-MS: (ESI, m/z) = 528 [M+H]⁺

[1659]

실시예 366

[1660]

1-(4-{2-[5-아미노-2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올(366)

[1661]

[1662]

상기 일반 절차 C에 기술된 것과 유사하게, 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-1-(2,4-다이플루오로-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민을 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 반응시켰다. 이 조질 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 (366)을 수득하였다. LCMS: 536.1.

[1663]

실시예 367

[1664]

1-{4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-2-메틸-프로판-2-올(367)

[1665]

상기 일반 절차 C에 기술된 것과 유사하게, 8-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(27)을 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 반응시켰다. 이 조질 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 (367)을 수득하였다. LCMS: 451.1.

[1666]

실시예 368

[1667]

1-{4-[2-(5-아미노-2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-2-메틸-프로판-2-올(368)

[1668]

상기 일반 절차 C에 기술된 것과 유사하게, 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-1-아이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민을 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 반응시켰다. 이 조질 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 (368)을 수득하였다. LCMS: 466.2.

[1669]

실시예 369

[1670]

9-[1-((R)-2-하이드록시-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(369)

[1671]

(277)에 대한 절차에 따라, 9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(418 mg, 1.02 mmol)를 (R)-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)1H-피라졸-1-일)프로판-2-올(307.4 mg, 1.22 mmol)과 반응시켜 (369)를 수득하였다(44.8 mg, 10% 수율, M+1 457.1).

[1672]

실시예 370

[1673]

5-(8-아제티딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아졸렌-2-일)-1-아이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸(370)

[1674]

(419)에 대한 절차에 따라, 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]-옥세핀-2-일)-1-아이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸(313.4 mg, 0.803 mmol)을 N,N-다이-메틸아세트아마이드에 용해시키고, 질소로 퍼지하였다. 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이-클로로팔라듐(II) 착체(1:1)(32.8 mg, 0.04 mmol) 및 구리(I)-요오다이드(15.3 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 이를 10분 동안 질소 중에서 버블링시켰다. 2.8 mL DMA 중의 (1-(3-급-부톡시-카보닐)아제티딘-3-일)아연(II) 요오다이드(279.8 mg, 0.80 mmol)를 첨가하였

다. 80℃로 밤새도록 가열하였다. LCMS로 반응의 완료를 확인하였다. 이 반응 혼합물을 1 M HCl로 희석하고, 3급-부틸 3-(2-(1-아이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-일)아제티딘-1-카복실레이트 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하였다. 이를 플래시 크로마토그래피로 정제하였다(헥산 중의 0 내지 50% 에틸 아세테이트). 이를 진공 중에서 농축하고, 잔류물을 10 mL의 1,4-다이옥산에 재용해시켰다. 다이옥산 중의 5 mL의 4 N HCl을 가하고, 2시간 동안 교반하였다. LCMS로 탈보호의 완료를 확인하였다. 진공 중에서 농축하고, HPLC로 정제하여 (370)을 수득하였다(33.3 mg, 11 % 수율, M = 1 367.1).

[1675] 실시예 371

[1676] 2-{3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드(371)

[1677] (319)에 대한 절차에 따라, 9-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 브로모아세트아마이드를 DMF 중에서 반응시켜 (371)을 수득하였다 (111mg, 53%).

LCMS: $R_T = 6.96$ 분, $[M+H]^+ = 425$. 1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 8.31 (1 H, d, $J = 2.35$ Hz), 7.90 (1 H, s), 7.17 (1 H, dd, $J = 8.28, 2.36$ Hz), 7.03 (1 H, d, $J = 8.26$ Hz), 7.01-6.85 (1 H, m), 5.91-5.83 (1 H, m), 5.41 (1 H, s), 4.37 (2 H, t, $J = 5.06$ Hz), 3.89 (2 H, t, $J = 7.36$ Hz), 3.81-3.73 (1 H, m), 3.43-3.34 (4 H, m), 3.22 (2 H, s), 1.63 (6 H, d, $J = 6.65$ Hz)

[1678]

[1679] 실시예 372

[1680] 9-[1-(2,4-다이플루오로-벤질)-아제티딘-3-일]-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(372)

[1681] 클로로폼(7 mL) 중의 9-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.18 g, 0.49 mmol), 2,4-다이플루오로벤즈알데하이드(64 μ L, 0.59 mmol) 및 4 Å 분자체의 혼합물을 3.5시간 동안 가열환류시켰다. 냉각 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.50 g, 2.36 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 실온으로 밤새도록 교반하였다. 포화된 중탄산 나트륨 수용액을 가하고, 상들을 분리하였다. 수성 상을 10% MeOH/DCM으로 추출하고(x4), 합친 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 중에서 농축하였다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여(SiO_2 , 사이클로헥산 중의 50 내지 100% EtOAc) (372)를 수득하였다(122 mg, 50%).

LCMS: $R_T = 8.65$ 분, $[M+H]^+ = 494$. 1H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.31 (1 H, d, $J = 2.33$ Hz), 7.90 (1 H, s), 7.33 (1 H, q, $J = 7.71$ Hz), 7.14 (1 H, dd, $J = 8.27, 2.33$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J = 8.26$ Hz), 6.86-6.74 (2 H, m), 5.94-5.84 (1 H, m), 4.37 (2 H, t, $J = 5.06$ Hz), 3.83-3.73 (3 H, m), 3.68 (2 H, s), 3.39 (2 H, t, $J = 5.07$ Hz), 3.29-3.23 (2 H, m), 1.61 (6 H, d, $J = 6.65$ Hz)

[1682]

[1683] 실시예 373

[1684] 9-[1-(2-클로로-벤질)-아제티딘-3-일]-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(373)

[1685] (372)에 대한 절차에 따라, 9-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.18 g, 0.49 mmol) 및 2-클로로벤즈알데하이드의 혼합물을 사용하여 (373)을 수득하였다(123 mg, 51%).

LCMS: $R_T = 8.80$ 분, $[M+H]^+ = 492/494$. 1H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.34 (1 H, d, $J = 2.34$ Hz), 7.90 (1 H, s), 7.43 (1 H, d, $J = 7.55$ Hz), 7.33 (1 H, dd, $J = 7.76, 1.47$ Hz), 7.24-7.13 (3 H, m), 7.01 (1 H, d, $J = 8.25$ Hz), 5.95-5.82 (1 H, m), 4.40-4.34 (2 H, m), 3.90-3.83 (2 H, m), 3.85-3.76 (3 H, m), 3.42-3.36 (2 H, m), 3.35-3.28 (2 H, m), 1.60 (6 H, d, $J = 6.65$ Hz)

[1686]

[1687] 실시예 374

[1688] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피롤리딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(374)

[1689] (375)에 대한 절차에 따라, 3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 산으로 처리하였다. 몇방울의 MeOH을 함유하는 EtOAc로 마쇄함으로써, 조질 생성물을 정제하여 연갈색 고체로서 (374)를 수득하였다(5.8 mg, 34%).

LCMS: $R_T = 7.68$ 분, $[M+H]^+ = 382$.

1H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 9.11 (2 H, s), 8.27 (1 H, d, $J = 8.21$ Hz), 8.05 (1 H, s), 7.14 (1 H, dd, $J = 8.26, 1.86$ Hz), 7.03 (1 H, d, $J = 1.80$ Hz), 5.81-5.71 (1 H, m), 4.35-4.29 (2 H, m), 3.57 (1 H, dd, $J = 11.24, 8.03$ Hz), 3.45-3.31 (4 H, m), 3.23-3.12 (1 H, m), 3.11-2.99 (1 H, m), 2.37-2.27 (1 H, m), 1.97-1.85 (1 H, m), 1.49 (6 H, d, $J = 6.59$ Hz)

[1690]

[1691] 실시예 375

[1692] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(375)

[1693] (235)에 대한 절차에 따라, 4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 및 TFA:DCM(1:3 비)를 사용하여 갈색 고체로서 단리된 (375)를 수득하였다(2.18 g, 87%). LCMS: $R_T = 2.90$ 분, $[M+H]^+ = 396$.

[1694]

다르게는, MeOH(10 mL) 중의 4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(470 mg, 0.95 mmol)의 현탁액에 에터 중의 1M HCl(1.9 mL, 1.90 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 진공 중에서 제거하였다. 생성 잔류물을 다이에틸 에터(20 mL) 중에서 20분 동안 교반하고, 이어서 고체를 여과하고, 추가로 MeOH과 에터의 혼합물로 마쇄하여 백색 고체로서 (375)를 수득하였다(104 mg, 28%).

LCMS:

$R_T = 7.82$ 분, $[M+H]^+ = 396$. 1H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.86 (2 H, s), 8.26 (1 H, d, $J = 8.20$ Hz), 8.05 (1 H, s), 7.03 (1 H, dd, $J = 8.26, 1.83$ Hz), 6.87 (1 H, d, $J = 1.78$ Hz), 5.81-5.71 (1 H, m), 4.31 (2 H, t, $J = 5.01$ Hz), 3.37 (2 H, t, $J = 5.01$ Hz), 3.30 (2 H, d, $J = 12.46$ Hz), 2.93 (2 H, d, $J = 11.52$ Hz), 2.84-2.75 (1 H, m), 1.92-1.75 (4 H, m), 1.49 (6 H, d, $J = 6.59$ Hz)

[1695]

[1696] 실시예 376

[1697] 2-{3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-아제티딘-1-일}-에탄올(376)

[1698] MeOH(3 mL) 및 DCM(3 mL) 중의 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-아제티딘-3-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(110 mg, 0.22 mmol)의 용액을 4N HCl/다이옥산(2 mL, 8 mmol)으로 처리하고, 이 혼합물을 3시간 동안 정치시키고, 이어서 진공 중에서 농축하였다. 생성 잔류물을 다이에틸 에터로 마쇄하고, 진공 하에 건조하였다. 추가로 플래시 크로마토그래피로 정제하여(SiO₂, DCM 중의 0 내지 10% 2N NH₃/MeOH) (376)을 수득하였다(29 mg, 32%).

LCMS: $R_T = 6.96$ min, $[M+H]^+ = 412$. 1H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.31 (1 H, d, $J = 2.34$ Hz), 7.90 (1 H, s), 7.15 (1 H, dd, $J = 8.27, 2.35$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J = 8.26$ Hz), 5.94-5.84 (1 H, m), 4.40-4.34 (2 H, m), 3.89-3.83 (2 H, m), 3.84-3.72 (1 H, m), 3.59-3.54 (2 H, m), 3.41-3.36 (2 H, m), 3.28-3.21 (2 H, m), 2.71-2.66 (2 H, m), 1.62 (6 H, d, $J = 6.65$ Hz).

[1699]

[1700] 하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[1701] 실시예 377

[1702] 1-{3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로판-2-올(377)

[1703] 리튬 퍼클로레이트(52 mg, 0.49 mmol)를 THF(5 mL)에 가하고, 이어서 1,2-에폭시-2-메틸프로판(0.43 mL, 4.9 mmol)을 가하고, 이 혼합물을 10 내지 15분 동안 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 9-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.18 g, 0.49 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 72 시간 동안 교반하고, 이어서 진공 중에서 농축하였다. 생성 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하고(SiO₂, EtOAc 중의 0 내지 10% MeOH), 생성 고체를 에터로 수회 추출하였다. 이 에터 추출물을 농축하여 (377)을 수득하였다(77 mg, 97%).

LCMS: R_T = 7.45 분,

[M+H]⁺ = 440. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.28 (1 H, d, J = 2.34 Hz), 7.90 (1 H, s), 7.16 (1 H, dd, J = 8.29, 2.35 Hz), 7.02 (1 H, d, J = 8.27 Hz), 5.93-5.83 (1 H, m), 4.40-4.34 (2 H, m), 4.04-3.95 (2 H, m), 3.89-3.79 (1 H, m), 3.46-3.36 (4 H, m), 2.55 (2 H, s), 1.63 (6 H, d, J = 6.64 Hz), 1.15 (6 H, s).

[1704]

[1705] 하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[1705]

[1706] 실시예 378

[1707] (S)-2-하이드록시-1-{4-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-피페리딘-1-일}-프로판-1-온(378)

[1708] (358)에 대한 절차에 따라, D-(-)-락트산 화합물 대신 L-(+)-락트산을 사용하여 백색 고체로서 단리된 (378)을 수득하였다(126 mg, 63%).

LCMS: R_T = 11.58 분, [M+H]⁺ = 468. ¹H NMR δ

(ppm)(DMSO-d₆): 8.19 (1 H, d, J = 2.29 Hz), 8.06 (1 H, s), 7.14 (1 H, d, J = 8.33 Hz), 6.96 (1 H, d, J = 8.24 Hz), 5.79-5.69 (1 H, m), 4.80 (1 H, s), 4.51-4.37 (2 H, m), 4.33-4.27 (2 H, m), 4.16-3.98 (1 H, m), 3.41-3.35 (2 H, m), 3.16-3.02 (1 H, m), 2.84-2.75 (1 H, m), 2.71-2.59 (1 H, m), 1.84 (2 H, d, J = 12.53 Hz), 1.57-1.47 (8 H, m), 1.20-1.14 (3 H, m)

[1709]

[1710] 실시예 380

[1711] 2-메틸-1-(4-{2-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-2-올(380)

[1712] (114)에 대한 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올 화합물과 반응시켜 (380)을 수득하였다.

MS(ESI+) 506.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, J = 8.3, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.32 (d, J = 1.7, 1H), 5.47-5.35 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.39 (t, J = 4.9, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.45 (t, J = 5.0, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22 - 1.98 (m, 6H), 1.10 (s, 6H)

[1713]

[1714] 실시예 381

[1715] (S)-1-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-2-올(381)

[1716] (114)에 대한 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 (S)-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올 화합물과 반응시켜 (381)을 수득하였다.

일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올과 반응시켜 (381)을 수득하였다. MS(ESI⁺) 477.1.

[1717] 실시예 382

[1718] 8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 사이클로헥실-(2-다이메틸아미노-에틸)-아마이드(382)

[1719] 실온에서, DMF(1.7 mL) 중의 8-[2-메틸-1-(1H-피라졸-1-일)프로판-2-올]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산(0.211 mg, 0.546 mmol)의 잘 교반된 용액에, N1-사이클로헥실-N2,N2-다이메틸에탄-1,2-디아민(0.19 mmol)을 가하고, 이어서 DIPEA(0.46 mL, 2.7 mmol)를 첨가하였다. 최종적으로, HATU(0.230 g, 0.600 mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 슬러리로 실온으로 90분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 많은 부피의 EtOAc 내에 취하고, 유기 층을 수성 바이카보네이트, 물 및 이어서 염수로 희석하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 이어서 잔사로 농축하였다. 조질 생성물을 분취용 역상 HPLC로 정제하여 동결 건조된 고체로서 (382)를 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 558.3.

[1720] 실시예 383

[1721] N2-(2-클로로-5-((2-하이드록시에틸)(메틸)카바모일)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복스아마이드(383)

[1722] 질소 대기 하에 실온에서, THF(50 mL) 중의 3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아미도)-4-클로로벤조산(3 g, 6.09 mmol)의 혼합물에, EDCI(2.34 g, 12.18 mmol), HOBt(1.23 g, 9.13 mmol), DIPEA(5 mL) 및 2-(메틸아미노)에탄올(0.69 g, 9.13 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새도록 교반하고, 물로 희석하였다. 생성 침전물을 물 및 EtOAc로 세척하고, 8-브로모-N-(2-클로로-5-((2-하이드록시에틸)(메틸)카바모일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로-벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드를 수득하였다(2.8 g, 수율: 87%). LC-MS: (ESI, m/z) = 549 [M+H]⁺

[1723] 톨루엔(5 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-((2-하이드록시에틸)(메틸)카바모일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드(400 mg, 0.76 mmol), Pd(OAc)₂(10 mg, 0.045 mmol), 잔트포스(44 mg, 0.076 mmol), MeNH₂·HCl(77 mg, 1.14 mmol) 및 Na₂CO₃(242 mg, 2.28 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80°C로 밤새도록 가열하였다. 이어서, 이를 여과하고, 농축하고, 조질 생성물을 칼럼으로 정제하여(EtOAc:MeOH = 10:1) (383)을 수득하였다(87.2 mg, 수율: 22%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.45 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 7.72- 7.43 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 4.89-4.76 (m, 1H), 4.20- 4.04 (m, 2H), 3.60- 2.66 (m, 15H). LC-MS: (ESI, m/z) = 528 [M+H]⁺

[1724]

[1725] 실시예 384

[1726] N2-(2-클로로-5-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복스아마이드(384)

[1727] 톨루엔(5 mL) 및 DMF(5 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-(3-하이드록시아제티딘-1-카보닐)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드(400 mg, 0.73 mmol), Pd(OAc)₂(8 mg, 0.037 mmol), 잔트포스(42 mg, 0.073 mmol), MeSO₂(CH₂)₂NH₂·HCl(175 mg, 1.095 mmol) 및 Na₂CO₃(232 mg, 2.19 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80°C로 밤새도록 가열하였다. 이어서, 이를 여과하고, 농축하고, 조질 생성물을 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(용리된 용매로서 DCM:MeOH = 20:1), 백색 고체를 수득하고, 이를 MeOH로 세척하고, 건조하여 (384)를 수득하였다.

¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ8.74 (t, J= 5.6 Hz, 1H, NH), 7.87- 6.61 (m, 7H, ArH), 5.75 (d, J= 6.0 Hz, 1H, OH), 4.48- 2.99 (m, 19H). LC-MS: (ESI, m/z) = 618 [M+H]⁺

[1728]

[1729] 실시예 385

[1730] N2-(2-클로로-5-(2-하이드록시에틸카바모일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복스아마이드(385)

[1731] 툴루엔(5 mL) 중의 2-(3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드)-4-클로로벤즈아마이드)에틸 아세테이트(400 mg, 0.69 mmol), Pd(OAc)₂(10 mg, 0.045 mmol), 잔트포스(40 mg, 0.069 mmol), MeSO₂CH₂CH₂NH₂ · HCl(165 mg, 1.04 mmol) 및 Na₂CO₃(219 mg, 2.07 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80°C로 밤새도록 가열하였다. 이어서, 이를 여과하고, 농축하고, 조질 생성물을 칼럼으로 정제하여(EtOAc:MeOH = 10:1) (385)를 수득하였다(76.8 mg, 수율: 18%).

¹HNMR(DMSO-d₆, 400

MHz): δ8.70 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07- 7.41 (m, 6H), 6.57 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.63- 2.95 (m, 16H). LC-MS: (ESI, m/z) = 606 [M+H]⁺

[1732]

실시예 386

[1733]

N2-(2-클로로-5-((2-하이드록시에틸)(메틸)카바모일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복스아마이드(386)

[1734]

[1735]

톨루엔(5 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-((2-하이드록시에틸)(메틸)카바모일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드(400 mg, 0.76 mmol), Pd(OAc)₂(10 mg, 0.045 mmol), 잔트포스(44 mg, 0.076 mmol), MeSO₂CH₂CH₂NH₂ · HCl(181 mg, 1.14 mmol) 및 Na₂CO₃(242 mg, 2.28 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80°C로 밤새도록 가열하였다. 이어서, 이를 여과하고, 농축하고, 조질 생성물을 칼럼으로 정제하여(EtOAc:MeOH = 10:1) (386)을 수득하였다(56.9 mg, 수율: 12%).

¹HNMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.71- 7.41 (m, 6H), 6.70 (s, 1H), 4.83- 4.73 (m, 1H), 4.18- 4.15 (m, 2H), 3.64- 2.88 (m, 19H). LC-MS: (ESI, m/z) = 620 [M+H]⁺

[1736]

실시예 387

[1737]

N2-(2-클로로-5-((R)-2-하이드록시프로필카바모일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복스아마이드(387)

[1738]

[1739]

톨루엔(5 mL) 및 DMF(5 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-((R)-2-하이드록시프로필카바모일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복스아마이드(500 mg, 0.91 mmol), Pd(OAc)₂(10 mg, 0.045 mmol), 잔트포스(53 mg, 0.091 mmol), MeSO₂(CH₂)₂NH₂ · HCl(218 mg, 1.36 mmol) 및 Na₂CO₃(289 mg, 2.73 mmol)의 현탁액을, 풍선으로부터의 CO 대기 하에 80°C로 밤새도록 가열하였다. 이어서, 이를 여과하고, 농축하고, 조질 생성물을 분취용 TLC로 정제하여(용리된 용매로서 DCM:MeOH = 10:1) (387)을 수득하였다(101.5 mg, 수율 18%).

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.73 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, NH), 8.12- 7.45 (m, 6H, ArH), 6.61 (s, 1H, =CH), 4.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH), 4.20 (br s, 2H, CH₂), 3.80- 3.77 (m, 1H, CH), 3.67- 2.98 (m, 14H, CH₃, CH₂), 1.06 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH₃). LC-MS: (ESI, m/z) = 542 [M+Na]⁺

[1740]

실시예 388

[1741]

(S)-1-(4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-피페라진-1-일)-2-하이드록시-프로판-1-온(388)

[1742]

[1743]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-피페라진-1-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(150 mg, 0.32 mmol), HATU(244 mg, 0.64 mmol) 및 DIPEA(165 mg, 1.28 mmol)를 DMF(5 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온으로 2시간 동안 교반하였다. LC-MS로 반응의 완료를 확인하였다. 이 반응물에 물(15 mL)을 가하자, 약간의 고체가 나타났다. 이를 여과하여 상기 고체를 수집하고, 다음 단계에 직접 사용하였다(140 mg 수율: 60%). 이 잔사(140 mg, 0.21 mmol)를 5 mL의 THF에 용해시키고, 이어서 0°C에서 5 mL의 물 중의 NaOH(18 mg, 0.42 mmol)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 실온으로 1시간 동안 교반하였다. 증발로 대부분의 THF를 제거하고, 다이클로로메탄으로 추출하고, 무수 나트륨 설

페이트 상에서 건조시키고, 농축 건조하여 (388)을 수득하였다(45 mg, 수율: 40%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.08 (s, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.24 - 7.02 (m, 4H), 6.54 - 6.53 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 4.24 - 4.22 (m, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 3H), 3.52 - 3.50 (m, 4H), 3.43 - 3.41 (m, 2H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 1.40 - 1.38 (m, 6H). ESI-MS: $m/z = 539$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

[1744]

[1745] 실시예 389

[1746] (S)-1-(3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-아제티딘-1-일)-2-하이드록시-프로판-1-온(389)

[1747] (435)(150 mg, 0.31 mmol), (S)-2-(벤질옥시카보닐옥시)프로판산, EDCI(127 mg, 0.61 mmol), HOBt(83 mg, 0.61 mmol) 및 DIPEA(240 mg, 1.86 mmol)를 DMF(10 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 약 -5°C 로 1시간 동안 교반하였다. LC-MS로 반응의 완료를 확인하였다. 이 반응 혼합물에, 20 mL의 물을 가하고, 이 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축 건조시키고, 분취용 TLC로 정제하여 110 mg의 Cbz-보호된 (389)를 수득하였다.

[1748] 상기 Cbz-보호된 (389) 중간체(110 mg, 0.17 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고, 이어서 0°C 에서 5 mL의 물 중의 NaOH(13 mg, 0.34 mmol)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 실온으로 1시간 동안 교반하였다. 이를 증발시켜, 대부분의 THF를 제거하고, 다이클로로메탄으로 추출하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축 건조시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 44 mg의 (389)를 수득하였다(수율 = 50%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.02 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.09 - 6.88 (m, 4H), 6.28 - 6.25 (m, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 5H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 3.92 - 3.91 (m, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 3H). LC-MS (ESI): $m/z = 525$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

[1749]

[1750] 실시예 390

[1751] 9-[(3R,5S)-4-(2,2-다이플루오로-에틸)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일]-2-[2-(2,4-다이-플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(390)

[1752] 0°C 에서 (391)(120 mg, 0.21 mmol)을 테트라하이드로퓨란(5 mL)에 용해시키고, 보란/다이-메틸-설펜(10 mol/L, 2 mL)을 적가하고, 30분 후, 이 혼합물의 온도를 약 25°C 로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에, 15 mL의 메탄올을 천천히 가하고, 이어서 5 mL의 진한 HCl을 가하고, 이어서 이 혼합물을 실온으로 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축하여 메탄올 및 다이메틸-설펜을 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄에 용해시키고, 물로 세척하고, 유기 층을 농축 건조시키고, 조질 생성물을 분취용 TLC로 정제하여 65 mg의 (390)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.01 (s, 1H), 7.49 - 7.48 (m, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 4H), 6.45 - 6.43 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.92 (t, $J = 60.0\text{ Hz}$, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.07 - 3.05 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 2.53 - 2.50 (m, 2H), 1.12 - 1.11 (m, 6H). LC-MS (ESI): $m/z = 559$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

[1753]

[1754] 실시예 391

[1755] 1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-2,6-다이메틸-피페라진-1-일)-2,2-다이-플루오로-에탄온(391)

[1756] 2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-((3R,5S)-3,5-다이메틸-피페라진-1-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(200 mg, 0.4 mmol)을 10 mL의 THF에 용해시켰다. 이어서, 이 혼합물을 약 -15°C 로 5분 동안 교반하고, 이어서 피리딘(1 mL)을 적가하였다. 5분 후, 이 반응 혼합물에 다이플루오로-아세틸 클로라이드(과량)를 약 2분 동안 버블링시켰다. 이 반응물의 온도를 주위 온도로 천천히 가온하고, 약 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에, 포화된 중탄산 나트륨을 가하고, DCM으로 추출하고, 유

기 상을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축 건조하여 (391)을 수득하였다. HPLC는 순도가 95% 초과임을 보여주었다.

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ8.04 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.19 - 7.00 (m, 4H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 4.62 - 4.60 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 4H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.07 - 2.89 (m, 4H), 1.36 - 1.31 (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z = 573 [M+H]⁺

[1757]

[1758] 실시예 392

[1759] N-(2-(2-(2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노)-에틸)-아세트아마이드(392)

[1760] 다이옥산(2 mL) 중의 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), Pd₂(dba)₃(66 mg, 0.072 mmol), N-(2-아미노-에틸)-아세트아마이드(147 mg, 1.44 mmol), X-포스(69 mg, 0.144 mmol)의 혼합물을 MW 튜브에 첨가하였다. 이 혼합물에 약 2분 동안 N₂를 버블링시키고, tBuONa(142 mg, 1.44 mmol)를 가하고, 이어서 추가로 2분 동안 N₂를 버블링시켰다. 이 혼합물을 초음파 조사 하에 120℃로 45분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축 건조시키고, 분취용 TLC(순수한 EtOAc) 및 분취용 HPLC로 정제하여 56 mg의 (392)를 수득하였다(수율 = 16%).

[1761]

[1762] 실시예 393

[1763] 1,1-다이메틸-2-(4-(2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일)-피라졸-1-일)-에틸아민(393)

[1764] (114)에 대한 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 {1,1-다이-메틸-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-에틸}-카바산 3급-부틸 에스테르와 반응시켜, [1,1-다이메틸-2-(4-(2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일)-피라졸-1-일)-에틸]-카바산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다. MS(ESI⁺) 590.2.

[1765] 메틸렌 클로라이드(1.1 mL, 0.017 mol) 중의 [1,1-다이메틸-2-(4-(2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일)-피라졸-1-일)-에틸]-카바산 3급-부틸 에스테르(0.175 g, 0.000297 mol)를 함유하는 환저 플라스크에, 트라이플루오로아세트산(1.3 mL, 0.017 mol)을 첨가하였다. 이 용액을, CO₂ 발생이 멈출 때까지 실온으로 교반하였다(30분). 용매를 진공 중에서 제거하고, 역상 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 (393)을 수득하였다(21.8 mg).

MS(ESI⁺) 490.1. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 8.37 (d, J = 9.7, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.3, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.7, 1H), 7.37 (d, J = 1.7, 1H), 5.86 (q, J = 8.7, 2H), 4.39 (t, J = 5.0, 2H), 3.47 (t, J = 5.0, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.50 (s, 6H).

[1766]

[1767] 실시예 394

[1768] 2-(3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-아제티딘-1-설펜일)-에탄올(394)

[1769] 0℃에서, 건조 THF(20 mL) 중의 9-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.20 g, 0.54 mmol)의 용액에, 2-클로로에탄설펜일 클로라이드(65 μ

L, 0.6 mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 실온으로 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 추가로 2-클로로에탄설폰일 클로라이드(130 μ L)를 가하고, 이 반응 혼합물을 실온으로 18시간 동안 교반하였다. 수산화 나트륨 수용액(8M, 3.38 mL, 27 mmol)을 가하고, 이 혼합물을 40°C로 18시간 동안 가열하고, 이어서 진공 중에서 농축하였다. 생성 잔류물을 DCM 중의 10% MeOH로 수회 추출하고, 합친 추출물을 진공 중에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하고(SiO₂, DCM 중의 0 내지 20% MeOH), 이어서 분취용 HPLC로 정제하여(제미니(Gemini) C₁₈ 칼럼, H₂O 중의 5 내지 95% MeOH + 0.1% HCO₂H 구배) (394를 수득하였다(58 mg, 23%).

LCMS:

R_T = 8.45 분, [M+H]⁺ = 476. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆, 80 °C): 8.22 (1 H, d, J = 2.31 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.33 (1 H, dd, J = 8.34, 2.39 Hz), 7.08 (1 H, d, J = 8.32 Hz), 5.81-5.73 (1 H, m), 4.53 (2 H, s), 4.37 (2 H, t, J = 5.09 Hz), 4.22 (3 H, s), 3.57 (2 H, t, J = 6.26 Hz), 3.43 (2 H, t, J = 5.09 Hz), 2.79 (2 H, t, J = 6.37 Hz), 1.59 (6 H, d, J = 6.61 Hz).

[1770]

[1771] 하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[1772] 실시예 395

[1773] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-메탄설폰일-피페리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(395)

[1774] DCM(3.3 mL) 중의 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(375) 염산염(141 mg, 0.33 mmol)의 현탁액에 트라이에틸아민(0.16 mL, 1.14 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이어서 메탄설폰일 클로라이드(30 μ L, 0.39 mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 실온으로 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 추가로 트라이에틸-아민(45 μ L) 및 메탄설폰일 클로라이드(30 μ L)을 가하고, 이 반응 혼합물을 0°C로 30분 동안 교반하였다. 여기에 물을 가하고, 상들을 분리하였다. 수성 상을 DCM로 추출하고(x2), 합친 유기 추출물을 10% 시트르산 수용액, 포화된 중탄산 나트륨 수용액 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공 중에서 농축하였다. 생성 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다(SiO₂, DCM 중의 0 내지 20% EtOAc). 생성 고체를 사이클로-헥산에 현탁시키고, 여과로 수집하여 백색 고체로서 (395)를 수득하였다(78 mg, 50%).

LCMS: R_T = 11.69 분, [M+H]⁺ = 474.

¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.31 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 7.90 (1 H, s), 7.01 (1 H, dd, J = 8.23, 1.88 Hz), 6.90 (1 H, d, J = 1.84 Hz), 5.93-5.85 (1 H, m), 4.39 (2 H, t, J = 5.03 Hz), 3.93 (2 H, d, J = 11.84 Hz), 3.39 (2 H, t, J = 5.04 Hz), 2.81-2.70 (5H, m), 2.60 (1 H, tt, J = 12.04, 3.68 Hz), 1.97 (2 H, d, J = 13.31 Hz), 1.89-1.76 (2 H, m), 1.61 (6 H, d, J = 6.63 Hz)

[1775]

[1776] 실시예 396

[1777] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-메탄설폰일-피롤리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(396)

[1778] 화합물 395에 대한 절차에 따라, 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피롤리딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 염산염 및 메탄설폰일 클로라이드를 사용하여 연오렌지색 고체로서 (396)를 수득하였다(28 mg, 48%).

LCMS: R_T = 11.27 분, [M+H]⁺ = 460.

¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.33 (1 H, d, J = 8.21 Hz), 7.90 (1 H, s), 7.05 (1 H, dd, J = 8.24, 1.91 Hz), 6.94 (1 H, d, J = 1.87 Hz), 5.93-5.83 (1 H, m), 4.42-4.36 (2 H, m), 3.79 (1 H, dd, J = 9.53, 7.31 Hz), 3.61 (1 H, ddd, J = 9.97, 8.27, 3.30 Hz), 3.50-3.31 (5 H, m), 2.86 (3 H, s), 2.41-2.32 (1 H, m), 2.15-2.03 (1 H, m), 1.61 (6 H, d, J = 6.63 Hz)

[1779]

[1780] 실시예 397

[1781] 2-하이드록시-1-{3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-에탄온(397)

[1782] 화합물 318에 대한 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 TFA 염(31)을 글리콜산과 반응시켰다. 역상 분취용 HPLC로 정제하여(제미니 C₁₈ 칼럼, H₂O 중의 5 내지 98% MeOH + 0.1% HCO₂H 구배), 백색 고체로서 (397)을 수득하였다(46 mg, 27%).

LCMS: R_T = 10.33 분, [M+H]⁺

= 426. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.30 (1 H, d, J = 8.20 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.20-7.15 (1 H, m), 7.01 (1 H, d, J = 1.82 Hz), 5.82-5.72 (1 H, m), 4.88-4.81 (1 H, m), 4.55-4.46 (1 H, m), 4.34-4.29 (2 H, m), 4.30-4.17 (1 H, m), 4.16 (1 H, dd, J = 9.24, 5.41 Hz), 3.90 (2 H, d, J = 5.77 Hz), 3.89-3.77 (2 H, m), 3.41-3.35 (2 H, m), 1.49 (6 H, d, J = 6.59 Hz)

[1783]

[1784] 실시예 398

[1785] (R)-2-하이드록시-1-{3-[2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-온(398)

[1786] (318)에 대한 절차에 따라, DMF 중에서 9-아제티딘-3-일-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 나트륨 D-락테이트와 반응시켰다. 플래시 크로마토그래피로 정제한 후, 표제 화합물의 락테이트-에스터 부산물이 존재하였다. 이 혼합물(0.11 g, 0.2 mmol)을 1,4-다이옥산(2 mL)에 용해시키고, 1M 수산화 나트륨 수용액(0.2 mL, 0.2 mmol)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc 및 물로 희석하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고(x2), 합친 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 진공 중에서 농축하였다. 진공 하에 추가로 건조하여 (398)을 수득하였다(90 mg, 36%).

LCMS: R_T = 10.71 분, [M+H]⁺ = 440. ¹H NMR δ

(ppm)(CDCl₃): 8.37 (1 H, s), 7.90 (1 H, s), 7.20-7.12 (1 H, m), 7.06 (1 H, dd, J = 8.28, 5.28 Hz), 5.85-5.76 (1 H, m), 4.64-4.30 (4 H, m), 4.25-4.10 (3 H, m), 3.98-3.87 (1 H, m), 3.45-3.35 (2 H, m), 1.62 (6 H, d, J = 6.65 Hz), 1.33 (3 H, dd, J = 11.04, 6.67 Hz).

[1787]

[1788] 하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[1789] 실시예 399

[1790] 2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(399)

[1791] (128)에 대한 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌과 2-(피롤리딘-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘을 반응시켜 (399)를 수득하였다(0.078 g, 62%).

¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 8.57 (d, J = 2.4, 1H), 8.41 (d, J = 2.2, 1H), 8.08 (d, J = 24.7, 1H), 7.78 (dd, J = 8.7, 2.6, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 2.5, 1H), 7.13 (d, J = 8.4, 1H), 6.57 (d, J = 8.7, 1H), 5.79 (dt, J = 13.1, 6.5, 1H), 4.35 (dd, J = 39.9, 34.8, 2H), 3.65 - 3.37 (m, 6H), 2.11 - 1.80 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 459.2 (M+H)

[1792]

[1793] 실시예 400

[1794] 1-아이소프로필-5-{8-[1-(3-메틸-옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민(400)

- [1795] 상기 일반 절차 C에 기술된 것과 유사하게, 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-아이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민을 1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켰다. 역상 HPLC로 조질 반응 생성물을 정제하여 (400)을 수득하였다. LCMS: 478.2.
- [1796] 실시예 401
- [1797] 8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드(401)
- [1798] 실시예 267에 따라, 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아이소프로필-아마이드를 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 반응시켜 (401)을 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 471.2.
- [1799] 실시예 402
- [1800] 9-(2-플루오로-5-메틸-피리딘-3-일)-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아-아줄-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(402)
- [1801] (128)에 대한 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아-아줄-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 2-플루오로-5-메틸-피리딘-3-일보론산과 반응시켜 (402)를 수득하였다(0.054 g, 37%).
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (t, *J* = 2.0, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 – 7.97 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.5, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4, 1H), 5.82 (dt, *J* = 13.2, 6.6, 1H), 4.44 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.49 (t, *J* = 4.9, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.6, 6H).
- [1802] MS (ESI(+)): m/z 422.1 (M+H)
- [1803] 실시예 403
- [1804] 2-{4-[2-(5-아미노-2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아아줄-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올(403)
- [1805] 상기 일반 절차 C에 기술된 것과 유사하게, 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-아이소프로필-1H-[1,2,4]트리아아줄-3-일아민을 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켰다. 스텝 키 커플링에 이어, 이 반응 혼합물에 2N HCl를 가함으로써, 테트라하이드로피란일에터의 탈보호를 달성하였다. 이를 역상 HPLC로 정제하여 무색 고체로서 (403)을 수득하였다(16 mg). LCMS: 438.1.
- [1806] 실시예 404
- [1807] 1-{4-[2-(2-아이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아아줄-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-3-메톡시-프로판-2-올(404)
- [1808] 상기 일반 절차 C에 기술된 것과 유사하게, 8-브로모-2-(2-아이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아아줄-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 1-메톡시-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 반응시켰다. 역상 HPLC로 조질 반응 생성물을 정제하여 (404)를 수득하였다. LCMS: 481.2.
- [1809] 실시예 405
- [1810] 2-(2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-이미다졸-1-일)-N-메틸-아세트아마이드(405)
- [1811] (355)에 대한 절차에 따라, 스텝 키 팔라듐 조건 하에 2-[2-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-이미다졸-1-일]-N-메틸-아세트아마이드 및 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라-메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올을 반응시켜 (405)를 수득하였다.

MS: (ESI+) = 497.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 0H), 7.38 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 0.8 Hz, 0H), 5.23 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.66 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H)

[1812]

[1813] 실시예 406

[1814] 8-(1-아제티딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-2-(2-아이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(406)

[1815] 상기 일반 절차 C에 기술된 것과 유사하게, 8-브로모-2-(2-아이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 3급-부틸 3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트와 반응시켰다. 다이클로로메탄 중의 트라이-플루오로아세트산을 사용하여 3급-부톡시카보닐 보호기를 제거하였다. 이 조질 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 (406)을 수득하였다. LCMS: 448.2.

[1816] 실시예 407

[1817] 2-(5-아미노-2-아이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카복실산 (1-메틸-아제티딘-3-일)-아마이드(407)

[1818] 상기 일반 절차 F에 기술된 것과 유사하게, 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-1,3a-다이아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-아이소프로필-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민을 1-메틸-3-아미노아제티딘 염산염과 반응시키고, 역상 HPLC로 정제한 후 (407)을 수득하였다(15 mg). LCMS: 440.1.

[1819] 실시예 408

[1820] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(408)

[1821] 일반적 절차 G에 따라서, 3 mL의 아세토니트릴 중의 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 27의 용액을 아릴 브로마이드에 커플링시키고, 탈기시키고, 150 mg의 1-메틸-4-(트라이부틸스텐일)-1H-이미다졸로 처리하였다. 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(12 mg)을 첨가하고, 140°C에서 25분 동안 반응 혼합물을 마이크로파 반응기로 가열하였다. 농축시키고, 역상 HPLC로 정제하여 (408)을 무색 고체(23 mg, 44%)로서 수득하였다.

LCMS: 393.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.84 (dt, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[1822]

[1823] 실시예 409

[1824] 8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(2-하이드록시-에틸)-(테트라하이드로-피란-4-일)-아마이드(409)

[1825] 실시예 382의 절차에 따라, 실온에서 DMF 중의 8-[2-메틸-1-(1H-피라졸-1-일)프로판-2-올]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산의 잘 교반된 용액에 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)에탄올, 이어서 DIPEA 및 HATU를 첨가하여 (409)를 수득하였다. MS: (ESI⁺) = 513.2.

[1826] 실시예 410

[1827] 8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(1-아세틸-피페리딘-4-일)-(2-하이드록시-에틸)-아마이드(410)

[1828] 실시예 382의 절차에 따라, 실온에서 DMF 중의 8-[2-메틸-1-(1H-피라졸-1-일)프로판-2-올]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산의 잘 교반된 용액에 1-(4-(2-하이드록시에틸아미노)피페리딘-

1-일)에탄올, 이어서 DIPEA 및 HATU를 첨가하여 (410)을 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 554.2.

[1829] 실시예 411

[1830] 1-{4-[2-(1-아제티딘-3-일-1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-2-메틸-프로판-2-올(411)

[1831] (355)를 제조하는 절차에 따라, 2-(1-아제티딘-3-일-1H-이미다졸-2-일)-8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올을 스즈키 팔라듐 조건 하에 반응시켜 (411)을 수득하였다.

MS: (ESI⁺) = 463.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.16 – 6.06 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)

[1832]

[1833] 실시예 412

[1834] 2-메틸-2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로필아민(412)

[1835] N₂ 하에 0°C에서 테트라하이드로푸란(5.864 mL, 0.07229 mol) 중의 2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-이소부티르아마이드(0.182 g, 0.000361 mol)의 용액에 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트(THF 중의 1M, 1.44 mL, 0.00145 mol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 수소 분출이 관찰되지 않을 때까지 반응물을 포화 Na₂SO₄로 켄칭하였다. MgSO₄를 첨가하고, 용액을 여과하고, 다량의 메틸렌 클로라이드로 헹구었다. 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC로 여과하여 (412)(12.8 mg)를 무색 고체로서 수득하였다.

MS(ESI⁺) 490.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 1.7, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.7, 1H), 5.86 (q, *J* = 8.7, 2H), 4.39 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.0, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)

[1836]

[1837] 실시예 413

[1838] 2-하이드록시-1-[3-(2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-이미다졸-1-일)-아제티딘-1-일]-프로판-1-올(413)

[1839] (411)(0.110 g, 0.000238 mol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(3.72 mL, 0.0480 mol)에 용해시키고, 순차적으로 N,N-다이이소프로필에틸아민(0.248 mL, 0.00143 mol), 아세트산(0.0270 mL, 0.000476 mol), 이어서 N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.108 g, 0.000285 mol)로 처리하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 나트륨 바이카보네이트를 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 나트륨 설레이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 rHPLC로 여과하여 (413)을 수득하였다.

MS: (ESI⁺) = 535.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.91 (dd, *J* = 17.5, 8.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 16.3, 10.1 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H)

[1840]

[1841] 실시예 414

[1842] 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-

8-일]-피라졸-1-일)-에틸아민(414)

[1843] 메탄설폰일 클로라이드(0.055 mL, 0.74 mmol)를 차가운 다이클로로메탄(3 mL) 중의 2-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-에탄올(201 mg, 0.48 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후 포화 나트륨 바이카보네이트를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 농축시키고, 잔류물을 2 mL의 DMSO에 용해시켰다. 나트륨 아자이드(62 mg)를 첨가하고, 70°C에서 밤새 혼합물을 가열하였다. 수성물을 EtOAc로 추출하여 조질 아자이드를 수득하였다. 상기 아자이드를 THF 및 물(3 mL, 0.5 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 트라이페닐포스핀(250 mg, 0.95 mmol)으로 처리하였다. 50°C에서 8시간 후 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC로 여과하여 (414)를 무색 고체(160 mg, 80%)로서 수득하였다. LCMS: 422.1.

[1844] 실시예 415

[1845] 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-5-메틸-1H-피리딘-2-온(415)

[1846] 실시예 330의 절차에 따라, 9-(2-플루오로-5-메틸-피리딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 (402)를 DME 중의 수성 HCl로 처리하여 (415)(0.038 g, 93%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H),

8.94 (d, *J* = 2.3, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 2.3, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.5, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5, 1H), 5.90 (dt, *J* = 13.2, 6.6, 1H), 4.40 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.46 (t, *J* = 4.9, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 420.1 (M+H)

[1847]

[1848] 실시예 416

[1849] 1-[3-(2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-이미다졸-1-일)-아세트딘-1-일]-에탄올(416)

[1850] (411)(0.110 g, 0.000238 mol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(3.72 mL, 0.0480 mol)로 용해시키고, 순차적으로 N,N-다이이소프로필에틸아민(0.248 mL, 0.00143 mol), 아세트산(0.0270 mL, 0.000476 mol), 이어서 N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.108 g, 0.000285 mol)로 처리하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 나트륨 바이카보네이트를 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 rHPLC로 여과하여 (416)을 수득하였다.

MS: (ESI+) = 505.2. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.24 – 6.13 (m, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 2H), 4.51 – 4.39 (m, 2H), 4.36 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.10 (s, 6H).

[1851]

[1852] 실시예 417

[1853] 2-메틸-1-{4-[2-(2-피리딘-2-일메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-프로판-2-올(417)

[1854] (114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-(2-피리딘-2-일메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올과 반응시켜 (417)을 수득하였다.

MS(ESI+) 500.1. ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56-8.52 (d, *J* = 4.2, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (td, *J* = 7.7, 1.8, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 1.7, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.9, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.0, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 5.0, 2H), 1.09 (s, 6H)

[1855]

[1856] 실시예 418

[1857] {5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1-메틸-1H-이미다졸-2-일}-메탄올(418)

[1858] (114)를 제조하는 절차에 따라, (5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-메탄올을 2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1,3a-다이아자-벤조[e]아줄렌과 반응시켜 (418)을 수득하였다.

MS(ESI+) 423.1. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 1.8, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.8, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.92 - 5.78 (m, 1H), 5.32 (t, *J* = 5.3, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.0, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 5.0, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.6, 6H)

[1859]

[1860] 실시예 419

[1861] 5-(8-아제티딘-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-벤조[e]아줄렌-2-일)-1-(2,4-다이플루오로-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸(419)

[1862] 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-일)-1-(2,4-다이플루오로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸(300 mg, 0.6 mmol)을 N,N-다이메틸아세트아마이드에 용해시키고, 질소로 퍼지하였다. 다이클로로메탄(1:1)(30 mg, 0.04 mmol) 및 구리(I)요오다이드(10mg, 0.08 mmol)를 포함한 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체를 첨가하였다. 10분 동안 질소로 버블링 하였다. 2.3 mL DMA 중의 (1-(3급-부톡시카본일)아제티딘-3-일)아연(II) 요오다이드(230mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 80℃에서 밤새 가열하였다. 완전한 반응을 LCMS로 확인하였다. 1M HCl로 반응 혼합물을 희석하고, t-Boc 보호된 중간체, 3급-부틸 3-(2-(1-(2,4-다이플루오로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-일)아제티딘-1-카복실레이트를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중의 0 내지 50%의 에틸 아세테이트)로 여과하였다. 진공에서 농축시키고, 10 mL 1,4-다이옥산에 잔류물을 재용해시켰다. 다이옥산 중의 5 mL 4N HCl을 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 완전한 탈보호를 LCMS로 확인하였다. 진공에서 농축시키고, HPLC로 여과하여 (419)(21.1 mg, 7% 수율, M=1 437.1)를 수득하였다.

[1863] 실시예 420

[1864] 2-메틸-1-(4-[2-(1-옥세탄-3-일-1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일)-프로판-2-올(420)

[1865] (355)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-(1-옥세탄-3-일-1H-이미다졸-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올을 스텝스 팔라듐 조건 하에 반응시켜 (420)을 수득하였다.

MS: (ESI+) = 464.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.38 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H)

[1866]

[1867] 실시예 421

[1868] 1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-

8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로판-2-올(421)

[1869] MeOH(3 mL) 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 TFA 염 (235)(250 mg, 0.52 mmol)의 혼합물에 다이이소프로필에틸아민(110 μL, 0.62 mmol), 이어서 1,2-에폭시-2-메틸프로판(230 μL, 2.6 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 0 내지 7.5%의 MeOH)로 여과하여 고체를 수득하고, 이를 헵탄으로부터 재결정화시켜 (421)(87mg, 38%)을 수득하였다.

LCMS: R_T

= 7.41 분, [M+H]⁺ = 440. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.26 (1 H, d, J = 8.17 Hz), 8.06 (1 H, d, J = 0.59 Hz), 7.16 (1 H, dd, J = 8.23, 1.81 Hz), 7.00 (1 H, d, J = 1.76 Hz), 5.83-5.75 (1 H, m), 4.32 (2 H, t, J = 5.03 Hz), 4.00 (1 H, s), 3.65 (2 H, t, J = 6.98 Hz), 3.61-3.51 (1 H, m), 3.39 (2 H, t, J = 5.08 Hz), 3.14 (2 H, t, J = 6.52 Hz), 2.32 (2 H, s), 1.51 (6 H, d, J = 6.59 Hz), 1.03 (6 H, s)

[1870]

[1871] 실시예 422

[1872] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(422)

[1873] (319)를 제조하는 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 TFA 염 (235), 트리플루오로에틸 트라이플레이트 및 트라이에틸아민을 반응시켜 (422)를 수득하고, 이를 백색 고체(105 mg, 52%)로서 단리시켰다.

LCMS: R_T =

12.34 분, [M+H]⁺ = 450. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.32 (1 H, d, J = 8.18 Hz), 7.90 (1 H, s), 7.10 (1 H, dd, J = 8.21, 1.86 Hz), 6.98 (1 H, d, J = 1.83 Hz), 5.93-5.84 (1 H, m), 4.39 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 3.90 (2 H, t, J = 7.29 Hz), 3.82-3.73 (1 H, m), 3.42-3.33 (4 H, m), 3.04 (2 H, q, J = 9.39 Hz), 1.61 (6 H, d, J = 6.63 Hz)

[1874]

[1875] 실시예 423

[1876] 8-(1-이소프로필-아제티딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(423)

[1877] 아르곤 하에 건조 DCE(4.5 mL) 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 TFA 염 (235)(215 mg, 0.45 mmol)의 현탁액을 아세톤(49 μL, 0.67 mmol), 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(190 mg, 0.89 mmol)로 처리하였다. 실온에서 18시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액 및 DCM를 첨가하고, 상을 분리하였다. 상기 수성 상을 DCM(x2)으로 추출하고, 합친 유기상을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 고체를 에터로 마쇄하여 (423)을 회백색 고체(115 mg, 63%)로서 수득하였다.

LCMS: R_T = 7.44 분, [M+H]⁺ = 410. ¹H

NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.30 (1 H, d, J = 8.17 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.07 (1 H, dd, J = 8.20, 1.83 Hz), 6.96 (1 H, d, J = 1.81 Hz), 5.93-5.84 (1 H, m), 4.38 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 3.79 (2 H, t, J = 7.00 Hz), 3.74-3.63 (1 H, m), 3.39 (2 H, t, J = 5.06 Hz), 3.12 (2 H, m), 2.38 (1 H, m), 1.60 (6 H, d, J = 6.63 Hz), 0.97 (6 H, d, J = 6.21 Hz)

[1878]

[1879] 실시예 424

[1880] (S)-3-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1,2-다이올(424)

[1881] (322)를 제조하는 절차에 따라, 8-[1-((S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일메틸)-아제티딘-3-일]-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 산과 반응시키고,

반응물을 50℃에서 밤새 가온하였다. 조질 생성물을 다이에틸 에터로 마쇄하여 (424)(72 mg, 60%)를 수득하였다.

LCMS: R_T = 7.02 분, [M+H]⁺ = 442. ¹H NMR δ (ppm)

(DMSO-d₆): 10.50 (1 H, s), 8.31 (1 H, dd, J = 8.22, 5.90 Hz), 8.07 (1 H, s), 7.30-7.22 (1 H, m), 7.17 (1 H, dd, J = 15.00, 1.80 Hz), 5.81-5.72 (1 H, m), 4.42-4.22 (5 H, m), 4.22-4.10 (1 H, m), 3.76 (1 H, d, J = 9.24 Hz), 3.47-3.22 (5 H, m), 3.20-3.09 (1 H, m), 1.51 (6 H, d, J = 6.59 Hz).

[1882]

하나의 양성자는 물 피크에 의해 가려졌다. 2개의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[1883]

실시예 425

[1884]

(1-아미노-사이클로프로필)-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-메탄온(425)

[1885]

MeOH(3.1 mL) 중의 (1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카본일}-사이클로프로필)-카복산 3급-부틸 에스터(225 mg, 0.41 mmol)의 현탁액에 4N HCl/다이옥산(1.0 mL, 4.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 생성 고체를 여과하고, 다이에틸 에터로 세척한 후 DCM과 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 DCM(x2)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 0 내지 8%의 2N NH₃/MeOH)로 여과하였다. 생성 고체를 에터에 현탁하고, 여과함으로써 수집하여 (425)를 백색 고체(108 mg, 59%)로서 수득하였다.

[1886]

LCMS: R_T = 7.96 분, [M+H]⁺ = 451. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-

d₆): 8.35 (1 H, d, J = 8.20 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.20 (1 H, dd, J = 8.22, 1.81 Hz), 7.05 (1 H, s), 5.86-5.78 (1 H, m), 4.59 (2 H, t, J = 9.01 Hz), 4.40 (2 H, t, J = 5.07 Hz), 4.20 (2 H, d, J = 7.67 Hz), 3.85 (1 H, t, J = 7.50 Hz), 3.44 (2 H, t, J = 5.08 Hz), 2.18 (2 H, s), 1.58 (6 H, d, J = 6.59 Hz), 1.09-1.06 (2 H, m), 0.70 (2 H, q, J = 3.28 Hz)

[1887]

실시예 426

[1888]

4-{8-[1-(2-하이드록시-에틸)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-5-이소프로필-2-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온(426)

[1889]

(322)를 제조하는 절차에 따라, 5-이소프로필-2-메틸-4-(8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온을 산과 반응시켰다. 에터를 첨가하여 생성물을 반응 혼합물로부터 침전시키고, 여과함으로써 수집하여 (426)을 백색 고체(8.5 mg, 정량적)로서 수득하였다.

[1890]

LCMS: R_T = 11.47 분, [M+H]⁺ = 453. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.16 (1 H, s),

8.10 (1 H, d, J = 8.26 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.36 (1 H, dd, J = 8.26, 1.84 Hz), 7.23 (1 H, d, J = 1.81 Hz), 4.32 (2 H, t, J = 5.01 Hz), 4.11 (2 H, t, J = 5.65 Hz), 3.90-3.82 (1 H, m), 3.72 (2 H, t, J = 5.66 Hz), 3.38 (3 H, s), 1.31 (6 H, d, J = 6.81 Hz).

[1891]

2개의 양성자는 물 피크에 의해 가려졌다. 하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[1892]

실시예 427

[1893]

2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로판-1-올(427)

[1894]

질소 하에 0℃에서 무수 THF(5 mL) 중의 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로피온산 메틸 에스터(147 mg, 0.31 mmol)의 용액을 THF(0.47 mL, 0.47 mmol) 중의 1M LiAlH₄ 용액을 적가하여 처리하고, 혼합물을 15분 동안 교반한 후 실온으로 가온하였다. 1.5시간 후 혼합물을 0℃로 냉각하고, 다량의 물로 켄칭하였다. EtOAc를 첨가하

[1895]

고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 DCM(20 mL)에 용해시키고, 4N HCl/다이옥산(1 mL)으로 처리하였다. 생성 고체를 여과하고, 에터로 세척하고, 건조시켜 (427)(142 mg, 정량적)을 수득하였다.

LCMS: $R_T = 7.54$ 분, $[M+H]^+ = 440$. $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm) (DMSO- d_6): 10.61 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, $J = 8.21$ Hz), 8.07 (1 H, s), 7.22-7.16 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, $J = 1.80$ Hz), 5.81-5.72 (1 H, m), 4.55 (1 H, td, $J = 10.55, 4.79$ Hz), 4.38-4.26 (3 H, m), 4.16-3.92 (3 H, m), 3.46-3.37 (5 H, m), 1.53-1.48 (6 H, m), 1.27-1.14 (6 H, m)

[1896]

실시예 428

[1897]

2-(8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일아미노)-2-메틸-프로판-1-올(428)

[1898]

실시예 356으로부터의 2-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일아미노)-2-메틸프로판-1-올을 스텝 조건 하에 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 커플링시켜 (428)을 수득하였다. 수율 18%.

[1899]

MS(ESI⁺): 429.2.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.2, 1.8$, 1H), 7.17 (d, $J = 1.8$, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.97 (t, $J = 5.6$, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.26 (t, $J = 5.0$, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.58 (d, $J = 5.6$, 2H), 3.05 (t, $J = 5.0$, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)

[1900]

실시예 429

[1901]

1-(8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2-온(429)

[1902]

단계 1: 1-(2-메틸-1-(트라이틸아미노)프로판-2-일)티오우레아

[1903]

2-메틸프로판-1,2-다이아민 및 트라이틸 클로라이드(EP1204654)로부터 제조된 44% 수율의 2-메틸-N1-트라이틸프로판-1,2-다이아민을 벤조일이소티오시아네이트와 반응시켜 N-(2-메틸-1-(트라이틸아미노)프로판-2-일)카바모티오일)벤즈아마이드(US2008/45579)를 수득한 후 이를 리튬 하이드록사이드와 반응시켜 1-(2-메틸-1-(트라이틸아미노)프로판-2-일)티오우레아를 수득하였다. 수율 79%.

[1904]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.12 (m, 16 H), 6.30 (s, 1H), 2.38 (d, $J = 8.3$, 2H), 2.15 (t, $J = 8.3$, 1H), 1.31 (s, 6H)

[1905]

단계 2: N2-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-2-메틸프로판-1,2-다이아민 하이드로브로마이드

[1906]

실시예 356에 따라, 환류 하에 18시간 동안 1-(2-메틸-1-(트라이틸아미노)프로판-2-일)티오우레아를 에탄올 중의 4,8-다이브로모-3,4-다이하이드로-2H벤조[b]옥세핀-5-온과 반응시켜 N2-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-2-메틸프로판-1,2-다이아민 하이드로브로마이드를 수득하였다. 수율 68%. MS(ESI⁺): 368.0.

[1907]

단계 3: 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2-온

[1908]

실시예 356에 따라, N2-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-2-메틸프로판-1,2-다이아민 하이드로브로마이드를 테트라하이드로푸란 중의 트라이포스젠과 반응시키고, 헵탄 중의 50%의 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2-온을 수득하였다. 수율 51%. MS(ESI⁺): 393.9.

[1909]

단계 4: 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2-온을 스텝 조건 하에 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 커플링시켜 (429)를 수득하였다. 수율 12%.

[1910]

MS(ESI+): 454.1. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, *J* = 8.2, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.2, 1.8, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.7, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.0, 2H), 4.03 (d, *J* = 5.6, 2H), 3.18 (dd, *J* = 9.3, 5.1, 3H), 1.72 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)

[1911]

[1912] 실시예 430

[1913] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-메탄설폰일메틸-1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(430)

[1914] (114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(27)을 1-메탄설폰일메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 (430)을 수득하였다.

MS(ESI+) 471.1. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 8.36 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 1.8, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.7, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.40 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.46 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.6, 6H)

[1915]

[1916] 실시예 431

[1917] N2-(2-클로로-5-(2-하이드록시에틸카바모일)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드(431)

[1918] 질소 분위기 하에 실온에서 THF(50 mL) 중의 3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드)-4-클로로벤조산(3 g, 6.09 mmol)의 혼합물에 EDCI(2.34 g, 12.18 mmol), HOBt(1.23 g, 9.13 mmol), DIPEA(5 mL) 및 2-아미노에탄올(0.56 g, 9.13 mmol)을 연속 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 물로 희석하였다. 생성 침전물을 물 및 EtOAc로 세척하여 8-브로모-N-(2-클로로-5-(2-하이드록시에틸카바모일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드(2.52 g, 수율 77%)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*) = 535 [M+H]⁺

[1919] 8-브로모-N-(2-클로로-5-(2-하이드록시에틸카바모일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드(0.5 g, 0.933 mmol)를 5 mL의 피리딘에 용해시켰다. 혼합물을 0°C에서 교반하고, 아세트산 무수물(0.2 g, 2 당량)을 적가하였다. 이를 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙수에 붓고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합친 유기물을 건조시키고, 진공에서 증발시켜 아세틸화된 생성물인 2-(3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드)-4-클로로벤즈아마이드)에틸 아세테이트(0.45 g, 수율: 83%)를 수득하였다. LC-MS: (ESI, *m/z*) = 577 [M+H]⁺.

[1920] 80°C에서 벌룬으로부터 CO 분위기 하에 톨루엔(5 mL) 중의 2-(3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드)-4-클로로벤즈아마이드)에틸 아세테이트(400 mg, 0.69 mmol), Pd(OAc)₂(10 mg, 0.045 mmol), 잔트포스(40 mg, 0.069 mmol), MeNH₂·HCl(70 mg, 1.04 mmol) 및 Na₂CO₃(219 mg, 2.07 mmol)의 현탁액을 밤새 가열하였다. 그 후에, 여과하고, 농축시키고, 조질 생성물을 10 mL의 THF/ H₂O = 1:1에 용해시켰다. 0.14 g의 NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM로 추출하고, 컬럼(EtOAc:MeOH= 10:1)로 여과하여 (431)(72.6 mg, 수율: 20%)을 수득하였다.

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.50 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 2H), 3.31- 3.27 (m, 5H), 2.94 (s, 2H), 2.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, *m/z*) = 514 [M+H]⁺

[1921]

[1922] 실시예 432

[1923] N2-(2-클로로-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카본일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설폰일)에틸)-4,5-다이하이드

로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드(432)

[1924] 툴루엔(5 mL) 및 DMF(5 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카본일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드(400 mg, 0.70 mmol), Pd(OAc)₂(8 mg, 0.035 mmol), 잔트포스(41 mg, 0.070 mmol), MeSO₂(CH₂)₂NH₂·HCl(169 mg, 1.06 mmol) 및 Na₂CO₃(224 mg, 2.11 mmol)의 현탁액을 벌룬으로부터 CO의 분위기 하에 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 그 후에, 이를 여과하고, 농축시키고, 조질 생성물을 실리카 겔(석유 에터: 용리제로서 EtOAc=2:1~1:5) 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 여과하여 백색 고체로서 수득하고, 이를 DCM으로 세척하고 건조시켜 (432)(121.3 mg, 수율: 27%)를 수득하였다.

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.73- 6.60 (m, 8H, NH, ArH), 4.75- 3.02

[1925] (m, 18H). LC-MS: (ESI, m/z) = 638 [M+H]⁺

[1926] 실시예 433

[1927] {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(1-메틸-아제티딘-3-일)-아민(433)

[1928] 3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(300 mg, 0.54 mmol)를 THF(20 mL)에 용해시키고, LiAlH₄를 용액 내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 여과하여 용액을 수득하고, DCM(10 mL)으로 세척하고, TLC(DCM/EtOAc = 10:1)로 분리하여 (433)(128.3 mg, 수율: 51%)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400

MHz): δ8.36 (s, 1H), 8.28 - 7.95 (m, 2H), 7.75 - 7.56 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.98 - 6.83 (m, 1H),

6.73 - 6.55 (m, 1H), 4.10 (m, 6H), 3.55 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H). LC-MS

[1929] (ESI): m/z = 467 [M+H]⁺

[1930] 실시예 434

[1931] {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-옥세탄-3-일-아민(434)

[1932] (134)(200 mg, 0.5 mmol)를 THF에 용해시키고, 0°C에서 옥세탄-3-온(252 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가온하고, 이 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이를 0°C로 냉각하고, NaBH(CN)₃(67 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 80°C로 가온하고, 이 온도에서 추가 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 용액을 수득하였다. 그 후에, 물을 용액에 첨가하였다. 이를 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 분취용 TLC(EtOAc/ 헥산 = 4:1)로 분리하여 (434)(115 mg, 수율: 50%)를 수득하였다.

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz): δ9.42 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.00 - 7.49 (m, 4 H), 7.12 (s, 1 H), 7.04 (d,

J = 9.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.83 (m, 1 H), 4.58 - 4.38 (m, 4 H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.93 (t, J =

[1933] 6.4 Hz, 2 H). LC-MS (ESI): m/z = 454 [M+H]⁺

[1934] 실시예 435

[1935] 아제티딘-3-일-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-아민(435)

[1936] 9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(812 mg, 2.0 mmol), 3급-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트(412 mg, 2.4 mmol), Pd(OAc)₂(45 mg, 0.20 mmol), Xphos(95 mg, 2.0 mmol), t-BuONa(460 mg, 4.0 mmol) 및 다이옥산(4.0 mL)을 10 mL의 밀봉된 튜브에 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 112°C에서 7분 동안 마이크로파로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하여 용액을 수득하고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기층을

Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 컬럼(DCM/EtOAc = 10:1)로 여과하여 3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(703 mg, 수율: 64%)를 수득하였다.

¹HNMR (아세톤-*d*₆, 400 MHz): δ7.99 (s, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.29- 4.09 (m, 6H), 3.57 (s, 1H), 3.02 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H). ESI-MS: *m/z* = 553 [M+H]⁺

[1937]

3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(558 mg, 1.0 mmol)를 EtOAc(10 mL)에 용해시켰다. 에틸 아세테이트(EtOAc-HCl, 10 mL)에 용해된 수소 클로라이드를 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 수득하고, 이를 DCM(10 mL)으로 세척하여 (435)(0.43 g, 수율: 87%)를 수득하였다.

[1938]

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ7.99 (s, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.36- 7.27 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.38-6.26 (m, 2H), 4.11- 4.09 (m, 6H), 3.56 (s, 1H), 3.02 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H). ESI-MS: *m/z* = 453 [M+H]⁺

[1939]

실시예 436

[1940]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-(6-플루오로-5-메틸-피리딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(436)

[1941]

9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(416 mg, 1.0 mmol)을 CH₃CN/H₂O(3 mL)에 용해시키고, Pd(dppf)₂Cl₂(58 mg, 0.10 mmol), Cs₂CO₃(658 mg, 2.0 mmol)를 10 mL의 밀봉된 튜브에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 120°C에서 20분 동안 마이크로파로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 조질물을 DCM(20 mL)에 용해시키고, 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 분취용 TLC(EtOAc/헥산 = 1:3)로 분리하여 (436)(300 mg, 수율: 61%)를 수득하였다.

[1942]

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.68 (s, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). LC-MS (ESI): *m/z* = 492 [M+H]⁺

[1943]

실시예 437

[1944]

2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-9-[5-메틸-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(437)

[1945]

(436)(200 mg, 0.41 mmol)을 NMP(2 mL)에 용해시키고, N-메틸-피페라진(82 mg, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 150°C에서 90분 동안 반응 혼합물을 마이크로파로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, DCM(20 mL)에 용해시켰다. 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 분취용 TLC(EtOAc/헥산 = 1:3)로 분리하여 (437)(72.1 mg, 수율: 31%)를 수득하였다.

[1946]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ9.759 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.20- 4.11 (m, 2H), 3.74- 3.68 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). LC-MS (ESI): *m/z* = 572 [M+H]⁺

[1947]

실시예 438

[1948]

[1949] N2-(2-클로로-5-((S)-2-하이드록시프로필카바모일)페닐)-N2-메틸-N8-(2-(메틸설포닐)에틸)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드(438)

[1950] 톨루엔(5 mL) 및 DMF(5 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-((S)-2-하이드록시프로필카바모일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드(400 mg, 0.73 mmol), Pd(OAc)₂(8 mg, 0.037 mmol), 잔트포스(42 mg, 0.073 mmol), MeSO₂(CH₂)₂NH₂·HCl(175 mg, 1.095 mmol) 및 Na₂CO₃(232 mg, 2.19 mmol)의 현탁액을 벌룬으로부터 CO 분위기 하에 80°C에서 밤새 가열하였다. 그 후에, 이를 여과하고, 농축시키고, 조질 생성물을 분취용-TLC(DCM: MeOH=10:1로 용리됨)로 여과하여 (438)(191.9 mg, 수율 42%)을 수득하였다.

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.74 (t, J=5.2 Hz, 1H, NH), 8.62 (t, J= 5.2 Hz, 1H, NH), 8.12- 7.44 (m, 6H, ArH), 6.61 (s, 1H, =CH), 4.77 (d, J= 4.8 Hz, 1H, OH), 4.20 (br s, 2H, CH₂), 3.80- 3.75 (m, 1H, CH), 3.67- 2.98 (m, 14H, CH₃, CH₂), 1.05 (t, J= 6.0 Hz, 3H, CH₃). LC-MS: (ESI, m/z) = 620 [M+H]⁺

[1951] 실시예 439

[1953] 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-이소부티르아마이드(439)

[1954] (240)를 제조하는 절차에 따라, 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-2-메틸-프로피온산을 암모늄 염화물과 반응시켜 (439)를 수득하였다.

MS(ESI⁺) 464.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, J= 8.3, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J= 8.3, 1.8, 1H), 7.39 (d, J= 1.7, 1H), 7.17 (br, 1H), 6.79 (br, 1H), 5.93 – 5.74 (m, 1H), 4.39 (t, J= 5.0, 2H), 3.45 (t, J= 5.0, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.56 (d, J= 6.6, 6H)

[1956] 실시예 440

[1957] 2-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-이미다졸-1-일}-에탄올(440)

[1958] 일반적 절차 G에 기재된 방식과 유사하게, 역상 HPLC(55 mg)로 수성 HCl 정제하여 THP-제거 후 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(트라이부틸스테인일)-1H-이미다졸 및 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-5-(트라이부틸스테인일)-1H-이미다졸의 혼합물과 반응시켜 (440)을 수득하였다. LCMS: 437.1.

[1959] 실시예 441

[1960] 2-{5-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-이미다졸-1-일}-에탄올(441)

[1961] 일반적 절차 G에 기재된 방식과 유사하게, 역상 HPLC(4.8 mg)로 수성 HCl 정제하여 THP-제거 후 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(트라이부틸스테인일)-1H-이미다졸 및 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-5-(트라이부틸스테인일)-1H-이미다졸의 혼합물과 반응시켜 (441)을 수득하였다. LCMS: 437.1.

[1962] 실시예 442

[1963] 1-(4-{2-[2-(2-하이드록시-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올(442)

[1964] (114)를 제조하는 절차에 따라, 2-[5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-에탄올 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-

1-일]-프로판-2-올과 반응시켜 (442)를 수득하였다.

MS(ESI+) 453.1. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, J = 8.3, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.30 (d, J = 1.7, 1H), 4.94 (t, J = 5.5, 1H), 4.89 (t, J = 5.9, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.39 (t, J = 5.0, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (q, J = 5.8, 2H), 3.44 (t, J = 5.0, 2H), 1.10 (s, 6H)

[1965]

[1966]

실시예 443

[1967]

2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-에탄설펜산 다이메틸아마이드(443)

[1968]

(320)을 제조하는 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235) 및 에탄설펜산 다이메틸아마이드를 반응시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 조절물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 2% MeOH)로 여과하여 (443)을 베이지색 고체(117 mg, 75%)로서 수득하였다.

LCMS: R_T =

7.69 분, [M+H]⁺ = 503. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.31 (1 H, d, J = 8.17 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.08 (1 H, dd, J = 8.21, 1.86 Hz), 6.99-6.96 (1 H, m), 5.92-5.83 (1 H, m), 4.38 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 3.77 (2 H, t, J = 6.90 Hz), 3.74-3.64 (1 H, m), 3.39 (2 H, t, J = 5.06 Hz), 3.23 (2 H, t, J = 6.67 Hz), 3.00-2.92 (4 H, m), 2.87 (6 H, s), 1.60 (6 H, d, J = 6.64 Hz)

[1969]

[1970]

실시예 444

[1971]

2-하이드록시-1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로판-1-올(444)

[1972]

(318)을 제조하는 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235) 및 2-하이드록시이소부티르 산을 DMF에서 반응시켰다. 에터, 그 후에 역상 분취용 HPLC(제미니 C₁₈ 컬럼, H₂O + 0.1% HCO₂H 중의 40 내지 98%의 MeOH 구배)로 마쇄함으로써 정제하여 (444)를 백색 고체(39 mg, 21%)로서 수득하였다.

LCMS: R_T = 11.04 분, [M+H]⁺ = 454. ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.36 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 7.90 (1 H, s), 7.11 (1 H, dd, J = 8.22, 1.90 Hz), 7.00-6.96 (1 H, m), 5.92-5.83 (1 H, m), 4.74 (1 H, d, J = 9.42 Hz), 4.46 (1 H, t, J = 9.76 Hz), 4.39 (3 H, t, J = 5.47 Hz), 4.14 (1 H, s), 3.87-3.78 (1 H, m), 3.65 (1 H, s), 3.40 (2 H, t, J = 5.00 Hz), 1.60 (6 H, d, J = 6.63 Hz), 1.43 (6 H, s)

[1973]

[1974]

실시예 445

[1975]

2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-설펜일}-에탄올(445)

[1976]

(394)를 제조하는 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235), 2-클로로에탄설펜일 클로라이드, 및 1.0 당량의 트라이에틸아민을 반응시켜 (445)를 수득하였다.

LCMS: R_T = 8.49 분, [M+H]⁺ = 476.

¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.29 (1 H, d, J = 8.20 Hz), 8.06-8.03 (1 H, m), 7.22 (1 H, dd, J = 8.27, 1.86 Hz), 7.13 (1 H, d, J = 1.82 Hz), 5.82-5.72 (1 H, m), 4.36-4.26 (4 H, m), 4.10-3.94 (3 H, m), 3.45-3.35 (4 H, m), 2.72-2.65 (2 H, m), 1.50 (6 H, d, J = 6.59 Hz).

[1977]

[1978] 하나의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않았다.

[1979] 실시예 446

[1980] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-이소부티르아마이드(446)

[1981] DMSO(5 mL) 중의 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로피오니트릴(0.26 g, 0.6 mmol)의 용액을 칼륨 카보네이트(16 mg, 0.12 mmol), 이어서 과산화수소(30% 수성, 0.33 mL)로 처리하고, 혼합물을 45°C에서 18시간 동안, 이어서 50°C에서 몇 시간 동안 가열하였다. 추가의 과산화수소(33 mL, 30% 수성)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각한 후 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(x5)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 첫번째는 EtOAc 중의 0 내지 10%의 MeOH, 그 후에 두번째는 DCM 중의 0 내지 5%의 MeOH)로 여과하였다. 추가 정제는 역상 분취용 HPLC(제미니 C_{18} 컬럼, $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 중의 30 내지 40%의 MeOH 구배)로 정제하였다. 클로로포름 및 DCM의 혼합물 중의 생성물의 용액을 에터(0.32mL) 중의 0.2M HCl로 처리한 후 진공에서 농축시켜 (446)(27 mg, 9%)을 수득하였다.

LCMS: $R_T = 7.41$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453$. $^1\text{H NMR}$

δ (ppm)(DMSO- d_6): 10.79 (1 H, s), 8.34-8.28 (1 H, m), 8.06 (1 H, s), 7.82 (1 H, d, $J = 17.45$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J = 4.94$ Hz), 7.27-7.16 (1 H, m), 7.07 (1 H, d, $J = 1.80$ Hz), 5.80-5.72 (1 H, m), 4.47 (1 H, td, $J = 10.76, 4.67$ Hz), 4.37-4.26 (3 H, m), 4.20-3.94 (3 H, m), 3.41 (2 H, q, $J = 4.96$ Hz), 1.55-1.45 (12 H, m)

[1982]

[1983] 실시예 447

[1984] 5-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-4-이소프로필-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온(447)

[1985] 일반적 절차 C에 기재된 절차와 유사하게, 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-4-이소프로필-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온을 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 반응시켰다. 역상 HPLC로 조질 반응 혼합물을 정제하여 (447)을 수득하였다.

LCMS: 467.1. $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.37 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.39 (dd, $J = 17.6, 12.4$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.09 (s, 6H)

[1986]

[1987] 실시예 448

[1988] N2-(2-클로로-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카본일)페닐)-N2,N8-다이메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2,8-다이카복사마이드(448)

[1989] 질소 분위기 하에 실온에서 THF(60 mL) 중의 3,3-다이플루오로아제티딘 하이드로클로라이드(1.18 g, 9.13 mmol), DIPEA(5 mL), HATU(2.78 g, 7.31 mmol)의 혼합물에 3-(8-브로모-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드)-4-클로로벤조산(3.00 g, 6.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 8-브로모-N-(2-클로로-5-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카본일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드(3.2 g, 수율 93%)를 수득하였다.

¹H NMR(DMSO, 400 MHz):

δ7.56- 6.59 (m, 7H, ArH), 4.76- 4.48 (m, 4H, 2CH₂), 4.31 (t, *J*= 5.2 Hz, 2H, CH₂), 3.33 (s, 3H, CH₃), 2.96 (t, *J*= 5.2 Hz, 2H, CH₂)

[1990]

[1991] 톨루엔(5 mL) 및 DMF(5 mL) 중의 8-브로모-N-(2-클로로-5-(3,3-다이플루오로아세티딘-1-카본일)페닐)-N-메틸-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복사마이드(400 mg, 0.70 mmol), Pd(OAc)₂(8 mg, 0.035 mmol), 잔트포스(41 mg, 0.070 mmol), MeNH₂·HCl(71 mg, 1.06 mmol) 및 Na₂CO₃(224 mg, 2.11 mmol)의 현탁액을 벌룬으로부터 CO 분위기 하에 80°C에서 4시간 동안 가열한 후 여과하고, 농축시켰다. 조질 생성물을 분취용-HPLC로 여과하여 (448)(121.4 mg, 수율 32%)을 수득하였다.

¹H NMR(DMSO, 400 MHz) : δ

8.45 (m, 1H, NH), 7.98- 7.44 (m, 6H, ArH), 6.60 (s, 1H, =CH), 4.75 (brs, 2H, CH₂), 4.48 (br s, 2H, CH₂), 4.20 (s, 2H, CH₂), 3.30 (s, 3H, CH₃), 2.99 (s, 2H, CH₂), 2.75 (d, *J*= 4.4 Hz, 3H, CH₃).

LC-MS: (ESI, m/z) = 546 [M+H]⁺

[1992]

[1993] 실시예 449

[1994] {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-아세트산(449)

[1995]

(134)(800 mg, 2.0 mmol)를 THF(20 mL)에 용해시켰다. 이를 0°C에서 교반하고, NaH(58 mg, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 3급-부틸 3-브로모프로판오에이트(502 mg, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 이를 80°C로 2시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 여과하여 용액을 수득하였다. 그 후에, 물을 용액에 첨가하였다. 이를 DCM(20 mL×3)으로 추출하였다. 합친 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 분취용 TLC(DCM)로 분리하여 {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-아세트산 3급-부틸 에스터(900 mg, 수율: 90%)를 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 8.04 (s, 1 H), 7.45 – 7.52 (m, 1 H), 7.42 (s, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 4H) .

4.25 – 4.15 (m, 2H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). LC-MS (ESI): m/z = 512

[M+H]⁺

[1996]

[1997] {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-아세트산 3급-부틸 에스터(900 mg, 1.76 mmol)를 다이옥산-HCl(20 mL)에 용해시키고, 실온에서 0.5시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 수득하였다. 생성 고체를 DCM(10 mL)으로 세척하여 (449)를 HCl 염(500 mg, 수율: 57%)으로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.27 (s, 1 H), 7.82 - 7.90 (m, 1H),

7.63 – 7.69 (m, 1H), 7.61 – 7.62 (m, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.95 (s, 2H).6.52 (d

, *J*= 8.8 Hz, 1H), 4.15 (t, *J*= 4.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.05 (t, *J*= 4.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI):

m/z = 456 [M+H]⁺

[1998]

[1999] 실시예 450

[2000] 3-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-프로판-1,2-다이올(450)

[2001]

3-아미노프로판-1,2-다이올(400 mg, 4.4 mmol)을 EtOAc-HCl(20 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 백색 고체를 2, 2-다이메톡시-프로판(10 mL) 중에 첨가하고, 톨루엔-4-설폰산(86 mg, 0.5 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 60°C에서 12시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 아세톤으로 세척하여 (2,2-다이메틸-

1,3-다이옥솔란-4-일)메탄아민(350 mg, 수율: 46%)을 수득하였다.

¹HNMR (DMSO-d₆,

400 MHz): δ8.08 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.78 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)

[2002]

[2003]

9-클로로-2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌(300 mg, 0.72 mmol), *C*-(2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일)-메틸-아민(101 mg, 0.86 mmol), Pd₂(dba)₃(66 mg, 0.072 mmol), X-포스(34 mg, 0.072 mmol), *t*-BuONa(138 mg, 1.44 mmol) 및 다이옥산(2 mL)을 10mL의 밀봉된 튜브에 첨가하였다. 질소 하에 112°C에서 7분 동안 반응 혼합물을 마이크로파로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하여 용액을 수득하였다. 그 후에, 물을 상기 용액에 첨가하고, DCM(3×0 mL)으로 추출하고, 합친 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, TLC(DCM)로 분리하여 {2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일메틸)-아민(248 mg, 수율: 67%)을 수득하였다.

¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.16 (s, 1H), 7.79 (q, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.81 (m, 5H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.18 (d, 6H) LC-MS (ESI): *m/z* = 512 [M+H]⁺

[2004]

[2005]

{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일}-(2,2-다이메틸-[1,3]다이옥솔란-4-일메틸)-아민(240 mg, 0.52 mmol)을 다이옥산-HCl(20 mL)에 용해시킨 후 실온에서 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 여과하여 고체를 수득하였다. 그 후에, 상기 고체를 DCM(10 mL)으로 세척하여 (450)(130 mg, 수율: 53%)을 수득하였다.

¹HNMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.26 (s, 1H), 7.91 -

7.85 (m, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.15 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.03 (m, 8 H) LC-MS (ESI): *m/z* = 472 [M+H]⁺

[2006]

[2007]

실시예 451

[2008]

2-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-*N,N*-다이메틸-아세트아마이드(451)

[2009]

(448)(150 mg, 0.33 mmol)을 THF(20 mL)에 용해시키고, DIPEA(85 mg, 0.66 mmol), HATU(250 mg, 0.66 mmol), 다이메틸-아민(83 mg, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, DCM(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, TLC로 분리하여 (451)(21 mg, 수율: 13%)을 수득하였다.

¹HNMR (DMSO-

d₆, 400 MHz): δ9.46 (s, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.02 (m, 2H). LC-MS (ESI): *m/z* = 483 [M+H]⁺

[2010]

[2011]

실시예 452

[2012]

2-{2-[2-(2,4-다이플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-1-티아-10-아자-벤조[e]아줄렌-9-일아미노}-아세트아마이드(452)

[2013]

(448)(150 mg, 0.33 mmol)을 THF(10 mL)에 용해시키고, DIPEA(85 mg, 0.66 mmol), HATU(250 mg, 0.66mmol), (NH₄)₂CO₃(64 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을

진공에서 농축시키고, DCM(30 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 분취용 TLC(EtOAc/ MeOH = 10:1)로 분리하여 (452)(15 mg, 수율: 10%)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ8.34 (s, 1 H), 7.97 – 7.91 (m, 1 H), 7.82 – 7.73 (m, 1 H), 7.49 – 7.32 (m, 1 H), 7.28 – 7.21 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.21 (m, 2 H), 4.16 (m, 2 H), 3.10 (t, *J* = 4.4 Hz, 2 H). LC-MS (ESI): *m/z* = 455

[M+H]⁺

[2014]

실시예 453

[2015]

2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-N-(1-메틸-아제티딘-3-일)-이소부티르아마이드(453)

[2016]

[2017]

무수 메틸렌 클로라이드(2.415 mL, 0.03767 mol) 중의 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-2-메틸-프로피온산(0.350 g, 0.000753 mol) 및 옥살일 클로라이드(메틸렌 클로라이드 중의 2M, 0.38 mL, 0.0007534 mol)의 용액에 한방울의 *N,N*-다이메틸포름아마이드(0.02917 mL, 0.0003767 mol)를 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 용액을 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 산 클로라이드를 메틸렌 클로라이드(1.739 mL, 0.02712 mol)에 재용해시키고, 메틸렌 클로라이드(1.739 mL, 0.02712 mol) 중의 1-메틸-아제티딘-3-일아민(0.1198 g, 0.0007534 mol) 및 트리아에틸아민(0.3255 mL, 0.002336 mol)의 용액에 적가하였다. 실온에서 3시간 동안 반응물을 교반하였다. 염수 및 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 수성층을 메틸렌 클로라이드(3x)로 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 여과하여 (453)(90.1 mg) 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS(ESI⁺) 533.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.9, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 1.8, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.7, 1H), 5.84 (sept, *J* = 6.4, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.0, 2H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.46 (m, 4H), 2.89 (t, *J* = 7.3, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.73 (s, 6H), 1.56 (d, *J* = 6.6, 6H)

[2018]

실시예 454

[2019]

8-{1-[2-(3,3-다이플루오로-아제티딘-1-설포닐)-에틸]-아제티딘-3-일}-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(454)

[2020]

[2021]

(320)을 제조하는 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235) 및 1-에탄설포닐-3,3-다이플루오로-아제티딘을 반응시켜 (454)를 수득하고, 이를 백색 고체(139 mg, 84%)로서 단리시켰다.

LCMS: *R*_T = 8.30

분, [M+H]⁺ = 551. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.32 (1 H, d, *J* = 8.18 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.08 (1 H, dd, *J* = 8.21, 1.87 Hz), 6.97 (1 H, d, *J* = 1.84 Hz), 5.93-5.83 (1 H, m), 4.38 (2 H, t, *J* = 5.05 Hz), 4.31 (4 H, t, *J* = 12.10 Hz), 3.76 (2 H, t, *J* = 6.86 Hz), 3.75-3.63 (1 H, m), 3.43-3.36 (2 H, m), 3.23 (2 H, t, *J* = 6.61 Hz), 3.11 (2 H, t, *J* = 7.01 Hz), 2.92 (2 H, t, *J* = 7.00 Hz), 1.60 (6 H, d, *J* = 6.63 Hz)

[2022]

실시예 455

[2023]

(2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-설포닐}-에틸)-다이메틸-아민(455)

[2024]

[2025]

IMS(2 mL) 중의 8-(1-에탄설포닐-아제티딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(75 mg, 0.17 mmol)의 현탁액에 다이메틸아민(MeOH 중의 2M, 158 μL, 0.32 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 부피를 감소시키고, DCM과 물 사이에 분배하였다. 상기 층을 분리하고, 유기층을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고

(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 목적하는 화합물의 이전 배취와 합치고, 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중의 0 내지 2%의 MeOH)로 여과하여 (455)를 백색 고체(43 mg, 34%)로서 수득하였다.

LCMS: R_T = 8.51 분, [M+H]⁺ = 503. ¹H

NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.36 (1 H, d, J = 8.20 Hz), 7.90 (1 H, s), 7.16 (1 H, dd, J = 8.24, 1.92 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 1.88 Hz), 5.93-5.83 (1 H, m), 4.39 (2 H, t, J = 5.04 Hz), 4.26 (2 H, t, J = 8.23 Hz), 4.10 (2 H, t, J = 7.33 Hz), 3.81-3.74 (1 H, m), 3.40 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 3.22-3.14 (2 H, m), 2.81 (2 H, t, J = 7.47 Hz), 2.29 (6 H, s), 1.61 (6 H, d, J = 6.63 Hz)

[2026]

실시예 456

[2027]

4-이소프로필-5-{8-[1-(3-메틸-옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온(456)

[2028]

일반적 절차 C에 기재된 절차와 유사하게, 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-4-이소프로필-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온을 1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켰다. 역상 HPLC로 조절 반응 혼합물을 정제하여 (456)을 수득하였다. LCMS: 479.1.

[2029]

[2030]

실시예 457

[2031]

1-[3-(5-클로로-2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-이미다졸-1-일)-아제티딘-1-일]-에탄온(457)

[2032]

N,N-다이메틸포름아마이드(3.35 mL, 43.3 mmol) 중의 3-(2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-이미다졸-1-일)-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(90.0 mg, 0.179 mmol)의 용액에 물(0.018 mL) 중의 N-클로로숙신이미드(19 mg, 0.14 mmol) 및 1.00 M의 수소 클로라이드를 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 반응물을 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭한 후 EtOAc(3x)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조절 생성물을 ISCO 컬럼으로 여과하여 3-(5-클로로-2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-이미다졸-1-일)-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(75%에서 용리하는 EtOAc/Hep)를 첨가하였다. MS: (ESI⁺) = 483.1

[2033]

3-(5-클로로-2-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-이미다졸-1-일)-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 탈보호시키고, 아세틸화하여 (457)을 수득하였다.

MS: (ESI⁺) = 539.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35

(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 3H), 4.44 - 4.32 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.10 (s, 6H)

[2034]

[2035]

실시예 459

[2036]

1-(4-{2-[2-(2-하이드록시-프로필)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-2-메틸-프로판-2-올(459)

[2037]

(114)를 제조하는 절차에 따라, 1-[5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-프로판-2-올을 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올과 반응시켜 (459)를 수득하였다.

MS(ESI+) 467.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 1.8, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.7, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.3, 1H), 4.82 (dd, *J* = 13.3, 7.5, 1H), 4.76 – 4.66 (m, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 2H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.44 (t, *J* = 5.0, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.3, 3H), 1.10 (s, 6H)

[2038]

[2039] 실시예 460

[2040] 2-메틸-1-(4-{2-[2-(2-모폴린-4-일-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-프로판-2-올(460)

[2041] (114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2-모폴린-4-일-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올과 반응시켜 (460)을 수득하였다.

MS(ESI+) 522.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 1.7, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.6, 1H), 4.95 (t, *J* = 6.5, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.0, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.43 – 3.38 (m, 4H), 2.82 (t, *J* = 6.5, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 4H), 1.10 (s, 6H).

[2042]

[2043] 실시예 461

[2044] 옥세탄-3-일-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일}-피라졸-1-일)-에틸]-아민(461)

[2045] 단계 1: 1-(2-클로로에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[2046] 30 mL DMSO 중의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.0 g, 5.2 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트(6.73 g, 20.6 mmol) 및 2-클로로에틸브로마이드(0.854 mL, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 이 반응 혼합물을 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 다량의 EtOAc로 희석하였다. 유기물을 물(x1), 식염수(x1)로 세척한 후 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(2-클로로에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 고체로서 수득하였다.

[2047] 단계 2: 8-[1-(2-클로로-에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

[2048] 8 mL의 아세토니트릴 중의 실시예 51(2.00 g, 34.75 mmol)로부터의 8-브로모-2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 1-(2-클로로에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸의 용액에 물 중의 7 mL의 2M의 칼륨 카보네이트, 이어서 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.55 g, 0.476 mmol)을 첨가하였다. 140°C에서 10분 동안 이 반응 혼합물을 바이오타지 마이크로파 상에서 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 여과하여 검은색 ppt를 제거한 후 물(x1), 식염수(x1)로 세척한 후 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 10 내지 80%의 EtOAc/헵탄으로 용리하는 12g의 실리카 컬럼 상의 MPLC로 여과하여 8-[1-(2-클로로-에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(1.6 g)을 황색 분말로서 수득하였다.

[2049] 단계 3: 5 mL의 DMF 중의 8-[1-(2-클로로-에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.200 g, 0.416 mmol) 및 3-옥세탄아민(0.608 g, 2.08 mmol)의 용액에 칼륨 카보네이트(0.287 g, 2.08 mmol) 및 칼륨 요오다이드(0.069 g, 0.416 mmol)를 첨가하였다. 50°C에서 약 4시간 동안 반응 혼합물을 가열하였다. 가열된 혼합물을 70로 증가시키고, 추가 15시간 동안 계속 반응시켜 목적하는 생성물을 LCMS로 측정하였다. 조질 물질을 RP-HPLC로 여과하여 (461)을 깨끗하게 여과하였다. MS:(ESI⁺) = 518.3.

- [2050] 실시예 462
- [2051] 1-[4-(2-{2-[1-(2-하이드록시-에틸)-피페리딘-4-일]-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일})-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일)-피라졸-1-일]-2-메틸-프로판-2-올(462)
- [2052] 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 1-다이메틸아미노-메쓰-(Z)-일리텐 아마이드를 4-하이드라지노-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스터와 반응시켜 8-브로모-2-(2-피페리딘-4-일-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 수득하였다. MS(ESI⁺) 432.0/434.0.
- [2053] 메틸렌 클로라이드(6.227 mL, 0.09715 mol) 중의 8-브로모-2-(2-피페리딘-4-일-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(0.216 g, 0.000500 mol)의 용액에 (3급-부틸-다이메틸-실란일옥시)-아세트알데히드(0.2855 mL, 0.001499 mol) 및 아세트산(0.002841 mL, 4.996E-5 mol), 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.3177 g, 0.001499 mol)를 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 반응물을 교반하였다. 반응물을 1N NaOH로 켄칭하였다. 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 혼합물을 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0 내지 10%의 MeOH)로 여과하여 8-브로모-2-(2-{1-[2-(3급-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸]-피페리딘-4-일}-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(117 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 590.2/592.2.
- [2054] (114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-(2-{1-[2-(3급-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸]-피페리딘-4-일}-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올과 반응시켜 1-{4-[2-(2-{1-[2-(3급-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸]-피페리딘-4-일]-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일)-피라졸-1-일]-2-메틸-프로판-2-올을 수득하였다. MS(ESI⁺) 650.3
- [2055] 메탄올(2.0 mL, 0.049 mol) 중의 1-{4-[2-(2-{1-[2-(3급-부틸-다이메틸-실란일옥시)-에틸]-피페리딘-4-일}-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일)-피라졸-1-일]-2-메틸-프로판-2-올(0.150 g, 0.000231 mol)의 용액에 수소 클로라이드(다이옥산 중의 4N, 1mL, 0.00025 mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조질물을 역상 HPLC로 여과하여 (462)(31.1 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 536.2.
- [2056] 실시예 463
- [2057] 1-이소프로필-5-{8-[1-(2-메탄설폰일-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아민(463)
- [2058] IMS(25 mL) 중의 (1-이소프로필-5-{8-[1-(2-메탄설폰일-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-카복실산 벤질 에스터(157 mg, 0.25 mmol)의 현탁액을 탄소(50 mg, 물 중의 50%) 상의 팔라듐 슬러리로 처리하고, 수소 분위기 하에 3일 동안 혼합물을 교반하였다. 탄소 상의 더욱 많은 팔라듐을 첨가하고, 혼합물을 추가 18시간 동안 교반한 후 셀라이트로 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC(제미니 C₁₈ 컬럼, H₂O + 0.1% HCO₂H 중의 10 내지 90%의 MeOH 구배)로 여과하고, 동결 건조(43 mg, 35%) 후 (463)을 백색 고체로서 수득하였다.
- LCMS: R_T = 6.30 분, [M+H]⁺ = 489. 'H
- NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.22 (1 H, d, J = 8.18 Hz), 7.14 (1 H, dd, J = 8.25, 1.81 Hz), 6.99 (1 H, d, J = 1.77 Hz), 5.67-5.59 (1 H, m), 5.54 (2 H, s), 4.30 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 3.63-3.50 (3 H, m), 3.10 (4 H, t, J = 6.28 Hz), 3.01 (3 H, s), 2.78 (2 H, t, J = 6.83 Hz), 1.42 (6 H, d, J = 6.58 Hz).
- [2059]
- [2060] 2개의 양성자는 물 피크에 의해 가려졌다.
- [2061] 실시예 464
- [2062] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-

8-일]-아제티딘-1-일]-N-메틸-이소부티르아마이드(464)

[2063] 실시예 319를 제조하는 절차에 따라, 80°C에서 세슘 카보네이트 및 DMF 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 TFA 염(235)(200 mg, 0.42 mmol) 및 2-브로모-2,N-다이메틸-프로피온아마이드의 현탁액을 반응시켜 (464)를 수득하고 백색 고체(33 mg, 17%)로서 단리시켰다.

LCMS: $R_T = 7.62$ 분, $[M+H]^+ = 467$.

[2064] 1H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.27 (1 H, d, $J = 8.17$ Hz), 8.06 (1 H, s), 7.63 (1 H, s), 7.16 (1 H, dd, $J = 8.20, 1.82$ Hz), 6.96 (1 H, s), 5.83-5.73 (1 H, m), 4.32 (2 H, t, $J = 5.01$ Hz), 3.53 (2 H, s), 3.39 (2 H, t, $J = 5.02$ Hz), 2.58 (3 H, d, $J = 4.63$ Hz), 1.50 (6 H, d, $J = 6.59$ Hz), 1.06 (6 H, s).

[2065] 3개의 양성자는 물 피크에 의해 가려졌다.

[2066] 실시예 465

[2067] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-에탄설폰산 메틸아마이드(465)

[2068] (320)을 제조하는 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 TFA 염(235) 및 N-메틸 에탄 설폰아마이드를 반응시켜 (465)를 수득하였다.

LCMS: $R_T = 7.25$ 분, $[M+H]^+ = 489$. 1H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.31

[2069] (1 H, t, $J = 8.17$ Hz), 7.89 (1 H, s), 7.06 (1 H, dd, $J = 8.21, 1.88$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J = 1.83$ Hz), 5.93-5.83 (1 H, m), 4.91 (1 H, s), 4.38 (2 H, t, $J = 5.03$ Hz), 3.76 (2 H, t, $J = 7.01$ Hz), 3.72-3.62 (1 H, m), 3.41-3.34 (2 H, m), 3.25 (2 H, t, $J = 6.71$ Hz), 3.08-3.02 (2 H, m), 2.99-2.91 (2 H, m), 2.80 (3 H, s), 1.60 (6 H, d, $J = 6.78$ Hz)

[2070] 실시예 466

[2071] 2-(5-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일}-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로판-1-올(466)

[2072] (114)를 제조하는 절차에 따라, 2-[5-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-프로필 에스터를 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올과 반응시켜 (466)을 수득하였다.

MS(ESI+) 467.1. 1H NMR

[2073] (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, $J = 8.3$, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 1.8$, 1H), 7.30 (d, $J = 1.7$, 1H), 5.86-5.74 (m, 1H), 4.95 (t, $J = 5.4$, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.39 (t, $J = 5.2$, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (ddd, $J = 10.9, 7.9, 5.7$, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.44 (t, $J = 5.0$, 2H), 1.50 (d, $J = 6.7$, 3H), 1.10 (s, 6H)

[2074] 실시예 467

[2075] 2-(4-{2-[2-(2-모폴린-4-일-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일}-피라졸-1-일)-에탄올(467)

[2076] (258)을 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-[2-(2-모폴린-4-일-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 (467)을 수득하였다.

MS(ESI+) 494.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 1.7, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.7, 1H), 4.95 (t, *J* = 6.5, 2H), 4.91 (t, *J* = 5.3, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.0, 2H), 4.16 (t, *J* = 5.7, 2H), 3.77 (q, *J* = 5.6, 2H), 3.51 – 3.38 (m, 6H), 2.82 (t, *J* = 6.5, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 4H)

[2077]

실시예 468

[2078]

1-(4-(2-(3-아미노-1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-8-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올(468)

[2079]

DCM(200 mL) 중의 2-메틸-이소티오우레아(13.0 g, 144.1 mmol)의 헐차게 교반된 현탁액에 NaOH 수성 용액(100 mL, 2N)을 첨가하고, 혼합물을 빙수욕에서 0°C로 냉각한 후 DCM(50 mL) 중의 Boc₂O(8.6 g, 65 mmol)용액을 한시간에 걸쳐 적가하였다. 밤새 교반한 후 혼합물에 물(100 mL)을 첨가하였다. 상기 수성물을 분리하고, 유기물을 물(50 mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 무수물 상에서 건조시키고, 농축시켜 7.1 g의 N-Boc-2-메틸-이소티오우레아를 수득하였다. 수율: 26%. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) d: 2.44(s, 3H), 1.49(s, 9H). LC-MS: m/z= 191 [M+H⁺].

[2080]

실온에서 10분 동안 DCM(200 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카복실산(10.0 g, 30.3 mmol), EDCI(7.5 g, 36.4 mmol)의 혼합물을 교반한 후 DMAP(7.39 g, 60.6 mmol)를 분획 첨가하였다. 10분 후 N-Boc-2-메틸-이소티오우레아(6.9 g, 36.4 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 반응 혼합물을 교반하였다. 용매를 제거한 후 조질물을 메탄올/물(20 mL, 1:1)로 처리하여 10.2 g의 메틸 N'-8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카본일-N-Boc-카르바미도티오에이트를 수득하였다. 수율: 67%.

[2081]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ12.33 (s, 1H), 7.95- 7.51 (m,

2H), 7.35- 6.94 (m, 2H), 4.28- 4.25 (m, 2H), 3.15- 3.30 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.51- 1.45 (s, 9H).

LC-MS: m/z= 497 [M+H⁺]

[2082]

90°C에서 4시간 동안 DMF(5 mL) 중의 N'-8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-카본일-N-Boc-카르바미도티오에이트(100 mg, 0.2 mmol), DIPEA(260 mg, 2 mmol), 이소프로필-하이드라진 HCl 염(30 mg, 0.4 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시킨 후 분취용-TLC로 여과하여 65 mg의 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-일)-1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-N-Boc-아민을 수득하였다. 수율: 64%.

[2083]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ7.48- 7.46 (m, 1H), 7.20- 7.16(m, 1H), 7.16- 7.09 (m, 3H),

4.82- 4.79 (m, 1H), 4.29- 4.26 (m, 2H), 3.18- 3.19 (m, 2H), 1.52- 1.50 (s, 6H), 1.45- 1.40(m,

9H). LC-MS: m/z= 505 [M+H⁺]

[2084]

질소 분위기 하에 80°C에서 밤새 DME-H₂O(15 mL, 3:1) 중의 5-(8-브로모-4,5-다이하이드로벤조[b]티에노[2,3-d]옥세핀-2-일)-1-이소프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-N-Boc-아민(500 mg, 0.99 mmol), Pd(dppf)Cl₂(72 mg, 0.099 mmol), 세슘 카보네이트(644 mg, 2.0 mmol), 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올(318 mg, 1.19 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 냉각한 후 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축시키고, 컬럼(헥산: EtOAc= 2:1로 용리됨)으로 여과하여 110 mg(수율:20%)의 Boc-보호된(468) 및 약 20 mg의 (468)을 수득하였다. Boc-보호된(468)(110 mg, 0.2mmol)을 메탄올에 용해시키고, HCl-메탄올(4 mol/L, 20 mL)을 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 농축시키고, 분취용-TLC로 여과하여 70 mg의(468)을 수득하였다. 수율: 76%.

[2085]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ7.77 (s, 1H),7.64- 7.70 (m, 2H), 7.26 (s, 1H),

7.13- 7.11 (m, 2H), 4.81- 4.74 (m, 1H), 4.32- 4.30 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.23- 3.20 (m, 2H),

1.51- 1.48 (m, 6H), 1.52- 1.50 (s, 6H), 1.18- 1.14(m, 6H). LC-MS: m/z= 464 [M+H⁺]

[2086]

[2087] 실시예 469

[2088] 2-아미노-1-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-2-메틸-프로판-1-온(469)

[2089] DCM(2 mL) 중의 (2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-1,1-다이메틸-2-옥소-에틸)-카바산 3급-부틸 에스터(203 mg, 0.36 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 진공에서 농축시켰다. 잔류 고체를 에터로 마쇄하고, 여과하고, 공기-건조시킨 후 DCM에 용해시켰다. 유기 용액을 세척하고(수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액, 이어서 물 및 염수), 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축시켰다. 조질물을 MeOH/H₂O로부터 동결 건조시켜 (469)를 백색 고체(116 mg, 71%)로서 수득하였다.

LCMS: R_T = 8.13 분, [M+H]⁺ = 453. ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.30 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 8.06 (1 H, s), 7.18 (1 H, dd, J = 8.24, 1.86 Hz), 7.00 (1 H, d, J = 1.82 Hz), 5.82-5.74 (1 H, m), 4.79 (1 H, s), 4.42 (1 H, s), 4.33 (2 H, t, J = 5.13 Hz), 4.19 (1 H, s), 3.77-3.70 (2 H, m), 3.39 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 1.74 (2 H, s), 1.50 (6 H, d, J = 6.59 Hz), 1.17 (6 H, s)

[2090]

[2091] 실시예 470

[2092] N-이소프로필-2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드(470)

[2093] (319)를 제조하는 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235)(200 mg, 0.42 mmol) 및 N-이소프로필-2-클로로아세트아마이드의 현탁액을 사용하여 황색 고체(91 mg, 26%)로서 단리된 (470)을 수득하였다.

LCMS: R_T = 3.31 분, [M+H]⁺ = 467. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.26 (1 H, d, J = 8.18 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.40 (1 H, d, J = 8.06 Hz), 7.17 (1 H, dd, J = 8.24, 1.83 Hz), 6.99 (1 H, d, J = 1.78 Hz), 5.83-5.73 (1 H, m), 4.35-4.29 (2 H, m), 3.86-3.80 (1 H, m), 3.69-3.58 (3 H, m), 3.41-3.35 (2 H, m), 3.18 (2 H, d, J = 6.73 Hz), 3.00 (2 H, s), 1.50 (6 H, d, J = 6.59 Hz), 1.03 (6 H, d, J = 6.59 Hz)

[2094]

[2095] 실시예 471

[2096] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-1-모폴린-4-일-에탄온(471)

[2097] (319)를 제조하는 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(235)(200 mg, 0.42 mmol) 및 4-(2-클로로아세틸)모폴린의 현탁액을 사용하여 황색 고체(79 mg, 22%)로서 단리된 (471)을 수득하였다.

LCMS: R_T = 3.17 분, [M+H]⁺ = 495. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.25 (1 H, d, J = 8.17 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.17 (1 H, dd, J = 8.24, 1.82 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 1.77 Hz), 5.82-5.73 (1 H, m), 4.35-4.29 (2 H, m), 3.67-3.56 (2 H, m), 3.58-3.45 (5 H, m), 3.44-3.34 (6 H, m), 3.31 (2 H, s), 3.16 (2 H, t, J = 6.11 Hz), 1.50 (6 H, d, J = 6.59 Hz)

[2098]

[2099] 실시예 472

[2100] N-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드(472)

[2101] THF(3 mL) 중의 {3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트산 TFA 염(228 mg, 0.42 mmol), EDCI(97 mg, 0.50 mmol) 및 HOBt(68 mg, 0.50 mmol)의 용액을 20분 동안 교반하였다. THF(2 mL) 중의 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올(42 mg, 0.47 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(0.18 mL, 1.05 mmol)을 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 또 다른 분획의 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올, EDCI, HOBt, DIPEA 및 THF(1.5mL)를 첨가하고, 45°C에

서 3시간 동안 반응 혼합물을 가온하였다. 수성 포화 나트륨 바이카보네이트 용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM(x2)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 0 내지 10%의 MeOH)로 여과하여 (472)를 백색 고체(92 mg, 44%)로서 수득하였다.

LCMS: R_T = 3.14 분, [M+H]⁺ = 497. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.26 (1 H, d, J = 8.18 Hz), 8.06 (1 H, s), 7.44 (1 H, t, J = 6.04 Hz), 7.19 (1 H, dd, J = 8.24, 1.80 Hz), 7.01 (1 H, d, J = 1.75 Hz), 5.82-5.74 (1 H, m), 4.51 (1 H, s), 4.32 (2 H, t, J = 5.03 Hz), 3.73-3.60 (3 H, m), 3.39 (2 H, t, J = 5.06 Hz), 3.26-3.16 (2 H, m), 3.10 (2 H, s), 3.02 (2 H, d, J = 6.03 Hz), 1.50 (6 H, d, J = 6.59 Hz), 1.01 (6 H, s)

[2102]

실시예 473

[2103]

4-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온(473)

[2104]

[2105]

마이크로파 바이알에 약 1:1의 4-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 및 4-(8-아이오도-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2,5-다이메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온(41 mg), 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올(33 mg, 0.13 mmol), PdCl₂(dppf)₂.DCM(3.5 mg, 0.004 mmol), 세슘 카보네이트(68 mg, 0.21 mmol), THF(1 mL) 및 물(0.2 mL)의 혼합물을 충전시켰다. 바이알을 밀봉하고, 상기 혼합물을 비우고, 아르곤(x3)으로 퍼지시켰다. 80°C에서 17시간 동안 반응 혼합물을 가열한 후 추가의 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올(15mg) 및 PdCl₂(dppf)₂.DCM(4mg)을 첨가하고, 바이알에 아르곤을 재충전한 후 80°C에서 추가 20시간 동안 계속 교반하였다. 냉각한 후 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 0 내지 4%의 MeOH)로 여과하여 (473)을 백색 고체(12 mg, 27%)로서 수득하였다.

LCMS: R_T =

4.14 분, [M+H]⁺ = 453. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.14 (1 H, d, J = 8.26 Hz), 8.08 (1 H, s), 7.87 (1 H, s), 7.33 (1 H, dd, J = 8.26, 1.84 Hz), 7.22 (1 H, d, J = 1.82 Hz), 4.68 (1 H, s), 4.31 (2 H, t, J = 5.01 Hz), 3.98 (2 H, s), 3.35 (3 H, s), 3.28 (2 H, m), 2.65 (3 H, s), 1.04 (6 H, s)

[2106]

실시예 474

[2107]

4-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온(474)

[2108]

[2109]

(473)을 제조하는 절차에 따라, 4-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 및 4-(8-아이오도-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-2-이소프로필-5-메틸-2,4-다이하이드로-[1,2,4]트리아졸-3-온 및 2-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로판-2-올의 혼합물을 반응시켜 백색 고체(34 mg, 59%)로서 단리된 (474)를 수득하였다.

LCMS: R_T = 4.79

분, [M+H]⁺ = 481. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8.15 (1 H, d, J = 8.26 Hz), 8.08 (1 H, s), 7.87 (1 H, d, J = 0.74 Hz), 7.33 (1 H, dd, J = 8.26, 1.84 Hz), 7.22 (1 H, d, J = 1.82 Hz), 4.68 (1 H, s), 4.38-4.28 (3 H, m), 3.99 (2 H, s), 3.28 (2 H, m), 2.67 (3 H, s), 1.29 (6 H, t, J = 6.68 Hz), 1.05 (6 H, s)

[2110]

실시예 475

[2111]

2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일}-아세트아마이드(475)

[2112]

[2113] DCM(2.5 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 TFA 염(375)(250 mg, 0.49 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(157 μ L, 1.13 mmol), 이어서 2-브로모아세트아마이드(81 mg, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 42시간 동안 교반한 후 MeOH 및 물로 희석하였다. DCM을 진공에서 제거하여 현탁액을 수득하였다. 상기 고체를 여과하고, MeOH, 이어서 에 터로 세척한 후 (475)를 회백색 고체(160 mg, 72%)로서 수득하였다.

LCMS: $R_T = 3.17$ 분, $[M+H]^+ =$

453. 1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 8.23 (1 H, d, $J = 8.20$ Hz), 8.05 (1 H, s), 7.17 (1 H, s), 7.08 (1 H, s), 7.07-7.02 (1 H, m), 6.90 (1 H, d, $J = 1.75$ Hz), 5.81-5.71 (1 H, m), 4.35-4.28 (2 H, m), 3.37 (2 H, s), 2.90-2.79 (4 H, m), 2.13 (2 H, dd, $J = 8.92, 8.51$ Hz), 1.77-1.67 (4 H, m), 1.50 (6 H, d, $J = 6.58$ Hz).

[2114]

하나의 양성자는 용매 피크에 의해 가려졌다.

[2115]

실시예 476

[2116]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메탄설폰일-에틸)-피페리딘-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(476)

[2117]

(320)을 제조하는 절차에 따라, 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 TFA 염(375) 및 메틸 비닐 설폰을 반응시키고, DCM을 첨가하여 용해물 도왔다. 메탄올, 에탄올 및 물의 혼합물을 첨가, 이어서 진공에서 DCM을 제거하여 상기 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시켰다. 생성 고체를 여과함으로써 수집하여 (476)을 회백색 고체(175 mg, 71%)로서 수득하였다.

[2118]

LCMS: $R_T = 3.30$ 분, $[M+H]^+ = 502$. 1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 8.23 (1 H, d, $J =$

8.20 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.05 (1 H, dd, $J = 8.25, 1.78$ Hz), 6.89 (1 H, d, $J = 1.74$ Hz), 5.82-5.72 (1 H, m), 4.33-4.27 (2 H, m), 3.37 (2 H, t, $J = 5.06$ Hz), 3.02 (3 H, s), 2.97 (2 H, s), 2.70 (2 H, s),

2.03 (2 H, s), 1.75 (2 H, d, $J = 12.38$ Hz), 1.67-1.55 (2 H, m), 1.50 (6 H, d, $J = 6.59$ Hz).

[2119]

3개의

양성자는 용매 피크에 의해 가려졌다.

[2120]

실시예 477

[2121]

3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1-(2-메톡시-에틸)-1H-피리딘-2-온(477)

[2122]

DMF(2 mL) 중의 (330)(0.075 g, 0.18 mmol)에 1-브로모-2-메톡시에탄(0.1 mL, 0.55 mmol) 및 세슘 플루오라이드(0.084 g, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, LCMS로 모니터링하면서 80°C에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 브로모-2-메톡시에탄(1 mL, 7.2 mmol) 및 세슘 플루오라이드(1.0 g, 6.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 80°C에서 2일 동안 가열한 후 냉각하고, 감압 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 이어서, 용액을 물, 염수로 세척한 후 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 물질을 DMF에 용해시키고, 역상 HPLC로 여과하여 (477)(21 mg, 24%)을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.08 (d, $J = 2.3, 1H$), 8.10 (s, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 3H),

7.08 (d, $J = 8.4, 1H$), 6.34 (t, $J = 6.9, 1H$), 5.95 (dt, $J = 13.1, 6.5, 1H$), 4.40 (t, $J = 4.9, 2H$), 4.16

(t, $J = 5.3, 2H$), 3.66 (t, $J = 5.3, 2H$), 3.46 (t, $J = 5.0, 2H$), 3.27 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 6.6, 6H$). MS

(ESI(+)): m/z 464.1 (M+H)

[2123]

실시예 478

[2124]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-[2-(2-메톡시-에톡시)-피리딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(478)

[2125]

DMF(2 mL) 중의 (330)(0.075 g, 0.18 mmol)에 1-브로모-2-메톡시에탄(0.1 mL, 0.55 mmol) 및 세슘 플루오라이드(0.084 g, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, LCMS로 모니터링 하면서 80°C에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 브로모-2-메톡시에탄(1 mL, 7.2 mmol) 및 세슘 플루오라이드(1.0 g, 6.6 mmol)를

[2126]

첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 80℃에서 2일 동안 가열한 후 냉각하고, 감압 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 이어서, 용액을 물, 및 염수로 세척한 후 MgSO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 조질 물질을 DMF에 용해시키고, 역상 HPLC로 여과하여 (478)(5 mg, 6%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, *J* = 2.3, 1H), 8.16 (dd, *J* = 4.9, 1.8, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.4, 1.8, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 2.3, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.7, 5.0, 2H), 5.73 (dt, *J* = 13.1, 6.6, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 4H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.48 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.18 (d, *J* = 14.6, 3H), 1.55 – 1.46 (m, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 464.1 (M+H)

[2127]

실시예 479

[2128]

3-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일}-1,4,4-트라이메틸-이미다졸리딘-2-온(479)

[2129]

단계 1: 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-3,5,5-트라이메틸이미다졸리딘-2-온

[2130]

2 ml의 테트라하이드로푸란 및 2 ml의 다이메틸포름아마이드 중의 광유에 실시예 429로부터의 0.254 g(0.65 mmol)의 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2-온의 혼합물 및 50.0 mg(1.25 mmol)의 60% 나트륨 하이드라이드 현탁액을 20분 동안 교반하였다. 0.062 ml(1.00 mmol)의 메틸 요오다이드를 상기 혼합물에 분획 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 10 ml의 1N 수성 염산에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 실 페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조질물을 헥산으로 마쇄하고, 생성 침전물을 여과하고, 헥산으로 세척하였다. 수율 260 mg(98%). MS(ESI⁺): 408.1.

[2131]

단계 2:

[2132]

1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-3,5,5-트라이메틸이미다졸리딘-2-온을 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 커플링시켜 (479)를 수득하였다. 수율 33%.

[2133]

MS(ESI):468.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (d,

J = 8.2, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.8, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.7, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.31 (t, *J* = 4.9, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.35 (d, *J* = 5.6, 2H), 3.19 (t, *J* = 5.0, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.72 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)

[2134]

실시예 480

[2135]

1-(3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-아제티딘-1-일)-2-메틸-프로판-2-올(480)

[2136]

(114)를 제조하는 절차에 따라, 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을

[2137]

3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터와 반응시켜 3-{4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피라졸-1-일}-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 수득하고, 이를 일반적 절차 F의 산으로 처리하여 8-(1-아제티딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 수득하였다.

[2138]

메탄올(3.0 mL, 0.074 mol) 중의 8-(1-아제티딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.232 g, 0.000519 mol)의 슬러리에 *N,N*-다이이소프로필에틸아민(0.108 mL, 0.000623 mol), 이어서 이소부틸렌 옥사이드(0.330 mL, 0.0037 mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 HPLC로 여과하여 (480)(24.3 mg)을 무색 고체로서 수득하였다.

MS(ESI+) 520.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.3, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.35 (d, J = 1.8, 1H), 5.86 – 5.68 (m, 1H), 4.97 (p, J = 6.9, 1H), 4.39 (t, J = 5.0, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.79 (dd, J = 8.0, 7.3, 2H), 3.49 (dd, J = 8.0, 6.8, 2H), 3.44 (t, J = 5.0, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.6, 6H), 1.08 (s, 6H).

[2139]

실시예 481

[2140]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-옥사졸-2-일메틸-아제티딘-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(481)

[2141]

(423)을 제조하는 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 TFA 염(235) 및 옥사졸-2-카브알데히드의 현탁액을 반응시켰다. 조질 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 0 내지 6%의 2N NH₃/MeOH)로 여과하여 오일을 수득하였다. 상기 오일을 에터로 마쇄하고, 생성 고체를 여과하고, 에터로 세척하여 (481)을 크림색 고체(81 mg, 44%)로서 수득하였다.

[2142]

LCMS: R_T = 3.21 분,

[M+H]⁺ = 449. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8.30 (1 H, d, J = 8.18 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, J = 0.84 Hz), 7.08 (1 H, dd, J = 8.21, 1.86 Hz), 7.06 (1 H, d, J = 0.83 Hz), 6.96 (1 H, d, J = 1.83 Hz), 5.93-5.84 (1 H, m), 4.38 (2 H, t, J = 5.06 Hz), 3.87 (2 H, t, J = 7.32 Hz), 3.80 (2 H, s), 3.78-3.69 (1 H, m), 3.41-3.34 (4 H, m), 1.60 (6 H, d, J = 6.63 Hz)

[2143]

실시예 482

[2144]

인산 모노-(2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-에틸) 에스터(482)

[2145]

인산 다이벤질 에스터 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피라졸-1-일}-에틸 에스터(180 mg, 0.26 mmol)를 메탄올:EtOAc(1:1, 6 mL)에 용해시키고, 용액을 버블링한 질소로 플러쉬하였다. 팔라듐 하이드록사이드(탄소 상의 5%, 40 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기(1 atm, 벌룬) 하에 밤새 두고, 이를 힘차게 교반하였다. 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 농축시켜 (482)를 수득하였다. 아세트니트릴 중의 용액 및 물 중의 1% NH₄OH을 동결 건조시켜 (482)를 비스-암모늄 염으로서 수득하였다.

[2146]

실시예 483

[2147]

2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피페리딘-1-일}-이소부티르아마이드(483)

[2148]

2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피페리딘-1-일}-2-메틸-프로피오니트릴(346 mg, 약 50% 순수, 약 0.40 mmol)을 농축된 황산(5 mL)으로 처리하고, 혼합물을 5.5시간 동안 교반한 후 얼음 조각(약 50mL)으로 희석하고, 고체 나트륨 카보네이트로 더욱 염기화시켰다. 혼합물을 DCM(x4) 중의 10% MeOH으로 추출하고, 합친 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 첫 번째는 DCM 중의 0 내지 5%의 MeOH, DCM 중의 0 내지 100%의 EtOAc)로 여과하여 (483)을 백색 고체(36 mg, 19%)로서 수득하였다.

[2149]

LCMS: R_T = 3.28 분, [M+H]⁺ = 481. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 9.54 (1 H, s), 8.27

(1 H, d, J = 8.13 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 7.05 (1 H, d, J = 8.29 Hz), 6.90 (1 H, s), 5.81-5.73 (1 H, m), 4.32 (2 H, s), 3.41-3.30 (4 H, m), 3.12 (1 H, m), 2.83 (1 H, m), 2.13 (2 H, d, J = 13.80 Hz), 1.99 (1 H, d, J = 13.56 Hz), 1.72 (1H, s), 1.50 (12 H, d, J = 6.50 Hz).

[2150]

하나의 양성자는 물 피크에 의해 가려졌다.

[2151]

실시예 484

[2152]

- [2153] 다이에틸-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일)-피라졸-1-일)-에틸]-아민(484)
- [2154] 반응 바이알에 2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일)-피라졸-1-일)-에탄올 (150)(0.250 g, 0.540 mmol)을 충전시키고, 4 mL DCM을 첨가하여 슬러리를 수득하였다. 그 다음, 데스-마틴(Dess-Martin) 피요오디난(1,1,1-트리아세톡시-1,1-다이하이드로-1,2-벤즈아이오독솔-3(1H)-온, 0.2522 g, 0.594 mmol)을 분획 첨가하고, LCMS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 30분의 반응 시간 후 완전한 전환이 관찰되었다. 반응 혼합물을 물로 희석하여 백색 침전물을 수득하였다. 이 고체를 진공 여과하여 수집하고, EtOAc로 세척하고, 고 진공 상에서 건조시켜 중간체 알데히드인 2-(4-{2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일)-피라졸-1-일)-에탄알을 수득하였다. 1.0 ml의 DCM 중의 알데히드(0.160 g, 0.347 mmol) 및 다이에틸아민(0.127 g, 1.74 mmol)의 현탁액에 아세트산(0.0198 mL, 0.347 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 가열하였다. 마지막으로, 나트륨 시아노 보로하이드라이드(0.0350 g, 0.556 mmol)를 분획 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 45분 동안 가열하여 생성물로의 완전한 전환이 이루어지고, 이를 LCMS로 측정하였다. 냉각된 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하고, 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 RP-HPLC로 여과하여 (484)를 수득하였다. MS:(ESI⁺) = 518.2.
- [2155] 실시예 485
- [2156] 1-{8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-일]-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온(485)
- [2157] 단계 1: 2-브로모-2-메틸프로판오일 이소시아네이트
- [2158] 옥살일 클로라이드(0.61 ml, 7.2 mmol)를 35 ml의 다이클로로에탄 중의 0.996 g(6.00 mmol) 2-브로모-2-프로피온아마이드의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 혼합물을 교반하였다. 실온에서 1시간 동안 혼합물을 교반한 후 85에서 4시간 동안 가열하였다. 37°C에서 6.5 kPa에서 혼합물을 진공에서 농축시켜 1.25 g의 2-브로모-2-메틸프로판오일 이소시아네이트를 수득한 후 이를 추가 정제 없이 사용하였다.
- [2159] 단계 2: 2-브로모-2-메틸-N-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)카바모일프로판아마이드
- [2160] 테트라하이드로푸란(6.75 mL, 83.2 mmol) 중의 1250 mg(4.20 mmol)의 2-아미노-8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀의 혼합물을 1.25 g(6.00 mmol, 1.42 당량)의 조질 2-브로모-2-메틸프로판오일 이소시아네이트와 혼합하고, 20시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 에틸 에터로 세척하고, 공기 상에서 건조시켜 2-브로모-2-메틸-N-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)카바모일프로판아마이드를 수득하였다. 중량 2.21 g(75%). MS(ESI⁺): 488.0.
- [2161] 단계 3: 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온
- [2162] 60°C에서 2시간 동안 100 ml의 N,N-다이메틸포름아마이드 중의 1.002 g(2.048 mmol)의 2-브로모-2-메틸-N-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)카바모일프로판아마이드 및 1.660 g(5.11 mmol)의 세슘 카보네이트의 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 고진공에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 5% 수성 시트르산을 첨가하여 pH를 5로 조절하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온을 회백색 분말로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 수율 0.812 g(97%). MS(ESI⁺): 408.1.
- [2163] 단계 4:
- [2164] 스텝 조건 하에 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온을 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 커플링시켜 (485)를 수득하였다. 수율 12%.

MS (ESI+): 468.2. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 8.8, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 1.8, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.8, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.33 (t, *J* = 4.9, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.0, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)

[2165]

[2166] 실시예 486

[2167] 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-이미다졸-1-일}-에탄올(486)

[2168] 마그네틱 교반 막대가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 다이메틸 설펡사이드(0.8343 mL, 0.01176 mol) 중의 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(27) (0.100 g, 0.000256 mol) 및 칼륨 아세테이트(0.07524 g, 0.0007667 mol)의 용액을 질소로 완전히 퍼지하였다. 비스피나콜 에스터 보론에이트(0.07139 g, 0.0002811 mol) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로 팔라듐(II), 다이클로로메탄(1:1)(0.02087 g, 2.556E-5 mol)을 포함한 착체를 첨가하고, 비활성 분위기 하에 밤새 반응물을 85°C로 가열하였다. 혼합물을 물과 메틸렌 클로라이드 사이에 분배하고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드(3x)로 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 그 전체를 실리카 상에 로딩시키고, 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0 내지 10%의 MeOH)로 여과하여 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(89 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 439.2.

[2169] (258)을 제조하는 절차에 따라, 4-브로모-1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-1H-이미다졸을 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌과 반응시켜 (486)을 수득하였다.

MS(ESI+) 423.1. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.0, 1H), 7.68 (d, *J* = 0.9, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3, 1.7, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.7, 1H), 5.95 – 5.74 (m, 1H), 5.00 (t, *J* = 5.2, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.0, 2H), 4.03 (t, *J* = 5.4, 2H), 3.70 (q, *J* = 5.3, 2H), 3.44 (t, *J* = 5.0, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.6, 6H)

[2170]

[2171] 실시예 487

[2172] 8-(2-플루오로-피리딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(487)

[2173] (128)을 제조하는 절차에 따라, 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 2-플루오로피리딘-3-일보론산을 반응시켜 (487)(0.226 g, 20%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.33 – 8.18 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 1.5, 1H), 5.96 – 5.75 (m, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.49 (t, *J* = 5.0, 2H), 1.90 – 1.28 (m, 6H). MS (ESI(+)): m/z 408.12 (M+H)

[2174]

[2175] 실시예 488

[2176] 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1H-피리딘-2-온(488)

[2177] (330)을 제조하는 절차에 따라, (487)을 HCl로 처리하여 (488)(0.086 g, 37%)을 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 11.87 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.3, 1H), 8.12 (d, J = 4.0, 1H), 7.79 (dd, J = 7.0, 2.0, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, J = 5.9, 1H), 6.32 (t, J = 6.7, 1H), 5.85 (dt, J = 13.1, 6.5, 1H), 4.41 (dd, J = 13.4, 8.4, 2H), 3.46 (t, J = 5.0, 2H), 1.56 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 406.1 (M+H)

[2178] 실시예 489

[2180] 1-이소프로필-3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1H-피리딘-2-온(489)

[2181] (477)을 제조하는 절차에 따라, (330) 및 2-아이오도프로판을 반응시켜 (489)(0.018 g, 12%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (d, J = 2.3, 1H), 8.20 – 8.01 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 6.9, 1.9, 1H), 7.62 (ddd, J = 10.8, 7.7, 2.2, 2H), 7.08 (d, J = 8.4, 1H), 6.41 (t, J = 6.9, 1H), 6.11 – 5.79 (m, 1H), 5.20 (dt, J = 13.8, 6.9, 1H), 4.55 – 4.22 (m, 2H), 3.46 (t, J = 5.0, 2H), 1.56 (t, J = 7.5, 6H), 1.36 (d, J = 6.8, 6H). MS (ESI(+)): m/z 448.2 (M+H)

[2182] 실시예 490

[2184] (S)-2-하이드록시-1-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-온(490)

[2185] 질소 분위기 하에 아연(0.9862 g, 0.01508 mol)을 5mL의 탈기된 N,N-다이메틸아세트아마이드에서 교반하였다. 클로로트라이메틸실란(0.164 mL, 0.00129 mol) 및 1,2-다이브로모에탄(0.0928 mL, 0.00108 mol)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 탈기된 N,N-다이메틸아세트아마이드(24.00 mL, 0.2581 mol) 중의 3-아이오도-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(3.05 g, 0.0108 mol)를 천천히 첨가하고, 탁한 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다.

[2186] N,N-다이메틸아세트아마이드(20 mL, 0.2 mol) 중의 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(2.704 g, 0.006671 mol)의 용액을 N₂로 5분 동안 탈기시켰다. [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 다이클로로메탄(1:1)(0.2729 g, 0.0003342 mol) 및 구리(I) 요오다이드(0.1270 g, 0.0006671 mol)를 포함한 착체, 이어서 상기에 제조된 아연 용액(DMA 중의 0.37M, 21.6 mL, 0.008006 mol)을 첨가하였다. 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 포화 암모늄 클로라이드 및 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 메틸렌 클로라이드(x3)로 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 플래시 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중의 0 내지 10%의 MeOH)로 여과하여 3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 수득하였다. MS(ESI⁺) 482.2.

[2187] 3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 산으로 처리하여 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 수득하였다. MS(ESI⁺) 382.2.

[2188] 테트라하이드로푸란(5.0 mL, 0.062 mol) 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(0.811 g, 0.000786 mol) 및 N,N-다이이소프로필 에틸아민(0.274 mL, 0.00157 mol)의 용액에 L-젯산(0.0708 g, 0.000786 mol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.329 g, 0.000865 mol)를 동시에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 나트륨 바이카보네이트와 메틸렌 클로라이드 사이에 분배하고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상

HPLC로 여과하여 (490)(191.2 mg)을 무색 고체로서 수득하였다.

MS(ESI+) 454.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.84 – 5.66 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 11.1, 5.8, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.0, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.16 (quin, *J* = 6.5, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.0, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.6, 6H), 1.21 (d, *J* = 6.7, 3H)

[2189]

[2190] 실시예 491

[2191] 2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메탄설폰일-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(491)

[2192] 에탄올(4.0 mL, 0.068 mol) 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.811 g, 0.000786 mol)의 용액에 시린지로 메틸 비닐 설펜(0.0703 mL, 0.000786 mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 나트륨 바이카보네이트와 메틸렌 클로라이드 사이에 분배하고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 여과하여 (491)(213.4 mg)을 무색 고체로서 수득하였다.

MS(ESI+): 488.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 1.7, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.6, 1H), 5.85 – 5.64 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.62 (m, 3H), 3.42 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.6, 6H)

[2193]

[2194] 실시예 492

[2195] 1-(8-[1-(2-하이드록시-2-메틸-프로필)-1H-피라졸-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-3,5,5-트라이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온(492)

[2196] 단계 1: 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-3,5,5-트라이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온

[2197] 5.0 ml의 N,N-다이메틸포름아마이드 중의 204 mg(0.50 mmol)의 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온, 0.0411 ml(0.66 mmol)의 메틸 요오다이드 및 244 mg(0.750 mmol)의 세슘 카보네이트의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 고진공에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-3,5,5-트라이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온을 수득하였다. 중량 0.205(97%). MS(ESI⁺): 421.9.

[2198] 단계 2: 스킵 팔라듐 조건 하에 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-3,5,5-트라이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온을 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올과 커플링시켜 (492)를 수득하였다. 수율 12%.

MS(ESI+):

482.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.3, 1.8, 1H), 7.24 (t, *J* = 4.4, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.34 (t, *J* = 4.9, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.26 (t, *J* = 5.0, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)

[2199]

[2200] 실시예 493

[2201] 1-(4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-일)-5,5-다이메틸-이미다졸리딘-2,4-다이온(493)

[2202] 1 atm에서 3시간 동안 5 ml의 에탄올 중의 실시예 485로부터의 49 mg(0.12 mmol)의 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온, 및 0.0334 ml(0.24 mmol)의 트라이에틸아민의 혼합물을 차콜 상의 120 mg의 10% 팔라듐 상에서 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조질물을 헵탄 중의 에틸 아세테이트 구배를 갖는 생성물이 용리하는 4 g 실리카 컬

럼 상에서 정제하여 (493)을 수득하였다. 수율 20 mg(51%). MS(ESI⁺): 330.1.

[2203] 실시예 494

[2204] (S)-3-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1,2-다이올(494)

[2205] 메틸렌 클로라이드(4.5 mL, 0.070 mol) 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(0.311 g, 0.000816 mol)의 용액에 아세톤 D-글리세르알데히드(0.319 g, 0.00245 mol) 및 아세트산(2.5 mL, 0.044 mol), 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.519 g, 0.00245 mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후 염기화 될 때까지 1N NaOH로 켄칭하였다. 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다.

[2206] 조질물을 메탄올(4 mL, 0.1 mol)에 재용해시켰다. 수소 클로라이드(다이옥산 중의 4N, 0.82 mL, 0.00326 mol)를 천천히 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 혼합물을 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조질물을 1N NaOH와 메틸렌 클로라이드 사이에 분배하고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 여과하여 (494)(204.2 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 456.2.

[2207] 실시예 495

[2208] 9-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(495)

[2209] (128)을 제조하는 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 및 6-플루오로피리딘-3-일보론산을 반응시켜 (495)(0.346 g, 30%)를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.68 (d, J = 2.3, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (td, J = 8.3, 2.5, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 2.7, 1H), 7.22 (d, J = 8.4, 1H), 5.77 (dt, J = 13.1, 6.6, 1H), 4.43 (t, J = 4.9, 2H), 3.49 (t, J = 4.9, 2H), 1.51 (dd, J = 54.9, 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 408.1 (M+H)

[2210] 실시예 496

[2211] 5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1H-피리딘-2-온(496)

[2212] 실시예 330을 제조하는 절차에 따라, (495)를 HCl로 처리하여 (496)(0.271 g, 81%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 9.5, 2.6, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.2, 1H), 7.12 (d, J = 8.4, 1H), 6.49 (d, J = 9.5, 1H), 5.79 (dt, J = 13.1, 6.5, 1H), 4.39 (t, J = 4.8, 2H), 3.46 (t, J = 4.8, 2H), 1.58 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 406.2 (M+H)

[2213] 실시예 498

[2214] 3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1-(2-모폴린-4-일-에틸)-1H-피리딘-2-온(498)

[2215] (477)을 제조하는 절차에 따라, (330) 및 4-(2-클로로에틸)모폴린 하이드로클로라이드를 반응시켜 (498)(0.005 g, 2%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 9.09 (d, $J = 2.3$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 8.4$, 2.3, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.35 (t, $J = 6.9$, 1H), 5.95 (dt, $J = 13.1$, 6.5, 1H), 4.40 (t, $J = 5.0$, 2H), 4.10 (t, $J = 6.5$, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 4H), 3.46 (t, $J = 5.0$, 2H), 2.64 (t, $J = 6.5$, 2H), 2.46 (d, $J = 4.4$, 4H), 1.55 (d, $J = 6.6$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 519.2 (M+H)

[2218]

[2219] 실시예 499

[2220] 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일}-에탄설펜산 다이메틸아마이드(499)

[2221] IMS(3 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 TFA 염(375)(188 mg, 0.37 mmol) 및 트라이에틸아민(0.18 mL, 1.3 mmol)의 용액에 에탄설펜산 다이메틸아마이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , DCM 중의 0 내지 5%의 MeOH 구배)로 정제하여 (499)를 베이지색 고체(145 mg, 74%)로서 수득하였다.

LCMS (방법E): $R_T = 3.47$ 분, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531$. $^1\text{H NMR}$ δ (ppm)(DMSO-d): 8.23 (1 H, d, $J = 8.19$ Hz), 8.05 (1 H, s), 7.04 (1 H, dd, $J = 8.26$, 1.80 Hz), 6.88 (1 H, d, $J = 1.76$ Hz), 5.82-5.72 (1 H, m), 4.30 (2 H, t, $J = 5.02$ Hz), 3.37 (2 H, t, $J = 5.04$ Hz), 3.19 (2 H, t, $J = 7.23$ Hz), 2.95 (2 H, d, $J = 10.97$ Hz), 2.75 (6 H, s), 2.65 (2 H, t, $J = 7.25$ Hz), 2.04 (2 H, t, $J = 11.43$ Hz), 1.75 (2 H, d, $J = 12.62$ Hz), 1.67-1.53 (2 H, m), 1.50 (6 H, d, $J = 6.58$ Hz).

[2222]

[2223] 하나의 H가 용매로 관찰되었다.

[2224] 실시예 500

[2225] 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 다이메틸아마이드(500) (103)을 제조하는 절차에 따라, 8-(1H-피라졸-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(50.0 mg, 0.2 mmol)을 다이메틸아민(1.2 당량)과 반응시켜 (500)(11.7 mg, M+1 341.0)을 수득하였다.

[2226]

[2227] 실시예 501

[2228] {3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-2-옥소-2H-피리딘-1-일}-아세트산(501)

[2229] (477)을 제조하는 절차에 따라, (330) 및 메틸 2-브로모아세테이트를 사용하여 (501)(0.734 mg, 62%)의 메틸 에스터를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 9.17 (d, $J = 2.4$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.1$, 2.0, 1H), 7.73 (dd, $J = 6.7$, 1.9, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.4$, 2.4, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.42 (t, $J = 6.9$, 1H), 5.97 (dt, $J = 13.4$, 6.7, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.40 (t, $J = 4.9$, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 4.9$, 2H), 1.53 (d, $J = 6.6$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 478.2 (M+H)

[2230]

[2231] 아세트니트릴(2 mL), THF(2 mL), 및 물(2 mL) 중의 (501)(0.100 g, 0.209 mmol)의 메틸 에스터에 리튬 하이드록사이드 단일수화물(0.043 g, 1.05 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 혼합물을 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. EtOAc를 잔류물에 첨가한 후 1N HCl로 세척하였다. 수성층을 추가의 EtOAc로 추출하고, 합친 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 (501)(0.77 g, 79%)을 수득하였다.

[2231]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ

12.95 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 17.8, 7.0, 2H), 7.60 (d, J = 8.3, 1H), 7.08 (d, J = 8.4, 1H), 6.38 (t, J = 6.9, 1H), 6.01 – 5.93 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.54 (d, J = 6.5, 6H). MS (ESI(+)): m/z 464.2 (M+H)

[2232]

실시예 502

[2233]

3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1-메틸-1H-피리딘-2-온(502)

[2234]

(477)을 제조하는 절차에 따라, (330) 및 아이오도메탄을 반응시켜 (502)(0.039 g, 20%)를 수득하였다.

[2235]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.05 (d, J = 2.3, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (dd, J =

6.7, 1.9, 1H), 7.66 (ddd, J = 10.7, 7.7, 2.1, 2H), 7.07 (d, J = 8.4, 1H), 6.34 (t, J = 6.8, 1H), 5.94 (dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.40 (t, J = 4.9, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.46 (t, J = 5.0, 2H), 1.55 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 420.2 (M+H).

[2236]

실시예 503

[2237]

2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-2-옥소-2H-피리딘-1-일}-N,N-다이메틸-아세트아마이드(503)

[2238]

(504)를 제조하는 절차에 따라, THF 중의 (501)에 다이이소프로필에틸아민, MeOH 중의 2M 다이메틸아민, 및 HATU를 첨가하여 (503)(0.030 g, 19%)을 수득하였다.

[2239]

¹H NMR (500 MHz, DMSO)

δ 9.14 (d, J = 2.3, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.0, 2.0, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.4, 1H), 6.36 (t, J = 6.9, 1H), 5.96 (dd, J = 13.1, 6.7, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.40 (t, J = 4.9, 2H), 3.45 (t, J = 5.0, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 491.1 (M+H)

[2240]

실시예 504

[2241]

2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-2-옥소-2H-피리딘-1-일}-아세트아마이드(504)

[2242]

THF(4 mL) 중의 (501)(0.150 g, 0.324 mmol)에 다이이소프로필에틸아민(0.33 mL, 1.94 mmol), 암모늄 클로라이드(0.069 g, 1.29 mmol), 및 HATU(0.184 g, 0.485 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 생성 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 이어서, 용액을 포화 나트륨 바이카보네이트, 물, 및 염수로 세척한 후 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 50 mL의 EtOAc를 수득하였다. 상기 고체를 여과함으로써 수집하여 (504)(0.101 g, 68%)를 수득하였다.

[2243]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.10 (d,

J = 2.3, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.0, 1.9, 1H), 7.61 (ddd, J = 10.8, 7.6, 2.1, 2H), 7.07 (d, J = 8.4, 1H), 6.34 (t, J = 6.9, 1H), 5.94 (dt, J = 13.1, 6.6, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (t, J = 4.9, 2H), 3.45 (t, J = 4.9, 2H), 1.55 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 463.1 (M+H)

[2244]

실시예 505

[2245]

4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1H-피리딘-2-온(505)

[2246]

단계 1: 9-(2-플루오로-피리딘-4-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

[2247]

[2248] (128)을 제조하는 절차에 따라, 실시예 6으로부터의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 및 플루오로피리딘-4-일보론산을 반응시켜 9-(2-플루오로-피리딘-4-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(230 mg, 20%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 8.84 (d, J = 2.5, 1H), 8.34 (d, J = 5.3, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 2.5, 1H), 7.67 (d, J = 5.3, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4, 1H), 5.82 (dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.45 (t, J = 4.9, 2H), 3.49 (t, J = 4.9, 2H), 1.59 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 408.1 (M+H)

[2249] 단계 2:

[2251] (330)을 제조하는 절차에 따라, 9-(2-플루오로-피리딘-4-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 및 HCl을 반응시켜 (505)(64 mg, 31%)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 2.4, 1H), 7.49 (d, J = 7.1, 1H), 7.17 (d, J = 8.4, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.50 (d, J = 5.8, 1H), 5.81 (dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.43 (t, J = 4.8, 2H), 3.48 (t, J = 4.9, 2H), 1.59 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 406.1 (M+H)

[2252] 실시예 506

[2254] 5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1H-피리미딘-2,4-다이온(506)

[2255] 실시예 6(500 mg, 1.3 mmol)으로부터의 9-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌 및 칼륨 아세테이트(380 mg, 3.8 mmol)를 *N,N*-다이메틸포름아마이드(5 mL) 및 물(5 mL)에 현탁시키고, 버블링된 N_2 로 5분 동안 탈기시켰다. 2,4-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-일보론산(250 mg, 1.6 mmol), 이어서 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(150 mg, 0.13 mmol)으로 충전시켰다. 140°C 20분 동안 300 watts에서 반응물을 마이크로파시켰다. 이어서, 실온으로 냉각시킨 후 물(20 mL)로 희석하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물 분획을 농축시키고, 역상 HPLC로 여과하여 (506)을 백색 결정질 화합물(70 mg, 10% 수율)로서 수득하였다.

LC/MS (ESI+): m/z 423.1 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 1.22 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.92 – 5.81 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 4H)

[2256] 실시예 507

[2258] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-2-옥소-2H-피리딘-1-일}-*N*-메틸-아세트아마이드(507)

[2259] (504)를 제조하는 절차에 따라, THF 중의 (501)에 다이이소프로필에틸아민, MeOH 중의 2M 메틸아민, 및 HATU를 첨가하여 (507)(0.014 g, 9%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 9.11 (d, J = 2.3, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.0, 2.0, 1H), 7.64 (dd, J = 6.7, 1.9, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.07 (d, J = 8.4, 1H), 6.35 (t, J = 6.9, 1H), 5.94 (dt, J = 13.0, 6.5, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (t, J = 4.9, 2H), 3.45 (t, J = 4.9, 2H), 2.65 (d, J = 4.6, 3H), 1.53 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 477.2 (M+H)

[2260] 실시예 508

[2262] 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-

8-일]-피페리딘-1-일}-N-메틸-아세트아마이드(508)

[2263] THF(5 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(375) TFA 염(300 mg, 0.59 mmol)의 용액에 칼륨 카보네이트(285 mg, 2.10 mmol), 이어서 2-브로모-N-메틸아세트아마이드(99 mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 후 DCM 및 물로 희석하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트 무수물 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 다이에틸 에터로 마쇄하여 (508)을 갈색 고체(226 mg, 82%)로서 수득하였다.

LCMS: $R_T = 3.21$ 분, $[M+H]^+ = 467$. 1H NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 8.28 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 8.10 (1 H, s), 7.75-7.68 (1 H, m), 7.10 (1 H, dd, J = 8.24, 1.81 Hz), 6.96 (1 H, d, J = 1.76 Hz), 5.86-5.77 (1 H, m), 4.36 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 3.42 (2 H, t, J = 5.03 Hz), 2.91-2.87 (4 H, m), 2.64 (3 H, d, J = 4.74 Hz), 2.55-2.45 (1 H, m), 2.19-2.17 (2 H, m), 1.76-1.75 (4 H, m), 1.55 (6 H, d, J = 6.59 Hz)

[2264] 실시예 509

[2266] 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피페리딘-1-일}-N,N-다이메틸-아세트아마이드(509)

[2267] THF(5 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(375) TFA 염(386 mg, 0.76 mmol)의 용액에 칼륨 카보네이트(210 mg, 1.52 mmol), 이어서 2-클로로-N,N-다이메틸아세트아마이드(102 mg, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65시간 동안 교반한 후 DCM 및 물로 희석하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트 무수물 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , DCM 중의 0 내지 3%의 메탄올 구배)로 정제한 후 메탄올 및 물로부터 동결 건조시켜 (509)를 백색 고체(158 mg, 43%)로서 수득하였다.

LCMS: $R_T = 3.33$ 분, $[M+H]^+ = 481$. 1H NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 8.27 (1 H, d, J = 8.20 Hz), 8.09 (1 H, d, J = 0.59 Hz), 7.09 (1 H, dd, J = 8.25, 1.83 Hz), 6.93 (1 H, d, J = 1.77 Hz), 5.83-5.81 (1 H, m), 4.35 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 3.41 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 3.15 (2 H, s), 3.05 (3 H, s), 2.93 (2 H, d, J = 10.95 Hz), 2.82 (3 H, s), 2.48-2.44 (1 H, m), 2.16-2.13 (2 H, m), 1.81-1.70 (2 H, m), 1.66-1.64 (2 H, m), 1.54 (6 H, d, J = 6.59 Hz)

[2268] 실시예 510

[2270] N-3급-부틸-2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-피페리딘-1-일}-아세트아마이드(510)

[2271] THF(5 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(375) TFA 염(250 mg, 0.49 mmol)의 용액에 칼륨 카보네이트(136 mg, 0.98 mmol), 이어서 N-3급-부틸-2-클로로아세트아마이드(81 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65시간 동안 교반한 후 DCM 및 물로 희석하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트 무수물 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , DCM 중의 0 내지 3%의 메탄올 구배)로 여과한 후 메탄올 및 물로부터 동결 건조시켜 (510)을 베이지색 고체(158 mg, 63%)로서 수득하였다.

LCMS: $R_T = 3.67$ 분, $[M+H]^+ = 509$. 1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 8.34 (1 H, d, J = 8.18 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.10-7.06 (2 H, m), 6.96 (1 H, d, J = 1.81 Hz), 5.92-5.91 (1 H, m), 4.42 (2 H, t, J = 5.03 Hz), 3.42 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 3.00-2.91 (4 H, m), 2.61-2.48 (1 H, m), 2.35-2.24 (2 H, m), 1.96-1.87 (3 H, m), 1.83-1.71 (1 H, m), 1.64 (6 H, d, J = 6.63 Hz), 1.39 (9 H, s)

[2272] 실시예 511

[2274] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(511)

[2275] 질소로 10분 동안 버블링하면서 1,4-다이옥산(20 mL) 중의 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(27)(2.00 g, 5.11 mmol), 비스(네오펜틸글리콜라토)다이보론(1.73 g, 7.67 mmol) 및 칼륨 아세테이트(1.76 g, 17.89 mmol)의 혼합물을 교반한 후 PdCl₂dppf.DCM(0.209 g, 0.256 mmol)을 첨가하였다. 90°C에서 6.5시간 동안 반응 혼합물을 가열한 후 냉각된 혼합물을 DCM(200 mL)로 희석하고, 활성화된 차콜로 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 사이클로헥산으로 초음파 처리하고, 고체를 여과하고, 건조시켜(진공, 40) 8-(5,5-다이메틸-[1,3,2]다이옥사보리란-2-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(1.97 g, 91%)을 수득하였다.

LCMS R_T = 3.78, [M+H]⁺ = 357 (가수분해 생성물) ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 8.36 (1 H, d, J = 7.87 Hz), 7.92 (1 H, s), 7.60 (1 H, dd, J = 7.86, 1.25 Hz), 7.51 (1 H, d, J = 1.20 Hz), 5.93 (1 H, t, J = 6.62 Hz), 4.40 (2 H, t, J = 5.10 Hz), 3.79 (4 H, s), 3.43 (2 H, t, J = 5.12 Hz), 1.63 (6 H, d, J = 6.63 Hz), 1.04 (6 H, s).

[2276] DMF(3.5 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(375)(300 mg, 0.59 mmol)의 용액에 2-브로모에틸 메틸 에터(60 μL, 0.65 mmol) 및 칼륨 카보네이트(285 mg, 2.07 mmol)를 첨가하고, 60°C에서 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM로 희석하고, 포화 수성 나트륨 바이카보네이트, 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 0 내지 10%의 MeOH 구배), 이어서 사이클로헥산 중에서 마쇄하여 (511)(187 mg, 70%)을 수득하였다.

LCMS (방법 C): R_T = 3.42 분, [M+H]⁺ = 454. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 8.23 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.04 (1 H, dd, J = 8.22, 1.79 Hz), 6.88 (1 H, d, J = 1.74 Hz), 5.77-5.76 (1 H, m), 4.31 (2 H, t, J = 5.00 Hz), 3.44-3.34 (5 H, m), 3.20 (3 H, s), 2.93 (3 H, d, J = 10.98 Hz), 2.02 (2 H, t, J = 11.43 Hz), 1.71 (3 H, m), 1.64-1.53 (2 H, m), 1.50 (6 H, d, J = 6.58 Hz)

[2278] 실시예 512

[2280] 2-{4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일}-에탄올(512)

[2281] 단계 1: 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-피페리딘-4-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

[2282] DMF(3.5 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(375)(310 mg, 0.61 mmol)의 용액에 2(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란(0.1 mL, 0.67 mmol) 및 칼륨 카보네이트(290 mg, 2.10 mmol)를 첨가하고, 60°C에서 16시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 나트륨 바이카보네이트(포화 수성), 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 0 내지 10%의 MeOH 구배)로 정제하여 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-피페리딘-4-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(106 mg, 33%)을 수득하였다.

LCMS: R_T = 3.71 분, [M+H]⁺ = 524 ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 8.27 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 8.09 (1 H, d, J = 0.58 Hz), 7.09 (1 H, dd, J = 8.26, 1.82 Hz), 6.92 (1 H, d, J = 1.78 Hz), 5.82-5.82 (1 H, m), 4.58 (1 H, t, J = 3.52 Hz), 4.35 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 3.75-3.74 (2 H, m), 3.44-3.42 (4 H, m), 2.99 (2 H, t, J = 10.97 Hz), 2.54 (2 H, t, J = 6.17 Hz), 2.47 (1 H, s), 2.09 (2 H, t, J = 11.61 Hz), 1.79-1.55 (6 H, m), 1.55 (6 H, d, J = 6.59 Hz), 1.52-1.43 (4 H, m).

[2283] 단계 2: MeOH(2 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-{1-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥

시)-에틸]-피페리딘-4-일}-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(103 mg, 0.20 mmol)의 용액에 HCl(1 mL, 다이옥산 중의 4N)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 MeOH/H₂O로부터 동결 건조시켜 (512)를 고체(136 mg)로서 수득하였다.

LCMS: R_T = 3.16 분, [M+H]⁺ = 440 [ad823338]

¹H NMR 400MHz (d₆-DMSO) δ: 8.27 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 8.03 (1 H, s), 7.04 (1 H, dd, J = 8.13, 1.84 Hz), 6.89 (1 H, d, J = 1.75 Hz), 5.79-5.71 (1 H, m), 4.31 (2 H, t, J = 5.0 Hz), 3.74 (2 H, t, J = 5.0 Hz), 3.57 (2 H, d, J = 12.01 Hz), 3.37 (2 H, t, J = 4.96 Hz), 3.08-3.07 (4 H, m), 2.79 (1 H, t, J = 7.80 Hz), 1.98-1.97 (4 H, m), 1.49 (6 H, d, J = 6.59 Hz)

[2285]

[2286] 실시예 513

[2287] 2-(2-이소프로필-2H-5-아미노[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(513)

[2288] 실시예 516의 절차에 따라, 1-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)에탄올을 (513)으로 전환시켰다.

[2289] 실시예 514

[2290] 1-(8-피페리딘-4-일-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온(514)

[2291] 단계 1: 3급-부틸 4-(2-(5,5-다이메틸-2,4-다이옥소이미다졸리딘-1-일)4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-8-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

[2292] 1-(8-브로모-4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-2-일)-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온을 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트와 커플링시켜 3급-부틸 4-(2-(5,5-다이메틸-2,4-다이옥소이미다졸리딘-1-일)4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-8-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트를 수득하였다. 수율 19%. MS(ESI⁺):511.3.

[2293] 단계 2: 3급-부틸 4-(2-(5,5-다이메틸-2,4-다이옥소이미다졸리딘-1-일)4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-8-일)-테트라하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

[2294] 1 atm에서 18시간 동안 6 ml의 에탄올 중의 3급-부틸 4-(2-(5,5-다이메틸-2,4-다이옥소이미다졸리딘-1-일)4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-8-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(48 mg, 0.094 mmol)를 차콜 상의 50 mg의 10% 팔라듐 상에서 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 진공에서 농축시켜 49 mg(100%)의 3급-부틸 4-(2-(5,5-다이메틸-2,4-다이옥소이미다졸리딘-1-일)4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-8-일)-테트라하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트를 수득하였다. MS(ESI⁺): 513.3.

[2295] 단계 3: 다이클로로메탄 중의 50% 트라이플루오로아세트산에 3급-부틸 4-(2-(5,5-다이메틸-2,4-다이옥소이미다졸리딘-1-일)4,5-다이하이드로티아졸로[4,5-d]벤조[b]옥세핀-8-일)-테트라하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트를 교반하여 (514)를 수득하였다. 수율 30%.

MS(ESI⁺):413.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.23

(s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2, 1H), 7.02 (d, J = 8.2, 1H), 6.85 (d, J = 1.6, 1H), 4.30 (t, J = 4.9, 2H), 3.22 – 3.20 (m, 3H), 2.88 (t, J = 11.2, 2H), 2.75 (t, J = 12.0, 1H), 1.89 (d, J = 12.5, 2H), 1.67 (d, J = 12.9, 7H)

[2296]

[2297] 실시예 515

[2298] 5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-9-일]-1H-N-메틸피리딘-2-온(515)

[2299] (477)을 제조하는 절차에 따라, DMF 중의 (496)에 아이오도메탄 및 세슘 플루오라이드를 첨가하여 (515)(0.014 g, 7%)를 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 2.4, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.6, 1H), 7.78 (dd, J = 9.5, 2.7, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.4, 1H), 7.14 (d, J = 8.4, 1H), 6.53 (d, J = 9.4, 1H), 5.80 (dt, J = 13.2, 6.5, 1H), 4.40 (t, J = 5.0, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (t, J = 5.0, 2H), 1.58 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 420.1 (M+H)

[2300]

[2301] 실시예 516

[2302] 2-(2-이소프로필-2H-5-아미노[1,2,4]트리아졸-3-일)-9-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(516)

[2303] 단계 1: 1-(2-(2-브로모에톡시)-5-플루오로페닐)에탄온

[2304] 18 mL 1,2-다이브로모에탄 중의 1-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)에탄온(10.0 g, 64.9 mmol)을 용해시키고, 칼륨 카보네이트(18.8 g, 136 mmol) 및 100 mL 2-부탄올을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 가열 환류시키고, 질소 하에 밤새 교반하였다. 반응이 LCMS로 완료되었다. 반응 생성물을 물로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 진공에서 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(0 내지 30%의 에틸 아세테이트/헥산)로 여과하여 3.71 g(21.9% 수율)의 1-(2-(2-브로모에톡시)-5-플루오로페닐)에탄올을 수득하였다.

[2305] 단계 2: 7-플루오로-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온

[2306] 나트륨 하이드라이드(561 mg, 23.4 mmol)를 질소 퍼지된 둥근 바닥 플라스크에 칭량하고, 10 mL THF를 첨가하였다. 질소 하에 용액을 넣고, 15 mL THF 중의 1-(2-(2-브로모에톡시)-5-플루오로페닐)에탄올(4.07 g, 15.6 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 진공에서 농축시키고, 0 내지 50%의 에틸 아세테이트/헥산으로 플래시하였다. NMR은 생성물을 7-플루오로-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온(1.58 g, 56.2% 수율)으로서 확인하였다.

[2307] 단계 3: 4-브로모-7-플루오로-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온

[2308] 80 mL 에터 중의 7-플루오로-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온(1.58 g, 8.77 mmol)을 용해시키고, 브롬(0.497 mL, 9.65 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응이 LCMS로 완료되었다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(0 내지 30%의 에틸 아세테이트/헥산)로 여과하였다. 진공에서 농축시키고, NMR은 4-브로모-7-플루오로-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온을 나타내었다.

[2309] 단계 4: 9-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 에틸 에스터

[2310] 에탄올(100 mL) 중의 4-브로모-7-플루오로-3,4-다이하이드로벤조[b]옥세핀-5(2H)-온(1.06 g, 4.09 mmol)을 용해시키고, 에틸 티오아미도옥살레이트(1.09 g, 8.18 mmol)를 첨가하였다. 부착된 분별 농축 증류관으로 가열 환류시켰다. 밤새 환류물을 교반하고, LCMS로 반응이 완료된 것을 확인하였다. 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트/헥산(60분에 걸쳐 0 내지 10%)을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 여과하여 0.75g(62% 수율)의 9-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 에틸 에스터를 수득하였다.

[2311] 단계 5a: 9-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산

[2312] 30 mL THF 중의 9-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산 에틸 에스터(0.75 g, 2.6 mmol)를 용해시키고, 1M 리튬 하이드록사이드(10 mL, 10 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응을 LCMS로 완료시켰다. 회전 증발기로 THF를 제거하고, 수성층을 1M HCl로 산성화 하였다. 생성물을 DCM로 추출하고, 진공에서 농축시켜 0.68 g(100% 수율, 비정제됨)의 9-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-2-카복실산을 수득하였다.

[2313] 단계 5b: 3급-부틸 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트

[2314] 2-메틸-2-티오프세우도 우레아 설페이트(20.0 g, 71.8 mmol)를 메틸렌 클로라이드(100 mL)에 용해시키고, 110 mL의 물 중의 나트륨 하이드록사이드(9.22 g, 0.230 mol)를 첨가하였다. 용액을 얼음 및 염수욕에 -10C로 냉각하였다. 2시간에 걸쳐 다이-3급-부틸다이카보네이트(11.6 g, 53.2 mmol)를 시린지 펌프로 40 mL의 DCM에 적가하였다. 용액을 실온으로 가온하고, 주말에 걸쳐 교반하였다. 용액을 물로 희석하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 염수로 세척하고, 진공에서 농축시켜 13.7 g(68.9% 수율)의 3급-부틸 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트

트를 수득하였다.

- [2315] 단계 6: 9-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산
- [2316] 30 mL 메틸렌 클로라이드 및 30 mL 아세토니트릴 중의 9-플루오로-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(0.68 g, 2.6 mmol)을 현탁시키고, 옥살일 클로라이드(0.434 mL, 5.13 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아마이드(19.8 uL, 0.256 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 트라이에틸아민이 포함된 분취량으로 쉐킹한 후 산 클로라이드의 완전한 형성을 TLC로 확인하였다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 또 다시 메틸렌 클로라이드(20 mL)로 용해시켰다. 3급-부틸 아미노(메틸티오)메틸렌카바메이트(536 mg, 2.82 mmol), 이어서 트라이에틸아민(0.52 mL, 3.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90C로 가열하고, 3.5시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 완료시키고, 물로 희석하고, 생성물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트/헥산(0 내지 40%)을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 여과하고, 진공에서 농축시켜 0.69 g(62% 수율)의 3급-부틸 카바메이트 중간체를 수득하였다.
- [2317] 단계 7: 단계 6(0.69 g, 1.6 mmol)으로부터의 3급-부틸 카바메이트 중간체를 30 mL N,N-다이메틸포름아마이드(DMF)에 용해시켰다. 이소프로필 하이드라진 하이드로클로라이드(0.52 g, 4.7 mmol), 이어서 N,N-다이소프로필에틸아민(1.65 mL, 9.46 mmol)을 첨가하고, 70°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응의 완료를 LCMS로 확인하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트/헥탄(0 내지 40%) 중의 플래시 크로마토그래피로 여과하여 3급-부틸옥사카본일 중간체를 수득하고, 이를 바로 1,2-다이클로로에탄에 용해시키고, 1.5 mL(19 mmol)의 트라이플루오로아세트산을 첨가하였다. 4.5시간 동안 반응 혼합물을 40로 가열하고, 완전한 탈보호를 LCMS로 확인하였다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 최종 생성물을 HPLC로 여과하여 220 mg(40% 수율)의 (516)을 수득하였다.
- [2318] 실시예 517
- [2319] 4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-4-올 하이드로클로라이드(517)
- [2320] 8-(5,5-다이메틸-[1,3,2]다이옥사보리난-2-일)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(200 mg, 0.47 mmol), 4-옥소-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(63 mg, 0.31 mmol), 비스(1,5-사이클로옥타다이엔)니켈(0)(17 mg, 0.063 mmol), 1,3-비스(2,6-다이소프로필페닐)이미다졸륨 클로라이드(27 mg, 0.063 mmol) 및 세슘 플루오라이드(81 mg, 0.53 mmol)를 반응 바이알에 담지시킨 후 질소로 플라쉬 하였다. 그 후에, 무수 톨루엔(3 mL)을 첨가하고, 질소를 혼합물로 15분 동안 버블링 하였다. 그 후에 80°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 유사 반응(동량의 보론에이트 에스터 및 옥소-피페리딘, 절반의 니켈 및 이미다졸륨 촉매, 19.5시간 동안 가열)으로부터의 혼합물과 합치고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 수성 나트륨 바이카보네이트, 이어서 염수로 세척한 후 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 사이클로헥산 중의 20 내지 70%의 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 4-하이드록시-4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(100 mg)를 수득하였다. LCMS(방법 B) $R_T = 4.73$, $[M+H]^+ = 512$.
- [2321] DCM(2 mL) 중의 4-하이드록시-4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(20 mg, 39 μmol)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성 조질물을 플래시 크로마토그래피(Si-NH_2 , DCM 중의 1 내지 4%의 MeOH 구배)로 정제하였다. 정제된 생성물을 MeOH(5 mL)에 용해시키고, HCl(0.5 mL, MeOH 중의 3N)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 MeCN로 마쇄하여 (517)을 무색 고체(9 mg, 51%)로서 수득하였다.

LCMS: $R_T = 2.94$

분, $[M+H]^+ = 412$ [ad823591] $^1\text{H NMR}$ 400MHz (d_6 -DMSO) δ : 8.38 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.97 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 5.93 (1H, sept, $J = 6.6$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.49-3.29 (6H, m), 2.29-2.17 (2H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.59 (6H, d, $J = 6.6$ Hz)

[2322]

[2323] 실시예 518

[2324] 2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-[1-(2-메톡시-에틸)-아제티딘-3-일]-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(518)

[2325] N,N-다이메틸포름아마이드(7.9 mL) 중의 실시예 519로부터의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.300 g, 0.786 mmol) 및 세슘 카보네이트(0.384 g, 0.00118 mol)의 용액에 1-브로모-2-메톡시에탄(0.0739 mL, 0.786 mmol)을 적가하였다. 실온에서 밤새 반응물을 교반하였다. 혼합물을 물 및 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 조질물을 컬럼 크로마토그래피, 이어서 역상 HPLC로 여과하여 (518)을 백색 고체(66.3 mg)로서 수득하였다.

MS(ESI+) 440.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28

(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.76 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 3H), 3.41 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[2326] 실시예 519

[2328] 2-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-에탄올(519)

[2329] 톨루엔(150 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 아마이드(9.040 g, 0.02780 mol)의 용액에 다이메틸아세트아마이드-다이메틸아세탈(12.38 mL, 0.08340 mol)을 첨가하였다. 95°C에서 4시간 동안 반응물을 교반하였다. 그 후에, 톨루엔을 진공에서 제거하고, 조질물을 사용하여 추가 정제 없이 수행하였다. 조질 물질을 아세트산(90 mL)에 재용해시켰다. 이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드(3.689 g, 0.03336 mol)를 첨가하고, 실온에서 밤새 반응물을 교반하였다. 그 후에, 아세트산을 진공에서 제거하였다. 조질 물질을 이소프로필 알콜에서 마쇄하고, 여과하여 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 연황색 고체(10.422 g)로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 405.0/407.0.

[2330] 질소 분위기 하에 아연(2.472 g, 0.03780 mol)을 10 mL의 탈기된 N,N-다이메틸아세트아마이드에서 교반하였다. 클로로트라이메틸실란(0.411 mL, 0.00324 mol) 및 1,2-다이브로모에탄(0.233 mL, 0.00270 mol)을 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 탈기된 N,N-다이메틸아세트아마이드(60.0 mL) 중의 3급-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트(7.644 g, 0.02700 mol)를 천천히 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 탁한 반응물을 교반하여 (1-(3급-부톡시카본일)아제티딘-3-일)아연(II) 요오다이드를 첨가하였다.

[2331] 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(5.000 g, 0.01234 mol)을 N,N-다이메틸아세트아마이드(35 mL)에 용해시키고, 용액을 5분 동안 탈기시켰다. [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 다이클로로메탄(1:1)(0.5037 g, 0.0006168 mol) 및 구리(I) 요오다이드(0.2349 g, 0.001234 mol)를 포함한 착체를 첨가하고, 반응물을 질소로 추가로 퍼지시켰다. (1-(3급-부톡시카본일)아제티딘-3-일)아연(II) 요오다이드(0.01480 mol, DMA 중의 0.38M, 40 mL)를 첨가하고, 반응물을 80로 밤새 가열하였다. 포화 NH₄Cl 및 메틸렌 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 플래시 크로마토그래피(헥산 중의 10 내지 80%의 에틸 아세테이트)로 여과하여 3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 백색 고체(4.11 g)로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 482.2.

[2332] 메틸렌 클로라이드(42 mL) 중의 3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(4.11 g, 0.01234 mol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(20 mL)을 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 반응물을 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 1N HCl로 추출하였다. 수성상을 1N NaOH로 염기화시켜 pH 13으로 조절하였다. 수성상을 여과하고, 냉수로 행구어 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(518)을 백색 고체(66.3 mg)로서 수득하였다.

이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 회백색 고체(3.2 g)로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 382.2.

[2333] 메틸렌 클로라이드(4.33 mL) 중의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.300 g, 0.000786 mol)의 용액에 2-(3급-부틸다이메틸실릴옥시)아세트알데히드(0.449 mL, 0.00236 mol) 및 아세트산(2.68 mL, 0.0472 mol), 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.000 g, 0.004718 mol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 반응물을 교반하였다. 반응물을 1N NaOH로 키텡하였다. 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄ 로 건조시키고, 농축시켰다. 조질 물질을 메탄올(6.69 mL)에 재용해시켰다. 수소 클로라이드(0.000786 mol, 다이옥산 중의 4N, 0.2 mL)를 적가하고, 실온에서 2시간 동안 반응물을 교반하였다. 용액이 염기성이 될 때까지 1N NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 여과하여 (519)를 백색 고체(89.6 mg)로서 수득하였다.

m+1 426.2 MS(ESI+) 426.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.85 - 5.66 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 3H), 3.67 - 3.53 (m, 3H), 3.41 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[2334] 실시예 520

[2335] 1-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-3-메톡시-프로판-2-올(520)

[2337] N,N-다이메틸포름아마이드(7.9 mL) 중의 실시예 519로부터의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.300 g, 0.000786 mol) 및 세슘 카보네이트(0.384 g, 0.00118 mol)의 용액에 1-클로로-3-메톡시-2-프로판올(0.0844 mL, 0.786 mmol)을 적가하였다. 반응물을 50로 밤새 가열하였다. 나트륨 요오다이드(0.236 g, 0.00157 mol)를 첨가하고, 50℃에서 교반을 계속하였다. 혼합물을 물 및 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 플래시 크로마토그래피, 이어서 역상 HPLC로 정제하여 (520)을 백색 고체(22.5 mg)로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 470.2.

[2338] 실시예 521

[2339] 8-[1-(2-플루오로-에틸)-아제티딘-3-일]-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(521)

[2340] N,N-다이메틸포름아마이드(7.9 mL) 중의 실시예 519로부터의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.300 g, 0.000786 mol) 및 세슘 카보네이트(0.384 g, 0.00118 mol)의 용액에 2-플루오로-1-아이오도에탄(0.137 g, 0.000786 mol)을 적가하였다. 실온에서 밤새 반응물을 교반하였다. 혼합물을 물 및 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 조질물을 컬럼 크로마토그래피, 이어서 역상 HPLC로 여과하여 (521)을 백색 고체(84.0 mg)로서 수득하였다.

m+1 428.1 MS(ESI+) 428.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.84 - 5.66 (m, 1H), 4.48 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 3H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.42 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.73 (dt, J = 28.8, 4.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[2342] 실시예 522

[2343] 2-{3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-페닐}-아세트아마이드(522)

[2344] 5 mL DMF 중의 조질 {3-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자

-벤조[e]아줄렌-8-일]-페닐]-아세트산(0.38 mmol)의 용액을 순차적으로 DIPEA(0.33 mL, 1.92 mmol), 암모늄 클로라이드(164 mg, 3.1 mmol) 및 HATU(292 mg, 0.77 mmol)로 처리하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링 하였다. 완전히 전환된 후 혼합물을 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질 잔류물을 역상 HPLC로 여과하여 (522)를 무색 고체(93mg, 56%)로서 수득하였다.

LCMS: 446.1. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.92 – 5.78 (m, 1H), 4.43 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.47 (중첩 m, 4H), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[2345]

실시예 523

[2346]

2-{4-플루오로-4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-일}-N,N-다이메틸-아세트아마이드(523)

[2347]

[2348]

-78°C에서 DCM(8 mL) 중의 실시예 511로부터의 4-하이드록시-4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(80 mg, 0.16 mmol)의 용액에 DAST(200 μL, 1.52 mmol)를 첨가하였다. -78°C에서 30분 동안 반응 혼합물을 교반한 후 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 실온에서 16시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 DCM(20 mL)로 희석하고, 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 용액으로 세척하였다. 수성층을 DCM(3 × 5 mL)로 추출하고, 합친 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4-플루오로-4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(45 mg, 56%)를 수득하였다. LCMS: R_T = 5.05분, [M+H]⁺ = 514.

[2349]

DCM(2.5 mL) 중의 4-플루오로-4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(45 mg, 88 μmol)의 용액에 TFA(0.8 mL)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 진공에서 농축시켰다. 조질물을 DCM(2 mL)에 용해시키고, 및 트라이에틸아민(88 μL, 0.61 mmol), 테트라부틸암모늄 요오다이드(8 mg, 21 μmol) 및 2-클로로-N,N-다이메틸-아세트아마이드(14 μL, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 DCM(20 mL)로 희석하고, 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 용액으로 세척하였다. 수성층을 DCM(3×5mL)로 추출하고, 합친 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, DCM 중의 20% 에틸 아세테이트 후 DCM 중의 2% MeOH)로 정제하여 불순물을 수득하였다. 물질을 플래시 크로마토그래피(DCM으로 용리하는 Si-NH₂)로 정제하여 (523)을 수득하였다.

LCMS (방법 E): R_T = 3.43 분, [M+H]⁺ = 499 [ad823805] ¹H NMR 400MHz (d₆-DMSO) δ: 8.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.93 (1H, sept, J = 6.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.42 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.30 (2H, s), 3.09 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.92-2.85 (2H, m), 2.55-2.46 (2H, m), 2.31-2.11 (2H, m), 1.97-1.87 (2H, m), 1.59 (6H, d, J = 6.6 Hz)

[2350]

실시예 524

[2351]

{1-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-메틸}-우레아(524)

[2352]

[2353]

(542)를 제조하는 절차에 따라, C-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-메틸아민(532)를 아세트산 및 물 중의 칼륨 시아네이트와 반응시켜 (524)를 수득하였다.

MS(ESI+) 399.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ

8.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (br, 1H), 6.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.83 – 5.68 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.35 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[2354]

실시예 525

[2355]

1-에틸-3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-우레아(525)

[2356]

[2357]

THF(1.0 mL) 중의 C-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-메틸아민(532)(0.050 g, 0.00014 mol)의 용액에 트리아에틸아민(0.0588 mL, 0.000422 mol), 이어서 이소시아네이트 에탄(0.110 mL, 0.00141 mol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 반응물을 교반하고, 소량의 메탄올로 켄칭하고, 진공에서 농축시켰다. 조질물을 MeOH/H₂O로부터 침전시켜 (525)를 수득하였다. MS(ESI⁺) 427.1.

[2358]

실시예 526

[2359]

3-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-프로판-1-올(526)

[2360]

(519)를 제조하는 절차에 따라, 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 3-(3급-부틸다이메틸실릴옥시)프로판알과 반응시켜 (526)을 수득하였다. MS(ESI⁺) 440.2.

[2361]

실시예 527

[2362]

N-이소프로필-2-{3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-아제티딘-1-일}-아세트아마이드(527)

[2363]

2-클로로-N-이소프로필아세트아마이드(0.124 g, 0.917 mmol) 및 테트라-*n*-부틸암모늄 요오다이드(0.678 g, 0.00183 mol)를 메틸렌 클로라이드(3 mL) 중에 예비혼합 시켰다. 이 용액을 메틸렌 클로라이드(7 mL) 중의 실시예 519로부터의 8-아제티딘-3-일-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.350 g, 0.917 mmol) 및 트리아에틸아민(0.256 mL, 0.00183 mol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 반응물을 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄ 로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 여과하여 (527)을 백색 고체(51 mg)로서 수득하였다.

MS(ESI+) 481.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.87 – 5.65 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.87 (dq, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 3H), 3.42 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)

[2364]

실시예 528

[2365]

4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1H-N-메틸피리딘-2-온(528)

[2366]

[2367]

(477)을 제조하는 절차에 따라, DMF 중의 (505)에 아이오도메탄 및 세슘 플루오라이드를 첨가하여 (528)(0.077 g, 10%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, $J = 2.4$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.1$, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4$, 2.4, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.67 (d, $J = 1.9$, 1H), 6.55 (dd, $J = 7.1$, 2.0, 1H), 5.81 (dt, $J = 13.1$, 6.4, 1H), 4.43 (t, $J = 4.9$, 2H), 3.46 (s, 5H), 1.59 (d, $J = 6.6$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 420.1 (M+H)

[2368]

실시예 529

[2369]

2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-옥세탄-3-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(529)

[2370]

2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보톨란-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 니켈(II)요오다이드, 트랜스-2-아미노사이클로hexan올 하이드로클로라이드 및 나트륨 헥사메틸다이실라잔을 포함한 CEM 마이크로파 바이알 내의 3-아이오도옥세탄과 반응시켜 (529)를 수득하였다.

[2371]

MS(ESI+) 383.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.2$, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.76 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 8.3$, 5.9 Hz, 2H), 4.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.37 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)

[2372]

실시예 530

[2373]

4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1H-피리딘-2-온(530)

[2374]

(128)을 제조하는 절차에 따라, 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 2-플루오로피리딘-4-일보론산과 반응시켜 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(2-플루오로피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.60 g, 30%)을 수득하였다. MS(ESI+): m/z 408.0(M+H).

[2375]

(330)을 제조하는 절차에 따라, 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(2-플루오로피리딘-4-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 HCl을 반응시켜 (530)(0.352 g, 60%)을 수득하였다.

[2376]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.3$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.45 (d, $J = 6.8$, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 6.8$, 1H), 5.84 (dt, $J = 13.1$, 6.5, 1H), 4.42 (t, $J = 4.8$, 2H), 3.48 (t, $J = 4.8$, 2H), 1.56 (d, $J = 6.6$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 406.1 (M+H)

[2377]

실시예 531

[2378]

2-(2-이소프로필-2H-5-메톡시메틸[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(531)

[2379]

단계 1: N'-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실)-N'-이소프로필-하이드라진카복실산 3급-부틸 에스터

[2380]

0°C에서 DMF(100 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산(5.20 g, 16.0 mmol) 및 N'-이소프로필-하이드라진카복실산 3급-부틸 에스터(3.33 g, 19.1 mmol)의 혼합물에 DIPEA(6.93 mL, 39.9 mmol), 이어서 HATU(9.09 g, 23.9 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 72시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 물로 처리한 후 DCM(x3)으로 처리한 후 합친 유기 추출물을 10% 시트르산, 포화 나트륨 바이카보네이트 용액, 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켜 갈색 오일로서 수득하였다. 상기 오일을 다이에틸 에터(x5)로 추출하고, 다이에틸 에터 추출물을 진공에서 농축시킨 후 펜탄으로 마쇄하여 표제 화합물을 연갈색 고체(6.14 g, 12.7 mmol, 80%)로서 수득하였다. LCMS(방법 C) $R_T = 5.02$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482/484$.

[2381]

[2382] 단계 2: 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 N-이소프로필-하이드라자이드 하이드로클로라이드

[2383] 메탄올(49 mL) 중의 N'-(8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실)-N'-이소프로필-하이드라진카복실산 3급-부틸 에스터(6.14 g, 12.7 mmol)의 현탁액을 다이옥산 중의 4N HCl(12.7 mL, 51.0 mmol)로 처리하고, 실온에서 0.75시간 동안 교반한 후 50로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성 고체를 다이에틸 에터로 마쇄하여 표제 화합물을 황색 갈색 고체(5.14 g, 12.3 mmol, 96%)로서 수득하였다. LCMS(방법 C) R_T = 4.79분, $[M+H]^+$ = 382/384.

[2384] 단계 3: 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 N-이소프로필-N'-(2-메톡시-아세틸)-하이드라자이드

[2385] 0°C에서 DCM(35 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 N-이소프로필-하이드라자이드 하이드로클로라이드(3.5 g, 8.4 mmol) 및 TEA(4.07 mL, 29.3 mmol)의 혼합물에 메톡시-아세틸 클로라이드(1.53 mL, 16.7 mmol)를 적가하고, 0°C에서 0.75시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 용액을 첨가하여 쉐킷하고, 상을 분리하였다. 수성상을 DCM(x2)로 추출한 후 합친 유기 추출물을 10% 시트르산 용액, 이어서 염수로 세척한 후 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 황색 갈색 고체로서 수득하였다. 상기 고체를 다이에틸 에터로 마쇄하여 표제 화합물을 회백색 고체(2.66 g, 5.86 mmol, 70%)로서 수득하였다. LCMS R_T = 4.64분, $[M+H]^+$ = 454/456.

[2386] 단계 4: 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메톡시메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

[2387] 100°C에서 18시간 동안 인(V) 옥시클로라이드(26 mL) 중의 8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-2-카복실산 N-이소프로필-N'-(2-메톡시-아세틸)-하이드라자이드(2.66 g, 5.86 mmol)의 현탁액을 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성 잔류물을 톨루엔(x4)으로 공비 혼합시켜 갈색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 아세트산(26 mL) 및 암모늄 아세테이트(4.51 g, 58.6 mmol)로 처리한 후 125°C에서 1시간 동안 혼합물을 교반하였다. 추가의 암모늄 아세테이트(2.31 g, 30.0 mmol)를 첨가하고, 125°C에서 2시간 동안 반응물을 교반한 후 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 물로 희석하고, DCM(x2)로 추출한 후 합친 유기 추출물을 포화 나트륨 바이카보네이트 용액, 이어서 염수로 세척한 후 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 담갈색 고체로서 수득하였다. 상기 고체를 인(V) 옥시클로라이드(26 mL)로 처리하고, 100°C에서 24시간 동안 교반한 후 진공에서 농축한 후 아세트산(23 mL) 및 암모늄 아세테이트(4.23 g, 55.0 mmol)로 처리하였다. 125°C에서 1.5시간 동안 혼합물을 교반한 후 진공에서 농축시키고, 톨루엔(x4)으로 공비 혼합시켰다. 생성 잔류물을 물로 희석하고, DCM(x2)로 추출하고, 합친 유기 추출물을 포화 나트륨 바이카보네이트 용액, 이어서 염수로 세척한 후 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 갈색 고체로서 수득하였다. 상기 고체를 메탄올/클로로포름으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 암갈색 고체(1.17 g, 2.69 mmol, 46%)로서 수득하였다.

LCMS R_T = 4.97 분, $[M+H]^+$ = 435/437. 1H NMR 400MHz (DMSO-d δ)

δ : 8.23 (1 H, d, J = 8.58 Hz), 7.36 (1 H, dd, J = 8.58, 2.10 Hz), 7.26 (1 H, d, J = 2.07 Hz), 5.72-5.71 (1 H, m), 4.39 (2 H, s), 4.35 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 3.39 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 3.29 (3 H, s), 1.49 (6 H, d, J = 6.59 Hz).

[2388]

[2389] 단계 5: IMS(15 mL) 및 클로로포름(10 mL) 중의 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메톡시메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(1.17 g, 2.7 mmol)의 용액에 물(3 mL), 암모늄 포름에이트(1.69 g, 27 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10 중량%, 350 mg)을 첨가하였다. 50°C에서 1시간 동안 반응 혼합물을 가열하였다. 탄소 상의 팔라듐(10 중량%, 350 mg)을 첨가하고, 4.5시간 동안 계속 가열하였다. 탄소 상의 더 많은 팔라듐(10 중량%, 350 mg)을 첨가하고, 50°C에서 16시간 동안 반응 혼합물을 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 클로로포름으로 세척하였다. 여액을 물로 세척하고, DCM(2 > 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 시트르산(10% 수성), 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 0 내지 50%로 용리하는 사이클로헥산 중의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(456 mg)을 수득하였다. 이 물질의 분획을 추가로 RPHPLC(C18 컬럼, 물 + 0.1% 포

름산 중의 50 내지 95%의 MeOH 구배)로 여과하여 (531)을 수득하였다.

LCMS: R_T =

5.41 분, [M+H]⁺ = 357 [ad823933] [NMR 72713] ¹H NMR 400MHz (d₆-DMSO) δ: 8.31 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.29-7.23 (1H, m), 7.19-7.13 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 5.76 (1H, sept, J = 6.6 Hz), 4.40 (2H, s), 4.32 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.40 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.30 (3H, s), 1.50 (6H, d, J = 6.6 Hz)

[2390]

실시예 532

[2391]

C-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-메틸아민(532)

[2392]

CEM 마이크로파 바이알에 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(1.000 g, 0.002467 mol) 및 탈기된 N,N-다이메틸포름아마이드(12.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 완전히 퍼지하였다. 아연 시아나이드(0.2897 g, 0.002467 mol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.1426 g, 0.0001234 mol)을 한 분획 첨가하고, 즉시 바이알을 밀봉하였다. 30분 동안 60W에서 반응물을 마이크로파 조사(T_{max} = 175)시켰다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 NH₄Cl로 세척하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 실리카 겔 상에 고체로서 로딩시키고, 플래시 크로마토그래피(헥산 중의 10 내지 100%의 EtOAc)로 여과하여 2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카보닐트릴을 연황색 고체(593 mg)로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 352.1.

[2393]

0℃에서 테트라하이드로푸란(14 mL) 중의 2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카보닐트릴(0.500 g, 0.00142 mol)의 용액에 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트(0.00569 mol, 1M in THF, 5.7 mL)를 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, H₂ 분출이 멈출 때까지 포화 Na₂SO₄로 켄칭하였다. MgSO₄를 첨가하고, 그 전체를 미량의 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조질물을 플래시 크로마토그래피(Et₃N로 스파이크된 MeOH DCM 중의 1 내지 15%의)로 여과하여 (532)를 황색 고체(238 mg)로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 356.1.

[2394]

실시예 533

[2395]

N-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-메탄설포나마이드(533)

[2396]

메틸렌 클로라이드(0.902 mL) 중의 C-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-메틸아민(532)(0.050 g, 0.14 mmol) 및 트리아에틸아민(0.0235 mL, 0.169 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(13.1 uL, 0.169 mmol)를 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 반응물을 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 여과하여 (533)을 백색 고체(24 mg)로서 수득하였다.

[2397]

MS(ESI⁺) 434.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (br, 1H), 5.76 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[2398]

실시예 534

[2399]

2-(2-이소프로필-2H-5-하이드록시메틸[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(534)

[2400]

100℃에서 4시간 동안 2-(2-이소프로필-2H-5-메톡시메틸[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(531)(456 mg, 1.28 mmol) 및 HBr(8 mL, 48% 용액)을 가열하였다. 반응 혼합물을 물

[2401]

로 희석하고, 나트륨 카보네이트 용액(1M)을 첨가하여 pH를 약 pH 8로 조절하였다. 혼합물을 DCM(5×30 mL)으로 추출하고, 합친 유기 추출물을 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM 중의 0 내지 3%의 MeOH로 용리하는 SiO₂)로 정제하여 표제 화합물(246 mg, 56%)을 수득하였다. 이 물질의 분획을 역상 분취용 HPLC(C₁₈ 컬럼, 물, 0.1% 포름산 중의 55 내지 98%의 MeOH 구배)로 추가 정제하여 (534)를 수득하였다.

LCMS (방법E): R_T = 4.57 분, [M+H]⁺ = 343 [ad824015]

[73244] ¹H NMR 400MHz (d₆-DMSO) δ: 8.31 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.29-7.23 (1H, m), 7.19-7.13 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 5.76 (1H, sept, J = 6.6 Hz), 5.35 (1H, t, OH J = 6.1 Hz), 4.43 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.32 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.40 (2H, t, J = 5.0 Hz), 1.50 (6H, d, J = 6.6 Hz)

[2402]

실시예 535 및 536

[2403]

2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-3S-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(535) 및 2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피페리딘-3R-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(536)

[2404]

-78℃에서 THF(25 mL) 중의 리튬 다이이소프로필아마이드(0.0144 mol, 헵탄/THF/EtPh 중의 2M, 7.2 mL)의 용액에 THF(5 mL) 중의 3-옥사-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(2.00 g, 0.0100 mol)용액을 적가하였다. 15분 후 THF(10 mL) 중의 N-페닐비스(트라이플루오로메탄설폰이미드)(4.303 g, 0.01204 mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각하고, 포화 NH₄Cl로 쉐킷하고, 물로 희석하고, 다이클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 혼합물을 플래시 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 여과하여 0.933g의 5-트라이플루오로메탄설폰일옥시-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 및 1.1234g의 5-트라이플루오로메탄설폰일옥시-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 수득하였다.

[2405]

다이메틸 설폭사이드(20.0 mL) 중의 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(2.50 g, 0.00617 mol) 및 칼륨 아세테이트(1.816 g, 0.01850 mol)의 용액을 질소로 완전히 퍼지하였다. 비스피나콜 에스터 보론에이트(1.723 g, 0.006785 mol) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 다이클로로메탄(1:1)(0.504 g, 0.617 mmol)을 포함한 착체를 첨가하고, 플라스크를 밀봉하고, 85℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 다이클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트로 여과하였다. 물을 첨가하고, 용액을 다이클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 플래시 크로마토그래피(헥산 중의 10 내지 100%의 EtOAc)로 여과하여 2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 연황색 고체(1.564 g)로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 453.2.

[2406]

2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(0.496 g, 0.00110 mol), 5-트라이플루오로메탄설폰일옥시-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(0.550 g, 0.996 mmol) 및 나트륨 카보네이트(0.317 g, 0.00299 mol)를 1,2-다이메톡시에탄(5.6 mL) 및 물(3.1 mL)에 용해시켰다. 반응물을 질소로 완전히 탈기시켰다. 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.115 g, 0.0000996 mol)을 첨가하고, 반응물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 물 및 다이클로로메탄을 첨가하고, 혼합물을 다이클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 플래시 크로마토그래피로 여과하여 5-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 황색 고체(396 mg)로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 508.2.

[2407]

5-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌-8-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(0.390 g, 0.768 mmol)를 메탄올(15 mL)에 용해시켰다. 반응을 Pd/C 카트리지를 포함한 H-큐브 상으로 수행하고 첫 번째 통과 후 LC/MS로 반응을 완료시켰다. 조질 3-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤

[2408]

조[e]아줄렌-8-일]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(MS(ESI⁺) 510.3)(0.768 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (1.0 mL) 및 트라이플루오로아세트산(1.0 mL)에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 조질물을 역상 HPLC로 여과하고, 키랄 SFC로 분해하여 14.2 + 16.8 mg(각각의 거울 이성질체) (535) 및 (536)을 순수한 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 410.2.

[2409] 실시예 537

[2410] 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-피롤리딘-2-일-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조 [e]아줄렌(537)

[2411] 질소 하에 (1-(3급-부톡시카본일)피롤리딘-2-일)아연(II) 클로라이드(2.75 mL, 1.02 mmol, 0.37M)를 10 mL 마 이크로파 바이알에 첨가하고, 도 4로부터의 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하 이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(27)(200 mg, 0.51 mmol), Pd(OAc)₂(12 mg) 및 트라이-3급-부틸포스 포늄 테트라플루오로보레이트(18 mg)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였 다. 수성 후처리 및 농축하여 조질 잔류물을 수득하고, 이를 DCM(1:1 혼합) 중의 TFA로 처리하였다. 실온에서 1시간 후 용매를 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC로 여과하여 (537)(10 mg, 5%)을 수득하였다. LCMS: 382.1

[2412] 실시예 538

[2413] 4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일] -1H-N-2-메톡시에틸피리딘-2-온(538)

[2414] 실시예 477의 절차에 따라, DMF 중의 (505)에 1-브로모-2-메톡시에탄 및 세슘 플루오라이드를 첨가하여 (538)(0.005 g, 3%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 8.13

(s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.2, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.0, 1H), 5.92 – 5.75 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 4.8, 2H), 3.61 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.5, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 464.2 (M+H)

[2415]

[2416] 실시예 539

[2417] 4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일] -1H-N-이소프로필피리딘-2-온(539)

[2418] 실시예 477의 절차에 따라, DMF 중의 (505)에 2-아이오도프로판 및 세슘 플루오라이드를 첨가하여 (539)(0.011 g, 5%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 8.13 (s, 1H),

7.87 (d, *J* = 7.3, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.1, 1H), 5.93 – 5.72 (m, 1H), 5.19 – 4.97 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.61 (d, *J* = 6.5, 6H), 1.33 (d, *J* = 6.8, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 448.1 (M+H)

[2419]

[2420] 실시예 540

[2421] 4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일] -(2-이소프로폭시)피리딘(540)

[2422] 실시예 478의 절차에 따라, 4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아- 1-아자-벤조[e]아줄렌-9-일]-1H-피리딘-2-온(505) 및 2-아이오도프로판을 반응시켜 (540)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.13

(s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.85 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 5.38 – 5.22 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 448.1 (M+H)

[2423]

- [2424] 실시예 541
- [2425] 5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1H-피리딘-2-온(541)
- [2426] (128)을 제조하는 절차에 따라, 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-브로모-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 6-플루오로피리딘-3-일보론산과 반응시켜 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(2-플루오로피리드-5-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(1.11 g, 50%)을 수득하였다.
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.1$, 1H), 8.38 (t, $J = 7.8$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$, 1H), 5.84 (dd, $J = 13.2, 6.4$, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 1.57 (d, $J = 6.5$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 408.2 (M+H)
- [2427]
- [2428] (330)을 제조하는 절차에 따라, 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(2-플루오로피리드-5-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 및 HCl을 반응시켜 (541)(1.04 g, 100%)을 수득하였다.
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.3$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.8$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 9.6$, 1H), 5.85 (dd, $J = 12.6, 6.2$, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.56 (d, $J = 6.5$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 406.1 (M+H)
- [2429]
- [2430] 실시예 542
- [2431] {1-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-에틸}-우레아(542)
- [2432] 8-브로모-2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.220 g, 0.000543 mol), 트라이부틸-에톡시비닐-틴(0.202 mL, 0.000597 mol), 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(0.0190 g, 0.0271 mmol)의 혼합물을 N_2 로 탈기시켰다. 반응물을 100°C로 밤새 가열하였다. 조질물을 10% HCl로 가수분해하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 실리카 상의 고체로서 로딩시키고, 플래시 크로마토그래피(핵산 중의 45 내지 100%의 에틸 아세테이트)로 여과하여 1-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-에탄올을 백색 고체(126 mg)로서 수득하였다. MS(ESI⁺) 369.2.
- [2433] 메탄올(5.0 mL) 중의 1-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-에탄올(0.126 g, 0.000342 mol)의 용액에 암모늄 아세테이트(0.140 g, 0.00182 mol), 이어서 나트륨 시아노보로 하이드라이드(0.172 g, 0.00274 mol)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1N NaOH로 염기화 시키고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켜 1-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-에틸아민을 수득하였다. MS(ESI⁺) 370.2.
- [2434] 아세트산(0.0923 mL) 및 물(3.45 mL) 중의 1-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-에틸아민(0.120 g, 0.325 mmol)의 용액에 물(1.0 mL, 0.056 mol) 중의 칼륨 시아네이트(0.132 g, 0.00162 mol)용액을 적가하였다. 50°C에서 밤새 반응물을 교반하고, 냉각시키고, 여과하고, 냉수로 행구었다. 조질물을 메탄올/물에 침전시키고, 역상 HPLC로 재여과하여 (542)를 베이지색 고체(5.5 mg)로서 수득하였다.

MS(ESI+) 413.1. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 8.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.83 – 5.68 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.70 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.25 (m, 2H), 3.42 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 6H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)

[2435]

[2436] 실시예 543

[2437] 4-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1-에틸-피리딘-2-온(543)

[2438] 실시예 477의 절차에 따라, DMF 중의 (530)에 아이오도에탄 및 세슘 플루오라이드를 첨가하여 (543)(0.734 g, 62%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.13 (s,

1H), 7.80 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 1.9, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.8, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.66 (dd, *J* = 7.1, 2.0, 1H), 5.84 (dt, *J* = 13.2, 6.5, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.94 (d, *J* = 7.1, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.6, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.1, 3H). MS (ESI(+)): *m/z* 434.1 (M+H)

[2439]

[2440] 실시예 544

[2441] 5-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-1-(2-메톡시에틸)-피리딘-2-온(544)

[2442] 실시예 477의 절차에 따라, (541) 및 1-브로모-2-메톡시에탄을 반응시켜 (544)(0.21 g, 23%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.5,

1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 9.5, 2.7, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 1.9, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.9, 1H), 6.49 (d, *J* = 9.5, 1H), 5.84 (dt, *J* = 13.1, 6.5, 1H), 4.41 (t, *J* = 4.9, 2H), 4.16 (t, *J* = 5.4, 2H), 3.63 (t, *J* = 5.4, 2H), 3.46 (t, *J* = 4.9, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): *m/z* 464.2

[2443] (M+H)

[2444] 실시예 545

[2445] 2-[2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일]-벤젠설포나마이드(545)

[2446] 마이크로파 바이알에 아세트니트릴(2.0 mL) 및 물(2.0 mL) 중의 벤젠설포나마이드(0.0992 g, 0.420 mmol) 및 칼륨 아세테이트(0.124 g, 0.00126 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 완전히 퍼지하였다. 2-(2-이소프로필-5-메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보롤란-2-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.200 g, 0.442 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.0485 g, 0.0420 mmol)을 첨가하고, 즉시 바이알을 밀봉하였다. 20분 동안 반응물을 마이크로파에서 140°C로 가열하였다. 메틸렌 클로라이드 및 포화 NH₄Cl을 첨가하고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 여과하여 (545)를 백색 고체로서 수득하였다.

MS

(ESI+) 482.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.79 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)

[2447]

[2448] 실시예 546

[2449] (S)-1-[2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-일메틸]-피롤리딘-2-카복실산 아마이드(546)

[2450] 테트라하이드로푸란(20 mL) 및 물(10 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-비닐-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(0.200 g, 0.591 mmol)의 용액에 오스뮴 테트라옥사이드(0.0473 mmol, 물 중의 4 중량%, 0.3 ml), 이어서 나트륨 메타퍼아이오데이트(0.253 g, 0.00118 mol)를 천천히 첨가하였다. 실온에서 6시간 동안 혼합물을 교반하였다. 반응물을 포화 나트륨 티오설페이트로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카브알데히드를 수득하였다. MS(ESI⁺) 341.1.

[2451] 1,2-다이클로로에탄(3.0 mL) 중의 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌-8-카브알데히드(0.100 g, 0.294 mmol)의 용액에 L-프롤린(0.0372 g, 0.323 mmol) 및 4Å 분자체를 첨가하였다. 2시간 후 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드(0.124 g, 0.588 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 반응물을 교반하고, 다이클로로메탄으로 희석하고, 여과하고, 농축시켰다. 조질물을 테트라하이드로푸란(1.5 mL)에 재용해시켰다. N,N-다이이소프로필에틸아민(0.409 mL, 0.00235 mol), 암모늄 클로라이드(0.0628 g, 0.00118 mol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.128 g, 0.000338 mol)를 첨가하고, 실온에서 5시간 동안 반응물을 교반하였다. 포화 NaHCO₃를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 역상 HPLC로 여과하여 (546)을 백색 고체(15.2 mg)로서 수득하였다.

MS(ESI⁺) 439.2. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.88 – 5.77 (m, 1H), 4.36 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[2452]

[2453] 실시예 547 및 548

[2454] (R)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-아미노-1-옥소프로판-2-일옥시)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(547), 및 (S)-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-아미노-1-옥소프로판-2-일옥시)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌(548)

[2455] 단계 1: 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-하이드록실-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌

[2456] 8-브로모-2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌 (27)(도 4(1.06 g, 2.70 mmol) 참조), 미분된 칼륨 하이드록사이드(303 mg, 5.4 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이 팔라듐(0)(24.8 mg, 0.027 mmol), 2-다이-t-부틸포스포노-3,4,5,6-테트라메틸-2'4'6'-트라이-i-프로필바이페닐(26.0 mg, 0.054 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 합쳤다. 그 후에, 혼합물을 1,4-다이옥산(2.4 mL), 물(2.4 mL)에 취하고, 밀봉하였다. 반응 혼합물을 예열된 욕에 두고, 100°C에서 밤새 가열하였다. 추가의 2.0 당량의 미분된 칼륨 하이드록사이드, 1 mol% 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이 팔라듐(0), 2 mol% 2-다이-t-부틸포스포노-3,4,5,6-테트라메틸-2'4'6'-트라이-i-프로필바이페닐, 및 0.2 mL의 물 및 1,4-다이옥산을 첨가하고, 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 플러그로 여과하고, 진공에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카, 80 g 컬럼, ISCO, 헵탄 중의 0 내지 100%의 에틸 아세테이트)로 여과하여 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-하이드록실-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아줄렌을 황색 고체(480 mg, 54%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.90 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 4H), 1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[2457]

[2458]

단계 2: 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(메틸 프로피온에이트-2-옥시)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(81 mg, 0.246 mmol) 및 다이세슘 카보네이트(240 mg, 0.74 mmol)를 N,N-다이메틸포름아마이드(0.95 mL)에 현탁시키고, 프로판산, 2-브로모, 메틸 에스터(55 μL, 0.49 mmol)로 처리하였다. 주위 온도에서 1.5시간 동안 생성 반응 혼합물을 교반한 후 물(25 mL)로 희석하고, DCM(3×25 mL) 중의 20% MeOH로 추출하였다. 합친 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 라세미 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(메틸 프로피온에이트-2-옥시)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 무색 액체-고체로서 수득하였다.

[2459]

단계 3: 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-하이드록시-1-옥소프로판-2-일옥시)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌

[2460]

2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(메틸 프로피온에이트-2-옥시)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌(102 mg, 0.246 mmol)을 테트라하이드로푸란(0.97 mL) 및 물(0.97 mL)에 용해시키고, 1.0 M 수성 용액의 LiOH(1.23 mL)로 처리하였다. 35°C에서 밤새 혼합물을 가열하였다. 추가의 0.55 mL의 1.0M 수성 용액의 LiOH를 첨가하고, 35°C에서 4시간 동안 혼합물을 계속 가열하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트와 수성 1N HCl 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 상기 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 라세미 카복실산, 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-하이드록시-1-옥소프로판-2-일옥시)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 1연황색 고체로서 수득하였다.

[2461]

단계 4: 암모늄 클로라이드(52.6 mg, 0.98 mmol) 및 N,N-다이이소프로필아민(85mL, 0.49 mmol)을 테트라하이드로푸란(0.80 mL) 중의 카복실산(98 mg, 0.246 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후 주위 온도에서 N,N,N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우라늄 핵사플루오로포스페이트(103 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 생성 용액을 에틸 아세테이트와 포화 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조질 잔류물을 HPLC로 정제하여 2-(2-이소프로필-2H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-8-(1-아미노-1-옥소프로판-2-일옥시)-4,5-다이하이드로-6-옥사-3-티아-1-아자-벤조[e]아졸렌을 (547) 및 (548)의 라세미 혼합물 및 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI+): m/z

400 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.66 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[2462]

[2463]

거울상 이성질체를 키랄 HPLC로 분리하고, SFC/MS로 분석하였다.

[2464]

장비: 버거(Berger) 분석용 SFC/MS, 컬럼: 키랄 테크놀로지스(Chiral Technologies)로부터의 키랄팍(ChiralPak) AS(4.6x100mm, 5μm의 입자 크기), 유속: 5.0mL/min, 검출: UV 254nm, 배압 조절: 120 Bar, 온도 조절: 40, 이동상 A: CO₂, 이동상 B: MeOH, 등용매 조건 하에 40% 이동상 B에서 샘플을 사용하였다. 실행 시간: 3분, (547)의 체류 시간: 0.70분, (548)의 체류 시간: 0.48분.

[2465]

실시예 601: p110 α (알파) PI3K 결합 분석

[2466]

결합 분석: 초기 편광 실험은 애널리스트(Analyst) HT 96-384(몰레큘라 디바이시스 코퍼레이션(Molecular Devices Corp), 미국 캘리포니아주 서니베일 소재) 상에서 수행하였다. 형광 편광 친화성 측정을 위한 샘플은, 편광 완충액(10 mM Tris pH 7.5, 50 mM NaCl, 4 mM MgCl₂, 0.05% Chaps, 및 1 mM DTT) 중의 최종 농도 20 μg/mL에서 출발하는 p110 α PI3K (업스테이트(Upstate) 세포 신호전달 용액, 미국 버지니아주 샤로츠빌 소재)의 1:3 계대 희석액을 최종 농도 10 mM의 PIP₂ (에첼론-인코포레이티드(Echelon-Inc.), 미국 유타주 솔트 레이크

시티 소재)에 가함으로써 제조하였다. 실온에서 30분 동안 배양한 후, 각각 최종 농도 100 nM 및 5 nM의 GRP-1 및 PIP3-TAMRA 프로브(에셀론-인코포레이티드, 미국 유타주 솔트 레이크 시티 소재)를 첨가하여 반응을 중단시켰다. 384-웰 흑색 저-용적 프록시플레이트(Proxiplate, 퍼킨엘머(PerkinElmer), 미국 메사추세츠주 웰즐리 소재) 내에서 로다민 형광체($\lambda_{ex} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 590 \text{ nm}$)에 대하여 표준 차단 필터를 이용하여 판독하였다. 형광 편광 값을 단백질 농도의 함수로서 플롯하고, 칼레이다그래프(KaleidaGraph) 소프트웨어(시너지 소프트웨어(Synergy Software), 미국 펜실베이니아주 리딩 소재)를 이용하는 4-변수 방정식에 데이터를 대입하여 EC_{50} 값을 획득하였다. 또한, 이 실험은, 억제제를 이용하는 후속 경쟁 실험에 사용하기에 적절한 단백질 농도를 설정한다.

[2467] 억제제 IC_{50} 값은, PIP_2 (10 mM 최종 농도)와 조합된 p110 α PI3K 0.04 mg/mL(최종 농도)를, 편광 완충액 중에서 최종 농도가 25 mM인 ATP(셀 시그널링 테크놀로지, 인코포레이티드(Cell Signaling Technology, Inc.), 미국 메사추세츠주 덴버 소재) 중의 상기 길항제의 1:3 계대 희석액을 함유하는 웰에 가함으로써 측정하였다. 실온에서 30분 동안 배양한 후, 각각 최종 농도 100 nM 및 5 nM의 GRP-1 및 PIP3-TAMRA 프로브(에셀론-인코포레이티드, 미국 유타주 솔트 레이크 시티 소재)를 첨가하여 반응을 중단시켰다. 384-웰 흑색 저-용적 프록시플레이트(퍼킨엘머, 미국 메사추세츠주 웰즐리 소재) 내에서 로다민 형광체($\lambda_{ex} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 590 \text{ nm}$)에 대하여 표준 차단 필터를 이용하여 판독하였다. 형광 편광 값을 길항제 농도의 함수로서 플롯하고, 어세이 익스플로러(Assay Explorer) 소프트웨어(엠디엘(MDL), 미국 캘리포니아주 샌 레몬 소재)에서 4-변수 방정식에 데이터를 대입하여 IC_{50} 값을 획득하였다.

[2468] 다르게는, PI3K의 억제제, 정제된 재조합 효소 및 1 μM 농도의 ATP를 이용하는 방사능 분석으로 측정하였다. 화학식 I의 화합물을 100% DMSO로 계대 희석하였다. 키나아제 반응물을 실온에서 1시간 동안 배양하고, PBS를 가하여 반응을 종결시켰다. 이어서, IC_{50} 값은 S자형 투여량-반응 곡선 피팅(가변 기울기)을 이용하여 측정하였다.

[2469] 실시예 602: 시험관내 세포 증식 분석

[2470] 화학식 I의 화합물의 효능을 하기 프로토콜(프로메가 코퍼레이션(Promega Corp.), 기술 발표 TB288; 문헌 [Mendoza et al. (2002) Cancer Res. 62:5485-5488] 참조)을 이용하는 세포 증식 분석에 의해 측정하였다:

- [2471] 1. 배지 중에 약 10^4 세포(PC3, 디트로이트(Detroit)562, 또는 MDAMB361.1)를 함유하는 세포 배양물 100 μl 의 분취액을 384-웰 불투명-벽 플레이트의 각 웰에 투여하였다.
- [2472] 2. 배지를 함유하고 세포는 함유하지 않는 대조군 웰을 제조하였다.
- [2473] 3. 상기 화합물을 실험 웰에 첨가하고, 3 내지 5일 동안 배양하였다.
- [2474] 4. 플레이트를 대략 30분 동안 실온으로 평형화시켰다.
- [2475] 5. 각 웰에 존재하는 세포 배양 배지의 부피와 동일한 부피의 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 시약을 첨가하였다.
- [2476] 6. 이 내용물을 케도 진탕기에서 2분 동안 혼합하여 세포 용해를 유도하였다.
- [2477] 7. 이 플레이트를 실온에서 10분 동안 배양하여 발광 신호를 안정화시켰다.
- [2478] 8. 발광을 기록하고, RLU(= 상대적 발광 단위)로서 그래프를 작성하였다.

[2479] 다르게는, 세포를 최적 밀도로 96 웰 플레이트에 씨딩하고, 시험 화합물의 존재하에 4 일 동안 배양하였다. 이어서, 알라마 블루(Alamar Blue; 상표명)를 분석 배지에 첨가하고, 세포를 6시간 동안 배양한 후, 544 nm 여기, 590 nm 방출에서 판독하였다. EC_{50} 값은 S자형 투여량-반응 곡선 피팅을 이용하여 계산하였다. EC_{50} 이라는 용어는, 최대 효과 농도의 절반을 지칭하며, 약간의 규정된 노출 시간 후, 약물이 기준선과 최대값 사이의 반응 중간값을 유도하는 농도이다. 이는 통상적으로 약물 효능의 척도로서 사용된다.

[2480] 화학식 I의 예시적인 화합물의 항-증식성 효과를, 하기와 같이 다양한 종양 세포주에 대한 셀타이터-글로(CellTiter-Glo, 등록상표) 분석에 의해 측정하였다.

세포주	조직 유형	돌연변이 상태	EC50 (μmole) 127	EC50 (μmole) 193	EC50 (μmole) 375	EC50 (μmole) 440	EC50 (μmole) 463
AU565	유방	WT	0.037	0.493	0.241	1.235	0.225
BT474	유방	PI3K(증폭됨)			0.428	1.634	0.638
CAL120	유방	WT					
CAL51	유방	PI3K/PTEN					
EFM19-2A	유방	WT					
EVSA-T	유방	PTEN	0.147	2.741	0.225	4.932	0.746
HCC1954	유방	PI3K			0.348	1.616	0.340
KPL4	유방	PI3K			0.151	0.338	0.103
MCF7	유방	PI3K					
MDA-MB-231	유방	K-RAS					
MDA-MB-361.1	유방	PI3K	0.060	0.943	1.088	2.606	0.855
MF223	유방	PI3K			0.739	4.414	0.559
SKBR3	유방	WT				1.728	
T47D	유방	PI3K			0.145	0.569	0.185
Colo205	결장	B-Raf					
HCT116	결장	PI3K/KRAS					
KM12	결장	PTEN			1.749		0.321
MDST8	결장	PTEN			1.738		1.721
RKO	결장	PI3K					
LN229	신경 교종	PI3K					
U87MG	신경 교종	PTEN			0.858		2.093
H1703	폐(NSCLC)	WT					
H2122	폐(NSCLC)	K-RAS			1.174	10	0.542
H520	폐(NSCLC)	PTEN			0.226		0.972
537MEL	흑색종	PTEN					
A2058	흑색종	PTEN					
A375	흑색종	B-Raf					
IGROV1	난소	PI3K					
TOV21GX1	난소	PI3K/PTEN					
PC3	전립선	PTEN			0.145	3.029	0.185

[2481]

[2482]

실시예 603: Caco-2 침투성

[2483]

Caco-2 세포를 밀리포어 멀티스크린(Millipore Multiscreen) 플레이트에 1×10^5 세포/ cm^2 로 씨딩하고, 20일 동안 배양하였다. 후속적으로 (침투성을 평가하였다. 상기 화합물을 세포 단층의 정점 표면(A)에 적용하여 기저측면(B) 구획으로 화합물의 침투를 측정하였다. 이를 역방향(B-A)으로 수행하여 활성 수송을 조사하였다. 막을 가로지른 화합물 침투율의 척도인 각 화합물에 대한 침투 계수 값 P_{app} 을 계산하였다. 인간 흡수율이 확립된 대조군 화합물과의 비교에 기초하여 화합물을 낮은 흡수 포텐셜($P_{app} \leq 1.0 \times 10^6$ cm/s) 또는 높은 흡수 포텐셜($P_{app} \geq 1.0 \times 10^6$ cm/s)로 분류하였다.

[2484]

활발하게 유출되는 화합물의 능력을 평가하기 위해, 정점(A)에서 기저측면(B)으로의 수송에 대한 B에서 A로의 수송의 비를 계산하였다. B-A/A-B 값이 1.0 이상인 것은 활발한 세포 유출이 일어남을 나타낸다.

[2485]

실시예 604: 간세포 클리어런스(clearance)

[2486]

저온 보존된 인간 간세포의 현탁액을 사용하였다. 1 mM 또는 $3 \mu\text{M}$ 의 화합물 농도에서 0.5×10^6 생존 세포/mL의 세포 밀도로 배양하였다. 배양시 최종 DMSO 농도는 약 0.25%였다. 또한, 세포의 부재 하에 대조군 배양을 수

행하여 임의의 비-효소적 분해를 밝혔다. 0, 5, 10, 20, 40 및 60분에 배양 혼합물로부터 샘플 (50 μl)을 2번씩 취하고(대조군 샘플의 경우에는 60분에서만), 내부 표준물(100 μl)을 함유하는 메탄올에 가하여 반응을 종결시켰다. 톨부타미드, 7-히드록시쿠마린, 및 테스토스테론을 대조군 화합물로 사용할 수 있다. 샘플을 원심분리하고, 각 시점에서의 상청액을 LC-MS 분석을 위해 모았다. 시간에 대한 ln 피크 면적 비(모 화합물의 피크 면적/내부 표준물의 피크 면적)의 플롯으로부터, 고유 클리어런스 (CLint)를 하기 수식과 같이 계산하였다:

[2487]
$$CL_{int} (\mu\text{l}/\text{분}/10^6 \text{ 세포}) = V \times k$$

[2488] 상기 식에서,

[2489] k는 제거율 상수이며, 시간에 대해 플롯된 ln 농도 구배로부터 획득되고,

[2490] V는 배양 부피로부터 유도된 부피 단위이며, $\mu\text{l}/10^6$ 세포로 표현된다.

[2491] 실시예 605: 시토크롬 P450 억제

[2492] 화학식 I의 화합물을 CYP450 표적(1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)에 대하여 약 10가지 농도에서(최고 농도는 약 100 μM) 2번씩 스크리닝할 수 있다. 표준 억제제(푸라필린, 술파페나졸, 트레닐시프로민, 퀴니딘, 케토코나졸)를 대조군으로 사용할 수 있다. 형광 방식의 비엔쥬 랩테크놀로지즈 폴라스타(BMG LabTechnologies PolarStar)를 이용하여 플레이트를 판독할 수 있다.

[2493] 실시예 606: 시토크롬 P450 유도

[2494] 단일 공여자로부터 새로 단리된 인간 간세포를 약 48시간 동안 배양한 후, 세 가지 농도의 화학식 I의 화합물을 가하고, 72시간 동안 배양할 수 있다. CYP3A4 및 CYP1A2에 대한 프로브 기질을 배양 종료전에 30분 및 1시간 동안 첨가하였다. 72시간째에, 세포 및 배지를 제거하고, 각 프로브 기질의 대사 정도를 LC-MS/MS에 의해 정량화하였다. 하나의 농도에서 3번씩 배양한 개별 P450의 유도인자를 사용하여 실험을 제어하였다.

[2495] 실시예 607: 혈장 단백질 결합

[2496] 화학식 I의 화합물 용액(5 μM , 0.5% 최종 DMSO 농도)을 완충액 및 10% 혈장(완충액 중 v/v) 중에서 제조하였다. 96 웰 HT 투석 플레이트를 각 웰이 반투과성 셀룰로스 막에 의해 2개로 분리되도록 조립하였다. 완충액을 막의 한 쪽에 가하고, 혈장 용액을 다른 쪽에 가한 후, 37°C에서 2시간에 걸쳐 3번씩 배양하였다. 이어서, 세포를 제거하고, 각 화합물 배치를 위한 용액을 두 가지 그룹 (혈장-무함유 및 혈장-함유)으로 합치고, 이어서 혈장-무함유 용액(6개의 포인트) 및 혈장-함유 용액(7개의 포인트)에 대해 2개의 세트의 보정 표준을 이용하여 LC-MS로 분석하였다. 화합물에 대한 비결합 분획 값을 계산하였다.

[2497] 실시예 608: hERG 채널 차단

[2498] 확립된 플럭스 방법을 이용하여 hERG 칼륨 채널을 안정하게 발현하는 HEK-294 세포로부터 루비듐 유출을 조절하는 화학식 I의 화합물의 능력을 평가하였다. RbCl을 함유하는 배지 내에서 세포를 준비하고, 96-웰 플레이트 상에 플레이팅하고, 밤새 성장시켜, 단층을 형성하였다. 배지를 흡기시키고, 각 웰을 실온에서 예비-배양 완충액(낮은 $[K^+]$ 함유) 3×100 μl 으로 세척함으로써, 유출 실험을 시작하였다. 최종 흡기 후, 작업 원액(2×) 화합물 50 μl 를 각 웰에 첨가하고, 실온에서 10분 동안 배양하였다. 이어서, 자극 완충액(높은 $[K^+]$ 함유) 50 μl 를 각 웰에 첨가하여 최종 시험 화합물 농도를 획득하였다. 이어서, 세포 플레이트를 실온에서 10분 더 배양하였다. 이어서, 각 웰로부터의 상청액 80 μl 를 96-웰 플레이트의 동등한 웰에 옮기고, 원자 방출 분광법에 의해 분석하였다. 화합물을 10pt 복제 IC₅₀ 곡선(n=2, 100 μM 의 최고 농도에서부터)으로서 스크리닝하였다.

[2499] 실시예 609: 생체 내 종양 이종 이식(Xenograft)

[2500] 형질전환 실험에 적합한 동물은, 표준 상업적 공급처로부터 입수할 수 있다. 타코닉(Taconic) 누드 마우스의 그룹은, 뒷 옆구리(hind flank)에 MDA-MB-361.1 (PI3K 돌연변이) 유방암 세포로 피하 이식된 것이다. 마우스 이종 이식편에 21일 동안 매일 약물 또는 비히클을 투여하였다. 연구 과정에 걸쳐 종양 크기를 매주 2회씩 기록하였다. 또한, 마우스의 체중을 매주 2회씩 기록하고, 마우스를 규칙적으로 관찰하였다. 종양 체적을 울트라(Ultra) Cal-IV 캘리퍼스(Model 54-10-111; 미국 메사추세츠주 뉴턴 소재의 프레드 브이 폴러 캠파니 인코포레이티드(Fred V. Fowler Co., Inc.))를 사용하여 2차원(길이 및 너비)으로 측정하고, 엑셀(Excel) 버전 11.2 (미국 워싱턴주 레드몬드 소재의 마이크로소프트 코퍼레이션(Microsoft Corporation))를 사용하여 분석하였다.

칼레이다그래프(KaleidGraph), 버전 3.6(미국 펜실베이니아주 리딩 소재의 시너지 소프트웨어(Synergy Software))를 사용하여 종양 억제 그래프를 플로팅하였다. 종양 체적을 하기 수학적식을 사용하여 계산하였다.

[2501] 종양 크기(mm³) = (더 긴 측정치 × 더 짧은 측정치²) × 0.5

[2502] 어드벤처라 프로(Adventurera Pro) AV812 저울(미국 뉴저지주 파일 브룩 소재의 오후스 코퍼레이션(Ohaus Corporation))을 사용하여 동물 체중을 측정하였다. 칼레이다그래프 버전 3.6을 사용하여 그래프를 생성하였다. 칼레이다그래프 버전 3.6을 사용하여 %체중 변화를 계산하였다. 하기 수학적식을 사용하여 %체중 변화를 계산하였다.

[2503] 그룹 %체중 변화 = (1-(초기 체중/새로운 체중))×100

[2504] 종양 체적이 2000 mm³를 초과하거나 체중 손실이 초기 체중의 20% 초과인 마우스는 규제 지도에 따라 즉시 안락사시켰다.

[2505] 연구가 끝날 무렵의(EOS) %종양 성장 억제(%INH)는 하기 수학적식을 사용하여 계산하였다.

[2506] %INH = 100×[(비히클이 투여된 동물에서 종양의 EOS 평균 체적) - (약물이 투여된 동물에서 종양의 EOS 평균 체적)]/(비히클이 투여된 동물에서 종양의 EOS 평균 체적)

[2507] 연구가 끝날 무렵에 각각의 그룹에서 남아있는 측정가능한 종양의 개수에 기초하여 종양 발병률 (TI)을 결정하였다. 부분 반응(partial response; PR)은, 출발 종양 체적 대비, 연구에서 임의의 날짜에 관찰된 종양 체적의 50% 초과 100% 미만 감소로 정의하였다. 완전한 반응(CR)은, 출발 종양 체적 대비, 연구에서 임의의 날짜에 관찰된 종양 체적의 100% 감소로 정의하였다. 데이터를 분석하고, JMP 통계 소프트웨어 버전 5.1.2(미국 노스 캐롤라이나주 캐리 소재의 에스에이에스 인스티튜트(SAS Institute))를 사용하는 던넛(Dunnett's) 시험을 이용하여 p-값을 결정하였다. JMP 통계 소프트웨어 버전 5.1.2를 사용하여 연구가 끝날 무렵의 개별적인 종양 체적 및 평균 종양 체적±SEM 값을 계산하였다. 초기 체중±SEM으로부터의 편균 변화%에 기초하여 체중 데이터를 도표화하였다.

[2508] 실시예 610: 포스포 AKT 유도 분석

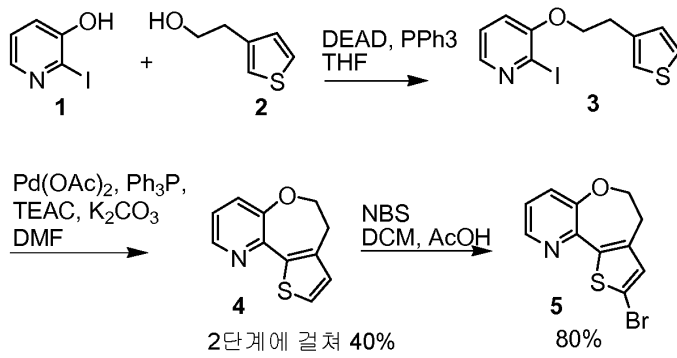
[2509] 6-웰 조직 배양 플레이트 내에서, 웰 당 5 x 10⁵의 세포로 밤새도록 씨딩하였다. 셀을 화학식 I의 화합물의 EC₈₀으로 처리하였다. 이러한 처리에 이어, 세포를 차가운 PBS로 1회 세척하고, 프로테아제 억제제(독일 만하임 소재의 로슈(Roche)), 1 mM PMSF 및 포스포타아제 억제제 콕테일 1 및 2(미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 시그마(Sigma))가 보충된 1X 세포 추출 완충액(미국 캘리포니아주 칼스배드 소재의 바이오소스(Biosource))으로 용리시켰다. 피어스 비씨에이 단백질 분석 키트(Pierce BCA Protein Assay Kit; 미국 일리노이즈주 락포드 소재)를 사용하여 단백질 농도를 결정하였다. 바이오소스(미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)로부터의 비드 키트 및 루미넥스 바이오-플렉스(Luminex Bio-Plex) 시스템(미국 캘리포니아주 허큘러스 소재의 바이오-래드(Bio-Ra))을 사용하여 pAkt(Ser⁴⁷³)의 수준 및 총 Akt를 평가하였다.

[2510] 본 명세서는 오직 본 발명의 원리를 예시하는 것으로서 고려된다. 또한, 수많은 변형과 변화는 당업자에게 명백할 것이므로, 본 발명은 전술된 실시태양에만 국한되지 않는다. 따라서, 모든 적합한 변형 및 균등물은 첨부된 특허청구범위의 범주내에 포함되는 것으로 간주될 수 있다.

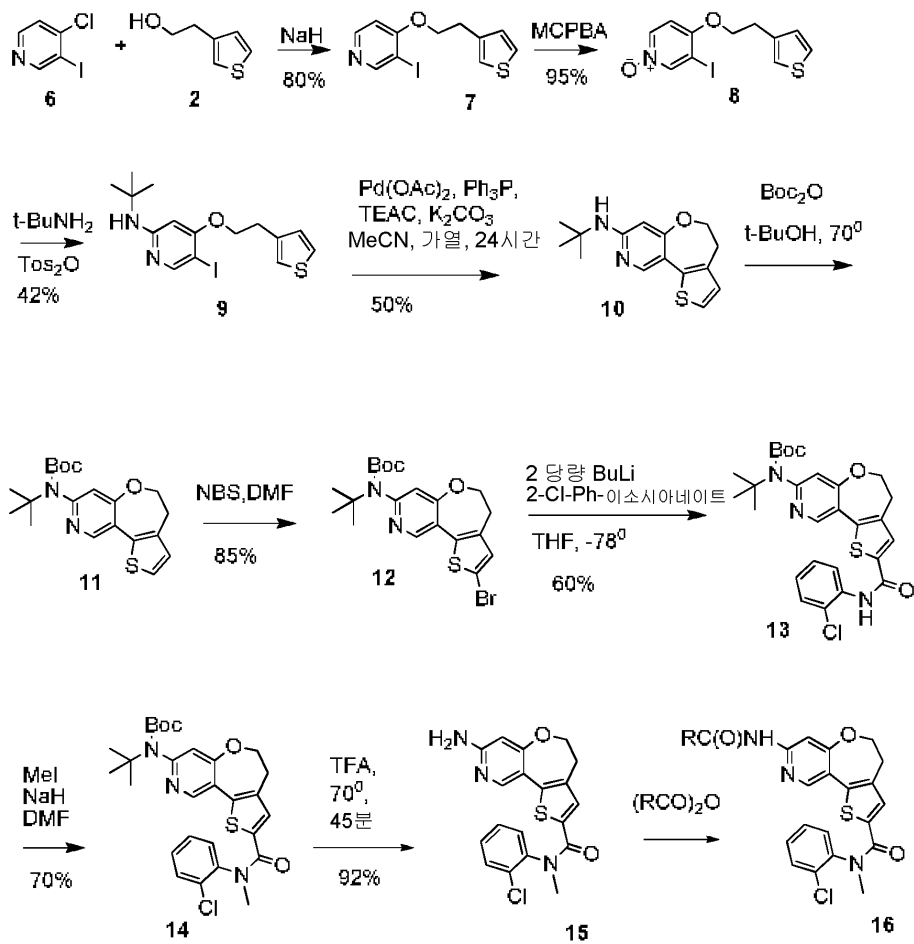
[2511] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 용어 "포함한다" 및 "포함하는"이라는 용어는, 언급하는 특징, 정수, 성분 또는 단계의 존재를 명시하는 것으로 의도되지만, 하나 이상의 다른 특징, 정수, 성분, 단계 또는 그룹의 존재 또는 추가를 배제하지는 않는다.

도면

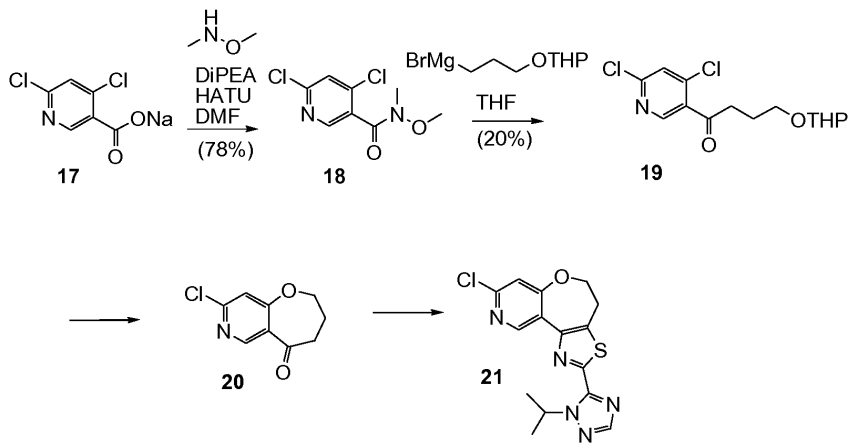
도면1



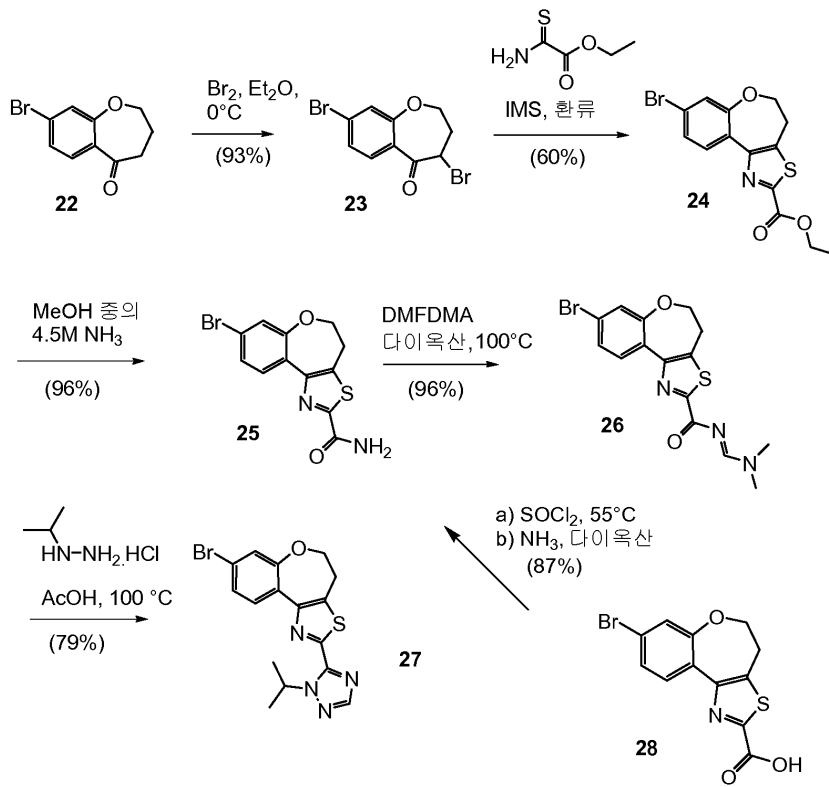
도면2



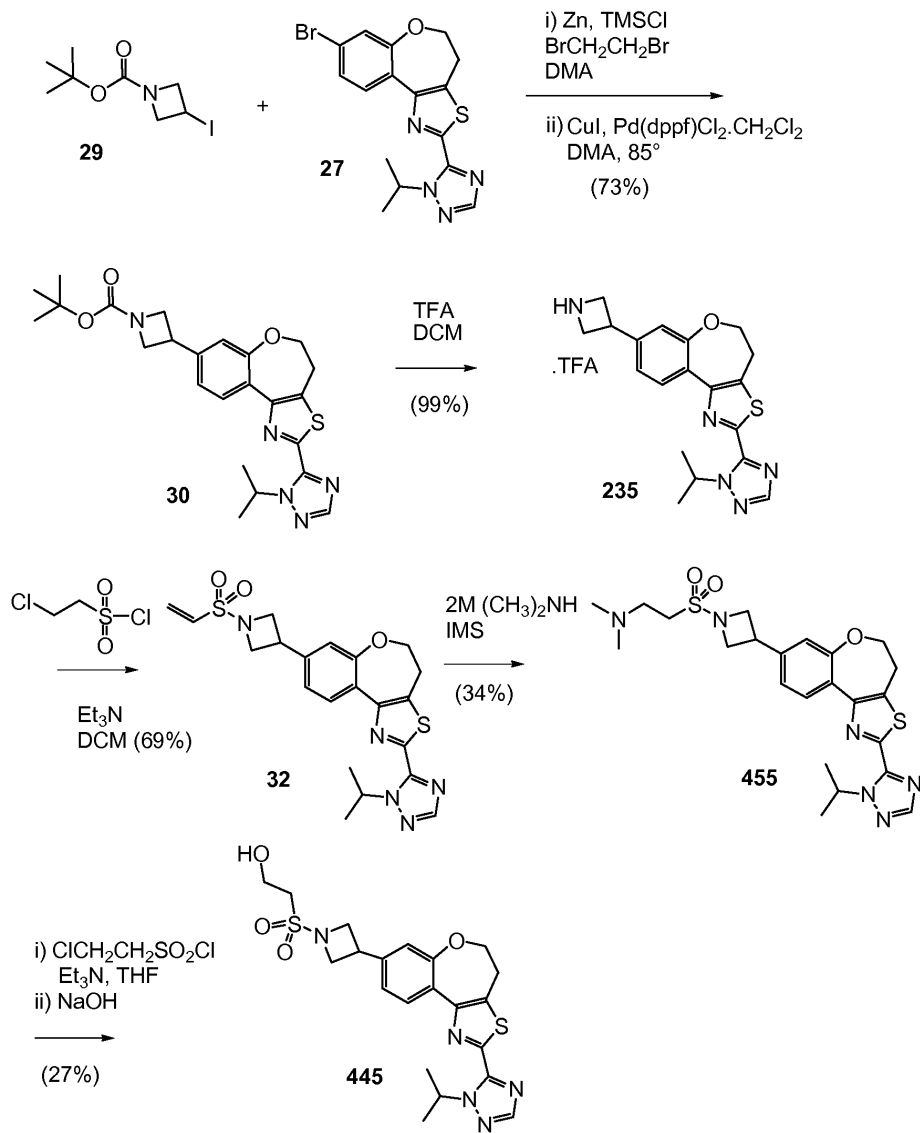
도면3



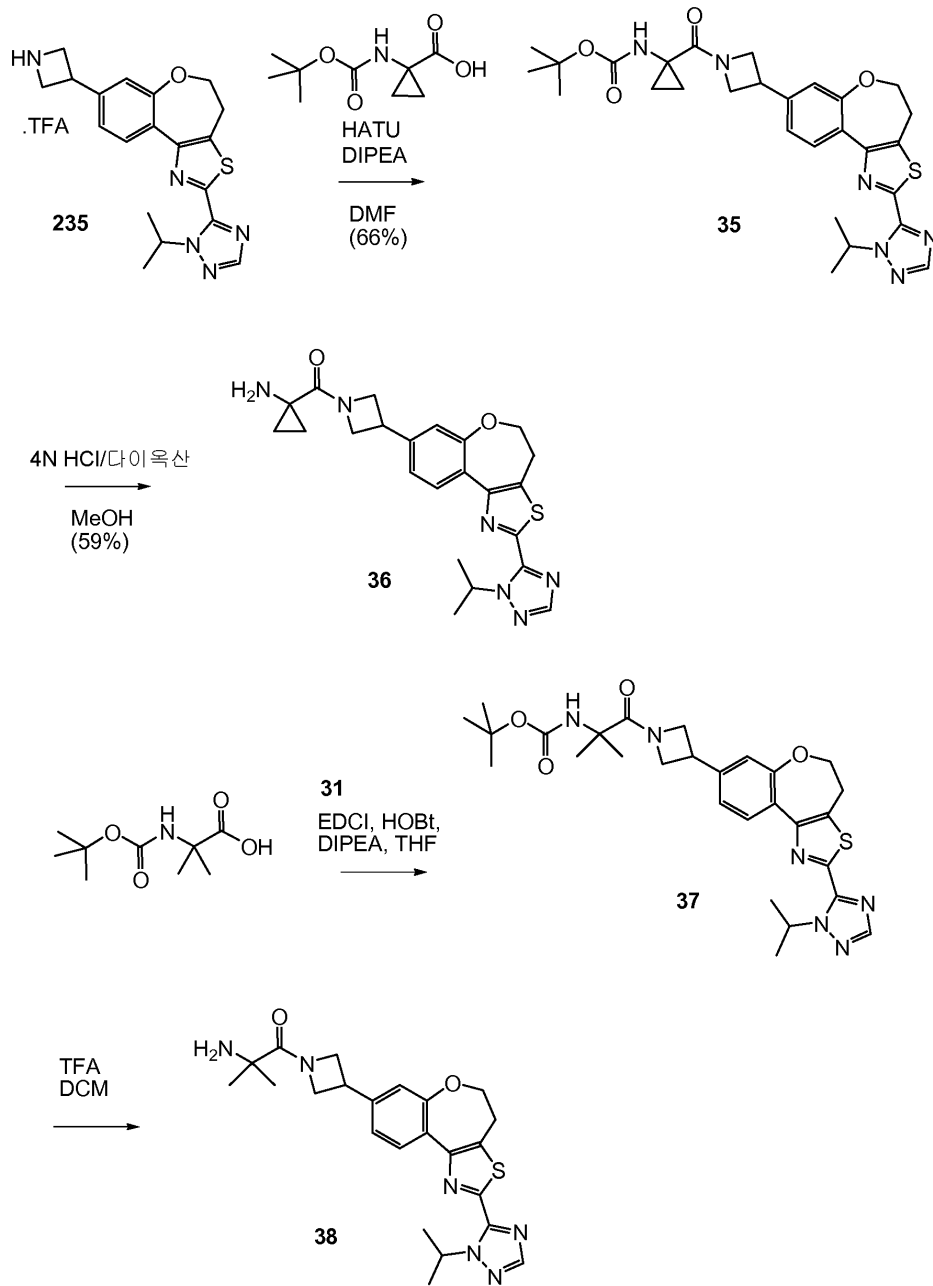
도면4



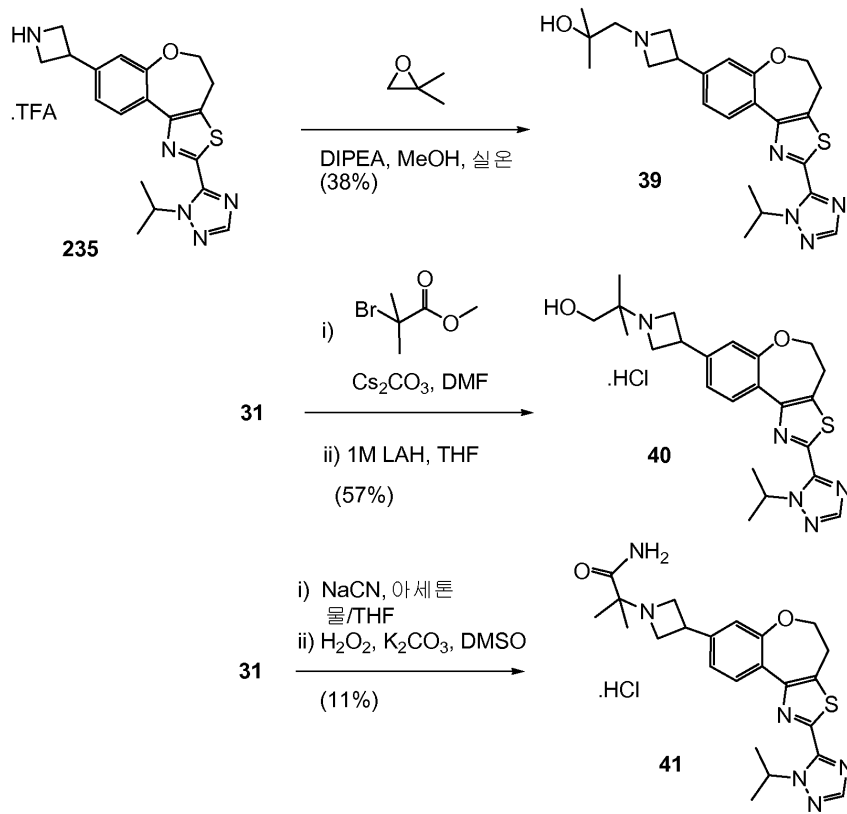
도면5



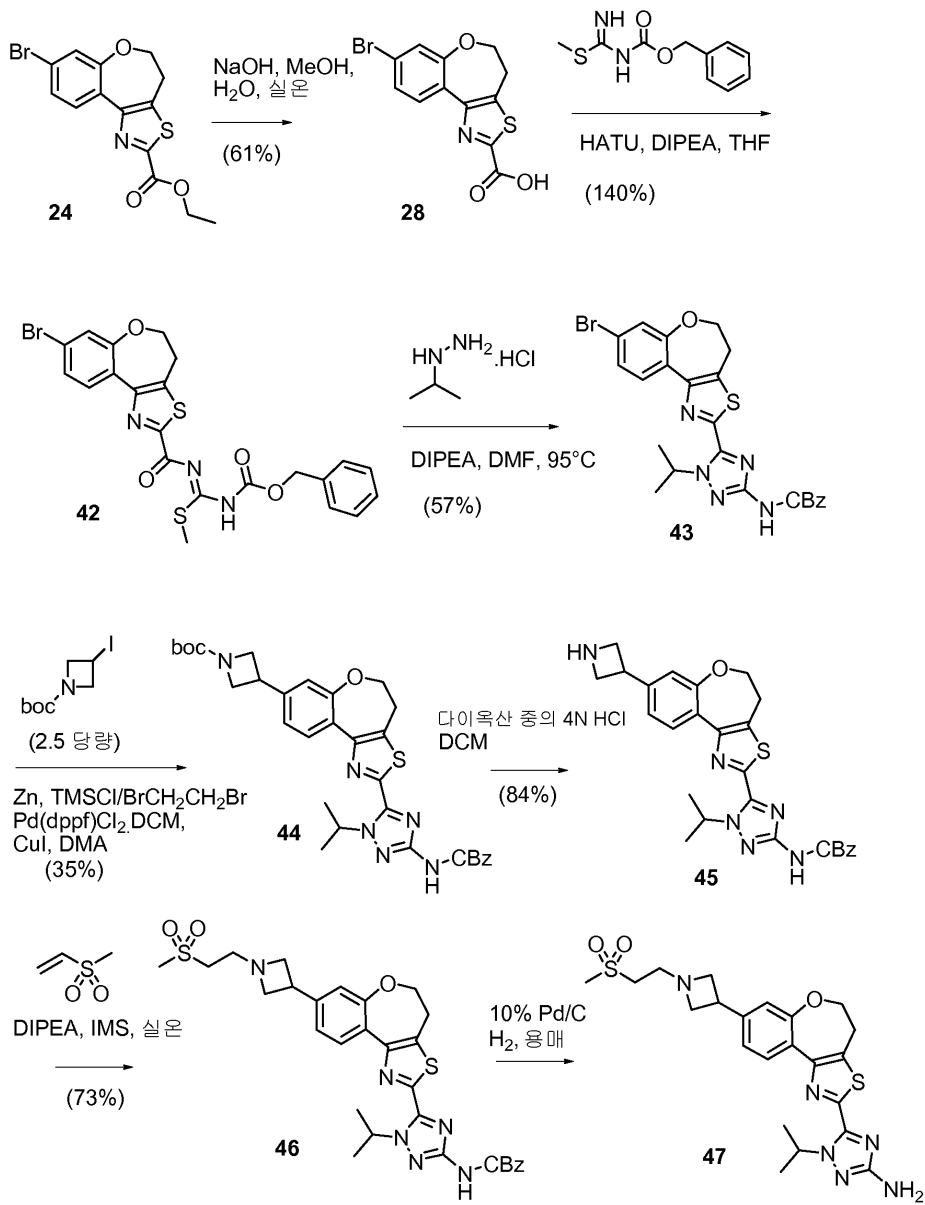
도면6



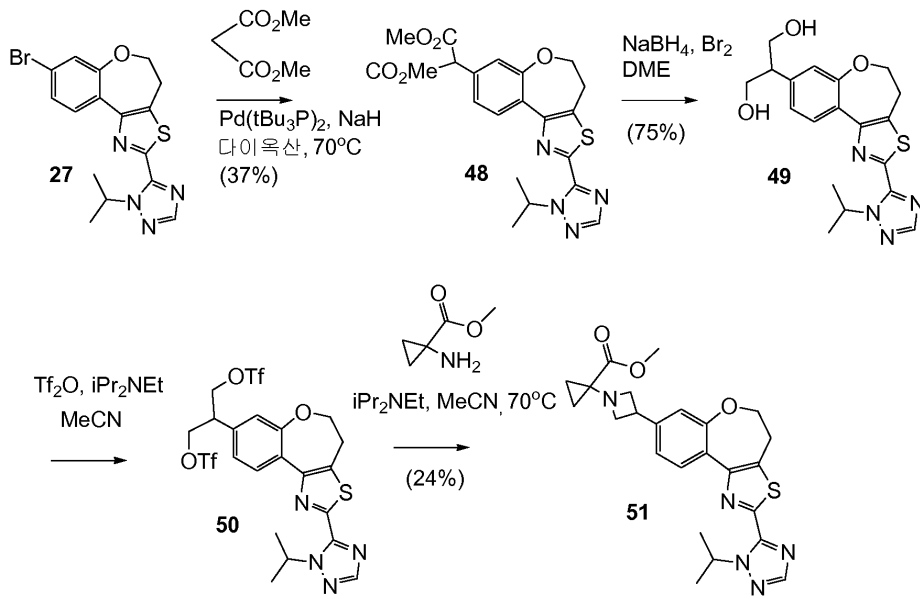
도면7



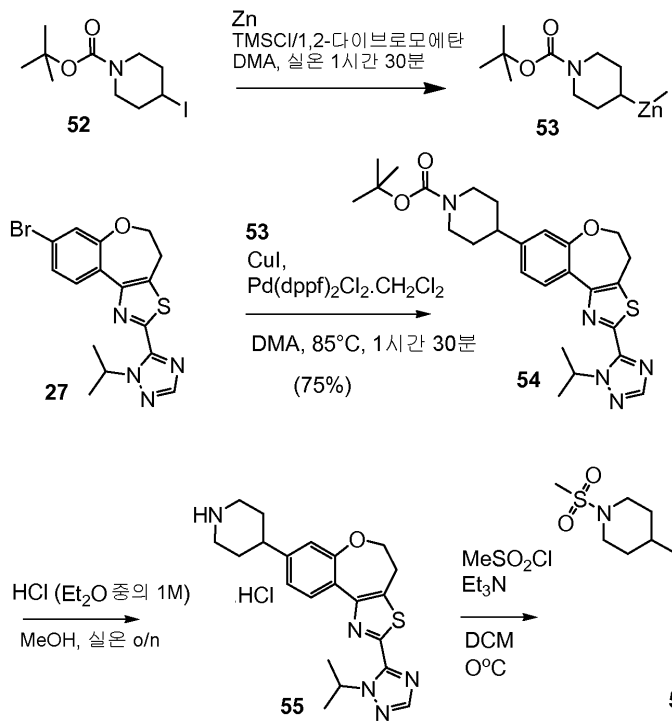
도면8



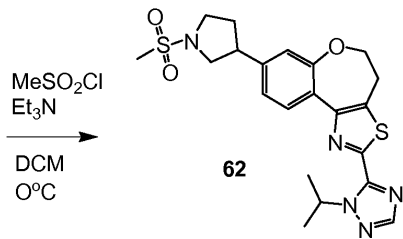
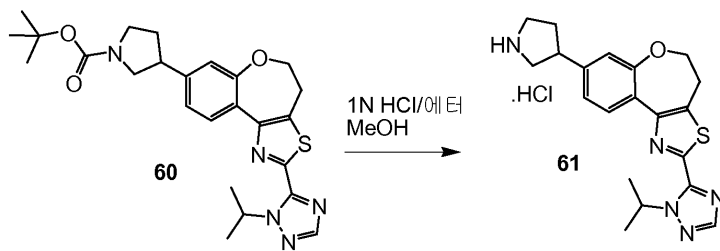
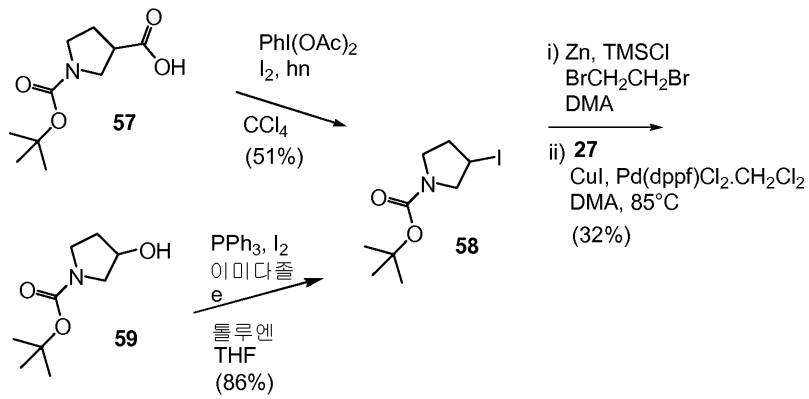
도면9



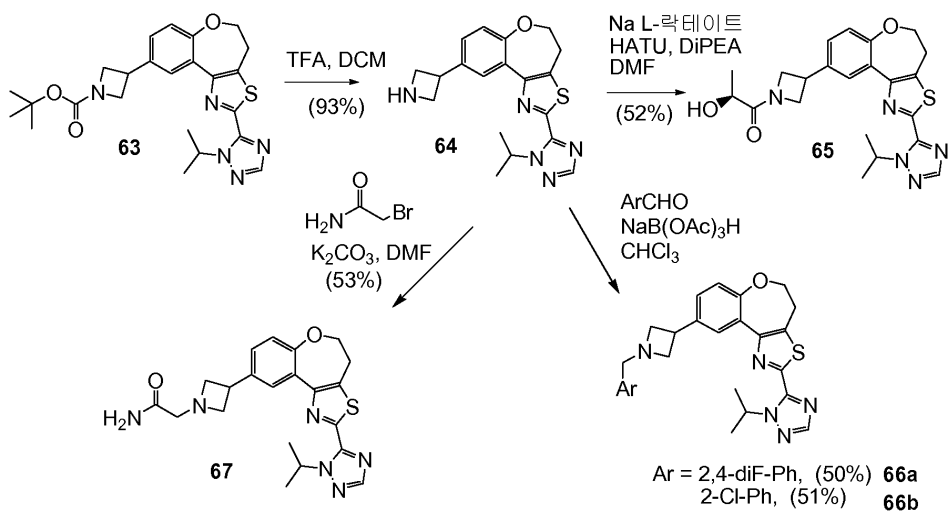
도면10



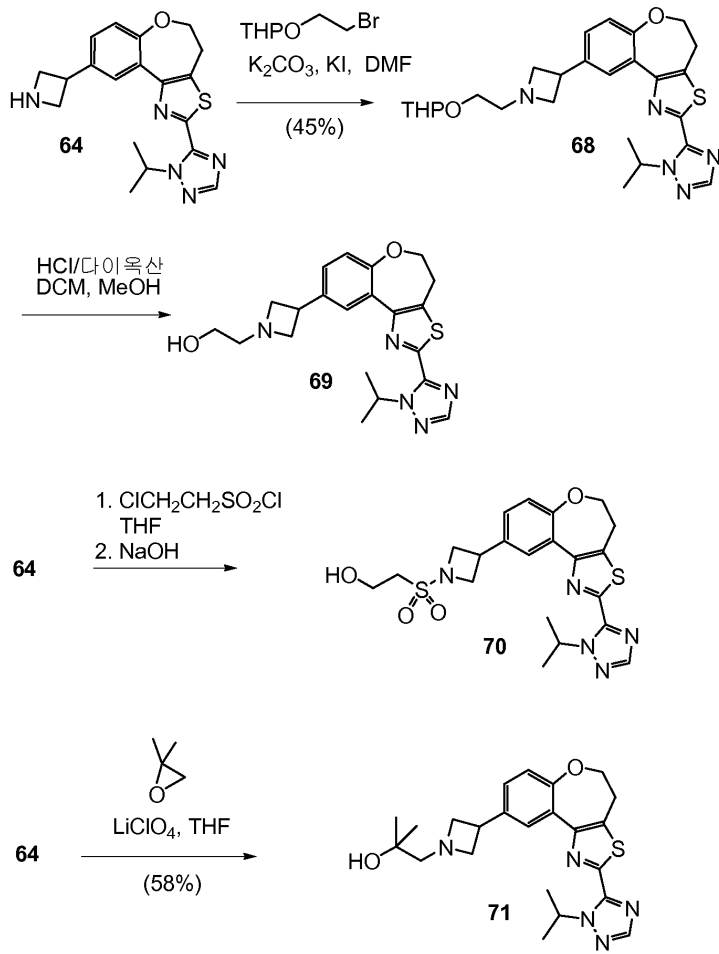
도면11



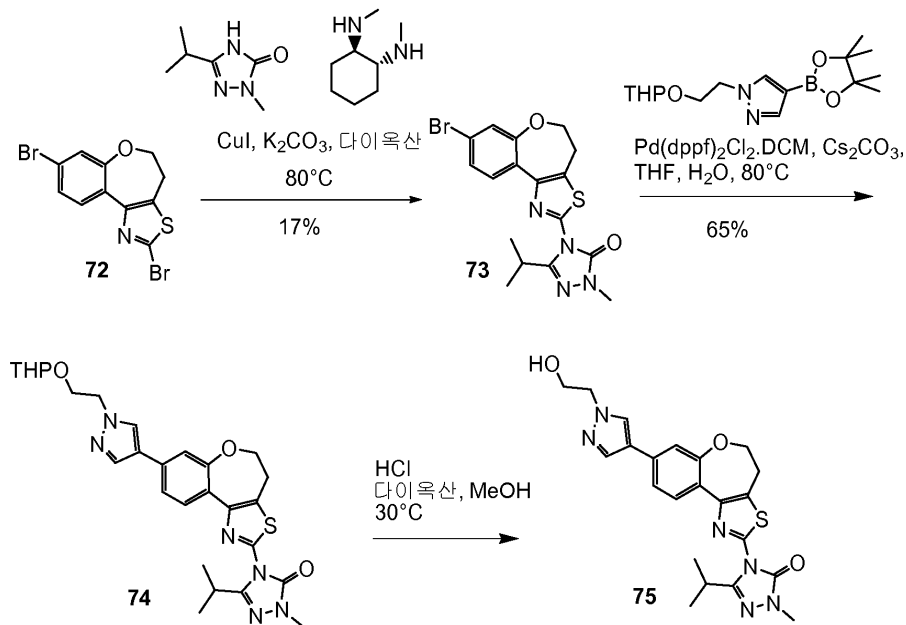
도면12



도면13



도면14



도면15

