

발명의 설명

발명의 명칭: 신규한 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물 등에 관한 것이다.
- [2] 본 발명은 2023년 12월 12일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2023-0180038호에 기초한 우선권을 주장하며, 상기 출원들의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

[3]

배경기술

- [4] 섬유증 (Fibrosis)은 몸의 거의 모든 조직에서 영향을 받으며 많은 만성 염증 질환의 마지막 단계로 나타나게 되고 다양한 매개체와 신호 전달 기전에 의해 발병된다.
- [5] 세포가 외부 자극 인자에 의해 영향을 받아 손상을 받게 되면 손상된 조직에서는 TGF- β 및 TNF- α 와 같은 염증 유발 단백질들이 생성되어 세포 밖으로 분비되고 다양한 신호 전달 기전에 의해 세포골격 (Cytoskeleton)의 기능이나 구조적 변화가 일어나 치유의 과정이 진행된다. 이때, 정상적인 상태에서는 치유의 과정이 지나고 나면 염증 유발 단백질과 축적된 세포외 기질 (Extracellular Matrix, ECM)이 줄어들어 회복의 절차가 일어나게 되지만, 병적인 상태에서는 정상적인 회복의 절차가 진행되지 않게 되어 분비된 세포외 기질의 축적이 진행된다. 이것이 섬유증을 일으키는 주요 기전 가운데 하나이다. 세포는 외부에서 오는 물리적 자극에 대해 세포 내로의 신호 전달 (Mechanotransduction) 및 세포 간의 상호작용 (Cell-Cell Interaction)의 변화 등을 통해 유전자 발현이나 세포의 형태 (Morphology) 및 골격의 변화를 일으키는 것으로 반응한다. 이러한 세포의 변화는 세포의 움직임이나 세포 표면의 리모델링을 일으키는데 중요한 동력이 된다. 다양한 외부 원인으로 인한 손상이 치유와 회복을 통해 원래 상태로 복구되지 못할 경우 상처는 섬유화를 일으키는 과정으로 전환되게 된다.
- [6] 상피-간엽 전환 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)과 섬유아세포-근섬유아세포 전환 (Fibroblast-Myofibroblast Transition, FMT)은 섬유화를 일으키는 주요한 기전이다. 폐를 비롯하여 간 또는 신장 등의 손상된 조직에서는 염증성 사이토카인 (Cytokine)인 TGF- β 가 분비되고 활성화된 상피층은 염증 신호에 의한 세포결합 조직의 붕괴로부터 EMT가 일어나게 되어 상피세포는 섬유아세포 (Fibroblast)로 전환된다. 또한 상피하부층 (Subepithelial Layer)에 존재하는 섬유아세포는 외부 자극에 의해 기계적 물리적 손상을 입게 되면 기계적 전달 경로 (Mechanotransduction Pathway)에 의해 스트레스 섬유 (Stress Fiber) 등이 발현되면

서 섬유화를 일으키는 사이토카인들에 의해 효과적으로 활성화되고 FMT에 의해 섬유아세포가 근섬유아세포 (Myofibroblast)로 전환된다.

- [7] 세포골격 변화의 조절은 특히 섬유화 과정에 있어서도 중요한데, 세포 골격에서 중요한 세포 내 F-액틴의 증가는 전사 보조 인자인 MRTF의 활성을 일으키게 되고 MRTF (Myocardin-related transcription factor)-SRF (serum response factor) 신호전달 과정을 통해 섬유화 관련 인자들의 발현을 증가시킨다. 따라서, 액틴 중합반응의 조절을 통해 비정상적 섬유화 기전을 개선시킬 수 있다. 세포는 액틴 중합반응을 통하여 세포의 운동성을 조절하기도 하고 스트레스 섬유를 형성하여 골격 변화 (Cytoskeleton Remodeling)를 일으키는데 이 때 관여하는 타겟 단백질이 액틴 결합 단백질 (Actin Binding Protein) 이다. 타겟 단백질 중 하나인 Arp2/3 복합체 (Complex)는 세포골격의 운동성을 조절하는 여러 단계 중 핵형성 (Nucleation) 단계에 작용하여 필라멘트 가지를 만드는 역할을 하며 7개의 서브유닛 (Arp2, Arp3, ARPC1, ARPC2, ARPC3, ARPC4, ARPC5)으로 구성되어 있다. 이 때 Arp2/3 복합체는 액틴 가지형성을 통한 액틴 미세 섬유의 증폭에 영향을 미치며 섬유아세포에서의 액틴 네트워크 형성 속도에 영향을 미친다. 따라서, Arp2/3 복합체의 기능 조절을 통해 액틴 중합반응에 의한 액틴 네트워크와 세포골격의 변화를 억제함으로써 세포 변형을 조절할 수 있다.
- [8] 세포골격의 변화는 근섬유아세포의 활성화 (FMT)과 상피-간엽 전환 (EMT)와 관련이 있으며 근섬유아세포의 활성화에 대한 주요 생물표지자 (Biomarker)는 α -SMA (α -Smooth Muscle Actin)로 알려져 있다. 폐를 비롯하여 간, 신장의 섬유화 과정에 있어서 섬유아세포의 전환 및 근섬유아세포의 활성화는 섬유화를 일으키는 중요한 요소로 보고되어 있으므로 주요 생물 표지자인 α -SMA의 발현 정도에 의해 근섬유아세포 활성을 평가할 수 있다.
- [9] 따라서, 세포 골격의 변화를 조절하는 액틴 중합반응과 관련이 있는 Arp2/3 복합체의 기능을 조절하는 물질로, 섬유화 관련 인자인 α -SMA, F-액틴 등의 발현 (형성)을 조절하는 물질 개발로부터 섬유화 관련 질환을 치료하는 약물을 개발하고자 한다.

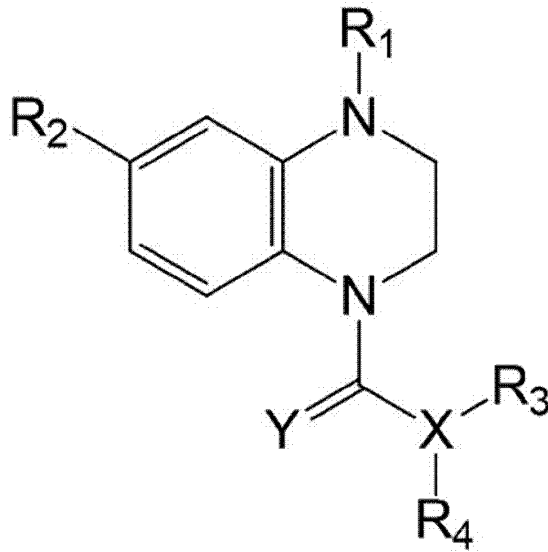
[10]

발명의 내용

기술적 과제

- [11] 본 발명은 상기 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명자들은 신규한 화합물을 제조하고, 상기 화합물이 섬유화 관련 인자인 α -SMA, F-액틴, COL1A1 발현(형성) 조절을 통해 폐, 간, 신장 섬유화 관련 질환을 치료할 수 있음을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.
- [12] 따라서, 본 발명의 주요 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다:
- [13] [화학식 1]

[14]



[15] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[16] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 조성물을 포함하는 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 키트 (Kit)를 제공하는 것이다.

[17]

[18] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

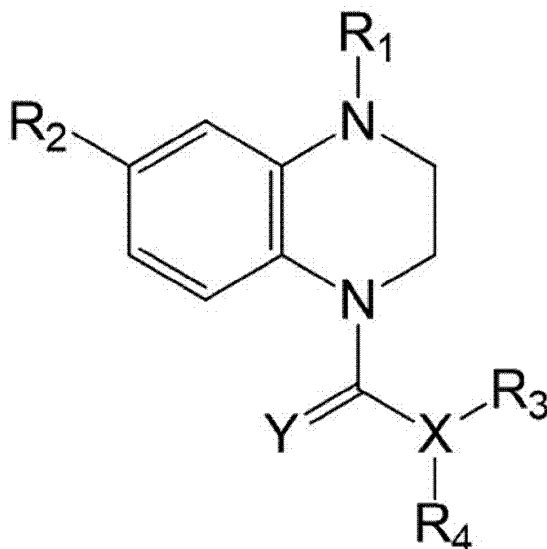
[19]

과제 해결 수단

[20] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[21] [화학식 1]

[22]



- [23] (상기 화학식 1에서,
 [24] X는 N, S, 또는 O이며;
 [25] Y는 O 또는 S이며;
 [26] R₁은 C₁-C₁₀의 알킬, C₃-C₂₀의 사이클로알킬, C₂-C₂₀의 헤테로사이클로알킬, 3원 내지 10원 방향족 고리기, 3원 내지 10원 방향족 헤테로고리기, -CO-(C₁-C₆의 알킬), 또는 -CO-(할로젠으로 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂의 아릴)이되,
 [27] 상기 R₁의 하나 이상의 H는 할로젠, 할로젠으로 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂의 아릴, 또는 할로젠으로 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₂의 헤테로아릴로 치환될 수 있고;
 [28] R₂는 수소, 또는 할로젠이고;
 [29] R₃ 및 R₄는 서로 연결되어 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 이 때 상기 고리는 하나 이상의 H가 -NH₂, 디메틸아민, -NH-(C₁-C₅의 알킬), 또는 C₁-C₅의 알킬로 치환될 수 있고,
 [30] R₃ 및 R₄가 고리를 형성하지 않는 경우, R₄는 부존재하거나, 또는 수소이고, R₃은 C₃-C₁₀의 사이클로알킬, C₂-C₁₀의 헤테로사이클로알킬, -CH₂-(C₃-C₆의 사이클로알킬), 또는 -CH₂-(C₂-C₆의 헤테로사이클로알킬)이며, 상기 R₃의 하나 이상의 H는 -NH-(C₁-C₅의 알킬), 또는 C₁-C₅의 알킬로 치환될 수 있고;
 [31] 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로고리기, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.)
 [32] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 R₃ 및 R₄는 서로 연결되어 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 그 고리에 1개

내지 2개의 N 또는 O를 포함하는 것으로서, 이 때 X는 N이며, 상기 R₃ 및 R₄가 형성한 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 하나 이상의 H가 -NH₂, 디메틸아민, -NH-(C₁-C₅의 알킬), 또는 C₁-C₅의 알킬로 치환될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [33] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 R₁은 6원 방향족 고리기, 6원 방향족 헤테로고리기, -CH₂-아릴, -CH₂-헤테로아릴, 6원 사이클로알킬, 6원 헤테로사이클로알킬, -CO-아릴, 또는 -CO-(C₄-C₅의 알킬)로서, 여기서 상기 6원 방향족 헤테로고리기 및 헤테로아릴은 하나 이상의 N을 포함하고, 상기 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 O를 포함하는 것이고, 상기 R₁의 하나 이상의 H는 할로젠으로 치환될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [34] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 R₁은 6원 방향족 고리기, 6원 방향족 헤테로고리기, -CH₂-아릴, -CH₂-헤테로아릴, 또는 -CO-(C₅의 알킬)로서, 여기서 상기 6원 방향족 헤테로고리기 및 헤테로아릴은 하나 이상의 N을 포함하고,
- [35] 상기 R₁의 하나 이상의 H는 할로젠으로 치환될 수 있고;
- [36] 상기 R₂는 수소이고;
- [37] 상기 R₃ 및 R₄는 서로 연결되어 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 그 고리에 하나 이상의 N 또는 O를 포함하는 것으로서, 이 때 X는 N이며,
- [38] 상기 R₃ 및 R₄가 형성한 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 하나 이상의 H가 -NH₂, 또는 -NH-(C₁-C₅의 알킬)로 치환될 수 있고,
- [39] R₃ 및 R₄가 고리를 형성하지 않는 경우, R₄는 부존재하거나, 또는 수소이고, R₃은 C₄-C₆의 헤테로사이클로알킬, -CH₂-(C₃의 사이클로알킬), 또는 -CH₂-(C₄-C₆의 헤테로사이클로알킬)이며, 상기 R₃의 하나 이상의 H는 C₁-C₄의 알킬로 치환될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [40] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [41] (1) (R)-6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [42] (2) 6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [43] (3) N-(시클로프로필메틸)-6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [44] (4) (R)-4-(4-플루오로페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;

- [45] (5) 4-(4-플루오로페닐)-*N*-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [46] (6) *N*-(시클로프로필메틸)-4-(4-플루오로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [47] (7) (*S*)-4-(4-플루오로페닐)-*N*-(테트라히드로퓨란-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [48] (8) (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)(피롤리딘-1-일)메타논;
- [49] (9) (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)(몰포리노)메타논;
- [50] (10) (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)(피페라진-1-일)메타논;
- [51] (11) (*S*)-*N*-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [52] (12) (*S*)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)메타논;
- [53] (13) *N*-(피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [54] (14) (*R*)-4-(피리딘-2-일)-*N*-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [55] (15) (*R*)-4-(피리딘-2-일)-*N*-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [56] (16) (*R*)-4-(피리딘-3-일)-*N*-(테트라히드로퓨란-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [57] (17) *N*-(시크로프로필메틸)-4-(피리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [58] (18) 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-*N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [59] (19) (*S*)-4-(피라진-2-일)-*N*-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [60] (20) (*S*)-*N*-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [61] (21) (*S*)-*N*-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [62] (22) (*S*)-*N*-(1-이소부틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [63] (23) *N*-(피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [64] (24) *N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드 옥살산염;

- [65] (25) *N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드 푸마르산염;
- [66] (26) *N*-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [67] (27) *N*-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [68] (28) 이미다졸-1-일-(4-피라진-2-일-2,3-디히드로퀴녹살린-1-일)메탄싸이온;
- [69] (29) *N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카보티오아마이드;
- [70] (30) 1-메틸피페리딘-4-일-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카복실레이트;
- [71] (31) (*R*)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카복실레이트;
- [72] (32) (*S*)-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카보티오에이트;
- [73] (33) (*R*)-4-벤질-*N*-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [74] (34) (*R*)-4-벤질-*N*-(1-메틸피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- [75] (35) (*S*)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)메타논;
- [76] (36) (*S*)-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- [77] (37) (*S*)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(2-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)메타논;
- [78] (38) (*S*)-(4-(2-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- [79] (39) (*S*)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(3-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)메타논;
- [80] (40) (*S*)-(4-(3-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- [81] (41) (*S*)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)메타논 푸마르산염;
- [82] (42) (*S*)-(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)(3-(아이소프로필아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- [83] (43) (*S*)-4-(피리딘-2-일메틸)-*N*-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;

- [84] (44) (S)-N-(1-이소부틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [85] (45) (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(피라진-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논;
- [86] (46) (S)-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논;
- [87] (47) (S)-(3-(이소프로필아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논;
- [88] (48) (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 옥산살염;
- [89] (49) (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 석신산염;
- [90] (50) (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 말레산염;
- [91] (51) (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 푸마르산염;
- [92] (52) (R)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [93] (53) N-(피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [94] (54) N-(옥세탄-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [95] (55) N-(3-메틸옥세탄-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [96] (56) N-(옥세탄-3-일메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [97] (57) N-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [98] (58) 4-(피리딘-2-일메틸)-N-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [99] (59) (S)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [100] (60) (R)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [101] (61) N-(시클로프로필메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [102] (62) 1-메틸피페리딘-4-일-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트;

- [103] (63) (S)-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카보티오에이트;
- [104] (64) (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트;
- [105] (65) (1-메틸피페리딘-4-일)메틸-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트;
- [106] (66) 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 옥살산염;
- [107] (67) 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [108] (68) 4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [109] (69) 4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [110] (70) (4-시클로헥실-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논;
- [111] (71) (4-시클로헥실-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피페리딘-1-일)메타논
- [112] (72) (R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2H-파이란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [113] (73) (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(테트라히드로-2H-파이란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논;
- [114] (74) (S)-4-벤조일-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [115] (75) (R)-4-벤조일-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [116] (76) 4-(4-플루오로벤조일-N-(피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [117] (77) 4-(3-메틸부타노일)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- [118] (78) 3,3-디메틸-1-(4-(피페라진-1-카보닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)부탄-1-온; 및
- [119] (79) 4-(3,3-디메틸부타노일)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드.
- [120] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [121] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 유효한 양으로 이를 필요로 하는 개

체에 투여하는 단계를 포함하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

- [122] 또한, 본 발명은 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료를 위한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [123] 또한, 본 발명은 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [124] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 조성물은 F-액틴 형성을 억제하는 것일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [125] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 조성물은 α -SMA 단백질의 수준 또는 활성을 감소시키는 것일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [126] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 α -SMA, COL1A1, 및 F-액틴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현 또는 활성을 감소시킬 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [127] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 섬유화 관련 질환은 염증성 사이토카인에 의하여 유도되는 섬유화 관련 질환일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [128] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 섬유화 관련 질환은 간, 신장, 또는 폐 섬유화 관련 질환일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [129] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 간 섬유화 관련 질환은 간 섬유증, 간경변증, 간경화증, 담즙성 경변증, 알코올성 또는 비알코올성 지방간염, 바이러스 간염 (viral hepatitis) (A형, B형, C형, D형, E형, G형 등), 자가면역성 간염, 및 경화성 담관염으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [130] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 신장 섬유화 관련 질환은 신장 섬유증, 말기 신장 질환 (End-Stage Kidney Disease; ESKD), 당뇨병성 신증 (Diabetic Nephropathy; DN), IgA 신증 (IgA Nephropathy; IgAN), HIV-관련 신증, 비-당뇨병성 만성 신장 질환 (Nondiabetic Chronic Kidney Disease), 국소분절 사구체경화증 (Focal Segmental Glomerulosclerosis; FSGS), 미세변화형 신증후군 (Minimal change disease; MCD), 및 크산틴 옥시다아제 결핍증으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [131] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 폐 섬유화 관련 질환은 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 박리성 간질성 폐렴, 특발성 간질성 폐렴, 비특이성 간질성 폐렴, 잠재성 기질화 폐렴, 호흡 세기관지염 관련 간질성 폐질환, 급성 간질성 폐렴, 림프성 간질성 폐렴, 특발성 폐실질 탄력섬유증, 간질성 폐질환, 및 만성폐쇄성폐질환 (COPD)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [132] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 상기 조성물을 포함하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 키트를 제공한다.
- [133] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 섬유화 관련 질환의 억제 또는 개선용 약학적 조성물을 제공한다.
- [134] 뿐만 아니라, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 유효한 양으로 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 섬유화 관련 질환의 억제 또는 개선 방법을 제공한다.
- [135] 뿐만 아니라, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 섬유화 관련 질환의 억제 또는 개선 용도를 제공한다.
- [136] 뿐만 아니라, 본 발명은 섬유화 관련 질환의 억제 내지 개선용 약제의 제조를 위한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[137]

발명의 효과

- [138] 본 발명은 섬유화 억제 효과를 갖는 신규한 화합물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 섬유화의 주요 원인 인자인 α -SMA, F-액틴, COL1A1의 발현(형성)을 효과적으로 억제하는 것을 확인하였다. 따라서 본 발명에 따른 신규한 화합물은 섬유화를 개선 또는 억제하는 효과를 갖는 치료제로서 섬유화 관련 질환의 예방 및 치료에 유용하게 활용될 것으로 기대된다.

[139]

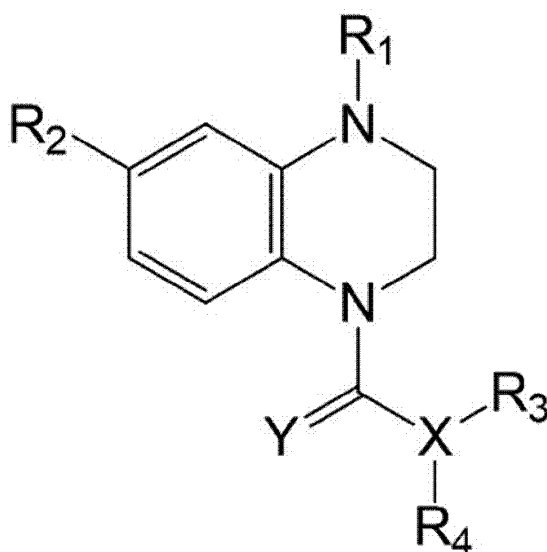
도면의 간단한 설명

- [140] 도 1은 본 발명에 따른 화합물의 F-액틴 형성 억제 활성을 측정하기 위해, 인체 유래 폐 섬유아세포 (MRC-5 세포)에 염증성 사이토카인 (TGF- β 1)을 처리하여 F-액틴의 형성 정도를 비교한 결과를 나타낸다.
- [141] 도 2는 본 발명에 따른 화합물의 간 섬유증 치료 효능을 평가하기 위해, 인간 간 성상세포 (Human Hepatic Stellate Cell, HHSC)에 염증성 사이토카인 (TGF- β 1)과 함께 본 발명에 따른 화합물을 처리한 후 qRT-PCR로 α -SMA (ACTA2)와 COL1A1의 mRNA 발현량을 확인한 결과를 나타낸다.
- [142] 도 3은 본 발명에 따른 화합물의 신장 섬유증 치료 효능을 평가하기 위해, 인간 신장섬유아세포 (Human Renal Fibroblast, HRF)에 염증성 사이토카인 (TGF- β 1)과 함께 본 발명에 따른 화합물을 처리한 후 qRT-PCR로 α -SMA (ACTA2)와 COL1A1의 mRNA 발현량을 확인한 결과를 나타낸다.

[143]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

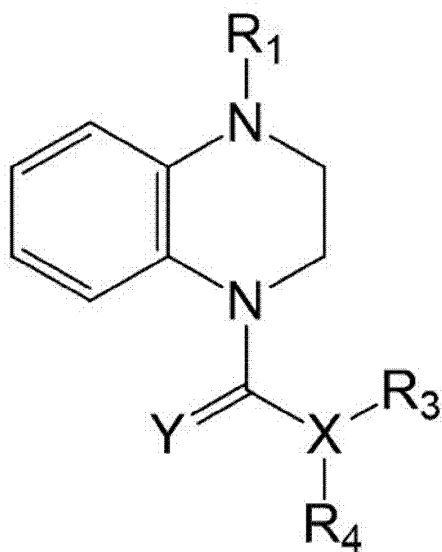
- [144] 본 발명은 신규한 화합물에 관한 것으로서, 상기 화합물이 F-액틴의 형성을 억제함으로써 비정상적인 세포골격의 형성을 조절할 수 있을 뿐만 아니라 섬유화 관련 인자인 α -SMA 및 *COL1A1*의 발현을 억제하는 효과가 있음을 확인하여 완성된 것이다.
- [145] 구체적으로, 본 발명의 일 실험예에서는 본 발명에 따른 신규한 화합물을 제조하였다 (실험예 1).
- [146] 본 발명의 다른 실험예에서는, 본 발명에 따른 화합물의 섬유화 관련 인자인 α -SMA 억제 효과를 검증한 결과, 본 발명의 화합물이 MRC-5 세포에서 우수한 α -SMA 발현 억제 효과를 갖는 것을 확인함으로써 섬유증에 효과가 있다는 것을 확인하였다 (실험예 2).
- [147] 본 발명의 또 다른 실험예에서는, 본 발명에 따른 화합물을 MRC-5에 처리하여 섬유화 관련 인자인 F-액틴의 수준 변화를 측정한 결과, 본 발명의 화합물의 처리에 의해 섬유화 관련 인자인 F-액틴의 형성이 현저하게 감소한 것을 확인하였다 (실험예 3).
- [148] 본 발명의 또 다른 실험예에서는, 인간 간성상세포에 염증성 사이토카인과 함께 본 발명의 화합물을 처리한 결과, 염증성 사이토카인에 의한 α -SMA (*ACTA2*)와 *COL1A1*의 mRNA 발현 증가가 현저히 억제된 바, 본 발명의 화합물이 간 섬유화를 효과적으로 억제할 수 있음을 확인하였다 (실험예 4).
- [149] 본 발명의 또 다른 실험예에서는 인간 신장섬유아세포에 염증성 사이토카인과 함께 본 발명에 따른 화합물을 처리한 결과, 염증성 사이토카인에 의한 α -SMA (*ACTA2*)와 *COL1A1*의 mRNA 발현 증가가 현저히 억제된 바, 본 발명의 화합물이 신장 섬유화를 효과적으로 억제할 수 있음을 확인하였다 (실험예 5).
- [150] 상기 결과들은 본 발명에 따른 신규한 화합물이 섬유화를 유발하는 섬유화 관련 인자를 효과적으로 억제할 수 있음을 증명하는 것으로, 본 발명의 화합물은 섬유화와 관련된 다양한 질환들의 치료 분야에서 다양하게 활용될 것으로 기대된다.
- [151]
- [152] 이하, 본 발명에 대해 구체적으로 설명한다.
- [153]
- [154] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:
- [155] [화학식 1]
- [156]



- [157] (상기 화학식 1에서,
 [158] X는 N, S, 또는 O이며;
 [159] Y는 O 또는 S이며;
 [160] R₁은 C₁-C₁₀의 알킬, C₃-C₂₀의 사이클로알킬, C₂-C₂₀의 헤테로사이클로알킬, 3원 내지 10원 방향족 고리, 3원 내지 10원 방향족 헤테로고리, -CO-(C₁-C₆의 알킬), 또는 -CO-(할로젠으로 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂의 아릴)이 되,
 [161] 상기 R₁의 하나 이상의 H는 할로젠, 할로젠으로 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂의 아릴, 또는 할로젠으로 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₂의 헤테로아릴로 치환될 수 있고;
 [162] R₂는 수소, 또는 할로젠이고;
 [163] R₃ 및 R₄는 서로 연결되어 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 이 때 상기 고리는 하나 이상의 H가 -NH₂, 디메틸아민, -NH-(C₁-C₅의 알킬), 또는 C₁-C₅의 알킬로 치환될 수 있고,
 [164] R₃ 및 R₄가 고리를 형성하지 않는 경우, R₄는 부존재하거나(X가 O 또는 S인 경우), 또는 수소이고, R₃은 C₃-C₁₀의 사이클로알킬, C₂-C₁₀의 헤테로사이클로알킬, -CH₂-(C₃-C₆의 사이클로알킬), 또는 -CH₂-(C₂-C₆의 헤테로사이클로알킬)이며, 상기 R₃의 하나 이상의 H는 -NH-(C₁-C₅의 알킬), 또는 C₁-C₅의 알킬로 치환될 수 있고;
 [165] 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로고리, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.)
 [166] 여기서, 상기 -CO-(C₁-C₆의 알킬)은 CO에 연결된 C₁-C₆의 알킬을 의미한다. 예컨대, R₁이 -CO-(C₁-C₆의 알킬)이라는 것은, CO를 통해 질소 원자(N)에 연결된 C₁-C₆의 알킬을 의미한다.

- [167] 본 발명에 있어서, 상기 R_3 및 R_4 는 구체적으로, X가 O 또는 S일 때, R_4 는 존재하지 않으며, R_3 은 C_3 - C_{10} 의 사이클로알킬, C_2 - C_{10} 의 헤테로사이클로알킬, $-CH_2$ -(C_3 - C_6 의 사이클로알킬), 또는 $-CH_2$ -(C_2 - C_6 의 헤테로사이클로알킬)이며, 상기 R_3 의 하나 이상의 H는 $-NH$ -(C_1 - C_5 의 알킬), 또는 C_1 - C_5 의 알킬로 치환될 수 있고,
- [168] X가 N일 때, R_3 및 R_4 는 서로 연결되어 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 이때 상기 고리는 하나 이상의 H가 $-NH_2$, 디메틸아민, $-NH$ -(C_1 - C_5 의 알킬), 또는 C_1 - C_5 의 알킬로 치환될 수 있고,
- [169] R_3 및 R_4 가 고리를 형성하지 않는 경우, R_4 는 수소이고, R_3 은 C_3 - C_{10} 의 사이클로알킬, C_2 - C_{10} 의 헤테로사이클로알킬, $-CH_2$ -(C_3 - C_6 의 사이클로알킬), 또는 $-CH_2$ -(C_2 - C_6 의 헤테로사이클로알킬)이며, 상기 R_3 의 하나 이상의 H는 $-NH$ -(C_1 - C_5 의 알킬), 또는 C_1 - C_5 의 알킬로 치환될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [170] 본 발명에 있어서, R_3 및 R_4 가 서로 연결되어 5원 또는 6원 고리를 형성한다는 것은, R_3 및 R_4 가 다른 원자를 매개로 서로 연결되어 고리 구조를 형성한다는 것을 의미한다. 상기 고리는 단일결합, 다중결합 (이중결합, 삼중결합 등), 또는 이들의 조합으로 이루어질 수 있고 (즉, 사이클로알킬 및 방향족 고리를 모두 포함함), 모두 C로 이루어진 고리이거나 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로 고리기일 수 있다. 바람직하게는, R_3 및 R_4 가 서로 연결되어 5원 또는 6원 고리를 형성할 때, 상기 R_3 및 R_4 는 모두 C이다.
- [171] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 R_3 및 R_4 는 서로 연결되어 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 그 고리에 1개 내지 2개의 N 또는 O를 포함하는 것으로서, 이 때 X는 N일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 R_3 및 R_4 가 형성한 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 하나 이상의 H가 $-NH_2$, 디메틸아민, $-NH$ -(C_1 - C_5 의 알킬), 또는 C_1 - C_5 의 알킬로 치환될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [172] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 R_1 은 6원 방향족 고리기(예컨대, 아릴), 6원 방향족 헤테로고리기(예컨대, 헤테로아릴), $-CH_2$ -아릴, $-CH_2$ -헤테로아릴, 6원 사이클로알킬, 6원 헤테로사이클로알킬, $-CO$ -아릴, 또는 $-CO$ -(C_4 - C_5 의 알킬)로서, 여기서 상기 6원 방향족 헤테로고리기 및 헤테로아릴은 하나 이상의 N을 포함하고, 상기 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 O를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 R_1 의 하나 이상의 H는 할로젠으로 치환될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [173] 본 발명의 또 다른 구현예에서, R_3 및 R_4 가 고리를 형성하지 않는 경우, X가 O 또는 S일 때, R_4 는 존재하지 않으며, R_3 은 C_2 - C_{10} 의 헤테로사이클로알킬, 또는 $-CH_2$ -(C_2 - C_6 의 헤테로사이클로알킬)이며, 상기 R_3 의 하나 이상의 H는 C_1 - C_5 의 알킬로 치환될 수 있고,

- [174] X가 N일 때, R₄는 수소이고, R₃은 C₃-C₁₀의 사이클로알킬, C₂-C₁₀의 헤테로사이클로알킬, -CH₂-(C₃-C₆의 사이클로알킬), 또는 -CH₂-(C₂-C₆의 헤테로사이클로알킬)이며, 상기 R₃의 하나 이상의 H는 -NH-(C₁-C₅의 알킬), 또는 C₁-C₅의 알킬로 치환될 수 있다. 여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 1 내지 2개의 N 또는 O를 포함하는 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [175] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 R₁은 6원 방향족 고리기, 6원 방향족 헤테로고리기, -CH₂-아릴, -CH₂-헤테로아릴, 또는 -CO-(C₅의 알킬)로서, 여기서 상기 6원 방향족 헤테로고리기, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 N을 포함하고,
- [176] 상기 R₁의 하나 이상의 H는 할로젠으로 치환될 수 있고;
- [177] 상기 R₂는 수소이고;
- [178] 상기 R₃ 및 R₄는 서로 연결되어 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 그 고리에 하나 이상의 N 또는 O를 포함하는 것으로서, 이 때 X는 N이며,
- [179] 상기 R₃ 및 R₄가 형성한 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 하나 이상의 H가 -NH₂, 또는 -NH-(C₁-C₅의 알킬)로 치환될 수 있고,
- [180] R₃ 및 R₄가 고리를 형성하지 않는 경우, R₄는 부존재하거나(X가 O 또는 S인 경우), 또는 수소이고, R₃은 C₄-C₆의 헤테로사이클로알킬, -CH₂-(C₃의 사이클로알킬), 또는 -CH₂-(C₄-C₆의 헤테로사이클로알킬)이며, 상기 R₃의 하나 이상의 H는 C₁-C₄의 알킬로 치환될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [181] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기 화합물은 하기 화학식 1-1로 표시될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다:
- [182] [화학식 1-1]
- [183]



- [184] (상기 화학식 1-1에서,
- [185] 상기 R_1 은 6원 방향족 고리기, 6원 방향족 헤테로고리기, $-\text{CH}_2$ -아릴, $-\text{CH}_2$ -헤테로아릴, 또는 $-\text{CO}-(\text{C}_5\text{의 알킬})$ 로서, 여기서 상기 6원 방향족 헤테로고리기 및 헤테로아릴은 하나 이상의 N을 포함하고,
- [186] 상기 R_1 의 하나 이상의 H는 할로젠으로 치환될 수 있고;
- [187] 상기 R_3 및 R_4 는 서로 연결되어 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 그 고리에 하나 이상의 N 또는 O를 포함하는 것으로서, 이 때 X는 N이며,
- [188] 상기 R_3 및 R_4 가 형성한 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 하나 이상의 H가 $-\text{NH}_2$, 또는 $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_5\text{의 알킬})$ 로 치환될 수 있고,
- [189] R_3 및 R_4 가 고리를 형성하지 않는 경우, R_4 는 부존재하거나, 또는 수소이고, R_3 은 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 의 헤테로사이클로알킬, $-\text{CH}_2-(\text{C}_3\text{의 사이클로알킬})$, 또는 $-\text{CH}_2-(\text{C}_4\text{-C}_6\text{의 헤테로사이클로알킬})$ 이며, 상기 R_3 의 하나 이상의 H는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 의 알킬로 치환될 수 있고;
- [190] 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로고리기, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.)
- [191] 바람직하게는, 상기 화합물은 하기 표 1에 나타낸 화합물 중 어느 하나일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [192] 본 명세서 전반에 있어서, 작용기는 "-기 (-group)"를 생략하여 표기될 수 있다.
- [193] 본 발명에 있어서, "할로젠 (halogen)"은 F, Cl, Br, 또는 I 등을 포함한다.

- [194] 본 발명에 있어서 "알킬 (alkyl)"은 완전 포화된 분지형 또는 비분지형 (또는, 직쇄 또는 선형) 탄화수소를 의미한다. 또한, 본 발명에 따른 알킬은 말단 또는 중간에 탄화수소 고리기를 포함하는 직쇄 또는 분지형의 탄화수소도 포함한다. 본 발명에 있어서 상기 알킬은 C_1-C_{20} , C_1-C_{15} , C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , 또는 C_1-C_3 의 알킬일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 상기 알킬은, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차 부틸(sec-butyl), n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, iso-아밀, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, 또는 n-헵틸이다. 본 발명의 일 구현예에서, 알킬은 아미노알킬, 또는 할로알킬일 수 있다. 상기 "아미노알킬"은 하나 이상의 H가 N 원자로 치환된 알킬기를 의미할 수 있고 (예컨대, $-NH-(C_1-C_5\text{의 알킬})$), "할로알킬"은 하나 이상의 H가 할로겐 원자로 치환된 알킬기를 의미할 수 있다.
- [195] 본 발명에 있어서, "아미노 (amino)"는 질소 원자에 수소가 결합한 형태의 작용기 ($-NH_2$)를 지칭한다.
- [196] 본 발명에 따른 화합물은 단일결합, 다중결합 (이중결합, 삼중결합 등), 또는 이들의 조합을 포함하는 고리형 치환기 (예를 들어, 사이클로알킬기, 아릴기 등)를 포함할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 화합물은 단일결합 및/또는 다중결합을 갖는 (헤테로)사이클기를 포함할 수 있다.
- [197] 본 발명에 있어서 "사이클로알킬 (cycloalkyl)"은 포화 또는 부분적으로 불포화된 비방향족 (Non-aromatic)의 고리형 탄화수소기를 의미한다. 본 발명에 있어서 상기 사이클로알킬은 C_3-C_{20} , C_3-C_{15} , C_3-C_{12} , C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , 또는 C_3-C_5 의 사이클로알킬일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 예로, 상기 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵테닐, 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐 등을 포함한다. 본 발명에 있어서, 사이클로알킬은 "바이사이클로알킬 (bicycloalkyl)" 또는 "트리사이클로알킬 (tricycloalkyl)"을 포함한다. 상기 용어 "바이사이클로알킬" 또는 "트리사이클로알킬"은 다른 언급이 없으면, 2개 이상의 원자를 공통으로 갖는 2개 이상의 사이클로알킬 부분으로 이루어진 구조를 의미한다. 또한, 상기 사이클로알킬기는 다환 고리일 수 있다.
- [198] 본 발명에 있어서 "헤테로사이클로알킬"은 고리에 탄소 원자 외에 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 고리형 탄화수소기를 의미한다. 상기 헤테로 원자는 N, O, P, 및 S로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 N 원자를 포함하는 사이클릭 아민 (cyclic amine) 또는 헤테로사이클릭 아민 (heterocyclic amine)일 수 있고, 바람직하게는 3원 내지 6원의 사이클릭 아민일 수 있다. 예컨대, 상기 헤테로사이클로알킬은 피페리딘, 피롤리딘, 피리딘, 모르폴린, 피페라진, 피라진, 피롤로피라진, 및 아제티딘으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 또는, 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 O 원자를 포함하는 4원 내지 6원 고리기일 수 있다. 본 발명에 있어서 헤테

테로사이클로알킬은 "바이헤테로사이클로알킬"을 포함한다. 상기 바이헤테로 사이클로알킬은 2개 이상의 원자를 공통으로 갖는 2개 이상의 고리로 이루어진 것으로서, 상기 2개 이상의 고리 중 하나 이상이 헤테로사이클로알킬인 것을 의미한다.

- [199] 본 발명에 있어서 "아릴 (aryl)"은 단독 또는 조합으로 사용되는, 하나 이상의 고리를 포함하는 방향족 시스템을 의미하며, 방향족 고리가 하나 이상의 탄소 고리에 융합된 그룹도 이에 포함된다. 본 발명에 있어서 상기 아릴은 C_3-C_{20} , C_3-C_{15} , C_3-C_{12} , C_3-C_{10} , C_3-C_8 , 또는 C_3-C_6 의 아릴일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 상기 아릴은 예를 들어, 페닐, 벤질, 나프틸, 또는 테트라히드로나프틸을 의미할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 상기 아릴은 헤테로아릴을 포함한다.
- [200] 본 발명에 있어서 "헤테로아릴"은 고리에 탄소 원자 외에 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 모노사이클릭 (Monocyclic) 또는 바이사이클릭 (Bicyclic) 유기 화합물을 의미한다. 상기 헤테로 원자는 N, O, P, 및 S로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 하나 이상의 N을 포함하는 것일 수 있다 (즉, 고리를 구성하는 하나 이상의 C가 N으로 치환됨). 또한, 본 발명에 있어서 헤테로아릴은 방향족 아민 (aromatic amine)일 수 있다. 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 1 내지 3개, 1 내지 2개, 또는 1개의 N 원자를 포함하는 것일 수 있다.
- [201] 본 발명에 따른 아릴 및 헤테로아릴 (방향족 고리)은, 비제한적인 예시로서, 페닐, 바이페닐, 벤질, 벤조일, 벤지딘, 톨루일, 티에닐, 퓨릴, 나프틸, 피리미딘, 이미다졸릴 (이미다졸), 피롤릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라닐, 피라진일, 피롤린일, 피리디닐 (피리딜), 피페라지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 아자인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조이속사졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 아데니닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 나프탈레닐, 테트라히드로나프틸, 및 이들의 이성질체들을 포함할 수 있다.
- [202] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 복수개의 고리가 결합된 다환 고리를 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 다환 고리는 2개 이상의 고리가 선형으로 각을 지어 있거나 밀집된 구조로 이루어져 있는 치환기를 의미한다. 예컨대, 상기 화합물은 2 내지 5개의 고리기가 결합된 다환 고리 (즉, 2환 내지 5환의 다환 고리), 2 내지 4개의 고리기가 결합된 다환 고리, 또는 2 내지 3개의 고리기가 결합된 다환 고리를 포함할 수 있다. 상기 다환 고리를 구성하는 각각의 고리기에는 본 명세서에 기재된 고리기는 물론 당업계에 공지된 모든 고리기가 포함될 수 있다. 예컨대, 상기 고리기는 3원 고리, 4원 고리, 5원 고리, 6원 고리, 10원 고리, 또는 이들의 조합으로 이루어진 것일 수 있고, 바람직하게는 5원 고리 및/또는 6원 고리로 이루어진 것일 수 있다. 또한 상기 다환 고리기를 구성하는 각각의 고리기는 단일결합만으로 이루어진 것일 수 있고, 또는 다중결합 (이중결합, 삼중결합 등)을 포함하

는 것일 수 있다. 상기 다환 고리를 구성하는 각각의 고리기는 서로 동일하거나 상이한 종류일 수 있다. 예컨대, 상기 고리기는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 3원 내지 10원 방향족 고리, 또는 3원 내지 10원 방향족 헤테로고리일 수 있다.

- [203] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 헤테로고리기를 포함할 수 있다. 상기 고리기는 단일결합 또는 다중결합(이중결합, 삼중결합 등)을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 헤테로고리기는 N, O, 및 S로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.
- [204] 본 발명에 있어서, "방향족 고리"는 탄소화합물이 불포화결합(예를 들어, 이중결합), 홀전자쌍, 빈 오비탈 등에 의해 고리모양으로 결합된 치환기를 의미한다. 또한, "방향족 헤테로고리"는 방향족 고리 중 고리를 구성하는 원소의 종류가 2가지 이상인 헤테로고리를 의미한다. 본 발명에 있어서, 상기 방향족(헤테로)고리기는 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 3원 내지 5원, 4원 내지 6원, 4원 내지 5원, 또는 5원 내지 6원일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [205] 본 발명에 있어서, 헤테로원자를 포함하는 치환기(헤테로사이클기, 헤테로사이클로알킬기, 헤테로아릴기, 및 그 외 다양한 헤테로고리 등)는 이의 골격구조에 헤테로원자를 1개 또는 그 이상 포함할 수 있다. 예컨대, 헤테로원자를 포함하는 치환기는 헤테로원자를 1 내지 5개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 1 내지 2개, 또는 1개 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [206] 본 발명에 있어서 "치환 또는 비치환된"에서의 용어 "치환"은 유기 화합물 중의 하나 이상의 수소 원자를 다른 원자단으로 치환하여 유도체를 형성한 경우 수소 원자 대신에 도입되는 것을 의미하며, 치환기는 도입된 원자단을 말한다. 즉, 본 발명에 있어서 임의의 작용기가 치환되었다는 것은, 해당 작용기의 하나 이상의 수소 원자가 다른 원자단으로 대체된 것을 의미한다. 본 발명에 있어서 각 작용기(알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 등)는 각각 독립적으로 하나 이상의 수소 원자가 다른 원자단으로 치환될 수 있다. 본 발명에 있어서, "치환"은 단일치환, 이중치환, 삼중치환, 사중치환 등을 포함한다.
- [207] 본 발명에 있어서, 특별한 언급이 없는 한, "치환 또는 비치환된다"는 것은 하나 이상의 H(수소 원자)가 다른 작용기로 치환 또는 비치환되는 것을 의미할 수 있다. 예컨대, "할로젠으로 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀의 아릴기"는 C₃-C₁₀의 아릴기가 비치환되거나, 상기 아릴기의 하나 이상의 H가 할로젠으로 치환된 것을 의미할 수 있다.
- [208] 본 발명에 있어서, 용어 "이성질체 (Isomer)"는 분자식은 같지만 분자 내에 있는 구성 원자의 연결 방식이나 공간 배열이 상이한 화합물을 말한다. 이성질체는 예를 들면, 구조 이성질체 (Structural Isomers), 및 입체이성질체 (Stereoisomer)를 포함한다. 상기 입체이성질체는 부분입체 이성질체 (Diastereomer) 또는 거울상 이성질체 (enantiomer)일 수 있다. 거울상 이성질체는 왼손과 오른손의 관계처럼

그 거울상과 겹쳐지지 않는 이성질체를 말하고, 광학 이성질체 (Optical Isomer)라고도 한다. 거울상 이성질체는 키랄 중심 탄소에 4개 이상의 치환기가 서로 다른 경우 R (Rectus: 시계방향) 및 S (Sinister: 반시계 방향)로 구분한다. 부분입체 이성질체는 거울상 관계가 아닌 입체 이성질체를 말하고, 원자의 공간 배열이 달라 생기는 시스 (cis)-트랜스 (trans) 이성질체로 나눌 수 있다.

- [209] 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다.
- [210] 본 명세서에서 사용된 용어, "약학적으로 허용 가능한"이라는 용어는 과도한 독성, 자극, 알려지 반응 또는 기타 문제점이나 합병증 없이 이득/위험 비가 합리적이어서 대상체(예를 들어, 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 건전한 의학적 판단의 범위 이내인 화합물 또는 조성물을 의미한다.
- [211] 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 요오드화수소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, (+)-L-타르타르산, 아세트산, 트리클로로아세트산 또는 트리플루오로아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아실화된 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 4-아세트아미도벤조산, (+)-캄포산, 캄포설폰산, (+)-(1S)-캄포설폰산, 카프린산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 사이클람산, 도데실설포릭산, 에탄-1,2-다이설폰산, 에탄설폰산, 2-히드록시에탄설폰산, 갈락타르산, 젠티진산, 글루코헵탄산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 히푸르산, (+)-L-락트산, (+)-DL-락트산, 락토비온산, (-)-L-말산, (+)-DL-만델산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 글루콘산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 벤젠설폰산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 팜산, L-파이로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바식산, 스테아르산, 탄닌산, 티오시안산, 캄실산, 및 운테실산 등을 들 수 있다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수혼화성 유기 용매를 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 동물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.
- [212] 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 이 때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

- [213] 본 발명의 화합물의 범위에는 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 이성질체, 수화물 및 용매화물이 모두 포함될 수 있다.
- [214]
- [215] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [216] 본 발명에 있어서, "섬유화 관련 질환"이란, 섬유화에 의해 직접적 또는 간접적으로 유발되는 질환을 모두 포함하며, 섬유화를 수반하는 질환도 이에 포함될 수 있다. 섬유화 (Fibrosis)는 활성화된 섬유아세포에 의해 콜라겐 등을 포함한 세포외기질 등이 분비되면서 조직 내에 결합조직이 형성되는 현상을 지칭한다. 보다 구체적으로는, 상피-간엽 전환 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT), 섬유아세포의 활성화, 단핵구/대식세포의 침윤, 세포사멸 (cellular apoptosis) 등의 세포변이나, TGF- β (transforming growth factor beta) 및 angiotensin II와 같은 신호 분자의 활성화 등이 섬유화를 유발할 수 있다. 섬유화는 흉터조직 등을 형성하여 상처를 회복하는 과정에 기여하기도 하지만, 결합조직이 과도하게 축적되는 경우 해당 장기의 정상적인 구조와 기능을 마비시킬 수 있다.
- [217] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 섬유화 관련 질환은 염증성 사이토카인 (TGF- β 1)에 의하여 유도되는 섬유화 관련 질환으로, 간, 신장, 또는 폐에서 발생되는, 즉, 간, 신장, 또는 폐 섬유화 관련 질환일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 섬유화 관련 질환은 TGF- β 1에 의하여 유도되는 간, 신장, 또는 폐 섬유증일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [218] 본 발명에 있어서, 상기 간 섬유화 관련 질환은 간 섬유증, 간경변증, 간경화증, 담즙성 경변증, 알코올성 또는 비알코올성 지방간염, 바이러스 간염 (viral hepatitis) (A형, B형, C형, D형, E형, G형 등), 자가면역성 간염, 및 경화성 담관염으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 간 섬유화가 증상으로 나타나거나, 간 섬유화로 인해 직간접적으로 유발되는 질환이라면 제한 없이 모두 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 있어서 상기 간 섬유화 관련 질환은 α -SMA, COL1A1, 및/또는 F-액틴의 과발현을 수반한 것일 수 있다.
- [219] 본 발명에 있어서, "간 섬유증 (Hepatic Fibrosis)"이란 다양한 원인으로 인해 간내 비정상적으로 많은 양의 흉터 조직이 형성된 상태로서, 구체적으로는 간에 섬유성 결합조직의 과다 누적이 일어나 정상적인 간 구조가 파괴되고 경화된 상태를 의미한다. 간 섬유증의 원인으로는 약물, 알코올의 남용, 바이러스성 간염, 비알코올성 지방간, 비만, 당뇨병, 유전성 대사장애, 자가면역질환, 심부전, 문맥 혈전증, 혈류 폐색 등이 있다. 간 섬유증이 진행되면 간경변증, 간경화증 등이 발생할 수 있으며, 또한 이로 인한 합병증 (예를 들어, 문맥 고혈압 등)을 유발할 수 있다.

- [220] 본 발명에 있어서, 상기 신장 섬유화 관련 질환은 신장 섬유증, 말기 신장 질환 (End-Stage Kidney Disease; ESKD), 당뇨병성 신증 (Diabetic Nephropathy; DN), IgA 신증 (IgA Nephropathy; IgAN), HIV-관련 신증, 비-당뇨병성 만성 신장 질환 (Nondiabetic Chronic Kidney Disease), 국소분절 사구체경화증 (Focal Segmental Glomerulosclerosis; FSGS), 미세변화형 신증후군 (Minimal change disease; MCD), 및 크산틴 옥시다아제 결핍증으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 신장 섬유화가 증상으로 나타나거나, 신장 섬유화로 인해 직간접적으로 유발되는 질환이라면 제한 없이 모두 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 있어서, 상기 간 섬유화 관련 질환은 α -SMA, COL1A1, 및/또는 F-액틴의 과발현을 수반한 것일 수 있다.
- [221] 본 발명에 있어서, "신장 섬유증 (Renal Fibrosis)"이란 신장 내에 섬유성 결합조직의 과다 침착이 일어나 정상적인 신장 구조가 파괴되고 경화된 상태를 의미한다. 특히, 신장 섬유증은 세뇨관간질 섬유증 (Tubulointerstitial Fibrosis) 및 사구체경화증 (Glomerulosclerosis)을 특징으로 한다. 신장 섬유증은 각종 만성 신장병이 말기 신장병까지 진행될 때 공통적으로 나타나는 병리적 특징이며, 만성 신장병의 최종 징후로 여겨지기도 한다. 신장 섬유화는 다양한 염증성 인자들은 물론, 신소관 상피세포나 섬유아세포 (Fibroblast)의 활성화 등에 의해 유발될 수 있는 것으로 알려져 있다.
- [222] 본 발명에 있어서, 상기 폐 섬유화 관련 질환은 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 박리성 간질성 폐렴, 비특이성 간질성 폐렴, 잠재성 기질화 폐렴, 호흡 세기관지염 관련 간질성 폐질환, 급성 간질성 폐렴, 림프성 간질성 폐렴, 특발성 폐실질 탄력섬유증, 간질성 폐질환, 및 만성폐쇄성폐질환 (COPD)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 폐의 섬유화를 증상으로 하거나 폐 섬유화로 인해 직간접적으로 유발될 수 있는 질환이라면 제한 없이 포함한다. 본 발명에 있어서, 상기 폐 섬유화 관련질환은 바람직하게는 α -SMA, COL1A1, 및/또는 F-액틴의 과발현을 수반한 것일 수 있다.
- [223] 본 발명에 있어서, "폐 섬유증 (pulmonary fibrosis)"이란 폐조직이 굳어져 호흡 장애를 일으키는 호흡기 질환으로서, 구체적으로는 폐에 섬유성 결합조직의 과다 누적이 일어나 정상적인 폐구조가 파괴되고 경화된 상태를 의미한다. 이와 같이 장기 내의 섬유질 결합조직이 과도하게 형성되는 현상을 섬유화라고 하는데, 폐에서 섬유화가 진행되면 폐 벽이 두꺼워져 혈액에 공급되는 산소량이 감소하므로 숨가쁨 등을 초래한다. 폐 섬유증 중 가장 흔한 유형은 원인이 불분명한 특발성 폐 섬유증으로, 운동시 호흡 곤란을 주 증상으로 한다. 특발성 폐 섬유증 치료로 항섬유화제인 닌테다닙이 사용되고 있으나 치료효과는 10%에 불과한 것으로 알려져 있다.
- [224] 본 발명에 있어서, "간질성 폐질환 (Interstitial lung disease)"이란 폐 간질부 (interstitial compartment)의 증식과 함께 다양한 염증세포들의 침윤 및 때로는 섬유화 (fibrosis)가 동반되어 비정상적인 콜라겐 침착을 나타내는 질환들을 총칭하

는 것으로, 특발성 간질성 폐렴, 특발성 폐섬유증, 비특이성 간질성 폐렴, 호흡계 기관지염-간질성폐질환, 박리성 간질성 폐렴, 급성 간질성 폐렴 등이 있다.

- [225] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 α -SMA, Fibronectin, Collagen Type 1(COL1A1), Collagene Type 4(COL4A1), F-액틴, 및 인산화된-SMAD2 (p-SMAD2) 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현 또는 활성을 감소시킬 수 있다. 상기 유전자 또는 단백질들은 섬유화를 유발할 수 있는 섬유화 관련 인자이며, 특히 " α -SMA" 은 섬유화의 주요 효과기 세포인 활성화된 근섬유아세포의 바이오마커이다. α -SMA의 발현이 증가한 근섬유아세포는 콜라겐과 같은 섬유화 단백질을 생성하여 섬유증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 본 발명자들은 구체적인 실험예를 통해 본 발명에 따른 화합물이 폐 섬유아세포 (MRC-5 세포)에서 α -SMA, 및 F-액틴의 발현(형성) 증가를 억제하는 것을 확인하였으며, 간성상세포 및 신장섬유아세포에서 염증성 사이토카인(TGF- β 1)으로 인한 α -SMA (ACTA2), COL1A1의 mRNA 발현 증가를 현저하게 억제하는 것을 확인한 바, 이는 본 발명에 따른 화합물이 폐, 간, 및 신장 섬유화에 대한 예방 내지 치료 활성을 가진다는 것을 보여주는 것이다.
- [226] 본 발명의 일 실시예 따르면, 본 발명의 화합물은 F-액틴 발현(형성)을 억제할 수 있으며, 상기 F-액틴 발현(형성)의 억제는 액틴 결합 단백질인 Arp2/3 복합체의 기능 억제를 통해 이루어지는 것일 수 있다. 액틴 필라멘트는 ATP를 ADP로 가수분해하는 액틴 중합 반응을 통해 액틴 단량체로부터 조립된다. 액틴 중합은 세포 운동 조절을 위해 필요하지만, 과도한 액틴 중합은 α -SMA의 발현을 촉진하고, 섬유화 촉진 세포들로 구성된 이질적 구성의 세포 집단인 근섬유아세포의 활성화를 유도하여 조직의 섬유화를 일으킬 수 있다. 본 발명자들은 구체적인 실험을 통해 본 발명에 따른 화합물이 액틴 중합에 의한 F-액틴 및 α -SMA 형성(발현)을 효과적으로 억제할 수 있으며, 따라서, 섬유화 증상을 근본적으로 치료 및 개선할 수 있음을 확인하였다.
- [227] 본 발명의 조성물 내의 본 발명의 화합물의 함량은 질환의 증상, 증상의 진행 정도, 환자의 상태 등에 따라서 적절히 조절 가능하며, 예컨대, 전체 조성물 중량을 기준으로 0.0001 내지 99.9중량%, 또는 0.001 내지 50중량%일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 함량비는 용매를 제거한 건조량을 기준으로 한 값이다.
- [228] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [229] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 트로키제, 환제, 캡슐제, 경질캡슐제, 연질캡슐제, 서방캡슐제, 장용캡슐제, 과립제, 서방형과립제, 장용과립제, 산제, 건조엑스제, 액제, 현탁액제, 연조엑스제, 유동엑스제, 리모나아데제, 방향수제, 유제, 주정제, 틸크제, 흡

입제, 엘실릭제, 주사제, 관류액, 멸균주사용액, 점안제, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 패취제, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.

- [230] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오즈, 미정질 셀룰로오즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [231] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.
- [232] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [233] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [234] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 불점막 투여, 직장 내 삽입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.
- [235] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.
- [236] 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (Mouse), 쥐 (Rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.
- [237] 본 발명에서 "투여"란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.
- [238] 본 발명에서 "예방"이란 목적하는 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 목적하

는 질환과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, "개선"이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[239]

[240] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 키트를 제공한다. 본 발명에 있어서 "키트 (Kit)"란 본 발명에 따른 화합물을 이용하여 섬유화 관련 질환을 예방 또는 치료하기 위한 물질 내지 기기 등의 조합을 의미하며, 구체적인 형태에는 제한이 없다. 본 발명에 따른 키트는 섬유화 관련 질환을 예방 및/또는 치료하기 위해 본 발명에 따른 화합물뿐만 아니라 상기 질환의 예방, 개선, 또는 치료에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성 성분 조성물, 용액 또는 장치를 포함할 수 있다. 또한, 상기 키트는 본 발명의 화합물과 관련된 정보가 기재된 설명서 내지 지시서를 추가로 포함할 수 있다

[241] 본 발명의 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본 발명의 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본 발명의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.

[242] 본 발명의 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[243]

발명의 실시를 위한 형태

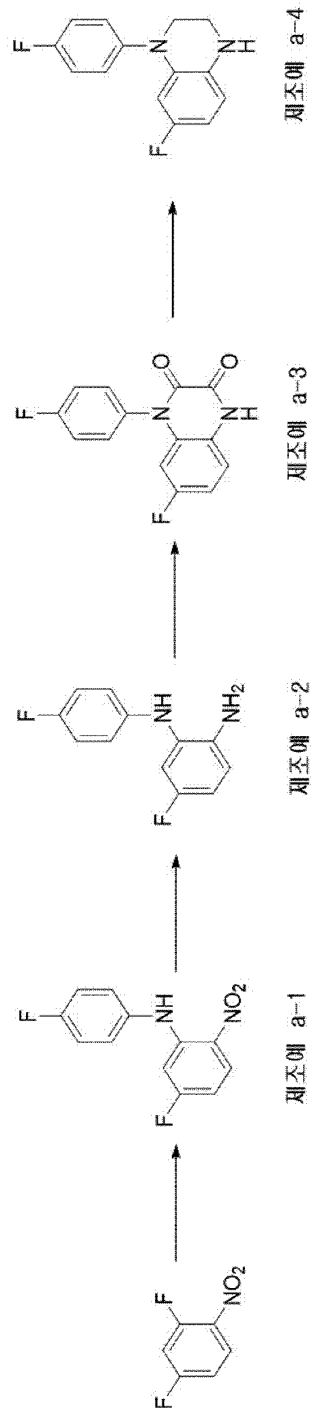
[244] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[245] [실험예]

[246] 실험예 1. 화합물의 제조

[247] [반응식 1]

[248]

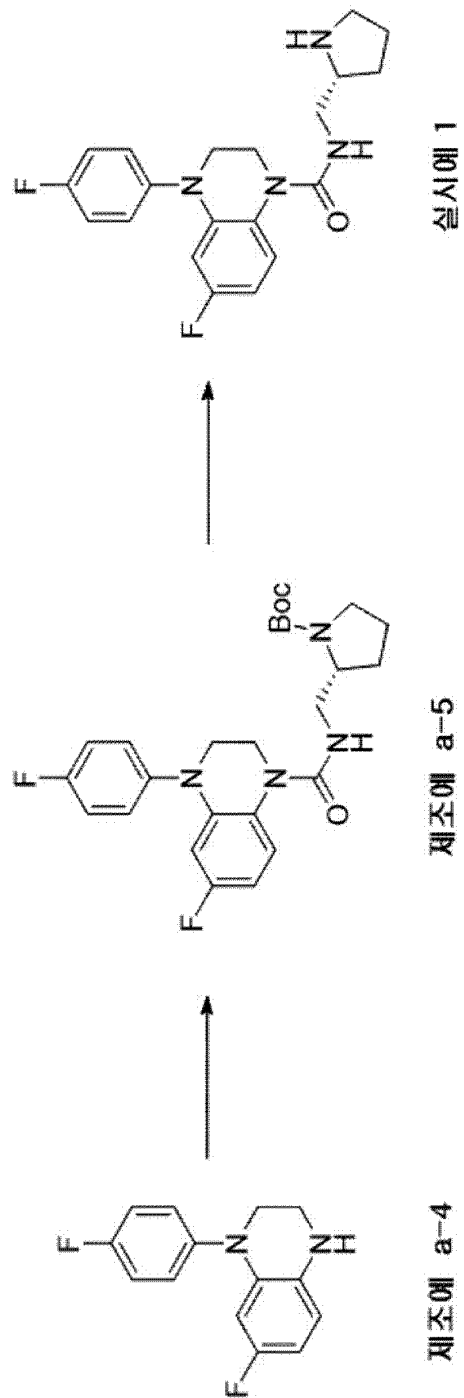


[249]

[250] <제법 a> 7-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[7-Fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

- [251] 본 발명에 따른 7-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린은 하기 제조예 a-1 내지 a-4의 과정을 통해 제조하였다.
- [252]
- [253] <제조예 a-1> 5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-2-니트로아닐린[5-Fluoro-N-(4-fluorophenyl)-2-nitroaniline]의 제조
- [254] 2,4-Difluoro-1-nitrobenzene (4.0 g, 25.14 mmol)과 4-fluoroaniline (2.8 g, 25.14 mmol)의 혼합한 용액을 130 °C에서 24시간 교반한 후 실온으로 냉각하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄(dichloromethane)으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트(n-hexane/ethyl acetate) 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-2-니트로아닐린을 제조하였다.
- [255] 노란색 고체 (수율 63%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 6.48 (ddd, J = 9.5, 7.1, 2.7 Hz, 1H).
- [256]
- [257] <제조예 a-2> 5-플루오로-N¹-(4-플루오로페닐)벤젠-1,2-디아민[5-Fluoro-N¹-(4-fluorophenyl)benzene-1,2-diamine]의 제조
- [258] 상기 제조예 a-1에서 얻어진 5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-2-니트로아닐린을 (4.0 g, 15.98 mmol)과 Tin(II) chloride dihydrate (10.8 g, 47.96 mmol)를 에틸 아세테이트 (Ethyl acetate, 0.5 M)에 녹인 혼합액을 90 °C에서 5시간 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 물에 첨가하여 10M NaOH 수용액으로 중화시킨 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 5-플루오로-N¹-(4-플루오로페닐)벤젠-1,2-디아민을 제조하였다.
- [259] 주황색 고체 (수율 56%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99-6.94 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 6.62 (ddd, J = 8.6, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 5.27 (brs, NH), 3.49 (brs, NH₂); LC/MS ESI (+): 220.6 (M+1).
- [260]
- [261] <제조예 a-3> 7-플루오로-1-(4-플루오로페닐)퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온[7-Fluoro-1-(4-fluorophenyl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione]의 제조
- [262] 상기 제조예 a-2에서 얻어진 5-플루오로-N¹-(4-플루오로페닐)벤젠-1,2-디아민 (3.0 g, 14.83 mmol)을 diethyl oxalate (13.0 g, 89.00 mmol)에 녹인 후 160 °C에서 24시간 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 반응액을 여과 및 건조하여 7-플루오로-1-(4-플루오로페닐)퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온을 제조하였다.

- [263] 아이보리색 고체 (수율 68%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (brs, NH), 7.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 7.08 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 8.8, 8.0, 2.7$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J = 10.3, 2.7$ Hz, 1H); LC/MS ESI (+): 274.9 (M+1).
- [264]
- [265] <제조예 a-4> 7-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[7-Fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조
- [266] 상기 제조예 a-3에서 얻어진 7-플루오로-1-(4-플루오로페닐)퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온 (2.0 g, 7.29 mmol)을 THF (0.5 M)에 녹인 용액에 borane-THF complex (1 M) (22 mL, 21.88 mmol)을 실온에서 천천히 첨가한 후, 65 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 포화 NaHCO_3 수용액으로 중화하여 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 7-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.
- [267] 연보라색 고체 (수율 72%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.16 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.49 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 1H), 6.36-6.27 (m, 2H), 3.64 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.45 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 246.8 (M+1).
- [268]
- [269] [반응식 2]
- [270]

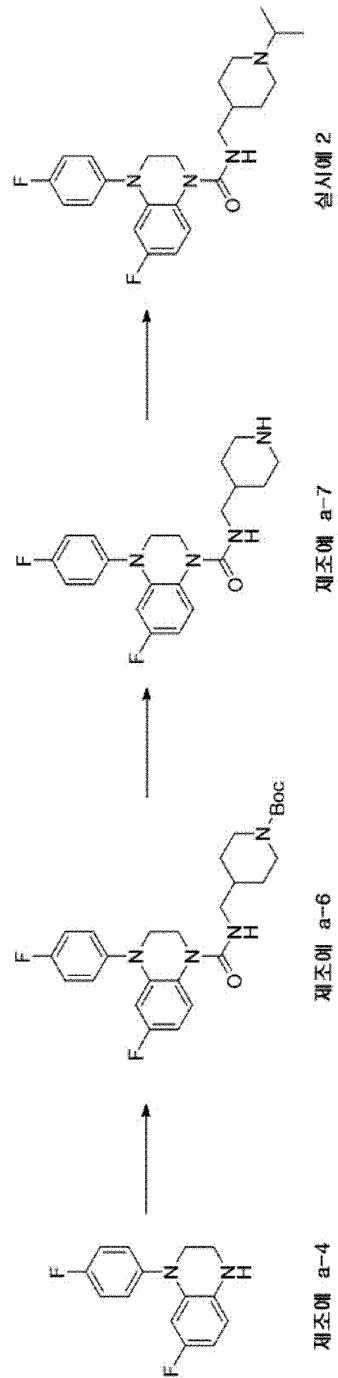


[271] <제조예 a-5> tert-부틸 (R)-2-((6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[tert-Butyl (R)-2-((6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조

- [272] 상기 제조예 a-4에서 얻어진 7-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (4.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (4.0 당량)와 (R)-1-Boc-2-(aminomethyl)pyrrolidine (1.5 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (R)-2-((6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [273] 흰색 고체 (수율 90%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.18 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.42 (ddd, J = 8.3, 8.0 2.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 3H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).
- [274]
- [275] <실시예 1> (R)-6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-6-Fluoro-4-(4-fluorophenyl)-N-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [276] 상기 제조예 a-5에서 얻어진 tert-부틸 (R)-2-((6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (R)-6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-(피롤리딘-2-일미일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [277] 연노란색 고체 (수율 53%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.45 (ddd, J = 8.8, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 373.3 (M+1).
- [278]
- [279] [반응식 3]
- [280]

[281]



[282] <제조예 a-6> tert-부틸 4-((6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트[*tert-Butyl 4-*

((6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)piperidin-1-carboxylate]의 제조

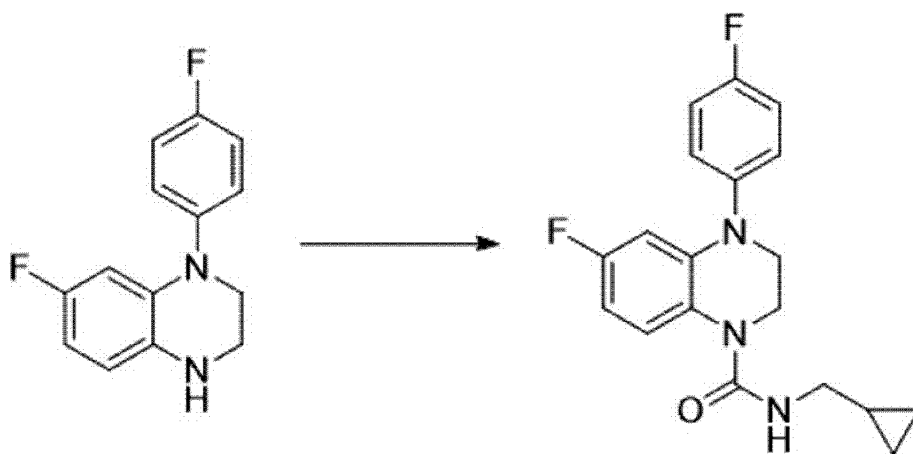
- [283] 상기 제조예 a-5와 동일한 방법으로 수행하되, (R)-1-Boc-2-(aminomethyl)pyrrolidine 대신 1-Boc-4-(aminomethyl)piperidine을 사용하여 터트-부틸 4-((6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [284] 흰색 고체 (수율 95%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 3H), 6.41 (ddd, $J = 8.7, 7.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 3.91 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.17-1.07 (m, 2H).
- [285]
- [286] <제조예 a-7> 6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[6-Fluoro-4-(4-fluorophenyl)-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 제조
- [287] 상기 제조예 a-6에서 얻어진 터트-부틸 4-((6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 제조하였다.
- [288] 흰색 고체 (수율 80%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.27 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.45 (ddd, $J = 8.8, 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.13-3.05 (m, 4H), 2.63-2.57 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.23-1.16 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 387.1 (M +1).
- [289]
- [290] <실시에 2> 6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[6-Fluoro-4-(4-fluorophenyl)-N-((1-isopropyl)piperidin-4-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [291] 상기 제조예 a-7에서 얻어진 6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.5 당량)과 acetone (2.0 당량)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[292] 흰색 고체 (수율 67%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.45 (ddd, $J = 8.8, 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.23-3.20 (m, 2H), 3.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 429.3 ($\text{M}+1$).

[293]

[294] [반응식 4]

[295]



제조예 a-4

실시에 3

[296]

[297] <실시에 3> N-(시클로프로필메틸)-6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(Cyclopropylmethyl)-6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

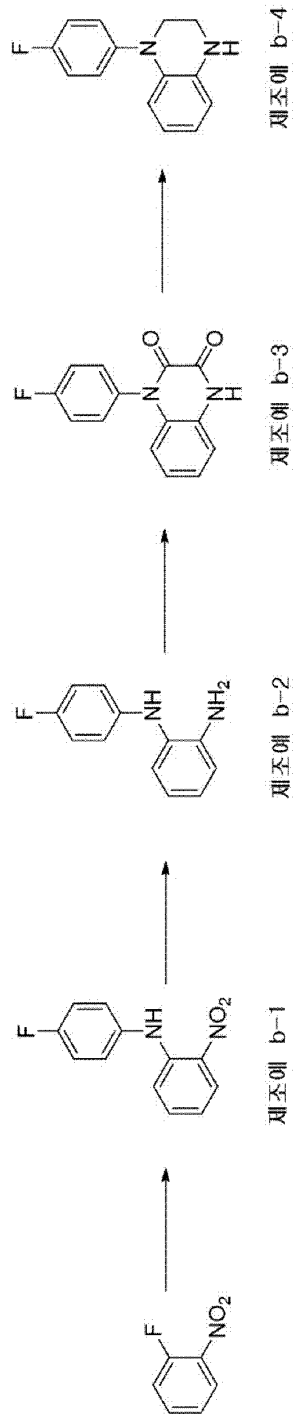
[298] 상기 제조예 a-5와 동일한 방법으로 수행하되, (R)-1-Boc-2-(aminomethyl)pyrrolidine 대신 (cyclopropyl)methylamine을 사용하여 N-(시클로프로필메틸)-6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[299] 흰색 고체 (수율 57%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.42 (ddd, $J = 8.8, 7.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 5.33 (brs, NH), 3.92 (dd, $J = 5.7, 4.6$ Hz, 2H), 3.61 (dd, $J = 5.7, 4.6$ Hz, 2H), 3.16 (dd, $J = 7.0, 5.4$ Hz, 2H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.52-0.48 (m, 2H), 0.21-0.18 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 344.3 ($\text{M}+1$).

[300]

[301] [반응식 5]

[302]



[303]

[304] <제법 b> 1-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(4-Fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

- [305] 본 발명에 따른 1-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린은 하기 제조에 b-1 내지 b-4의 과정을 통해 제조하였다.
- [306]
- [307] <제조에 b-1> N-(4-플루오로페닐)-2-니트로아닐린[N-(4-Fluorophenyl)-2-nitroaniline]의 제조
- [308] 상기 제조에 a-1와 동일한 방법으로 수행하되, 2,4-difluoro-1-nitrobenzene 대신 1-fluoro-2-nitrobenzene을 사용하여 N-(4-플루오로페닐)-2-니트로아닐린을 제조하였다.
- [309] 노란색 고체 (수율 30%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (brs, NH), 8.21 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.7, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.6, 6.8, 1.3 Hz, 1H).
- [310]
- [311] <제조에 b-2> N¹-(4-플루오로페닐)벤젠-1,2-디아민[N¹-(4-Fluorophenyl)benzene-1,2-diamine]의 제조
- [312] 상기 제조에 a-2와 동일한 방법으로 수행하되, 5-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-2-니트로아닐린 대신 제조에 b-1에서 얻어진 N-(4-플루오로페닐)-2-니트로아닐린을 사용하여 N¹-(4-플루오로페닐)벤젠-1,2-디아민을 제조하였다.
- [313] 주황색 고체 (수율 61%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 7.9, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 7.8, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 5.09 (brs, NH), 3.74 (brs, NH₂); LC/MS ESI (+): 202.6 (M+1).
- [314]
- [315] <제조에 b-3> 1-(4-플루오로페닐)퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온[1-(4-Fluorophenyl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione]의 제조
- [316] 상기 제조에 a-3과 동일한 방법으로 수행하되, 5-플루오로-N¹-페닐벤젠-1,2-디아민 대신 제조에 b-2에서 얻어진 N¹-(4-플루오로페닐)벤젠-1,2-디아민을 사용하여 1-(4-플루오로페닐)퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온을 제조하였다.
- [317] 흰색 고체 (수율 81%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (brs, NH), 7.46 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.0, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.6, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H); LC/MS ESI (+): 256.6 (M+1).
- [318]
- [319] <제조에 b-4> 1-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(4-Fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조
- [320] 상기 제조에 a-4와 동일한 방법으로 수행하되, 7-플루오로-1-페닐퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온 대신 제조에 b-3에서 얻어진 1-(4-플루오로페닐)퀴녹살린-

2,3(1H,4H)-디온을 사용하여 1-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

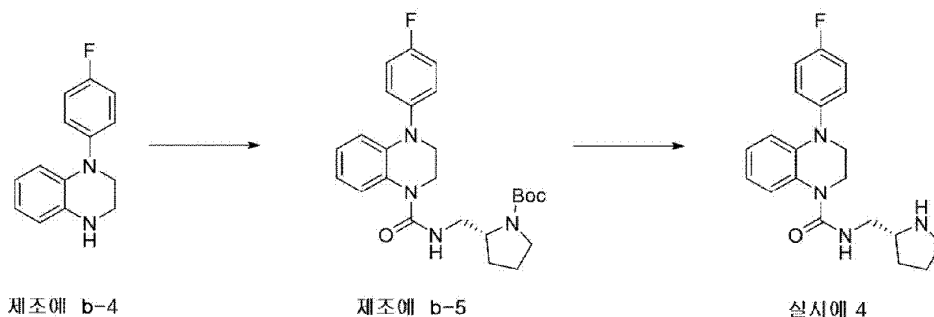
[321] 갈색 고체 (수율 38%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.13 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.71-6.64 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 2H), 3.86 (brs, NH), 3.66 (dd, J = 6.4, 4.8 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 6.4, 4.8 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 228.8 (M+1).

[322]

[323] [반응식 6]

[324]

[325]



[326] <제조예 b-5> tert-부틸 (R)-2-((4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl (R)-2-((4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate]의 제조

[327] 상기 제조예 b-4에서 얻어진 1-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (4.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (4.0 당량) 와 (R)-1-Boc-2-(aminomethyl)pyrrolidine (1.5 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (R)-2-((4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.

[328] 연노란색 고체 (수율 93%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.28 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.74 (ddd, J = 8.0, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.40 (brs, 1H), 3.96-3.90 (m, 3H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.35-3.24 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H) 1.84-1.77 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[329]

[330] <실시예 4> (R)-4-(4-플루오로페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-4-(4-Fluorophenyl)-N-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

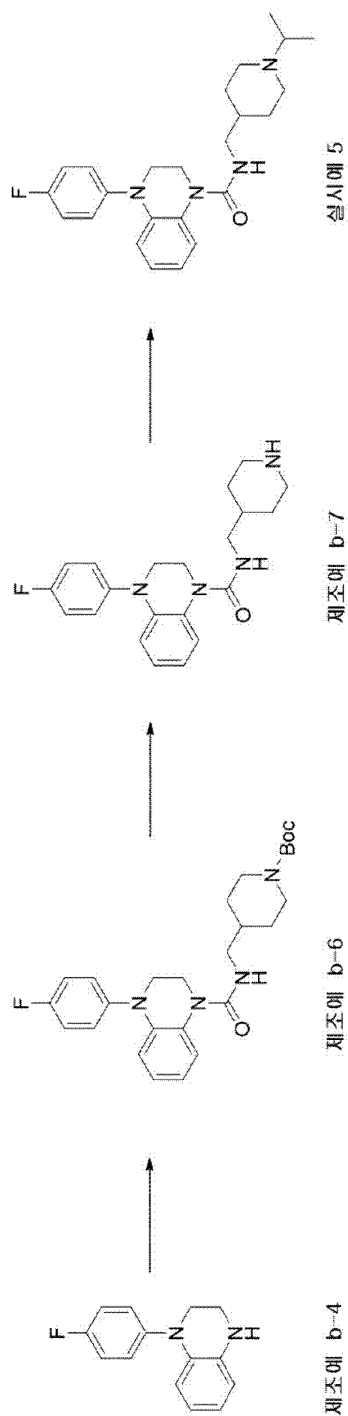
[331] 상기 제조예 b-5에서 얻어진 사용하여 터트-부틸 (R)-2-((4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (R)-4-(4-플루오로페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[332] 노란색 오일 (수율 65%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.20 (m, 3H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.89 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 5.82 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 5.2, 4.6 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 5.2, 4.6 Hz, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 355.3 (M+1).

[333]

[334] [반응식 7]

[335]



[336]

- [337] <제조예 b-6> tert-부틸 4-((4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트[*tert*-Butyl 4-((4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)piperidin-1-carboxylate]의 제조
- [338] 상기 제조예 b-5와 동일한 방법으로 수행하되, (R)-1-Boc-2-(aminomethyl)pyrrolidine 대신 1-Boc-4-(aminomethyl)piperidine을 사용하여 tert-부틸 4-((4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [339] 흰색 고체 (수율 67%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.17 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.63 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 6.2, 4.8 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 6.2, 4.8 Hz, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 2H).
- [340]
- [341] <제조예 b-7> 4-(4-플루오로페닐)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-(4-Fluorophenyl)-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 제조
- [342] 상기 제조예 b-6에서 얻어진 tert-부틸 4-((4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 4-(4-플루오로페닐)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 제조하였다.
- [343] 흰색 고체 (수율 96%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.17 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.90 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 5.7, 4.6 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 5.7, 4.6 Hz, 2H), 3.18-3.10 (m, 3H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 369.2 (M+1).
- [344]
- [345] <실시에 5> 4-(4-플루오로페닐)-N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-(4-Fluorophenyl)-N-((1-isopropylpiperidin-4-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H))-carboxamide]의 합성
- [346] 상기 제조예 b-7에서 얻어진 4-(4-플루오로페닐)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.5 당량)과 acetone (2.0 당량)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올(dichloromethane/methanol) 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 4-(4-플루

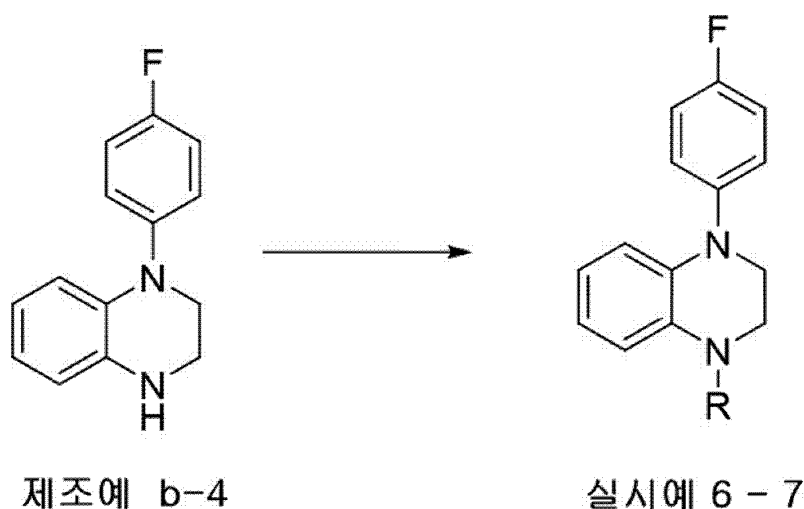
오로페닐)-N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[347] 연노란색 고체 (수율 81%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.17 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.73 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.63 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.17 (dd, $J = 6.7, 5.8$ Hz, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 411.3 ($\text{M}+1$).

[348]

[349] [반응식 8]

[350]



[351]

[352] <실시예 6> N-(시클로프로필메틸)-4-(4-플루오로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(Cyclopropylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[353] 상기 제조예 b-5와 동일한 방법으로 수행하되, (R)-1-Boc-2-(aminomethyl)pyrrolidine 대신 cyclopropylmethylamine을 사용하여 N-(시클로프로필메틸)-4-(4-플루오로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[354] 흰색 고체 (수율 77%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.74 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.46 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.16 (dd, $J = 5.3, 4.6$ Hz, 2H), 1.04-0.94 (m, 1H), 0.52-0.47 (m, 2H), 0.22-0.18 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 326.3 ($\text{M}+1$).

[355]

[356] <실시예 7> (S)-4-(4-플루오로페닐)-N-(테트라히드로퓨란-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-4-(4-Fluorophenyl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

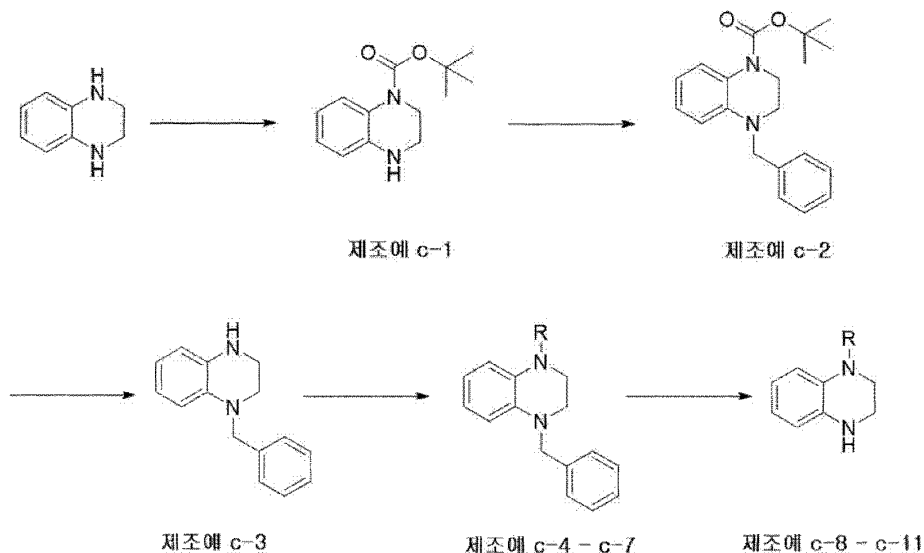
[357] 상기 제조예 b-5과 동일한 방법으로 수행하되, (R)-1-Boc-2-(aminomethyl)pyrrolidine 대신 (S)-3-aminotetrahydrofuran을 사용하여 (S)-4-(4-플루오로페닐)-N-(테트라히드로퓨란-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[358] 갈색 고체 (수율 67%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.72 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 342.3 (M+1).

[359]

[360] [반응식 9]

[361]



[362]

[363] <제법 c> 클로로(Cl) 치환된 페닐(phenyl) 또는 피리딘-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린(Pyridin-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline)의 제조

[364] 본 발명에 따른 클로로 치환된 페닐 또는 피리딘-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린은 하기 제조예 c-1 내지 c-11의 과정을 통해 제조하였다.

[365]

[366] <제조예 c-1> tert-부틸 3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트[tert-Butyl 3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조

- [367] 1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline (10.8 g, 80.48 mmol)과 di-tert-butyl-dicarbonate (17.6 g, 80.48 mmol)을 THF (200 mL)에 녹인 혼합액에 0.02 M NaOH 수용액 (50 mL)을 첨가하여 실온에서 24시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트를 제조하였다.
- [368] 노란색 고체 (수율 94%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.65 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).
- [369]
- [370] <제조예 c-2> tert-부틸 4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트 [tert-Butyl 4-benzyl-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조
- [371] 상기 제조예 c-1에서 얻어진 tert-부틸 3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트 (2.0 g, 8.54 mmol)과 DIPEA (4.4 g, 34.15 mmol)을 DMF (15.0 mL)에 녹인 혼합액에 benzyl bromide (1.7 g, 10.24 mmol)을 첨가하여 130 °C에서 2 시간 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 물에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트를 제조하였다.
- [372] 갈색 오일 (수율 99%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.40-7.29 (m, 3H), 7.28-7.19 (m, 3H), 6.84 (ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.62-6.51 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).
- [373]
- [374] <제조예 c-3> 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조
- [375] 상기 제조예 c-2에서 얻어진 tert-부틸 4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트 (2.7 g, 8.40 mmol)과 TFA (9.6 g, 84.00 mmol)을 디클로로메탄 (15.0 mL)에 녹인 혼합액을 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응액에 톨루엔(toluene)을 첨가하여 감압 농축한 후 물을 첨가하여 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.
- [376] 갈색 고체 (수율 80%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.37-7.19 (m, 5H), 6.47-6.39 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (brs, NH), 3.37 (s, 4H); LC/MS ESI (+): 225.2 (M+1).

[377]

[378] <제조예 c-4> 1-벤질-4-(2-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-Benzyl-4-(2-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[379] 상기 제조예 c-3에서 얻어진 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)과 sodium tert-butoxide (2.0 당량), 1-chloro-2-iodobenzene (3.0 당량)을 톨루엔 (0.3 M)에 충분히 녹인다. 110 °C에서 5분간 가열한 Pd₂dba₃ (0.05 당량)과 XPhos (0.15 당량)의 톨루엔 (0.6 M)에 녹인 혼합액을 반응액에 천천히 첨가하여 110 °C에서 15 시간 교반하였다. 실온으로 냉각시켜 반응액을 celite pad로 여과하고 물을 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-벤질-4-(2-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[380] 무색 오일 (수율 99%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.31 (m, 6H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.61-6.49 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 335.1 (M+1).

[381]

[382] <제조예 c-5> 1-벤질-4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-Benzyl-4-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[383] 상기 제조예 c-4와 동일한 방법으로 수행하되, 1-chloro-2-iodobenzene 대신 2-bromopyridine을 사용하여 1-벤질-4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[384] 노란색 고체 (수율 73%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.7, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 5H), 7.15 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.0, 5.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.60-6.53 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.40 (t, J = 5.1 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 302.2 (M+1).

[385]

[386] <제조예 c-6> 1-벤질-4-(피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-Benzyl-4-(pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[387] 상기 제조예 c-4와 동일한 방법으로 수행하되, 1-chloro-2-iodobenzene 대신 3-iodopyridine을 사용하여 1-벤질-4-(피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[388] 노란색 오일 (수율 100%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.70-6.65 (m,

1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 302.2 (M+1).

[389]

[390] <제조예 c-7> 1-벤질-4-(피리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-Benzyl-4-(pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[391] 상기 제조예 c-4와 동일한 방법으로 수행하되, 1-chloro-2-iodobenzene 대신 4-iodopyridine을 사용하여 1-벤질-4-(피리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[392] 적색 오일 (수율 100%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26-8.19 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.89 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.84 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.1 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 302.2 (M+1).

[393]

[394] <제조예 c-8> 1-(2-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(2-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[395] 상기 제조예 c-4에서 얻어진 1-벤질-4-(2-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)과 Pd(OH)₂ (0.6 당량)을 MeOH/THF (v/v = 2: 1, 0.3M)에 녹인 혼합액을 수소 가스 조건하에 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 celite pad로 여과하고 물을 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-(2-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[396] 회색 고체 (수율 62%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.54-6.49 (m, 2H), 6.31 (ddd, J = 8.2, 5.1, 3.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 4.9, 2.2 Hz, 2H), 3.35 (dd, J = 4.9, 2.2 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 245.1 (M+1).

[397]

[398] <제조예 c-9> 1-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(Pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[399] 상기 제조예 c-8와 동일한 방법으로 수행하되, 1-벤질-4-(2-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 대신 제조예 c-5에서 얻어진 1-벤질-4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 사용하여 1-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[400] 노란색 고체 (수율 78%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.5, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz,

1H), 6.93-6.83 (m, 1H), 6.70 (ddd, J = 7.1, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.67-6.55 (m, 2H), 4.08 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.99 (brs, NH), 3.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 212.2 (M+1).

[401]

[402] <제조예 c-10> 1-(피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(Pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[403] 상기 제조예 c-8와 동일한 방법으로 수행하되, 1-벤질-4-(2-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 대신 제조예 c-6에서 얻어진 1-벤질-4-(피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 사용하여 1-(피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[404] 갈색 오일 (수율 83%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.3, 2.8, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 6.81-6.71 (m, 2H), 6.66-6.61 (m, 1H), 6.54-6.47 (m, 1H), 4.63 (brs, NH), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 212.2 (M+1).

[405]

[406] <제조예 c-11> 1-(피리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(Pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

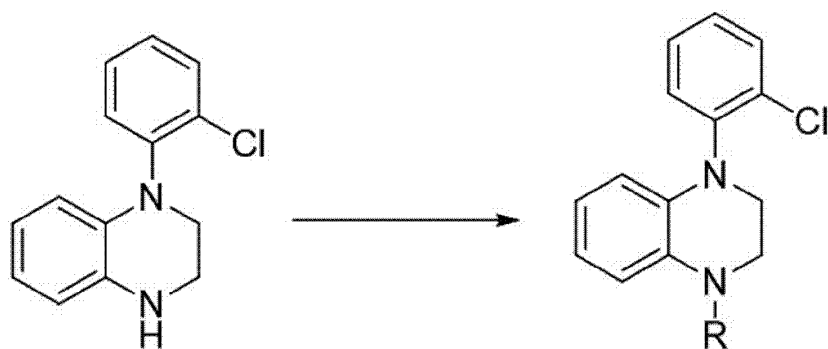
[407] 상기 제조예 c-8와 동일한 방법으로 수행하되, 1-벤질-4-(2-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 대신 제조예 c-7에서 얻어진 1-벤질-4-(피리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 사용하여 1-(피리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[408] 노란색 고체 (수율 77%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25-8.18 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 3H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.50 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (brs, NH), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 212.1 (M+1).

[409]

[410] [반응식 10]

[411]



제조예 c-8

실시예 8-9

[412]

[413] <실시예 8> (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피롤리딘-1-일)메타논[(4-(2-Chlorophenyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanone]의 합성

[414] 상기 제조예 c-8에서 얻어진 1-(2-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 pyrrolidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피롤리딘-1-일)메타논을 합성하였다

[415] 연노란색 고체 (수율 55%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (ddd, J = 8.0, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H), 1.86-1.80 (m, 4H); LC/MS ESI (+): 342.3 (M+1).

[416]

[417] <실시예 9> (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(몰포리노)메타논[(4-(2-Chlorophenyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(morpholino)methanone]의 합성

[418] 상기 실시예 8과 동일한 방법으로 수행하되, pyrrolidine 대신 morpholine을 사용하여 (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(몰포리노)메타논을 합성하였다.

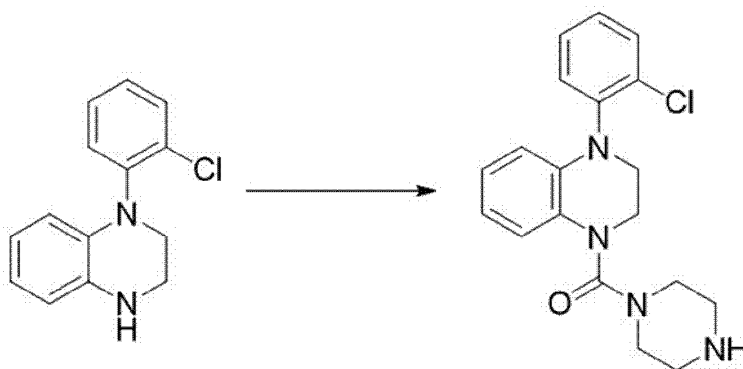
[419] 흰색 고체 (수율 46%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.75 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.67 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 5.8, 4.3$ Hz, 2H), 3.69 (dd, $J = 5.8, 4.3$ Hz, 2H), 3.66-3.64 (m, 4H), 3.41-3.39 (m, 4H); LC/MS ESI (+): 358.2 ($\text{M}+1$).

[420]

[421] [반응식 11]

[422]

[423]



제조예 c-8

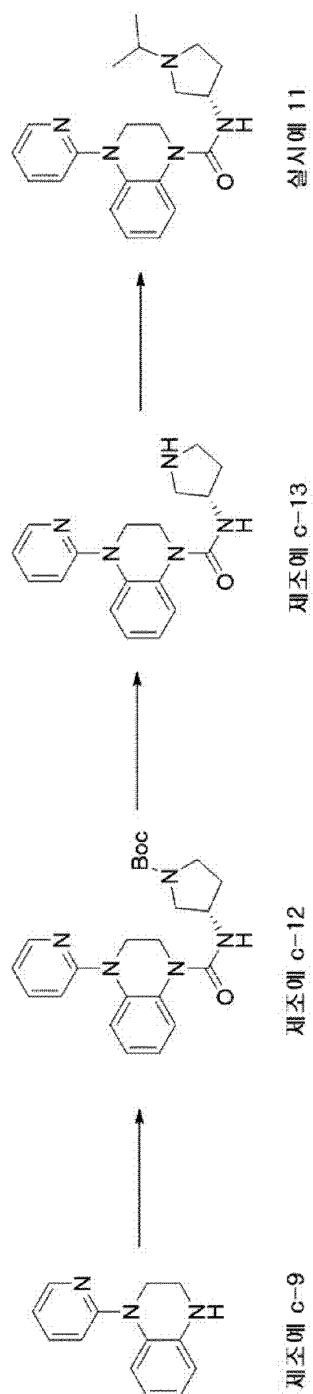
실시에 10

[424] <실시에 10> (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피페라진-1-일)메타논[(4-(2-Chlorophenyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(piperazin-1-yl)methanone]의 합성

[425] 상기 제조예 c-8에서 얻어진 1-(2-클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.4 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 1-Boc-piperzine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 농축액을 디클로로메탄 (0.5 M)에 녹이고 TFA (10.0 당량)를 첨가하여 실온에서 24시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피페라진-1-일)메타논을 합성하였다.

- [426] 흰색 고체 (수율 74%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.75 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 5.8, 4.3$ Hz, 2H), 3.69 (dd, $J = 5.8, 4.3$ Hz, 2H), 3.41-3.38 (m, 4H), 2.82-2.80 (m, 4H); LC/MS ESI (+): 357.2 ($\text{M}+1$).
- [427]
- [428] [반응식 12]

[429]



[430]

- [431] <제조예 c-12> tert-부틸 (S)-3-(4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트[*tert*-Butyl (S)-3-(4-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조
- [432] 상기 제조예 c-9에서 얻어진 1-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (S)-3-(4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [433] 흰색 고체 (수율 97%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.24 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.5, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.90 (ddd, J = 7.3, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 3H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).
- [434]
- [435] <제조예 c-13> (S)-4-(피리딘-2-일)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-4-(Pyridin-2-yl)-N-(pyrrolidin-3-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 제조
- [436] 상기 제조예 c-12에서 얻어진 tert-부틸 (S)-3-(4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (S)-4-(피리딘-2-일)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 제조하였다.
- [437] 흰색 고체 (수율 48%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.9-6.94 (m, 1H), 6.82 (ddd, J = 7.2, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.00 (ddd, J = 6.9, 5.4, 1.3 Hz, 2H), 3.94 (ddd, J = 6.9, 5.4, 1.3 Hz, 2H), 3.31 (brs, NH), 3.16 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 324.2 (M +1).
- [438]

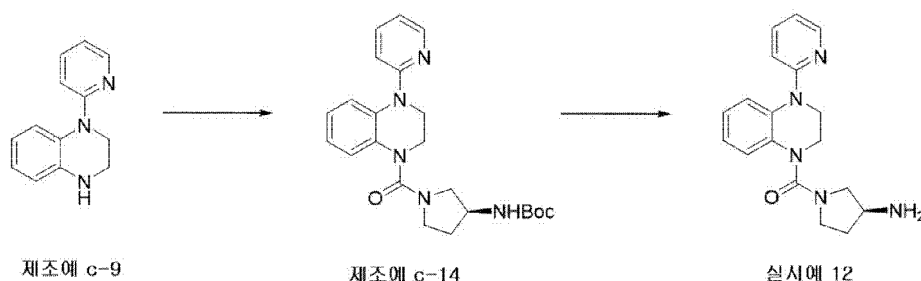
- [439] <실시예 11> (S)-N-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-N-(1-Isopropylpyrrolidin-3-yl)-4-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [440] 상기 제조예 c-13에서 얻어진 (S)-4-(피리딘-2-일)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)를 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.5 당량)과 acetone (2.0 당량)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, $MgSO_4$ 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-N-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [441] 연노란색 오일 (수율 48%); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (ddd, $J = 5.0, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.21 (ddd, $J = 8.5, 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J = 7.2, 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 366.3 (M+1).

[442]

[443] [반응식 13]

[444]

[445]



- [446] <제조예 c-14> tert-부틸 (S)-1-(4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl (S)-1-(4-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조
- [447] 상기 제조예 c-12와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 (S)-3-(Boc-amino)pyrrolidine을 사용하여 tert-부틸 (S)-1-(4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [448] 흰색 고체 (수율 89%); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (ddd, $J = 5.0, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H),

7.09-7.06 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.88 (ddd, J = 7.2, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

[449]

[450] <실시예 12> (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논[(S)-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)(4-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone]의 합성

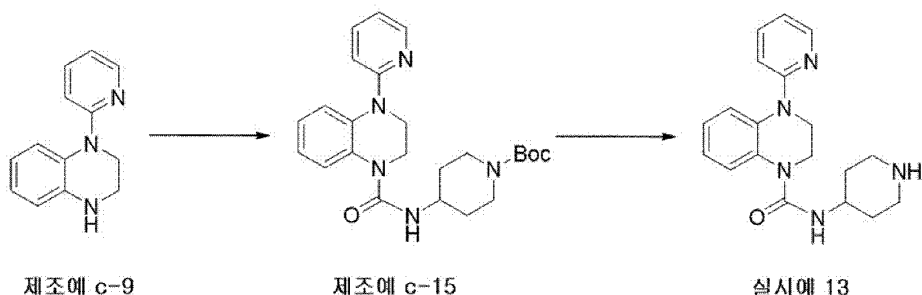
[451] 상기 제조예 c-14에서 얻어진 터트-부틸 (S)-1-(4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논을 합성하였다.

[452] 흰색 고체 (수율 78%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.5, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.89 (ddd, J = 7.2, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 324.2 (M+1).

[453]

[454] [반응식 14]

[455]



[456]

[457] <제조예 c-15> 터트-부틸 4-(4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl 4-(4-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)piperidin-1-carboxylate]의 제조

[458] 상기 제조예 c-12와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 4-Amino-1-Boc-piperidine을 사용하여 터트-부틸 4-(4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.

[459] 흰색 고체 (수율 95%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H),

7.20-7.18 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.90 (ddd, J = 7.2, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.41-1.37 (m, 2H).

[460]

[461] <실시예 13> N-(피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(Piperidin-4-yl)-4-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

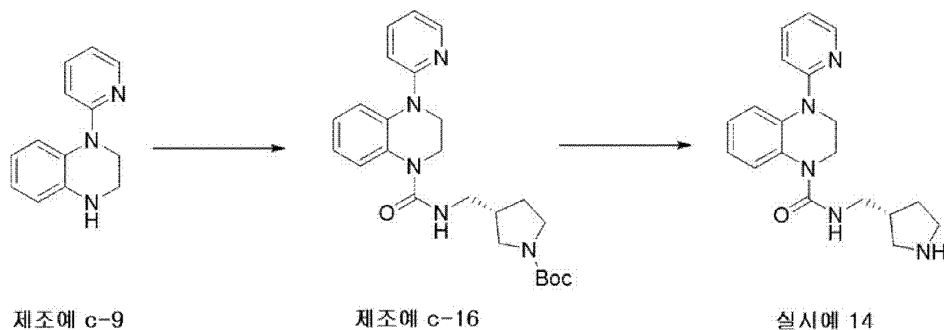
[462] 상기 제조예 c-15에서 얻어진 터트-부틸 4-(4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 N-(피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[463] 흰색 고체 (수율 80%); ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.31 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.4, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 7.2, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 338.2 (M+1).

[464]

[465] [반응식 15]

[466]



[467]

[468] <제조예 c-16> 터트-부틸 (S)-3-((4-(피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl (S)-3-((4-pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl]pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조

[469] 상기 제조예 c-12와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 (S)-1-Boc-3-(aminomethyl)pyrrolidine을 사용하여 터트-부틸 (S)-3-((4-피리

딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.

[470] 노란 오일 (수율 100%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (ddd, $J = 4.9, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.98 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 4H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[471]

[472] <실시예 14> (R)-4-(피리딘-2-일)-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-4-(Pyridin-2-yl)-N-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

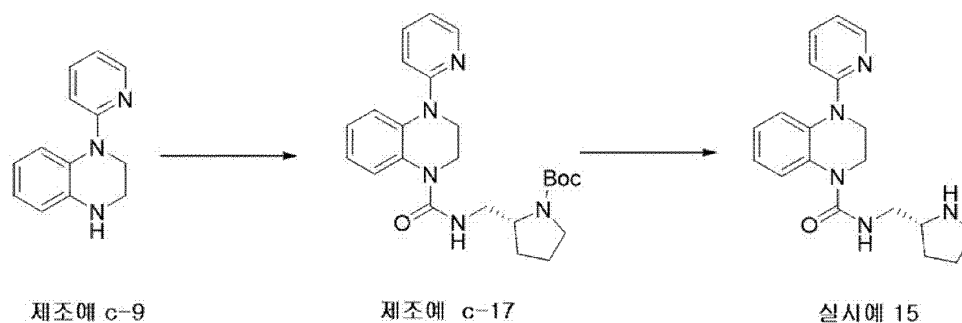
[473] 상기 제조예 c-16에서 얻어진 tert-부틸 (R)-3-((4-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (R)-4-(피리딘-2-일)-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[474] 흰색 고체 (수율 53%); ^1H NMR (400 MHz CD_3OD) δ 8.24 (ddd, $J = 5.0, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 8.4, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J = 7.8, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.92 (ddd, $J = 7.2, 5.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 338.2 (M +1).

[475]

[476] [반응식 16]

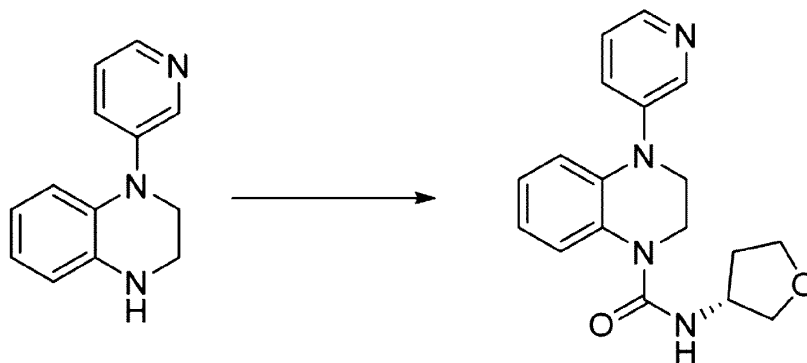
[477]



[478] <제조예 c-17> tert-부틸 (R)-2-((4-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl (R)-2-((4-pyridin-2-

yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조

- [479] 상기 제조예 c-12와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 (R)-1-Boc-2-(aminomethyl)pyrrolidine을 사용하여 터트-부틸 (R)-3-((4-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다
- [480] 노란색 오일 (수율 100%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.14 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 4.06-4.05 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).
- [481]
- [482] <실시예 15> (R)-4-(피리딘-2-일)-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-4-(Pyridin-2-yl)-N-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [483] 상기 제조예 c-17에서 얻어진 터트-부틸 (R)-3-((4-피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (R)-4-(피리딘-2-일)-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [484] 흰색 고체 (수율 100%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (ddd, $J = 5.0, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 8.5, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (ddd, $J = 7.2, 5.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.15-2.06 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 338.3 (M +1).
- [485]
- [486] [반응식 17]
- [487]



제조예 c-10

실시예 16

[488]

[489] <실시예 16> (R)-4-(피리딘-3-일)-N-(테트라히드로퓨란-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-4-(Pyridin-3-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxamide]의 합성

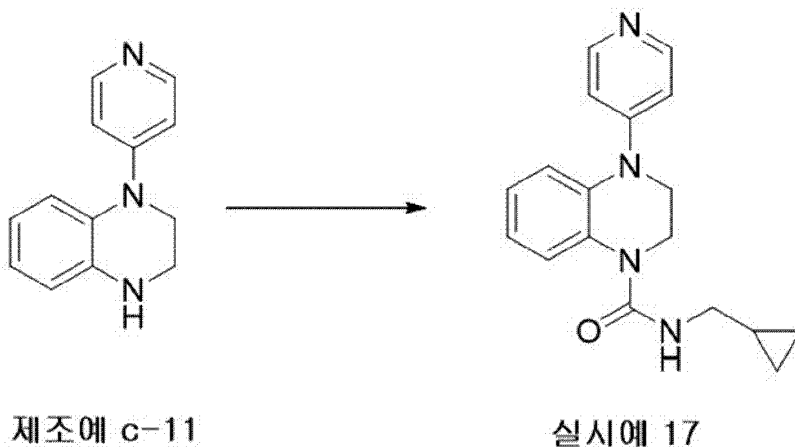
[490] 상기 제조예 c-10에서 얻어진 1-(피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 (R)-3-aminotetrahydrofuran (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (R)-4-(피리딘-3-일)-N-(테트라히드로퓨란-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[491] 노란색 고체 (수율 97%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.2, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.2, 4.7, 0.7 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 325.0 (M+1).

[492]

[493] [반응식 18]

[494]



[495]

[496] <실시예 17> N-(시크로프로필메틸)-4-(피리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(Cyclopropylmethyl)-4-(pyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

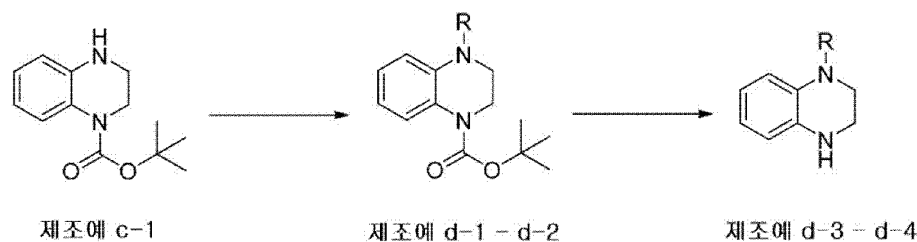
[497] 상기 제조예 c-11에서 얻어진 1-(피리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린(1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 cyclopropylmethylamine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(시크로프로필메틸)-4-(피리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[498] 연노란색 고체 (수율 37%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.37 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 3H), 5.26 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 2H), 0.99-0.93 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 2H), 0.20-0.16 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 309.1 (M+1).

[499]

[500] [반응식 19]

[501]



[502]

[503] <제법 d> 할로젠 치환된 피리딘 또는 피라진-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (Pyrazin-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline)의 제조

[504] 본 발명에 따른 할로젠 치환된 피리딘 또는 피라진-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린은 하기 제조예 d-1 내지 d-4의 과정을 통해 제조하였다.

[505]

[506] <제조예 d-1> tert-부틸 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트[tert-Butyl 4-(5-fluoropyridin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조

[507] 상기 제조예 c-1에서 얻어진 tert-부틸 3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트 (1.0 당량)와 sodium butoxide (2.0 당량), 2-Bromo-5-fluoropyridine (3.0 당량)을 톨루엔 (0.3 M)에 충분히 녹인다. 110 °C에서 5분간 가열한 Pd₂dba (0.05 당량)와 XPhos (0.15 당량)의 톨루엔 (0.6 M)에 녹인 혼합액을 반응액에 천천히 첨가하여 110 °C에서 15시간 교반하였다. 실온으로 냉각시켜 반응액을 celite pad로 여과하고 물을 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트를 제조하였다.

[508] 적색 오일 (수율 93%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.13 (ddd, J = 9.2, 3.0, 0.7 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 5.8, 4.6 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 5.8, 4.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H).

[509]

[510] <제조예 d-2> tert-부틸 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트[tert-Butyl 4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조

[511] 상기 제조예 d-1와 동일한 방법으로 수행하되, 2-bromo-5-fluoropyridine 대신 2-chloropyrazine을 사용하여 tert-부틸 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트를 제조하였다.

[512] 주황색 고체 (수율 85%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

7.40-7.34 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

[513]

[514] <제조예 d-3> 1-(5-플루오로피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(5-Fluoropyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[515] 상기 제조예 d-1에서 얻어진 터트-부틸 4-(5-플루오로피리딘-2일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 1-(5-플루오로피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[516] 적색 오일 (수율 91%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.65-6.61 (m, 2H), 4.01 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.90 (brs, NH), 3.40 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 230.1 (M+1).

[517]

[518] <제조예 d-4> 1-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(Pyrazin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

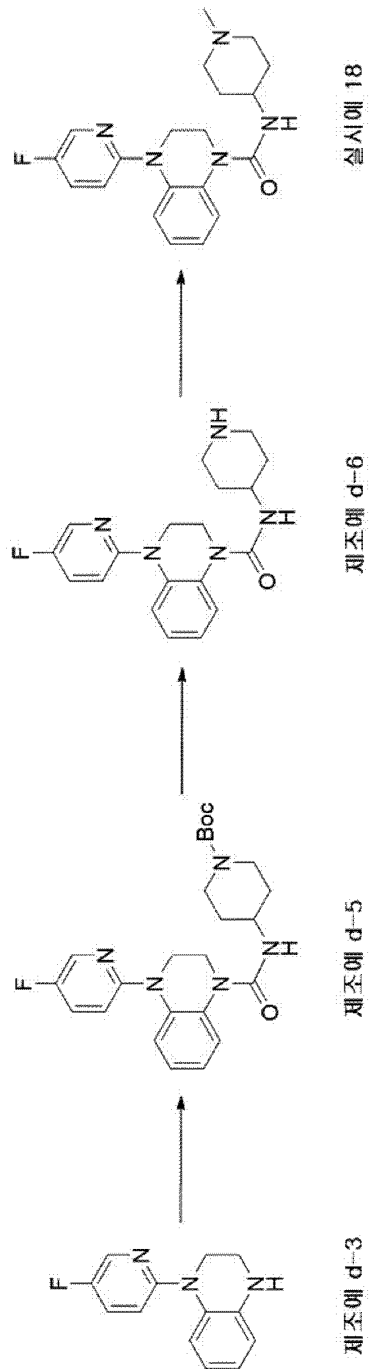
[519] 상기 제조예 d-2에서 얻어진 터트-부틸 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 1-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[520] 노란색 오일 (수율 88%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 6.72-6.63 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 213.2 (M+1).

[521]

[522] [반응식 20]

[523]

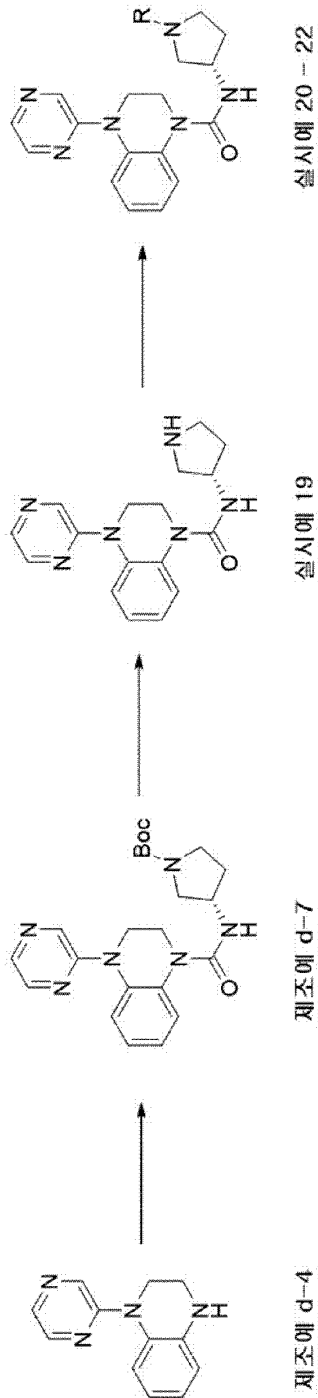


[524]

- [525] <제조예 d-5> 터트-부틸 4-((4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트[*tert*-Butyl 4-((4-(5-fluoropyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-1-carboxamido)piperidin-1-carboxylate)의 제조
- [526] 상기 제조예 d-3에서 얻어진 1-(5-플루오로피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 4-Amino-1-Boc-piperidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 터트-부틸 4-((4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다
- [527] 연노란색 오일 (수율 88%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.89-3.80 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.23 (m, 2H).
- [528]
- [529] <제조예 d-6> 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-N-(피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-(5-Fluoropyridin-2-yl)-N-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 제조
- [530] 상기 제조예 d-5에서 얻어진 터트-부틸 4-((4-(5-플루오로피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-N-(피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 제조하였다.
- [531] 흰색 고체 (수율 82%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.16 (ddd, J = 9.1, 3.0, 0.6 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 356.3 (M+1).
- [532]
- [533] <실시예 18> 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-(5-Fluoropyridin-2-yl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

- [534] 상기 제조예 d-6에서 얻어진 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-N-(피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 (1.0 당량)를 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.3 당량)과 formaldehyde (1.1 당량)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [535] 흰색 고체 (수율 95%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (dd, $J = 3.0, 0.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.16 (ddd, $J = 9.1, 3.0, 0.6$ Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.76-3.66 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 370.3 (M +1).
- [536]
- [537] [반응식 21]

[538]



[539]

- [540] <제조예 d-7> tert-부틸 (S)-3-(4-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl (S)-3-(4-(pyrazin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조
- [541] 상기 제조예 d-4에서 얻어진 1-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (S)-3-(4-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [542] 연노란색 고체 (수율 88%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 5.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 4H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).
- [543]
- [544] <실시예 19> (S)-4-(피라진-2-일)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-4-(Pyrazin-2-yl)-N-(pyrrolidin-3-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [545] 상기 제조예 d-7에서 얻어진 tert-부틸 (S)-3-(4-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (S)-4-(피라진-2-일)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다
- [546] 연노란색 고체 (수율 77%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 5.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 325.2 (M+1).
- [547]
- [548] <실시예 20> (S)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-N-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [549] 상기 실시예 19에서 얻어진 (S)-4-(피라진-2-일)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고

sodium triacetoxyborohydride (1.5 당량)과 formaldehyde (2.0 당량)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[550] 연노란색 고체 (수율 82%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (dd, $J = 1.6, 0.4$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 2.7, 0.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 4H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 339.2 (M+1).

[551]

[552] <실시예 21> (S)-N-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-N-(1-Isopropylpyrrolidin-3-yl)-4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[553] 상기 실시예 20와 동일한 방법으로 수행하되, formaldehyde 대신 acetone을 사용하여 (S)-N-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[554] 연노란색 고체 (수율 65%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 5.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 367.3 (M+1).

[555]

[556] <실시예 22> (S)-N-(1-이소부틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-N-(1-Isobutylpyrrolidin-3-yl)-4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[557] 상기 실시예 20와 동일한 방법으로 수행하되, formaldehyde 대신 isobutyraldehyde을 사용하여 (S)-N-(1-이소부틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

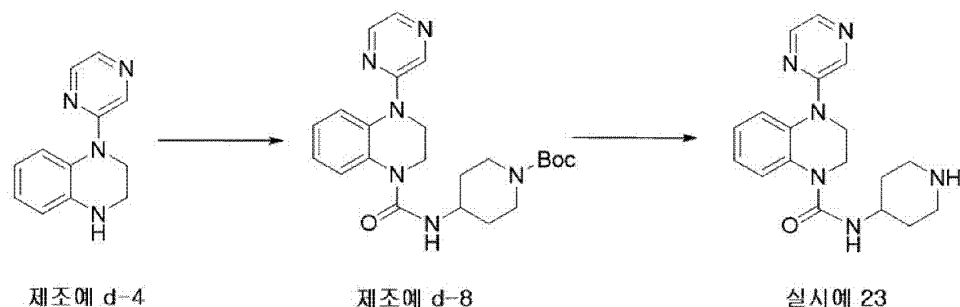
[558] 노란색 오일 (수율 74%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H),

2.46-2.42 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 381.3 (M+1).

[559]

[560] [반응식 22]

[561]



[562]

[563] <제조예 d-8> tert-부틸 (4-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피페리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl (4-(pyrazin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)piperidin-1-carboxylate]의 제조

[564] 상기 제조예 d-7와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 1-Boc-4-aminopiperidine을 사용하여 tert-부틸 (4-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.

[565] 노란색 고체 (수율 88%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 7.8, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 3H), 3.99-3.97 (m, 3H), 3.89-3.81 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34-1.24 (m, 2H).

[566]

[567] <실시에 23> N-(1-피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(1-Piperidin-4-yl)-4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[568] 상기 제조예 d-8에서 얻어진 tert-부틸 (4-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 N-(1-피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

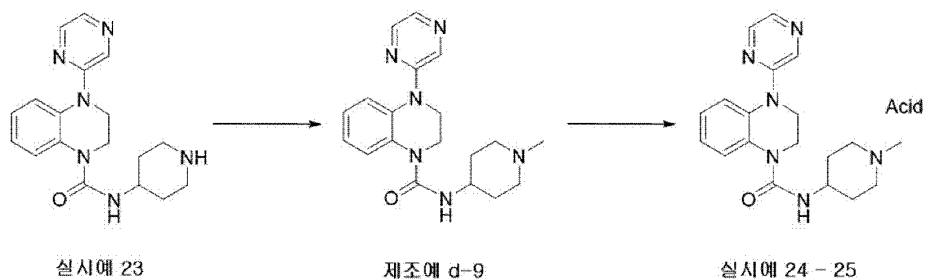
[569] 연노란색 고체 (수율 85%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz,

1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.8, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 339.2 (M+1).

[570]

[571] [반응식 23]

[572]



[573]

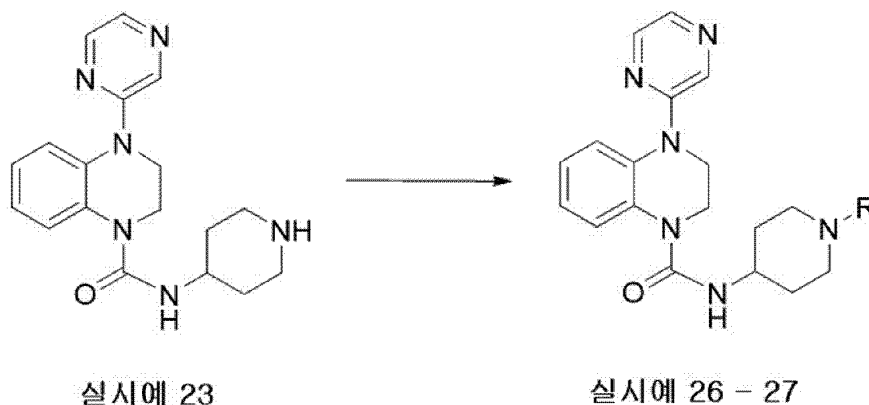
[574] <제조예 d-9> N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(1-Methylpiperidin-4-yl)-4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 제조

[575] 상기 실시예 23에서 얻어진 N-(1-피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.5 당량)과 formaldehyde (2.0 당량)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 제조하였다.

[576] 연노란색 고체 (수율 67%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 5.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 353.3 (M+1).

[577]

- [578] <실시예 24> N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 옥살산염[N-(1-Methylpiperidin-4-yl)-4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide oxalic acid salt]의 합성
- [579] 상기 제조예 d-9에서 얻어진 N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 에탄올 (0.3 M)에 녹이고 실온에서 10분동안 교반하였다. Oxalic acid (1.0 당량)을 반응액에 첨가한 후 70°C에서 10분간 교반하여 투명하게 녹인다. 다시 온도를 낮추어서 실온에서 1시간 교반하고 고체가 생성되면 에틸 아세테이트 (0.4 M)을 첨가하여 실온에서 2시간 교반하였다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 여과, 세척 및 건조하여 N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 옥살산염을 합성하였다.
- [580] 아이보리색 고체 (수율 77%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.91-3.84 (m, 3H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H).
- [581]
- [582] <실시예 25> N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 푸마르산염[N-(1-Methylpiperidin-4-yl)-4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide fumaric acid salt]의 합성
- [583] 상기 실시예 24와 동일한 방법으로 수행하되, oxalic acid 대신 fumaric acid를 사용하여 N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 푸마르산염을 합성하였다.
- [584] 아이보리색 고체 (수율 72%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88-3.84 (m, 3H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H).
- [585]
- [586] [반응식 24]
- [587]



[588]

[589] <실시예 26> N-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(1-Isopropylpiperidin-4-yl)-4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[590] 상기 실시예 23에서 얻어진 N-(1-피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.5 당량)과 acetone (2.0 당량)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, $MgSO_4$ 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[591] 연노란색 고체 (수율 82%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 7.9, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 381.3 (M+1).

[592]

[593] <실시예 27> N-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(1-Isobutylpiperidin-4-yl)-4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

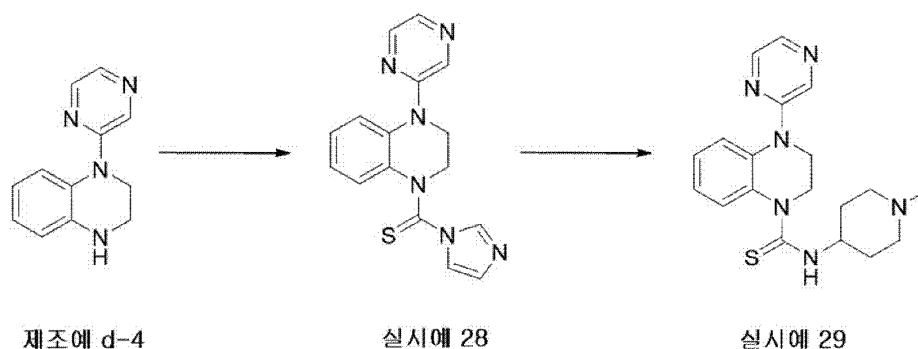
[594] 상기 실시예 26와 동일한 방법으로 수행하되, acetone 대신 isobutyraldehyde를 사용하여 N-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[595] 연노란색 고체 (수율 82%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.16-7.02 (m, 2H), 5.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 4H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 2H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 395.3 ($\text{M}+1$).

[596]

[597] [반응식 25]

[598]



[599]

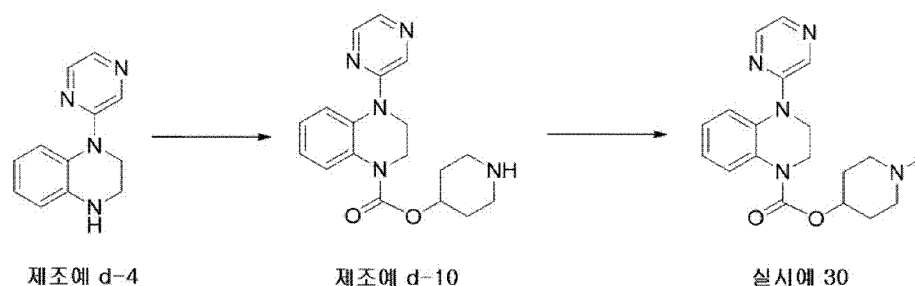
[600] <실시예 28> 이미다졸-1-일-(4-피라진-2-일-2,3-디히드로퀴녹살린-1-일)메탄싸이온[Imidazole-1-yl-(4-pyrazin-2-yl-2,3-dihydroquinoxaline-1-yl)methanethione]의 합성

[601] 상기 제조예 d-4에서 얻어진 1-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)과 TEA (2.0 당량)을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (1.5 당량)을 0°C 에서 천천히 첨가하여 0°C 에서 6시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 이미다졸-1-일-(4-피라진-2-일-2,3-디히드로퀴녹살린-1-일)메탄싸이온을 합성하였다.

[602] 노란색 고체 (수율 85%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 8.5, 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 1.4, 0.2$ Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.61 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 323.2 ($\text{M}+1$).

[603]

- [604] <실시예 29> N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카보티오아마이드[N-(1-Methylpiperidin-4-yl)-4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carbothioamide]의 합성
- [605] 상기 실시예 28에서 얻어진 이미다졸-1-일-(4-피라진-2-일-2,3-디히드로퀴녹살린-1-일)메탄싸이온 (1.0 당량)과 TEA (2.0 당량)을 DMF (0.2 M)에 녹이고 1-methylpiperidine-4-amine (2.0 당량)을 첨가하여 70°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카보티오아마이드를 합성하였다.
- [606] 아이보리색 고체 (수율 44%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.08 (ddd, J = 8.4, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 369.2 (M+1).
- [607]
- [608] [반응식 26]
- [609]



- [610]
- [611] <제조예 d-10> 피페리딘-4-일 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트[Piperidine-4-yl 4-(pyrazine-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조
- [612] 상기 제조예 d-4에서 얻어진 1-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.5 당량)을 0°C에서 천천히 첨가하여 0°C에서 10분간 동안 교반하였다. NaH (6.0 당량)를 THF (0.2M)에 녹이고 1-Boc-4-hydroxypiperidine (3.0 당량)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반한 혼합액을 반응액에 천천히 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다.

얻어진 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하고 얻어진 농축액을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 TFA (10.0 당량)를 사용하여 Boc 그룹을 탈보호하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 피페리딘-4-일 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트를 제조하였다.

[613] 연노란색 고체 (수율 70%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 2.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 6.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J = 6.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 340.2 (M+1).

[614]

[615] <실시예 30> 1-메틸피페리딘-4-일 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트[1-Methylpiperidin-4-yl 4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 합성

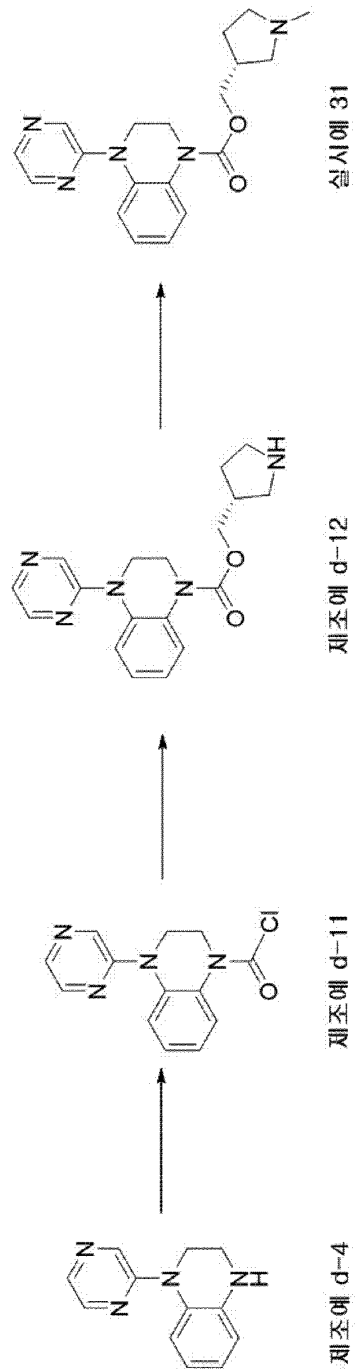
[616] 상기 제조예 d-10에서 얻어진 피페리딘-4-일 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (3.0 당량)과 formaldehyde (2.0 당량)을 첨가한 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-메틸피페리딘-4-일 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트를 합성하였다.

[617] 노란색 오일 (수율 76%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 4.09 (dd, $J = 6.8, 5.2$ Hz, 2H), 3.95 (dd, $J = 6.8, 5.2$ Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 354.3 (M+1).

[618]

[619] [반응식 27]

[620]



[621]

[622] <제조예 d-11> 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카보닐 클로라이드
 드[4-(Pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carbonyl chloride]의 제조

- [623] 상기 제조예 d-4에서 얻어진 1-(피라진-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.5 당량)을 0°C에서 천천히 첨가하여 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 4-(피라진-2-일)-3,4-다이하이드로히드로퀴녹살린-1(2H)-카보닐 클로라이드를 제조하였다.
- [624] 아이보리색 고체 (수율 70%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.13 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 4H); LC/MS ESI (+): 275.1 (M+1).
- [625]
- [626] <제조예 d-12> (R)-피롤리딘-3-일메틸 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트[(R)-Pyrrolidin-3-ylmethyl 4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조
- [627] 상기 제조예 d-11에서 얻어진 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카보닐 클로라이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹였다. NaH (2.0 당량)를 THF (0.2 M)에 녹이고 (R)-1-Boc-(3-hydroxymethyl)pyrrolidine (1.5 당량)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반한 혼합액을 반응액에 천천히 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하고 얻어진 농축액을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 TFA (10.0 당량)를 사용하여 Boc 그룹을 탈보호하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (R)-피롤리딘-3-일메틸 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트를 제조하였다.
- [628] 연노란색 오일 (수율 87%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 3H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 340.2 (M+1).
- [629]
- [630] <실시예 31> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트[(R)-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)methyl 4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 합성

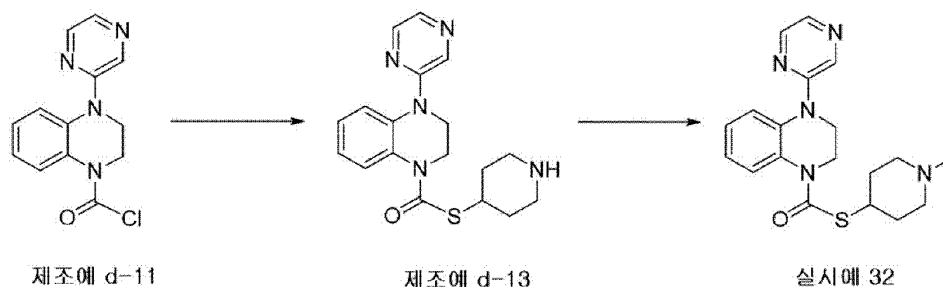
[631] 상기 제조예 d-12에서 얻어진 (R)-피롤리딘-3-일메틸 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (3.0 당량)과 formaldehyde (2.0 당량)을 첨가한 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트를 합성하였다

[632] 노란색 오일 (수율 72%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 3H), 3.96-3.93 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.59-2.45 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 354.3 (M+1).

[633]

[634] [반응식 28]

[635]



[636]

[637] <제조예 d-13> (S)-(피페리딘-4-일)4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트[(S)-(Piperidin-4-yl)4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate]의 제조

[638] 상기 제조예 d-11에서 얻어진 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카보닐 클로라이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹인다. NaH (2.0 당량)를 THF (0.2 M)에 녹이고 1-Boc-4-mercapto-piperidine (1.5 당량)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반한 혼합액을 반응액에 천천히 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하고 얻어진 농축액을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 TFA (10.0 당량)를 사용하여 Boc 그룹을 탈보호하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합

물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-(피페리딘-4-일)4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트를 합성하였다.

[639] 흰색 고체 (수율 89%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (dd, $J = 1.5, 0.4$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.7, 0.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.17 (ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.09 (ddd, $J = 6.4, 5.6, 1.1$ Hz, 2H), 4.01 (ddd, $J = 6.4, 5.6, 1.1$ Hz, 2H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 356.3 (M+1).

[640]

[641] <실시예 32> (S)-(1-메틸피페리딘-4-일) 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카보티오에이트[(S)-(1-Methylpiperidin-4-yl)4-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carbothioate]의 합성

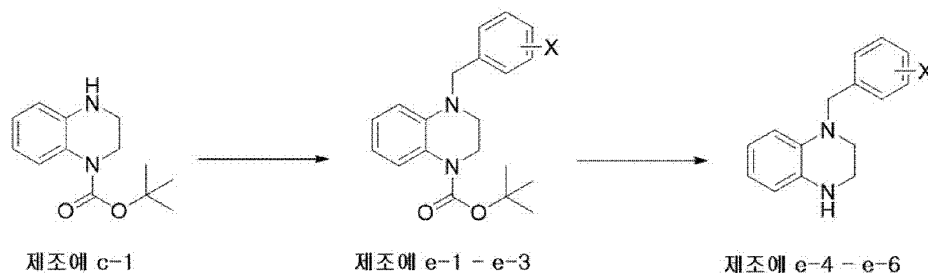
[642] 상기 제조예 d-13에서 얻어진 (S)-(피페리딘-4-일)4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (3.0 당량)과 formaldehyde (2.0 당량)을 첨가한 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-(1-메틸피페리딘-4-일) 4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카보티오에이트를 합성하였다.

[643] 아이보리색 고체 (수율 48%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.09 (ddd, $J = 6.3, 5.5, 1.1$ Hz, 2H), 4.01 (ddd, $J = 6.3, 5.5, 1.1$ Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 3H); LC/MS ESI (+): 370.3 (M+1).

[644]

[645] [반응식 29]

[646]



[647]

- [648] <제법 e> 벤질 또는 할로젠 치환된 벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조
- [649] 본 발명에 따른 벤질 또는 할로젠 치환된 벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린은 하기 제조예 e-1 내지 e-6의 과정을 통해 제조하였다.
- [650]
- [651] <제조예 e-1> tert-부틸 4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트[tert-Butyl 4-(2-fluorobenzyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조
- [652] 상기 제조예 c-2와 동일한 방법으로 수행하되, benzyl bromide 대신 2-fluorobenzyl bromide를 사용하여 tert-부틸 4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트를 제조하였다
- [653] 노란색 오일 (수율 90%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.03 (ddd, J = 7.9, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 6.66 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 5.8, 4.4 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H).
- [654]
- [655] <제조예 e-2> tert-부틸 4-(3-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트[tert-Butyl 4-(3-fluorobenzyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조
- [656] 상기 제조예 c-2와 동일한 방법으로 수행하되, benzyl bromide 대신 3-fluorobenzyl bromide를 사용하여 tert-부틸 4-(3-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트를 제조하였다.
- [657] 노란색 오일 (수율 96%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.09-6.89 (m, 4H), 6.73-6.64 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.87 (dd, J = 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 5.8, 4.4 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H).
- [658]
- [659] <제조예 e-3> tert-부틸 4-(4-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트[tert-Butyl 4-(4-fluorobenzyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조
- [660] 상기 제조예 c-2와 동일한 방법으로 수행하되, benzyl bromide 대신 4-fluorobenzyl bromide를 사용하여 tert-부틸 4-(4-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트를 제조하였다.
- [661] 노란색 오일 (수율 95%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.92 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

[662]

[663] <제조예 e-4> 1-(2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(2-fluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[664] 상기 제조예 e-1에서 얻어진 터트-부틸 4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 1-(2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[665] 회색 고체 (수율 96%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.23 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.57-6.53 (m, 2H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.48-6.45 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 243.1 (M+1).

[666]

[667] <제조예 e-5> 1-(3-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(3-fluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[668] 상기 제조예 e-2에서 얻어진 터트-부틸 4-(3-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 1-(3-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[669] 노란색 고체 (수율 96%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 2H), 6.51-6.46 (m, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 4H); LC/MS ESI (+): 243.1 (M+1).

[670]

[671] <제조예 e-6> 1-(4-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

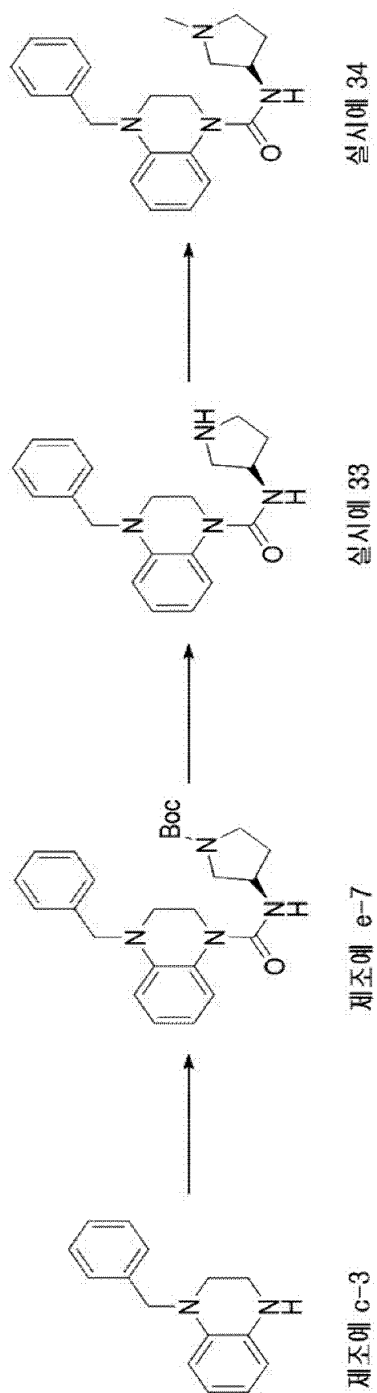
[672] 상기 제조예 e-3에서 얻어진 터트-부틸 4-(4-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 1-(4-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[673] 연갈색 고체 (수율 93%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.55-6.45 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H); LC/MS ESI (+): 243.1 (M+1).

[674]

[675] [반응식 30]

[676]



[677]

- [678] <제조예 e-7> tert-부틸 (R)-3-(4-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl (R)-3-(4-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조
- [679] 상기 제조예 c-3에서 얻어진 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 (R)-(+)-1-Boc-3-aminopyrrolidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(4-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [680] 갈색 고체 (수율 100%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 5.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 3H), 3.18-3.12, (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 1.94-1.64 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).
- [681]
- [682] <실시예 33> (R)-4-벤질-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-4-Benzyl-N-(pyrrolidin-3-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [683] 상기 제조예 e-7에서 얻어진 tert-부틸 (R)-3-(4-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (R)-4-벤질-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [684] 연노란색 고체 (수율 49%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.28 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 5.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.43-4.27 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 337.1 (M+1).
- [685]
- [686] <실시예 34> (R)-4-벤질-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-4-Benzyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

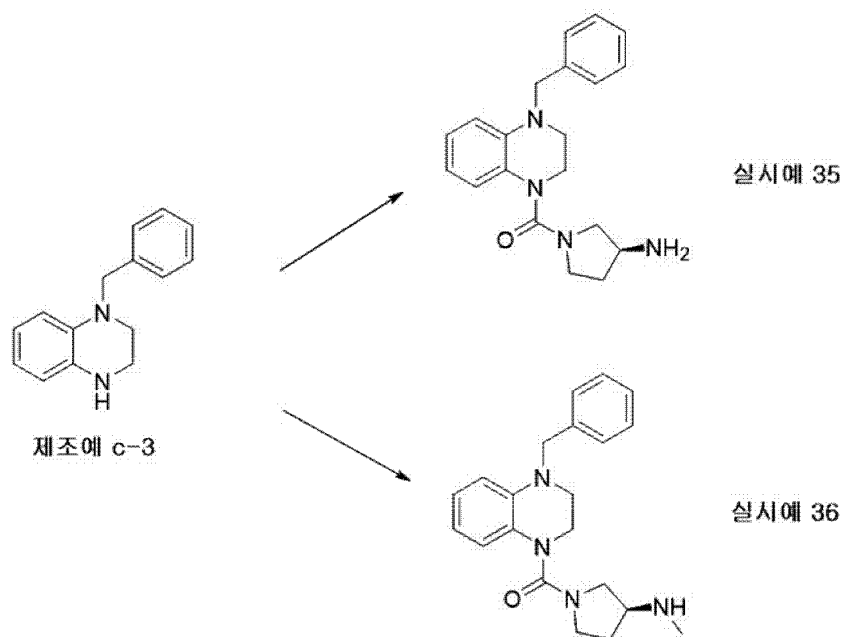
[687] 상기 실시예 33에서 얻어진 (R)-4-벤질-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (3.0 당량)과 formaldehyde (2.0 당량)을 첨가한 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (R)-4-벤질-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[688] 연노란색 오일 (수율 27%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.32-7.27 (m, 2H), 7.24-7.2 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.64 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 351.0 (M+1).

[689]

[690] [반응식 31]

[691]



[692]

[693] <실시예 35> (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논[(S)-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)(4-benzyl-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone]의 합성

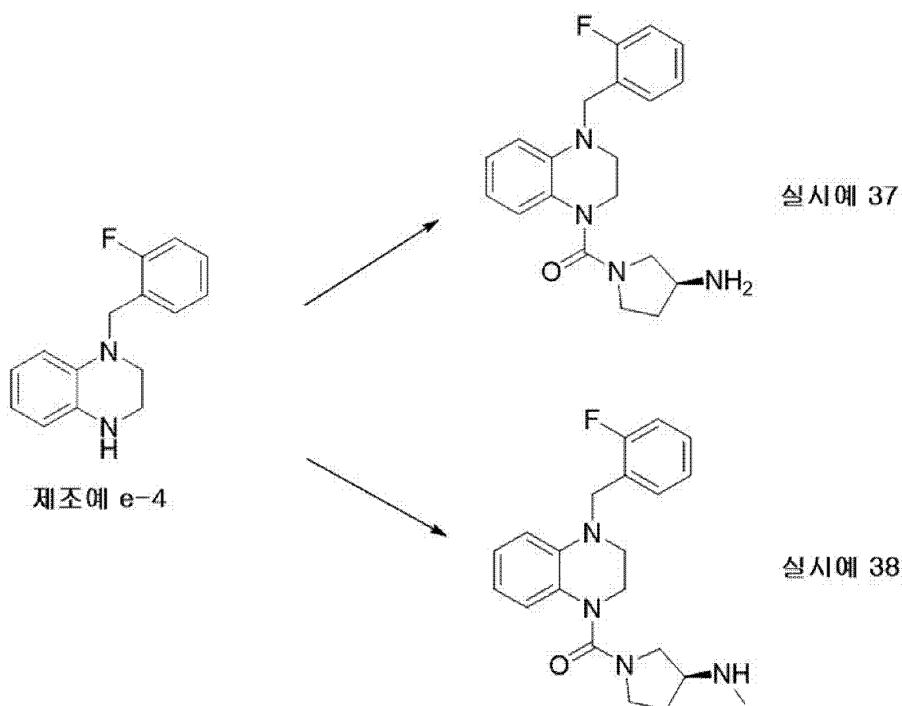
- [694] 상기 제조예 c-3에서 얻어진 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.4 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 (S)-(-)-3-(Boc-amino)pyrrolidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 농축액을 디클로로메탄 (0.5 M)에 녹이고 TFA (10.0 당량)를 첨가하여 실온에서 24시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논을 합성하였다.
- [695] 노란색 오일 (수율 23%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.32-7.20 (m, 5H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 5H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 337.1 (M+1).
- [696]
- [697] <실시예 36> (S)-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논[(S)-(4-Benzyl-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone]의 합성
- [698] 상기 제조예 c-3에서 얻어진 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 (S)-(-)-3-(Boc-amino)pyrrolidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하여 얻어진 아이보리색 고체를 THF (0.3 M)에 녹이고 NaH (1.5 당량)과 iodomethane (1.0 당량)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출, 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 연갈색 오일을 디클로로메탄 (0.5 M)에 녹이고 TFA (10.0 당량)를 첨가하여 실온에서 3시간 교반하고, 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논을 합성하였다.

[699] 노란색 오일 (수율 47%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.20 (m, 5H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.58 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 5H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 351.3 (M+1).

[700]

[701] [반응식 32]

[702]



[703]

[704] <실시예 37> (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논[(S)-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)(4-(2-fluorobenzyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone]의 합성

[705] 상기 실시예 35와 동일한 방법으로 수행하되, 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 대신 제조에 e-4에서 얻어진 1-(2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 사용하여 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논을 합성하였다.

[706] 연노란색 오일 (수율 56%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.21 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.62 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.03-2.98

(m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 0.89-0.78 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 355.3 (M+1).

[707]

[708] <실시예 38> (S)-(4-(2-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논[(S)-(4-(2-fluorobenzyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone]의 합성

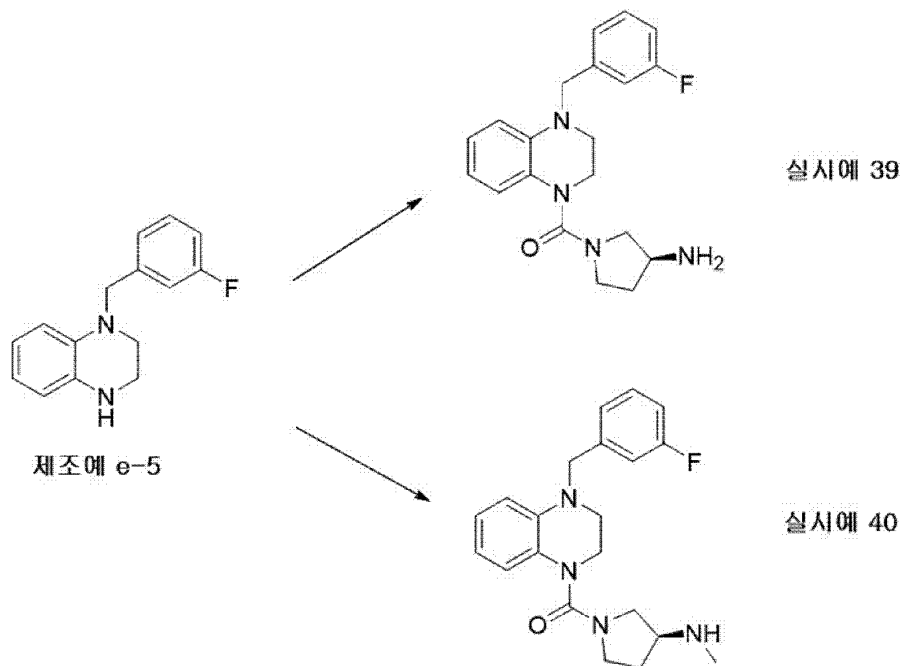
[709] 상기 실시예 36과 동일한 방법으로 수행하되, 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 대신 제조예 e-4에서 얻어진 1-(2-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 사용하여 (S)-(4-(2-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논을 합성하였다.

[710] 주황색 오일 (수율 83%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.21 (m, 1H), 7.16 (ddd, $J = 8.8, 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 8.8, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.63-6.56 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.53 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 369.3 (M+1).

[711]

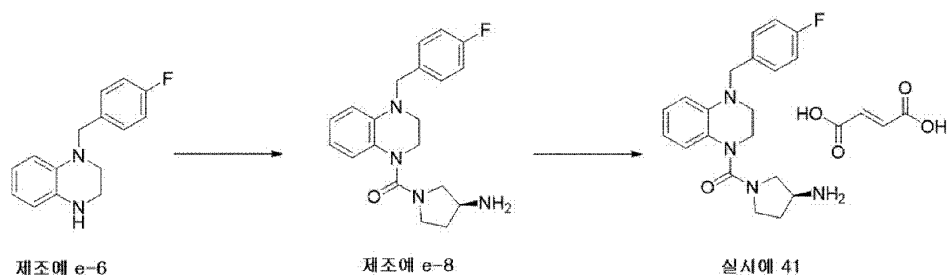
[712] [반응식 33]

[713]



[714]

- [715] <실시예 39> (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(3-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논[(S)-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)(4-(3-fluorobenzyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone]의 합성
- [716] 상기 실시예 35와 동일한 방법으로 수행하되, 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 대신 제조예 e-5에서 얻어진 1-(3-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 사용하여 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논을 합성하였다.
- [717] 연노란색 오일 (수율 56%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.83 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.63 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 5H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 355.3 (M+1).
- [718]
- [719] <실시예 40> (S)-(4-(3-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논[(S)-(4-(3-fluorobenzyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone]의 합성
- [720] 상기 실시예 36과 동일한 방법으로 수행하되, 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 대신 제조예 e-5에서 얻어진 1-(3-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 사용하여 (S)-(4-(3-플루오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논을 합성하였다.
- [721] 연노란색 고체 (수율 78%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.27 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 3H), 6.83 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.62 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.52 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 369.1 (M+1).
- [722]
- [723] [반응식 34]
- [724]



[725]

[726] <제조예 e-8> (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논[(S)-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)(4-(4-fluorobenzyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone]의 제조

[727] 상기 실시예 35와 동일한 방법으로 수행하되, 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 대신 제조예 e-6에서 얻어진 1-(4-플루오로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 사용하여 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논을 제조하였다.

[728] 흰색 고체 (수율 84%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.17 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 4H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 355.1 (M+1).

[729]

[730] <실시예 41> (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 푸마르산염[(S)-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)(4-(4-fluorobenzyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone fumaric acid salt]의 합성

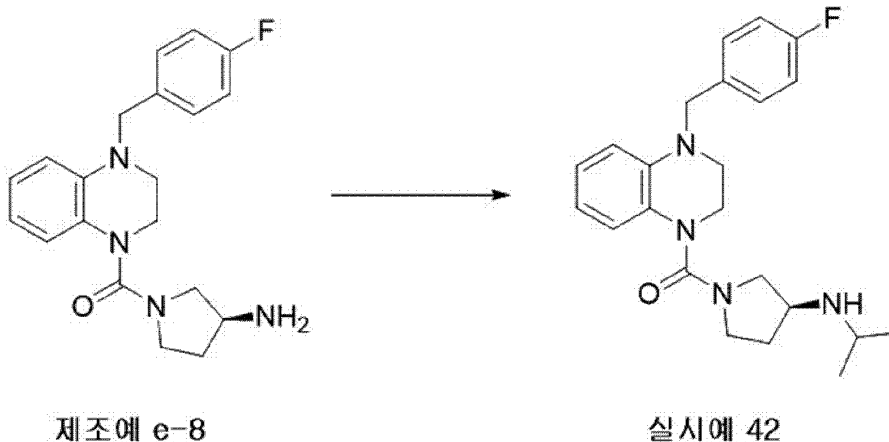
[731] 상기 제조예 e-8에서 얻어진 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 (1.0 당량)을 에탄올 (0.3 M)에 녹이고 실온에서 10분동안 교반하였다. Fumaric acid (1.0 당량)을 반응액에 첨가한 후 70°C 에서 10분간 교반하여 투명하게 녹인다. 다시 온도를 낮추어서 실온에서 1시간 교반하고 고체가 생성되면 에틸 아세테이트 (0.4 M)을 첨가하여 실온에서 2시간 교반하였다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 여과, 세척 및 건조하여 S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 푸마르산염을 합성하였다.

[732] 흰색 고체 (수율 96%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.25 (m, 2H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.67-6.65 (m, 1H), 6.61 (ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 3H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H).

[733]

[734] [반응식 35]

[735]



[736]

[737] <실시예 42> (S)-(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)
(3-(이소프로필아미노)피롤리딘-1-일)메타논[(S)-(4-(4-fluorobenzyl)-3,4-
dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(3-(isopropylamino)pyrrolidin-1-yl)methanone]의 합성

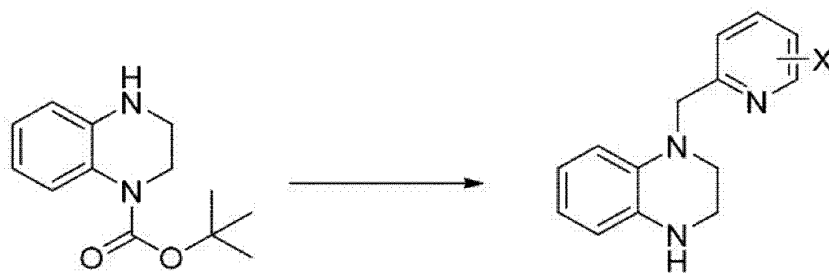
[738] 상기 제조예 e-8에서 얻어진 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(4-플로오로벤질)-
3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹
이고 sodium triacetoxyborohydride (3.0 당량)과 acetone (2.0 당량)을 첨가한 후 실
온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클
로로메탄으로 추출 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼
합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-(4-(4-플로오로벤
질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(이소프로필아미노)피롤리딘-1-일)메타논
을 합성하였다.

[739] 흰색 고체 (수율 93%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.22-7.17 (m, 2H), 7.03-6.97
(m, 2H), 6.88 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.63-6.57
(m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 4H),
3.40-3.33 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.65-1.56
(m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); LC/MS ESI (+): 397.3 (M
+1).

[740]

[741] [반응식 36]

[742]



제조예 c-1

제조예 f-1 ~f-3

[743]

[744] <제법 f> 비치환 또는 할로젠 치환된 1-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(Pyridin-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[745] 본 발명에 따른 비치환 또는 할로젠 치환된 1-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린은 하기 제조예 f-1 내지 f-3의 과정을 통해 제조하였다.

[746]

[747] <제조예 f-1> 1-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(Pyridin-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

[748] 상기 제조예 c-1에서 얻어진 티트-부틸 3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트 (1.0 당량)을 1,2-디클로로에탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.5 당량)과 2-pyridinecarboxaldehyde (2.0 당량)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, $MgSO_4$ 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 농축액을 디클로로메탄 (20.0 mL)에 녹이고 TFA (10.3 mL, 134.76 mmol)를 첨가하여 실온에서 24시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, $MgSO_4$ 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

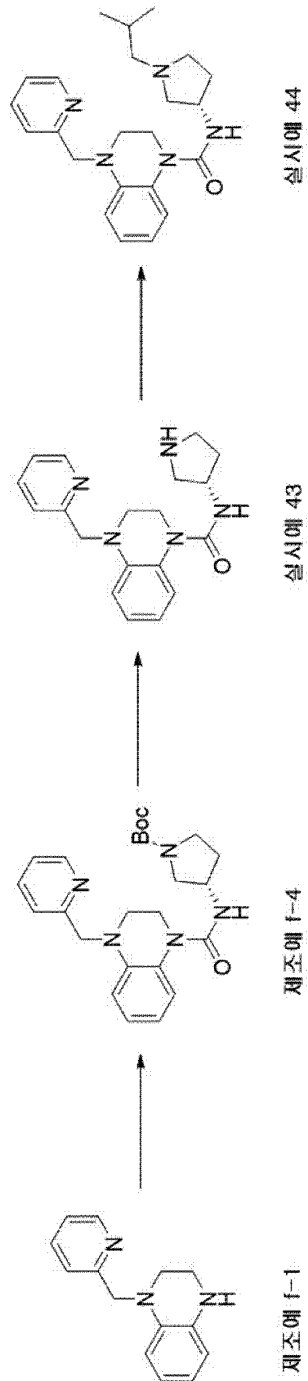
[749] 연갈색 고체 (수율 87%); 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.53 (ddd, $J = 4.9, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 7.9, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 8.8, 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J = 7.4, 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.46-6.39 (m, 3H), 6.35-6.32 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.31 (brs, NH), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 226.1 (M+1).

[750]

[751] <제조예 f-2> 1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-((5-Fluoropyridin-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

- [752] 상기 제조예 f-1과 동일한 방법으로 수행하되, 2-pyridinecarboxaldehyde 대신 5-fluoro-2-formylpyridine을 사용하여 1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.
- [753] 노란색 오일 (수율 78%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (ddd, $J = 4.7, 3.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 9.7, 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 8.7, 4.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 2H), 6.35-6.31 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 244.1 (M+1).
- [754]
- [755] <제조예 f-3> 1-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 [1-((3-Fluoropyridin-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조
- [756] 상기 제조예 f-1과 동일한 방법으로 수행하되, 2-pyridinecarboxaldehyde 대신 3-fluoropyridine-2-carbaldehyde를 사용하여 1-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.
- [757] 녹색 오일 (수율 38%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (ddd, $J = 4.7, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 9.7, 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 6.55 (ddd, $J = 7.6, 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 244.1 (M+1).
- [758]
- [759] [반응식 37]

[760]



[761]

[762] <제조예 f-4> tert-부틸 (S)-3-(4-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl (S)-3-(4-(pyridin-2-

ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조

[763] 상기 제조예 f-1에서 얻어진 1-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)과 (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 티트-부틸 (S)-3-(4-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.

[764] 노란색 고체 (수율 90%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53-8.51 (m, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.9, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 8.8, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.64 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[765]

[766] <실시예 43> (S)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-4-(Pyridin-2-ylmethyl)-N-(pyrrolidin-3-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[767] 상기 제조예 f-4에서 얻어진 티트-부틸 (S)-3-(4-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (S)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다

[768] 노란색 오일 (수율 92%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (ddd, J = 4.5, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.9, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 338.2 (M+1).

[769]

[770] <실시예 44> (S)-N-(1-이소부틸피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-N-(1-Isobutylpyrrolidin-3-yl)-4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

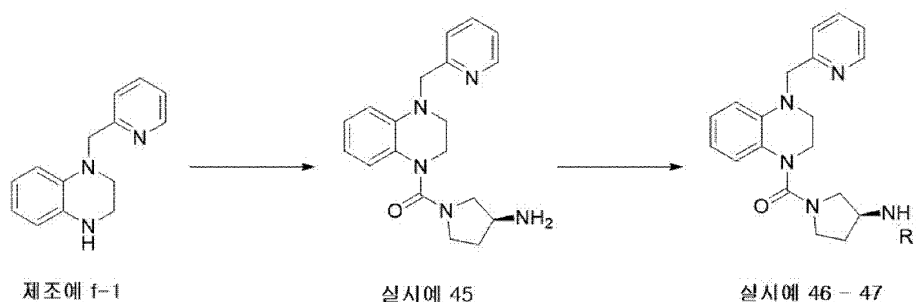
[771] 상기 실시예 43에서 얻어진 (S)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.5 당량)과 isobutyraldehyde (2.0 당량)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-N-(1-이소부틸피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[772] 연노란색 오일 (수율 65%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J = 7.9, 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 8.3, 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 394.2 (M+1).

[773]

[774] [반응식 38]

[775]



[776]

[777] <실시예 45> (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메탄론[(S)-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)(4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-yl)methanone]의 합성

[778] 상기 제조예 f-1에서 얻어진 1-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.4 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)과 (S)-(-)-3-(Boc-amino)pyrrolidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서

농축하였다. 얻어진 농축액을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TFA (10 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논을 합성하였다.

[779] 노란색 오일 (수율 70%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.60 (ddd, $J = 7.9, 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 4H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 338.2 (M+1).

[780]

[781] <실시예 46> (S)-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논[(S)-(3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)(4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone]의 합성

[782] 상기 실시예 45에서 얻어진 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.5 당량)과 formaldehyde (2.0 당량)을 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (S)-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논을 합성하였다.

[783] 연노란색 오일 (수율 53%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 3H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 366.3 (M+1).

[784]

[785] <실시예 47> (S)-(3-(이소프로필아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논[(S)-(3-(Isopropylamino)pyrrolidin-1-yl)(4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone]의 합성

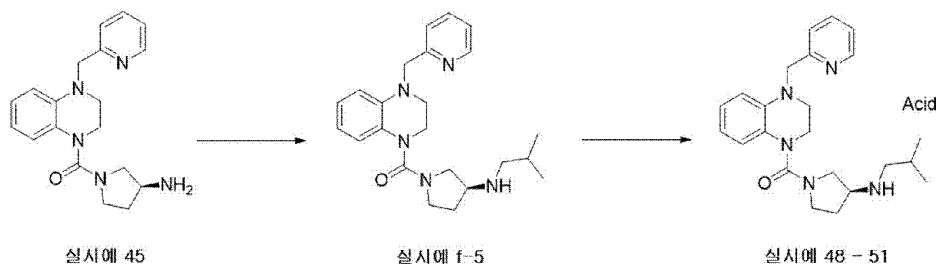
[786] 상기 실시예 46과 동일한 방법으로 수행하되, formaldehyde 대신 acetone을 사용하여 (S)-(3-(이소프로필아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논을 합성하였다.

[787] 아이보리색 고체 (수율 79%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H) 6.52 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.69-4.59 (m, 2H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 3H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 380.3 ($M+1$).

[788]

[789] [반응식 39]

[790]



[791]

[792] <제조예 f-5> (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논[(S)-(3-(Isobutylamino)pyrrolidin-1-yl)(4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone]의 제조

[793] 상기 실시예 46과 동일한 방법으로 수행하되, formaldehyde 대신 isobutyraldehyde를 사용하여 (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논을 제조하였다

[794] 연노란색 오일 (수율 71%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.69-4.60 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 3H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.41 (dd, $J = 11.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 11.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 2H), 0.92 (dd, $J = 6.6, 1.0$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 394.3 ($M+1$).

[795]

[796] <실시예 48> (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 옥살산염[(S)-(3-(Isobutylamino)pyrrolidin-1-yl)(4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone oxalic acid salt]의 합성

[797] 상기 제조예 f-5에서 얻어진 (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 (1.0 당량)을 에탄올 (0.3 M)에

녹이고 실온에서 10분동안 교반하였다. Oxalic acid (1.0 당량)을 반응액에 첨가한 후 70°C에서 10분간 교반하여 투명하게 녹인다. 다시 온도를 낮추어서 실온에서 1시간 교반하고 고체가 생성되면 에틸 아세테이트 (0.4 M)을 첨가하여 실온에서 2시간 교반하였다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 여과, 세척 및 (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 옥살산염을 합성하였다.

[798] 노란색 고체 (수율 38%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (ddd, J = 5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.9, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (ddd, J = 8.8, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 3H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 12.4, 7.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 12.4, 7.3 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.03 (dd, J = 6.6, 0.9 Hz, 6H).

[799]

[800] <실시예 49> (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 석신산염[(S)-(3-(Isobutylamino)pyrrolidin-1-yl)(4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone succinic acid salt]의 합성

[801] 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 수행하되, oxalic acid 대신 succinic acid를 사용하여 (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 석신산염을 합성하였다.

[802] 흰색 고체 (수율 87%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (ddd, J = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.9, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (ddd, J = 8.8, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 5H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.96-1.86 (m, 2H), 0.99 (dd, J = 6.6, 0.9 Hz, 6H).

[803]

[804] <실시예 50> (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 말레산염[(S)-(3-(Isobutylamino)pyrrolidin-1-yl)(4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone maleic acid salt]의 합성

[805] 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 수행하되, oxalic acid 대신 maleic acid를 사용하여 (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 말레산염을 합성하였다.

[806] 연노란색 고체 (수율 55%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (ddd, $J = 5.0, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.62 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.71-4.61 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.93 (dd, $J = 12.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 12.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.04 (dd, $J = 6.7, 0.8$ Hz, 6H).

[807]

[808] <실시예 51> (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 푸마르산염[(S)-(3-(Isobutylamino)pyrrolidin-1-yl)(4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone fumaric acid salt]의 합성

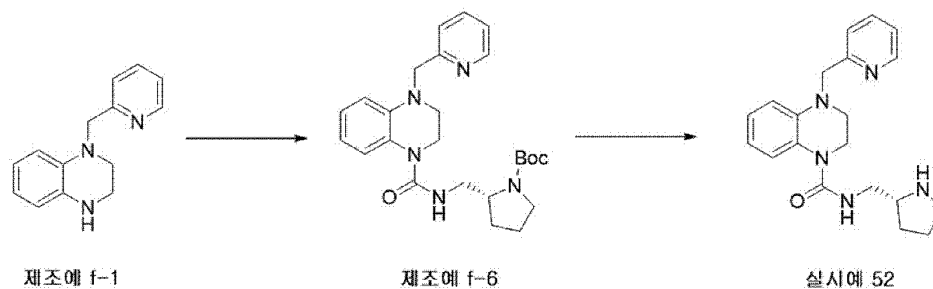
[809] 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 수행하되, oxalic acid 대신 fumaric acid를 사용하여 (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 푸마르산염을 합성하였다.

[810] 아이보리색 고체 (수율 81%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (ddd, $J = 5.0, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.62 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 2.91 (dd, $J = 12.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 12.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.04 (dd, $J = 6.7, 0.8$ Hz, 6H).

[811]

[812] [반응식 40]

[813]



[814]

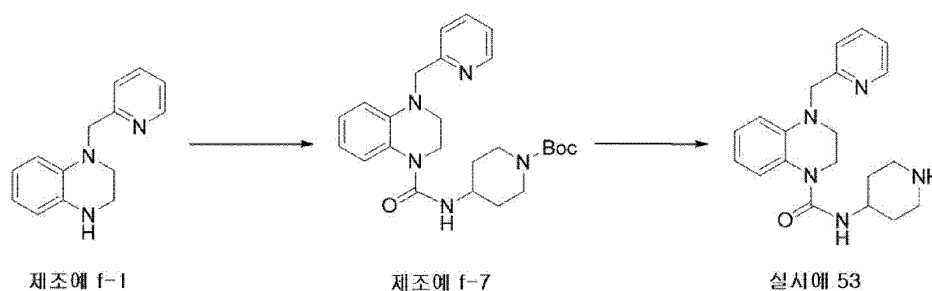
[815] <제조예 f-6> tert-부틸 (R)-2-((4-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl (R)-2-((4-(pyridin-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조

- [816] 상기 제조예 f-4와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 (R)-1-Boc-2-(aminomethyl)pyrrolidine을 사용하여 tert-부틸 (R)-2-((4-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다
- [817] 연노란색 고체 (수율 90%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 4.9, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.67 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.61-6.59 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.53 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.39-3.25 (m, 4H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).
- [818]
- [819] <실시예 52> (R)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-4-(pyridin-2-ylmethyl)-N-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [820] 상기 제조예 f-6에서 얻어진 (R)-2-((4-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (R)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [821] 노란색 오일 (수율 98%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 5.0, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.54 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 352.3 (M+1).

[822]

[823] [반응식 41]

[824]



[825]

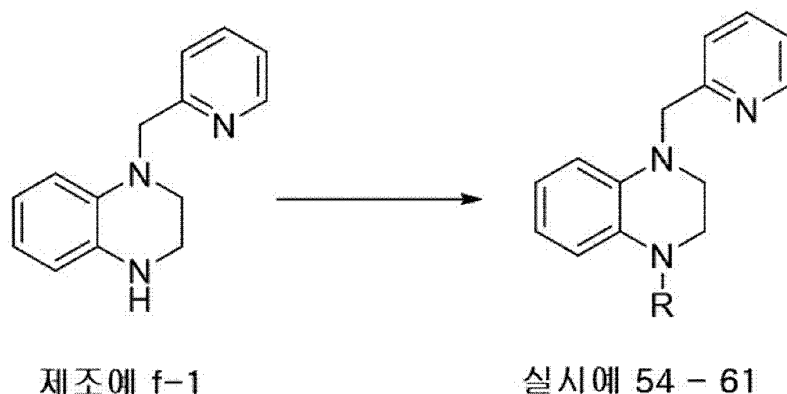
- [826] <제조예 f-7> tert-부틸 4-(4-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl 4-(4-(pyridin-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)piperidin-1-carboxylate]의 제조

- [827] 상기 제조예 f-4와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 1-Boc-4-aminopiperidine을 터트-부틸 4-(4-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다
- [828] 흰색 고체 (수율 100%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (ddd, $J = 5.0, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.92 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.32 (m, 2H).
- [829]
- [830] <실시예 53> N-(피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(Piperidin-4-yl)-4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [831] 상기 제조예 f-7에서 얻어진 터트-부틸 4-(4-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 N-(피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [832] 아이보리색 고체 (수율 79%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 5.0, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 352.3 (M+1).

[833]

[834] [반응식 42]

[835]



[836]

- [837] <실시예 54> N-(옥세탄-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(Oxetan-3-yl)-4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [838] 상기 제조예 f-4와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 3-oxetanamine을 사용하여 N-(옥세탄-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [839] 흰색 고체 (수율 77%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53-8.51 (m, 1H), 7.76 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.61-4.58 (m, 2H), 3.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 325.2 (M+1).
- [840]
- [841] <실시예 55> N-(3-메틸옥세탄-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(3-Methyloxetan-3-yl)-4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [842] 상기 제조예 f-4와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 3-methyl-3-oxetanamine을 사용하여 N-(3-메틸옥세탄-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [843] 연노란색 오일 (수율 40%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J = 7.9, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 8.2, 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.67 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.63 (s, 3H); LC/MS ESI (+): 339.2 (M+1).
- [844]
- [845] <실시예 56> N-(옥세탄-3-일메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(Oxetan-3-ylmethyl)-4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [846] 상기 제조예 f-4와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 oxetan-3-ylmethanamine을 사용하여 N-(옥세탄-3-일메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [847] 연노란색 고체 (수율 61%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 5.0, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J = 7.9, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 8.3, 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 7.9, 6.2$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (dd, $J = 6.8, 6.1$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 339.2 (M+1).

[848]

[849] <실시예 57> N-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-((3-Methyloxetan-3-yl)methyl)-4-(pyridin-2-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[850] 상기 제조예 f-4와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 (3-methyloxetan-3-yl)methanamine을 사용하여 N-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[851] 연노란색 고체 고체 (수율 89%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 5.0, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 7.9, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.3, 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.67 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.30 (s, 3H); LC/MS ESI (+): 353.3 (M+1).

[852]

[853] <실시예 58> 4-(피리딘-2-일메틸)-N-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-(pyridin-2-ylmethyl)-N-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[854] 상기 제조예 f-4와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 (tetrahydrofuran-3-yl)methanamine을 사용하여 4-(피리딘-2-일메틸)-N-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

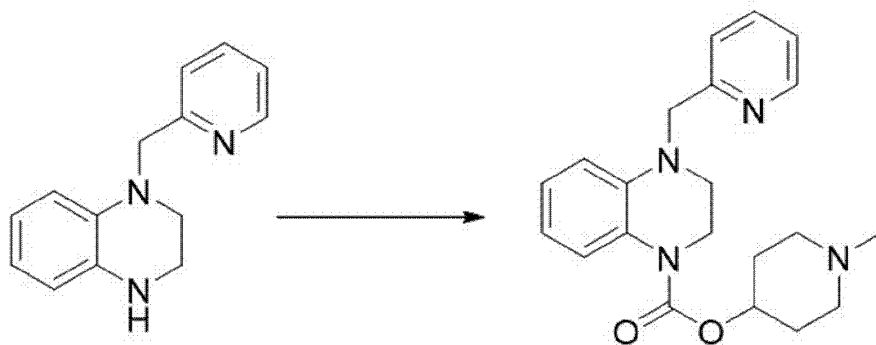
[855] 흰색 고체 (수율 51%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 7.9, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.98 (ddd, $J = 8.3, 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 5.47 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.84 (dd, $J = 6.8, 6.1$ Hz, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.34-3.21 (m, 2H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 353.3 (M+1).

[856]

[857] <실시예 59> (S)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-4-(Pyridin-2-ylmethyl)-N-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[858] 상기 제조예 f-4와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 (S)-(tetrahydrofuran-3-yl)methanamine을 사용하여 (S)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

- [859] 아이보리색 고체 (수율 72%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 5.0$, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 7.9$, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 7.9$, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.3$, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (ddd, $J = 8.8$, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.3$, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 3H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 353.3 (M+1).
- [860]
- [861] <실시예 60> (R)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-4-(pyridin-2-ylmethyl)-N-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [862] 상기 제조예 f-4와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 (R)-(tetrahydrofuran-3-yl) methanamine을 사용하여 (R)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [863] 아이보리색 고체 (수율 60%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 4.9$, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 7.9$, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 7.9$, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.3$, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (ddd, $J = 8.8$, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.3$, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.87-3.82 (m, 3H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 353.3 (M+1).
- [864]
- [865] <실시예 61> N-(시클로프로필메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[N-(Cyclopropylmethyl)-4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [866] 상기 제조예 f-4와 동일한 방법으로 수행하되, (S)-(-)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 cyclopropylmethanamine을 사용하여 N-(시클로프로필메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [867] 연노란색 고체 (수율 68%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (ddd, $J = 4.9$, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 7.9$, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 7.9$, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.3$, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (ddd, $J = 8.8$, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.3$, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.07-0.97 (m, 1H), 0.49-0.41 (m, 2H), 0.25-0.16 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 323.3 (M+1).
- [868]
- [869] [반응식 43]
- [870]



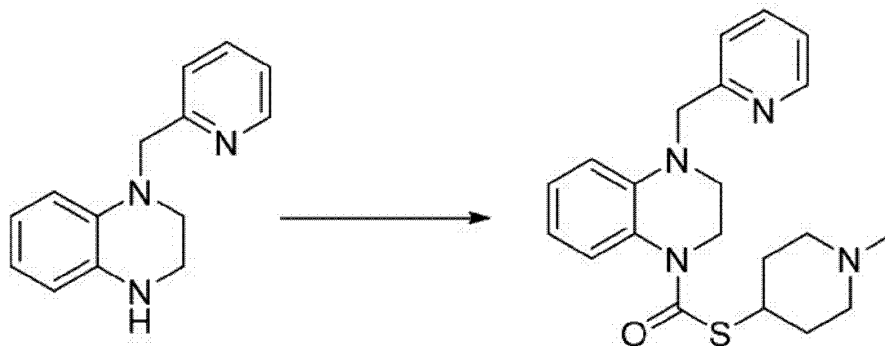
제조예 f-1

실시예 62

- [871] <실시예 62> 1-메틸피페리딘-4-일 4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트[1-Methylpiperidin-4-yl 4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 합성
- [872] 상기 실시예 f-1에서 얻어진 1-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 TEA (2.0 당량)과 triphosgene (0.3 당량)을 0°C에서 천천히 첨가하여 0°C에서 10분간 동안 교반하였다. NaH (3.0 당량)을 THF (0.2M)에 녹이고 1-Boc-4-hydroxypiperidine (1.5 당량)을 첨가하여 실온에서 10분간 교반한 혼합액을 반응액에 천천히 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하고 얻어진 농축액을 디클로로메탄 (0.2 M)에 녹이고 TFA (10.0 당량)를 사용하여 Boc 그룹을 탈보호하였다. 얻어진 반응액을 농축시킨 후, 디클로로메탄 (0.1 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (2.0 당량)과 formaldehyde (6.0 당량)을 첨가한 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출 및 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-메틸피페리딘-4-일 4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트를 합성하였다.
- [873] 연노란색 오일 (수율 15%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 7.9, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.92 (ddd, J = 8.3, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.92 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 367.3 (M+1).
- [874]

[875] [반응식 44]

[876]



제조예 f-1

실시예 63

[877]

[878] <실시예 63> (S)-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카보티오에이트[(S)-(1-Methylpiperidin-4-yl)-4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carbothioate]의 합성

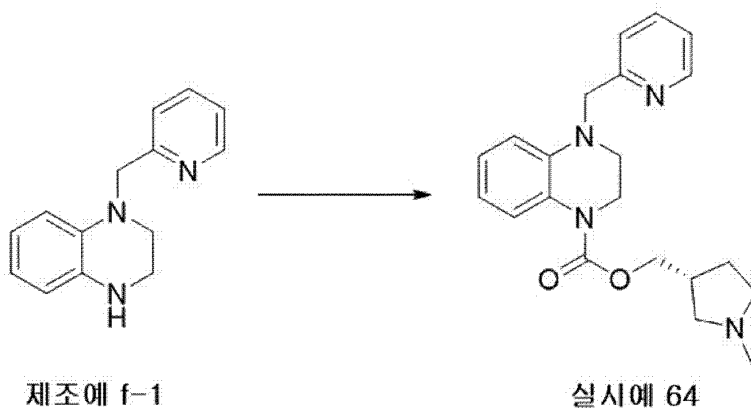
[879] 상기 실시예 62와 동일한 방법으로 수행하되, 1-Boc-4-hydroxypiperidine 대신 1-Boc-4-mercapto-piperidine을 사용하여 (S)-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카보티오에이트를 합성하였다.

[880] 연노란색 오일 (수율 33%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 7.9, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.02 (ddd, $J = 8.3, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.96 (dd, $J = 5.8, 4.6$ Hz, 2H), 3.58 (dd, $J = 5.8, 4.6$ Hz, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 383.3 ($\text{M}+1$).

[881]

[882] [반응식 45]

[883]



[884]

[885] <실시에 64> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸 4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트[(R)-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)methyl 4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 합성

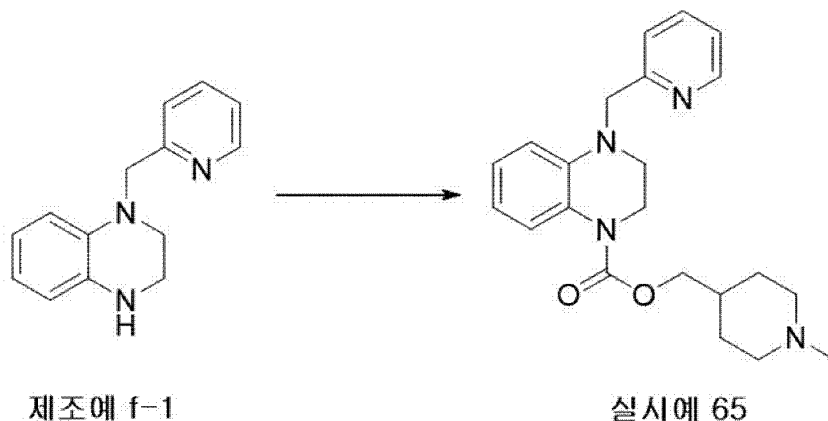
[886] 상기 실시에 62와 동일한 방법으로 수행하되, 1-Boc-4-hydroxypiperidine 대신 (R)-1-Boc-(3-hydroxymethyl)pyrrolidine을 사용하여 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸 4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트를 합성하였다.

[887] 연노란색 고체 (수율 19%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 7.9, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.92 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.661-1.53 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 367.3 (M +1).

[888]

[889] [반응식 46]

[890]



[891]

[892] <실시예 65> (1-메틸피페리딘-4-일)메틸-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트[(1-Methylpiperidin-4-yl)methyl-4-(pyridin-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 합성

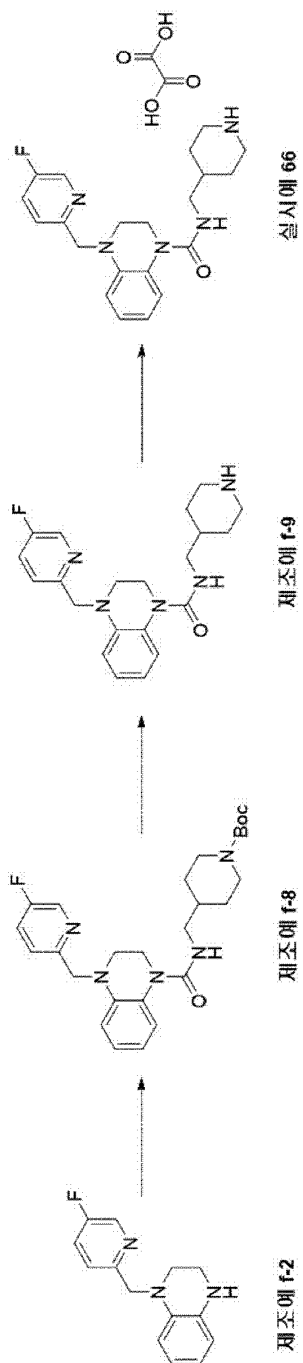
[893] 상기 실시예 62와 동일한 방법으로 수행하되, 1-Boc-4-hydroxypiperidine 대신 (R)-1-Boc-(3-hydroxymethyl)pyrrolidine을 사용하여 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸 4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카복실레이트를 합성하였다.

[894] 노란색 오일 (수율 38%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 7.9, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.50-7.47 (m 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.92 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.92 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 381.3 (M+1).

[895]

[896] [반응식 47]

[897]



[898]

[899] <제조예 f-8> tert-부틸 4-((4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl 4-((4-

((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)piperidin-1-carboxylate]의 제조

- [900] 상기 제조예 f-2에서 얻어진 1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 1-Boc-4-(aminomethyl)piperidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 터트-부틸 4-((4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다
- [901] 연노란색 고체 (수율 98%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (ddd, J = 2.9, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.6, 4.4, 2.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 6.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.13-4.06 (m, 3H), 3.82 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.13-1.10 (m, 2H).
- [902]
- [903] <제조예 f-9> 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-((5-Fluoropyridine-2-yl)methyl)-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 제조
- [904] 상기 제조예 f-8에서 얻어진 터트-부틸 4-((4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 제조하였다.
- [905] 연노란색 고체 (수율 25%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.6, 4.5, 2.9 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.8, 4.5, 0.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.82 (dd, J = 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.13-3.12 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 3H), 2.67-2.60 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 3H), 1.29-1.15 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 384.3 (M+1).
- [906]
- [907] <실시예 66> 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 옥살산염[4-((5-Fluoropyridin-2-yl)methyl)-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide oxalic acid salt]의 합성

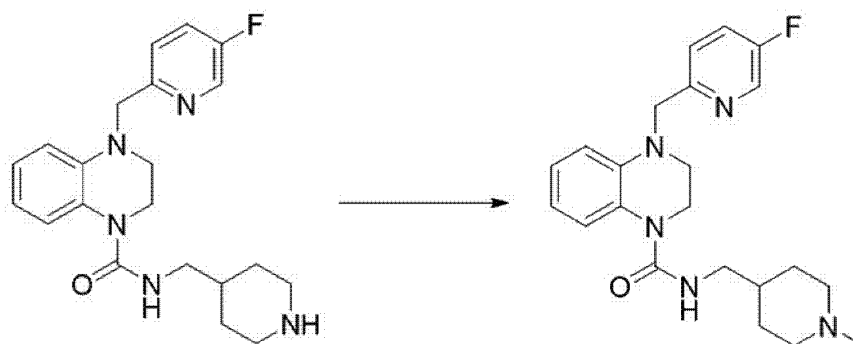
[908] 상기 제조예 f-9에서 얻어진 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 DCM/EtOH (v/v = 4: 1, 0.7 M)에 녹이고 oxalic acid (1.0 당량)을 반응액에 첨가한 후 40°C에서 5분 간 교반하여 투명하게 녹인다. 다시 온도를 낮추어서 실온에서 4시간 30분 동안 교반하고 고체가 생성되면 에틸 아세테이트로 여과, 세척 및 건조하여 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 옥살산염을 합성하였다.

[909] 흰색 고체 (수율 57%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.6, 4.4, 2.9 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.6, 4.4, 0.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H).

[910]

[911] [반응식 48]

[912]



제조예 f-9

실시예 67

[913]

[914] <실시예 67> 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-((5-Fluoropyridin-2-yl)methyl)-N-((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[915] 상기 제조예 f-9에서 얻어진 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.3 당량)과 formaldehyde (1.1 당량)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올

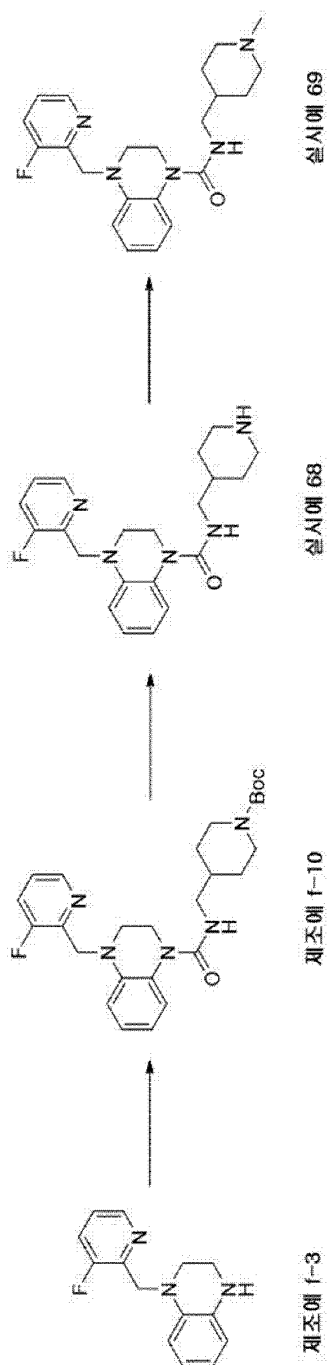
혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[916] 노란색 고체 (수율 44%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (ddd, $J = 2.9, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.6, 4.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 8.7, 4.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.82 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 398.3 (M+1).

[917]

[918] [반응식 49]

[919]



[920]

[921] <제조예 f-10> tert-부틸 4-((4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트[*tert*-Butyl 4-((4-

((3-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)piperidin-1-carboxylate]의 제조

- [922] 상기 제조예 f-8과 동일한 방법으로 수행하되, 1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 대신 제조예 f-3에서 1-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 사용하여 터트-부틸 4-((4-((3-플루오로피리딘-2일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [923] 갈색 오일 (수율 9%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (ddd, $J = 4.6, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 9.7, 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 5.37 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.16-1.07 (m, 3H).
- [924]
- [925] <실시예 68> 4-((3-플루오로피리딘-2일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-((3-Fluoropyridin-2-yl)methyl)-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [926] 상기 제조예 f-10에서 얻어진 터트-부틸 4-((4-((3-플루오로피리딘-2일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 4-((3-플루오로피리딘-2일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [927] 흰색 고체 (수율 86%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (ddd, $J = 4.6, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 9.8, 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.64 (ddd, $J = 7.8, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.12-3.08 (m, 3H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 384.3 (M +1).
- [928]
- [929] <실시예 69> 4-((3-플루오로피리딘-2일)메틸)-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-((3-Fluoropyridine-2-yl)methyl)-N-((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [930] 상기 실시예 68에서 얻어진 4-((3-플루오로피리딘-2일)메틸)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.3 당량)과 formaldehyde (1.1 당량)를 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종

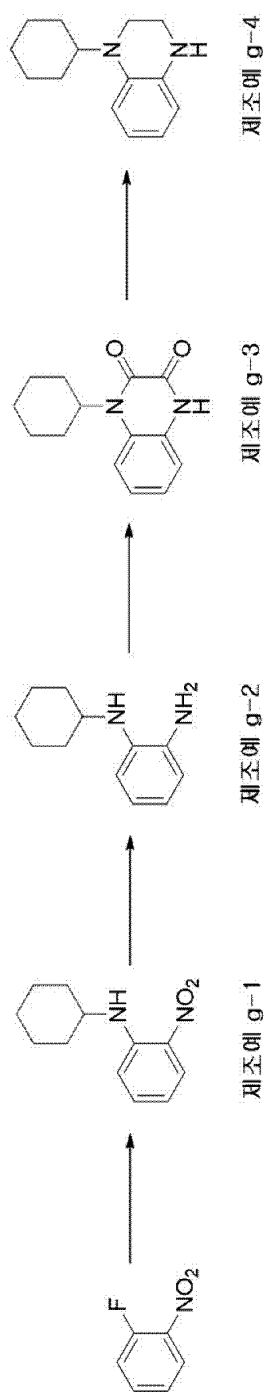
료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[931] 흰색 고체 (수율 82%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (ddd, $J = 4.6, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 9.8, 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.64 (ddd, $J = 7.8, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.29-1.20 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 398.3 (M+1).

[932]

[933] [반응식 50]

[934]



[935] <제법 g> 1-시클로헥실-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-Cyclohexyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

- [936] 본 발명에 따른 1-시클로헥실-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린은 하기 제조예 g-1 내지 g-4의 과정을 통해 합성하였다.
- [937]
- [938] <제조예 g-1> N-시클로헥실-2-니트로아닐린[N-Cyclohexyl-2-nitroaniline]의 제조
- [939] 1-Fluoro-2-nitrobenzene (1 g, 7.09 mmol)과 cyclohexylamine (842.9 mg, 8.50 mmol)을 혼합한 용액을 110 °C에서 6시간 교반한 후 실온으로 냉각하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N-시클로헥실-2-니트로아닐린을 제조하였다.
- [940] 주황색 고체 (수율 99%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (brs, NH), 7.39 (ddd, J = 8.9, 6.6, 1.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.48-1.29 (m, 5H); LC/MS ESI (+): 221.1 (M+1).
- [941]
- [942] <제조예 g-2> N¹-시클로헥실벤젠-1,2-디아민[N¹-Cyclohexylbenzene-1,2-diamine]의 제조
- [943] 상기 제조예 g-1에서 얻어진 N-시클로헥실-2-니트로아닐린 (1.6 g, 7.04 mmol)을 EtOAc/MeOH (1:3 = v/v, 20 mL)에 녹인 후 10% Pd/C (74 mg, 0.70 mmol)을 첨가하여 수소가스 조건하에 실온에서 6시간 교반하였다. 반응액을 celite pad로 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N¹-시클로헥실벤젠-1,2-디아민을 제조하였다.
- [944] 갈색 오일 (수율 86%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 3H); LC/MS ESI (+): 191.2 (M+1).
- [945]
- [946] <제조예 g-3> 1-시클로헥실퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온[1-Cyclohexylquinoxaline-2,3(1H,4H)-dion]의 제조
- [947] 상기 제조예 g-2에서 얻어진 N¹-시클로헥실벤젠-1,2-디아민 (1.0 g, 5.26 mmol)을 diethyl oxalate (4.3 mL, 31.53 mmol)에 녹인 반응액을 130 °C에서 2시간 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 반응액을 여과 및 건조하여 1-시클로헥실퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온을 제조하였다.
- [948] 회색 고체 (수율 80%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 4.58-4.39 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H),

1.70-1.67 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 245.1 (M +1).

[949]

[950] <제조예 g-4> 1-시클로헥실-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-Cyclohexyl-1,2,3,4-dihydroquinoxaline]의 제조

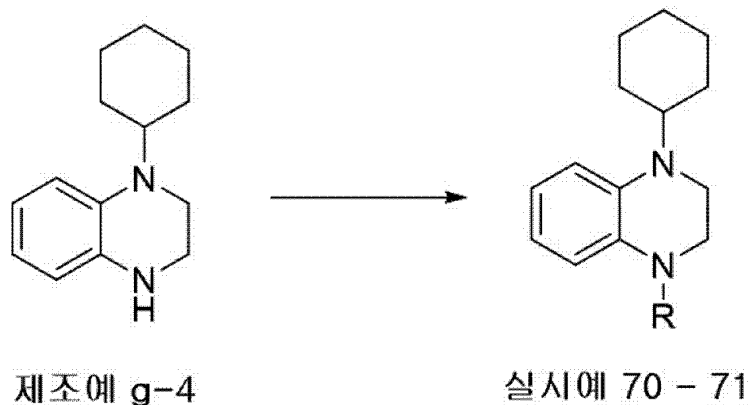
[951] 상기 제조예 g-3에서 얻어진 1-시클로헥실퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온 (980 mg, 4.01 mmol)을 THF (7.0 mL)에 녹인 용액에 borane-THF complex (1 M) (24 mL, 24.07 mmol)을 실온에서 천천히 첨가한 후, 65 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 중화하여 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-시클로헥실-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.

[952] 주황색 오일 (수율 91%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.69-6.62 (m, 2H), 6.55-6.48 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 2H), 3.29 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.50-1.33 (m, 4H), 1.21-1.10 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 217.2 (M+1).

[953]

[954] [반응식 51]

[955]



[956]

[957] <실시예 70> (4-시클로헥실-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논[(4-Cyclohexyl-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone]의 합성

[958] 상기 제조예 g-4에서 얻어진 1-시클로헥실-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)

을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 1-methylpiperazine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (4-시클로헥실-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논을 합성하였다.

[959] 갈색 오일 (수율 81%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.55 (ddd, J = 8.3, 7.9, 1.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 3.37-3.33 (m, 6H), 2.26-2.33 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 4H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.50-1.33 (m, 4H), 1.17-1.13 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 343.3 (M+1).

[960]

[961] <실시예 71> (4-시클로헥실-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피페리딘-1-일)메타논[(4-Cyclohexyl-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(piperidin-1-yl)methanone]의 합성

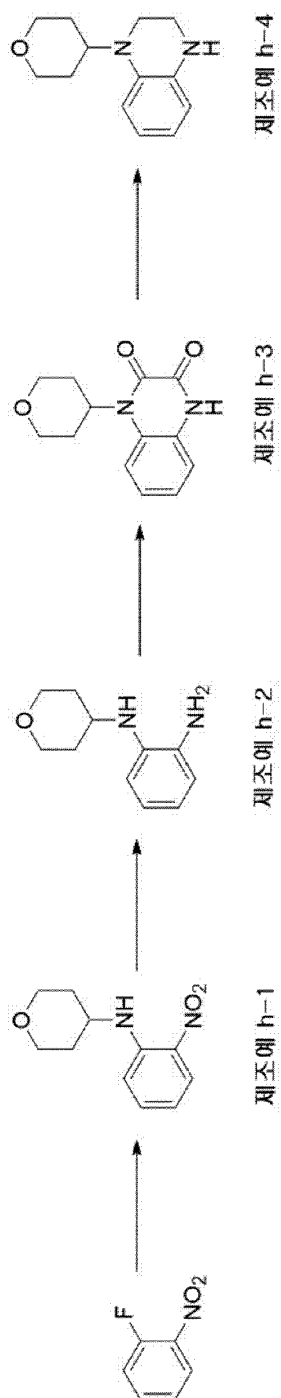
[962] 상기 실시예 70과 동일한 방법으로 수행하되, 1-methylpiperazine 대신 piperidine 을 사용하여 (4-시클로헥실-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피페리딘-1-일)메타논을 합성하였다.

[963] 적색 오일 (수율 80%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94-6.90 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.71-6.69 (m, 1H), 6.55 (ddd, J = 7.9, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 5.9, 4.8 Hz, 2H), 3.36 (dd, J = 5.9, 4.8 Hz, 2H), 3.26-3.24 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 7H), 1.44-1.34 (m, 4H), 1.21-1.11 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 328.3 (M+1).

[964]

[965] [반응식 52]

[966]



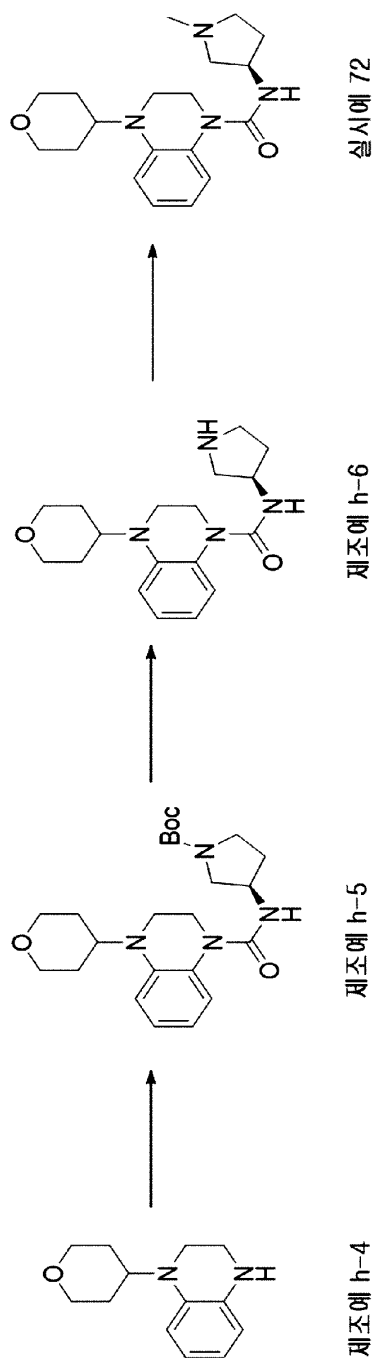
[967]

[968] <제법 h> 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린[1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조

- [969] 본 발명에 따른 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린은 하기 제조예 h-1 내지 h-4의 과정을 통해 제조하였다.
- [970]
- [971] <제조예 h-1> N-(2-니트로페닐)테트라히드로-2H-피란-4-아민[N-(2-Nitrophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amine]의 제조
- [972] 1-Fluoro-2-nitrobenzene (1.0 당량)과 tetrahydro-2H-pyran-4-amine (1.2 당량)을 혼합한 용액을 110 °C에서 6시간 교반한 후 실온으로 냉각하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N-(2-니트로페닐)테트라히드로-2H-피란-4-아민을 제조하였다.
- [973] 주황색 고체 (수율 91%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (brs, NH), 7.43 (ddd, J = 8.6, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 223.1193.2 (M+1).
- [974]
- [975] <제조예 h-2> N¹-테트라히드로-2H-피란-4-일)벤젠-1,2-디아민[N¹-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzene-1,2-diamine]의 제조
- [976] 상기 제조예 h-1에서 얻어진 N-(2-니트로페닐)테트라히드로-2H-피란-4-아민 (1.0 당량)을 EtOAc/MeOH (1:3 = v/v, 20 mL)에 녹인 후 10% Pd/C (0.2 당량)을 첨가하여 수소가스 조건하에 실온에서 6시간 교반하였다. 반응액을 celite pad로 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N¹-테트라히드로-2H-피란-4-일)벤젠-1,2-디아민을 제조하였다.
- [977] 갈색 고체 (수율 91%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82-6.78 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.37 (brs, NH₂), 3.22 (brs, NH), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 193.2 (M+1).
- [978]
- [979] <제조예 h-3> 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,4-히드로퀴녹살린-2,3-디온 [1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,4-hydroquinoxaline-2,3-dione]의 제조
- [980] 상기 제조예 h-2에서 얻어진 N¹-테트라히드로-2H-피란-4-일)벤젠-1,2-디아민 (1.0 당량)을 diethyl oxalate (6.0 당량)에 녹인 반응액을 130 °C에서 2시간 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 반응액을 여과 및 건조하여 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)히드로퀴녹살린-2,3-디온을 제조하였다.

- [981] 갈색 고체 (수율 70%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (brs, NH), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 3H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 247.1 (M+1).
- [982]
- [983] <제조예 h-4> 1-(테트라히드로-2H-파이란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 [1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline]의 제조
- [984] 상기 제조예 h-3에서 얻어진 1-(테트라히드로-2H-파이란-4-일)히드로퀴녹살린-2,3-디온 (1.0 당량)을 THF에 녹인 용액에 1.0 M borane-THF complex (6.0 당량)을 실온에서 천천히 첨가한 후, 65 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 포화 NaHCO_3 수용액으로 중화하여 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-(테트라히드로-2H-파이란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 제조하였다.
- [985] 흰색 고체 (수율 79%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.71 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 6.54-6.47 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.29-3.28 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 219.2 (M+1).
- [986]
- [987] [반응식 53]

[988]



[989]

[990] <제조예 h-5> tert-부틸 (R)-3-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl (R)-3-

(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조

- [991] 상기 제조예 h-4에서 얻어진 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 (R)-(+)-1-Boc-3-aminopyrrolidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 터트-부틸 (R)-3-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [992] 흰색 고체 (수율 94%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.04 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 5.28 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 3H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).
- [993]
- [994] <제조예 h-6> (R)-N-(피롤리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-N-(Pyrrolidin-3-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 제조
- [995] 상기 제조예 h-5에서 얻어진 터트-부틸 (R)-3-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (R)-N-(피롤리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 제조하였다.
- [996] 흰색 고체 (수율 84%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 7.8, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (ddd, J = 8.3, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 5.4, 4.8 Hz, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.31 (dd, J = 5.4, 4.8 Hz, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.34-3.18 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 331.2 (M +1).
- [997]
- [998] <실시예 72> (R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-N-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

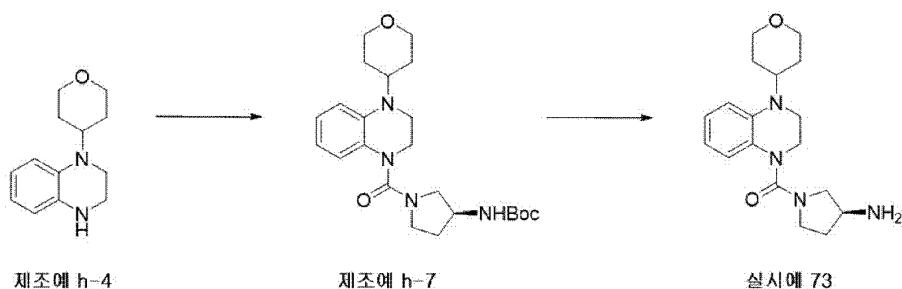
[999] 상기 제조예 h-6에서 얻어진 (R)-N-(피롤리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.3 당량)과 formaldehyde (1.1 당량)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, $MgSO_4$ 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

[1000] 연노란색 오일 (수율 83%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.03 (ddd, $J = 8.8, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.63 (ddd, $J = 7.8, 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 7.5, 1H$), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.1-4.07 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 3H), 1.57-1.49 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 345.2 (M+1).

[1001]

[1002] [반응식 54]

[1003]



[1004]

[1005] <제조예 h-7> tert-부틸 (S)-(1-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-3-일)카바메이트[tert-Butyl (S)-(1-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)pyrrolidin-3-yl)carbamate]의 제조

[1006] 상기 제조예 h-5와 동일한 방법으로 수행하되, (R)-(+)-1-Boc-3-aminopyrrolidine 대신 (S)-(-)-3-(Boc-amino)pyrrolidine를 사용하여 tert-부틸 (S)-(1-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-3-일)카바메이트를 제조하였다.

[1007] 아이보리색 고체 (수율 90%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.59 (dd,

J = 7.9, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 3H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

[1008]

[1009] <실시예 73> (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논[(S)-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)methanone]의 합성

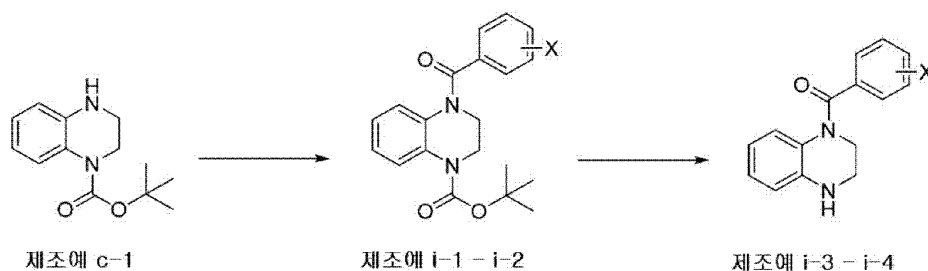
[1010] 상기 제조예 h-7에서 얻어진 터트-부틸 (S)-(1-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사마이드)피롤리딘-3-일)카바메이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논을 합성하였다.

[1011] 노란색 고체 (수율 70%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.93-6.87 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.60 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 4H), 3.39-3.32 (m, 3H), 2.99-2.94 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 331.2 (M+1).

[1012]

[1013] [반응식 55]

[1014]



[1015]

[1016] <제법 i> (3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(페닐)메타논[(3,4-Dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(phenyl)methanone] 또는 할로젠 치환된 (3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(페닐)메타논의 제조

[1017] 본 발명에 따른 (3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(페닐)메타논 또는 할로젠 치환된 (3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(페닐)메타논을 하기 제조예 i-1 내지 i-4의 과정을 통해 제조하였다.

[1018]

[1019] <제조예 i-1> 터트-부틸 4-벤조일-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트 [tert-Butyl 4-benzoyl-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조

- [1020] 상기 제조예 c-1에서 얻어진 tert-부틸 3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트 (473.0 mg, 2.02 mmol)를 THF (20 mL)에 녹이고 benzoyl chloride (141.9 mg, 1.01 mmol)를 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 중화하여 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-벤조일-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트를 제조하였다.
- [1021] 노란색 오일 (수율 100%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.05 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H).
- [1022]
- [1023] <제조예 i-2> tert-부틸 4-(4-플루오로벤조일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트[tert-Butyl 4-(4-fluorobenzoyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate]의 제조
- [1024] 상기 제조예 i-1와 동일한 방법으로 수행하되, benzoyl chloride 대신 4-fluorobenzoyl chloride를 사용하여 tert-부틸 4-(4-플루오로벤조일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트를 제조하였다.
- [1025] 무색 오일 (수율 93%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.07 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.75 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 1.57 (s, 9H).
- [1026]
- [1027] <제조예 i-3> (3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(페닐)메타논[(3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(phenyl)methanone]의 제조
- [1028] 상기 제조예 i-1에서 얻어진 tert-부틸 4-벤조일-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(페닐)메타논을 제조하였다.
- [1029] 연노란색 오일 (수율 92%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.87 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.62-6.57 (m, 2H), 6.38-6.34 (m, 1H), 4.13 (brs, NH), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 239.1 (M+1).
- [1030]
- [1031] <제조예 i-4> (3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(4-플루오로페닐)메타논[(3,4-Dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)(4-fluorophenyl)methanone]의 제조

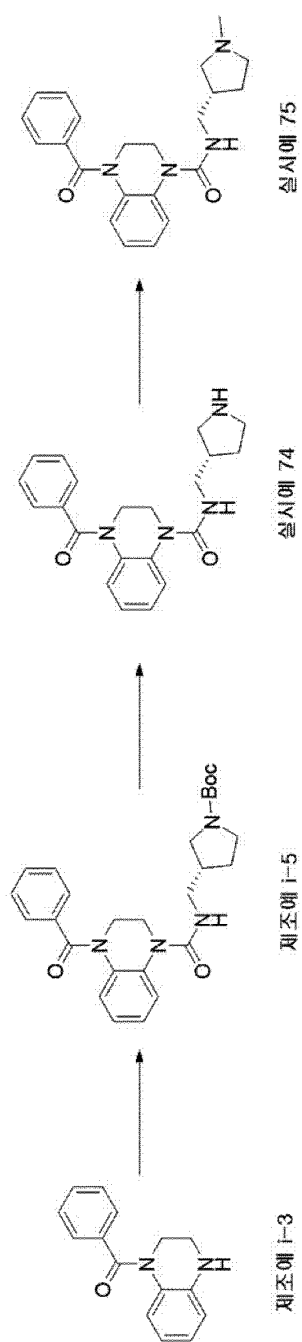
[1032] 상기 제조예 i-2에서 얻어진 터트-부틸 4-(4-플루오로벤조일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(4-플루오로페닐)메타논을 제조하였다.

[1033] 흰색 고체 (수율 93%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.43 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.54-6.48 (m, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 4.14 (brs, NH), 3.97 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 257.1 (M+1).

[1034]

[1035] [반응식 56]

[1036]



[1037]

- [1038] <제조예 i-5> tert-부틸 (R)-3-((4-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트[*tert*-Butyl (R)-3-((4-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)pyrrolidin-1-carboxylate]의 제조
- [1039] 상기 제조예 i-3에서 얻어진 (3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(페닐)메탄은 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 (R)-1-Boc-3-(aminomethyl)pyrrolidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (R)-3-((4-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [1040] 흰색 고체 (수율 94%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.42 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 5.39-5.27 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 3H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).
- [1041]
- [1042] <실시예 74> (S)-4-벤조일-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(S)-4-Benzoyl-N-(pyrrolidin-3-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [1043] 상기 제조예 i-5에서 얻어진 tert-부틸 (R)-3-((4-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 (S)-4-벤조일-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [1044] 흰색 고체 (수율 92%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.11-2.0 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 365.2 (M+1).
- [1045]
- [1046] <실시예 75> (R)-4-벤조일-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[(R)-4-Benzoyl-N-((1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [1047] 상기 실시예 74에서 얻어진 (S)-4-벤조일-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 sodium triacetoxyborohydride (1.5 당량)과 formaldehyde (2.0 당량)을 넣고 실온에

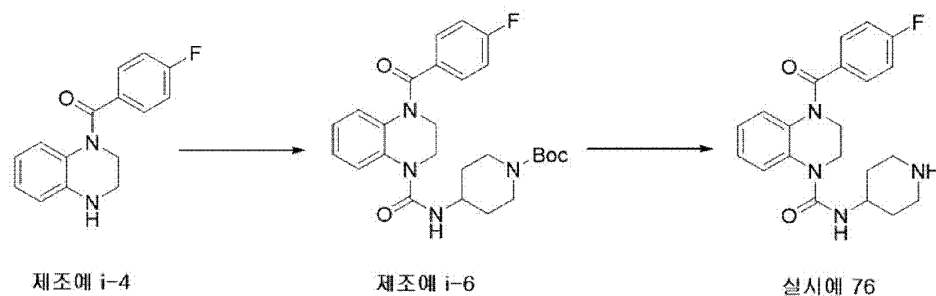
서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 (R)-4-벤조일-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

- [1048] 연노란색 고체 (수율 82%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.13 (ddd, J = 8.1, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.27 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.58-2.5 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 379.1 (M+1).

[1049]

[1050] [반응식 57]

[1051]



[1052]

[1053] <제조예 i-6> tert-부틸 4-(4-(4-플루오로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트[*tert*-Butyl-4-(4-(4-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)piperidin-1-carboxylate]의 제조

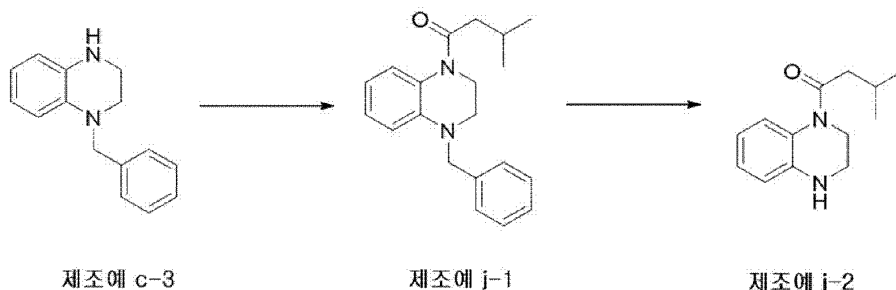
[1054] 상기 제조예 i-4에서 얻어진 (3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(4-플루오로페닐)메탄론 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 1-Boc-4-aminopiperidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(4-(4-플루오로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.

- [1055] 흰색 고체 (수율 96%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.37 (m, 3H), 7.10 (ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.88 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 5.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 4H), 3.97-3.87 (m, 3H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.29 (m, 2H).
- [1056]
- [1057] <실시예 76> 4-(4-플루오로벤조일)-N-(피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-(4-Fluorobenzoyl)-N-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [1058] 상기 제조예 i-6에서 얻어진 (터트-부틸 4-(4-(4-플루오로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 4-(4-플루오로벤조일)-N-(피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [1059] 흰색 고체 (수율 87%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.13 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.83 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 383.3 (M+1).

[1060]

[1061] [반응식 58]

[1062]



[1063]

[1064] <제법 j> 1-(3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3-메틸부탄-1-온[1-(3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)-3-methylbutan-1-one]의 제조

[1065] 본 발명에 따른 1-(3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3-메틸부탄-1-온은 하기 제조예 j-1 내지 j-2의 과정을 통해 합성하였다.

[1066]

[1067] <제조예 j-1> 1-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3-메틸부탄-1-온[1-(4-Benzyl-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)-3-methylbutan-1-one]의 제조

[1068] 상기 제조예 c-3에서 얻어진 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 THF (0.3 M)에 녹인 후 isovaleryl chloride (1.5 당량)와 TEA (2.0 당량)을 0°C에서 천천히 첨가하고 1시간 30분 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3-메틸부탄-1-온을 제조하였다.

[1069] 연노란색 고체 (수율 97%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 309.3 (M+1).

[1070]

[1071] <제조예 j-2> 1-(3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3-메틸부탄-1-온[1-(3,4-Dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)-3-methylbutan-1-one]의 제조

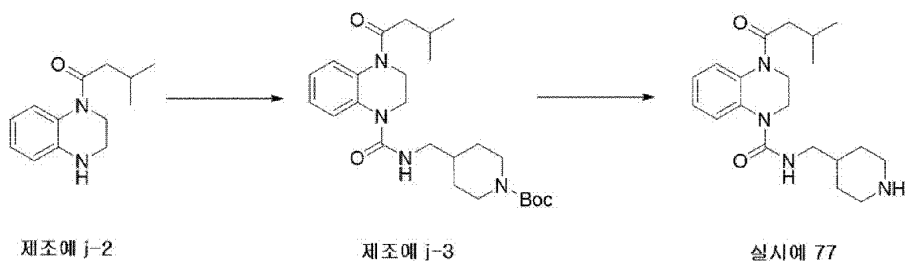
[1072] 상기 제조예 j-1에서 얻어진 1-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3-메틸부탄-1-온 (1.0 당량)을 MeOH/THF (v/v = 2: 1, 0.4 M)에 녹인 후 10% Pd/C (0.5 당량)을 넣고 수소가스 조건 하에 실온에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 반응액을 celite pad로 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-(3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3-메틸부탄-1-온을 제조하였다.

[1073] 노란색 고체 (수율 92.5%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.00-6.96 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 219.1 (M+1).

[1074]

[1075] [반응식 59]

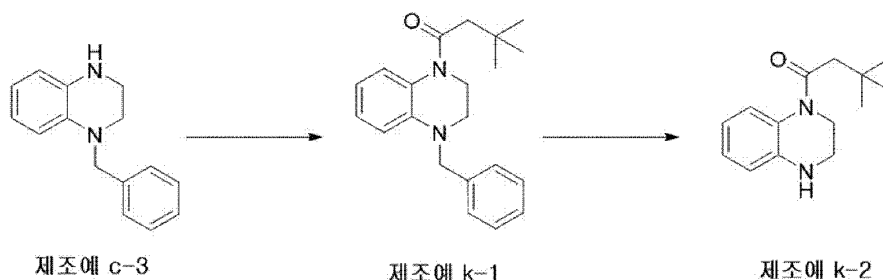
[1076]



[1077] <제조예 j-3> tert-부틸 4-((4-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl 4-((4-(3-

methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)piperidin-1-carboxylate]의 제조

- [1078] 상기 제조예 j-2에서 얻어진 1-(3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3-메틸부탄-1-온 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 1-Boc-4-(aminomethyl)piperidine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 티트-부틸 4-((4-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.
- [1079] 흰색 고체 (수율 94%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.16 (ddd, J = 8.1, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.12-1.03 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
- [1080]
- [1081] <실시에 77> 4-(3-메틸부타노일)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-(3-Methylbutanoyl)-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성
- [1082] 상기 제조예 j-3에서 얻어진 티트-부틸 4-((4-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 4-(3-메틸부타노일)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.
- [1083] 아이보리색 고체 (수율 95%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47-7.19 (m, 2H), 7.16 (ddd, J = 8.1, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.18-1.13 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 359.0 (M+1).
- [1084]
- [1085] [반응식 60]
- [1086]



[1087]

[1088] <제법 k> 1-(3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3,3-디메틸부탄-1-온[1-(3,4-Dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one]의 제조

[1089] 본 발명에 따른 1-(3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3,3-디메틸부탄-1-온은 하기 제조예 k-1 내지 k-2의 과정을 통해 제조하였다.

[1090]

[1091] <제조예 k-1> 1-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3,3-디메틸부탄-1-온[1-(4-Benzyl-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one]의 제조

[1092] 상기 제조예 c-3에서 얻어진 1-벤질-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (1.0 당량)을 THF (0.4 M)에 녹인 후 3,3-dimethylbutyryl chloride (1.5 당량)와 TEA (2.0 당량)을 0°C에서 천천히 첨가하고 1시간 30분 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO₄로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3,3-디메틸부탄-1-온을 제조하였다.

[1093] 노란색 오일 (수율 99%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.66-6.61 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 0.90 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 323.3 (M+1).

[1094]

[1095] <제조예 k-2> 1-(3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3,3-디메틸부탄-1-온[1-(3,4-Dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one]의 제조

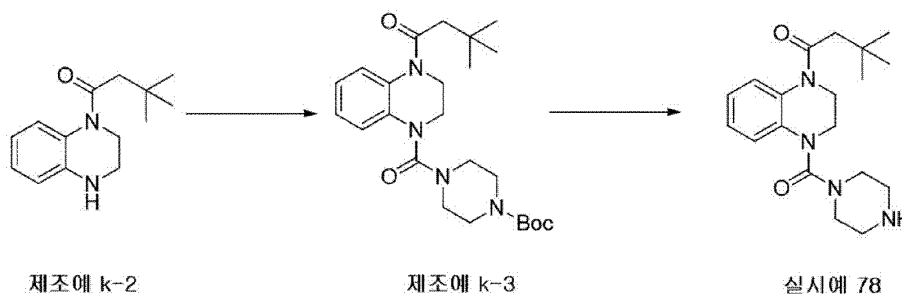
[1096] 상기 제조예 k-1에서 얻어진 1-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3,3-디메틸부탄-1-온 (1.0 당량)을 MeOH/THF (v/v = 2: 1, 0.4 M)에 녹인 후 10% Pd/C (0.5 당량)을 넣고 수소가스 조건 하에 실온에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 반응액을 celite pad로 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트/혼합물을 사용하여 실리카 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1-(3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3,3-디메틸부탄-1-온을 제조하였다.

[1097] 연노란색 고체 (수율 92%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.03-6.93 (m, 2H), 6.68 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J = 8.2, 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 0.98 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 233.0 (M+1).

[1098]

[1099] [반응식 61]

[1100]



[1101]

[1102] <제조예 k-3> tert-부틸 4-((4-(3,3-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페라진-1-카르복실레이트[tert-Butyl 4-((4-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)piperazin-1-carboxylate]의 제조

[1103] 상기 제조예 k-2에서 얻어진 1-(3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)-3,3-디메틸부탄-1-온 (1.0 당량)을 디클로로메탄 (0.3 M)에 녹이고 TEA (3.0 당량)과 triphosgene (0.6 당량)을 0 °C에서 천천히 첨가하여 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 TEA (2.0 당량)와 1-Boc-piperzine (1.2 당량)을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 반응을 종료한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척, MgSO_4 로 건조, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-((4-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페라진-1-카르복실레이트를 제조하였다.

[1104] 흰색 고체 (수율 59%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.38-7.30 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.01 (ddd, $J = 7.9, 6.8, 1.9$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.33-3.31 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 4H), 2.48 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

[1105]

[1106] <실시예 78> 3,3-디메틸-1-(4-(피페라진-1-카보닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)부탄-1-온[3,3-Dimethyl-1-(4-(piperazine-1-carbonyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-yl)butan-1-one]의 합성

[1107] 상기 제조예 k-3에서 얻어진 tert-부틸 4-((4-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)피페라진-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로

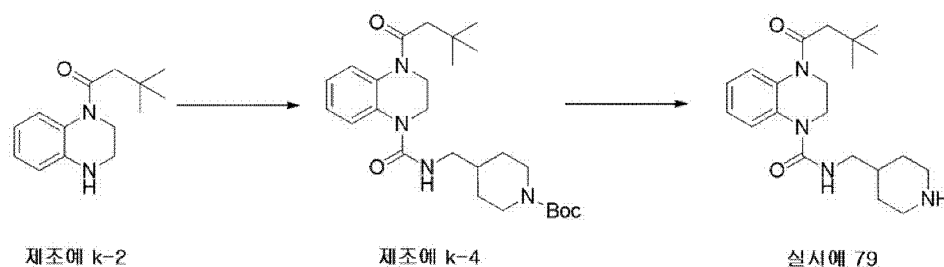
탈보호하여 3,3-디메틸-1-(4-(피페라진-1-카보닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)부탄-1-온을 합성하였다.

[1108] 무색 오일 (수율 74%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.39-7.31 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.98 (ddd, J = 7.9, 6.8, 1.9 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.21-3.19 (m, 4H), 2.69-2.67 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 0.96 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 345.2 ($\text{M}+1$).

[1109]

[1110] [반응식 62]

[1111]



[1112]

[1113] <제조예 k-4> tert-부틸 4-((4-(3,3-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트[tert-Butyl 4-((4-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamido)methyl)piperidin-1-carboxylate]의 제조

[1114] 상기 제조예 k-3과 동일한 방법으로 수행하되, 1-Boc-piperzine 대신 1-Boc-4-(aminomethyl)piperidine를 사용하여 tert-부틸 4-((4-(3,3-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.

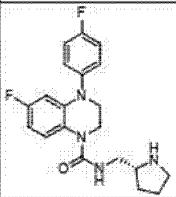
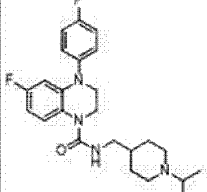
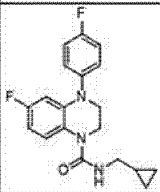
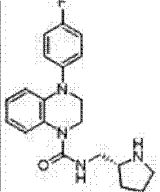
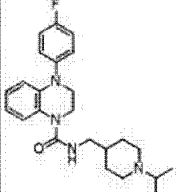
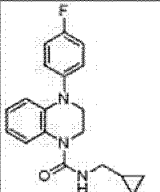
[1115] 흰색 고체 (수율 93%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.12-1.03 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).

[1116]

[1117] <실시예 79> 4-(3,3-디메틸부타노일)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드[4-(3,3-Dimethylbutanoyl)-N-(piperidin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxamide]의 합성

[1118] 상기 제조예 k-4에서 얻어진 tert-부틸 4-((4-(3,3-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-1-카르복사미도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 Boc 그룹을 TFA로 탈보호하여 4-(3,3-디메틸부타노일)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드를 합성하였다.

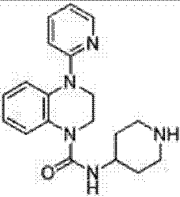
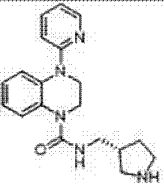
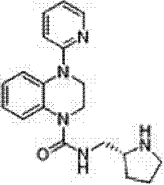
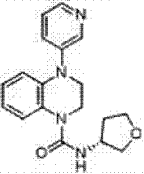
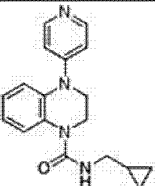
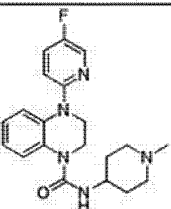
- [1119] 흰색 고체 (수율 46%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.95 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.81-1.69 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.92 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 373.1 (M+1).
- [1120]
- [1121] 상기 실시예를 통해 제조한 본원발명의 화합물은 하기 표 1에 정리하였다. 본 명세서 전반에서, 용어 "화합물"은 용어 "실시예"로 지칭될 수 있다. 예컨대, 실시예 1은 화합물 1을 의미할 수 있다.
- [1122] [표1]

번호	구조	IUPAC 명칭
1		(R)-6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
2		6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
3		N-(시클로프로필메틸)-6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
4		(R)-4-(4-플루오로페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
5		4-(4-플루오로페닐)-N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
6		N-(시클로프로필메틸)-4-(4-플루오로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드

[1123]

7		(S)-4-(4-플루오로페닐)-N-(테트라히드로퀴린-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
8		(4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피롤리딘-1-일)메타논
9		(4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(몰포리노)메타논
10		(4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피페라진-1-일)메타논
11		(S)-N-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
12		(S)-((3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논

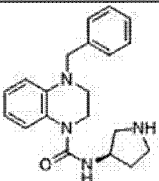
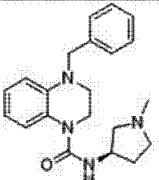
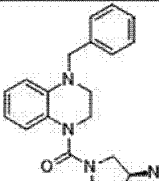
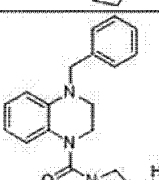
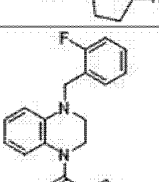
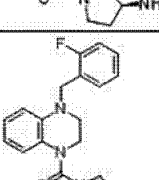
[1124]

13		<i>N</i> -(피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일)-3,4- 디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
14		(<i>R</i>)-4-(피리딘-2-일)- <i>N</i> -(피롤리딘-3- 일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)- 카르복사마이드
15		(<i>R</i>)-4-(피리딘-2-일)- <i>N</i> -(피롤리딘-2- 일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)- 카르복사마이드
16		(<i>R</i>)-4-(피리딘-3-일)- <i>N</i> - (테트라히드로퓨란-3-일)-3,4- 디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
17		<i>N</i> -(시크로프로필메틸)-4-(피리딘-4-일)- 3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)- 카르복사마이드
18		4-(5-플루오로피리딘-2-일)- <i>N</i> -(1- 메틸피페리딘-4-일)-3,4- 디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드

[1125]

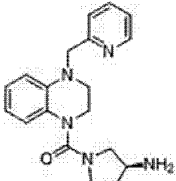
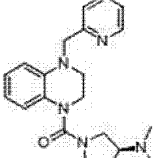
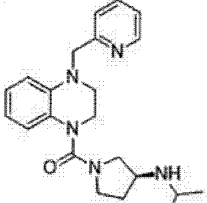
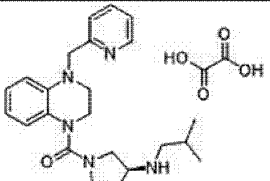
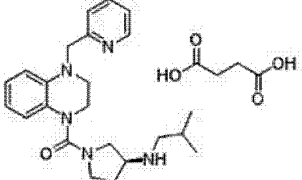
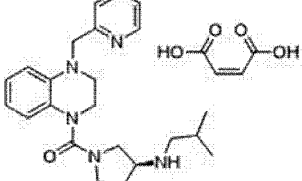
19		(S)-4-(피라진-2-일)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
20		(S)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
21		(S)-N-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
22		(S)-N-(1-이소부틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
23		N-(피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
24		N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드 옥살산염
25		N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드 푸마르산염

26		<i>N</i> -(1-이소프로필피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
27		<i>N</i> -(1-이소부틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
28		이미다졸-1-일-(4-피라진-2-일-2,3-디히드로퀴녹살린-1-일)메탄싸이온
29		<i>N</i> -(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카보티오아마이드
30		1-메틸피페리딘-4-일-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카복실레이트
31		(<i>R</i>)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카복실레이트
32		(<i>S</i>)-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카보티오에이트

33		(R)-4-벤질-N-(피롤리딘-3-일)-3,4- 디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
34		(R)-4-벤질-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)- 3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)- 카르복사마이드
35		(S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-벤질-3,4- 디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메탄논
36		(S)-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린- 1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1- 일)메탄논
37		(S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(2- 플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린- 1(2H)-일)메탄논
38		(S)-(4-(2-플로오로벤질)-3,4- 디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3- (메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄논

39		(S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(3-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메탄
40		(S)-(4-(3-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄
41		(S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메탄 푸마르산염
42		(S)-(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(아이소프로필아미노)피롤리딘-1-일)메탄
43		(S)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
44		(S)-N-(1-이소부틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드

[1128]

45		(S)-3-(아미노피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논
46		(S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논
47		(S)-3-(이소프로필아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논
48		(S)-3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 옥살산염
49		(S)-3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 석신산염
50		(S)-3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 말레산염

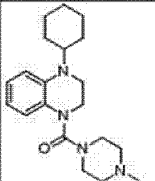
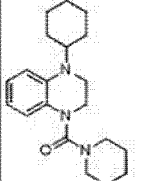
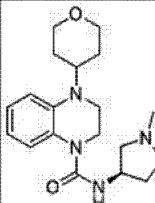
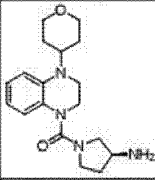
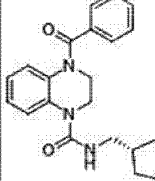
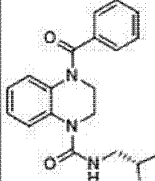
51		(S)-3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-일)에타논 푸마르산염
52		(R)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
53		N-(피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
54		N-(옥세탄-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
55		N-(3-메틸옥세탄-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
56		N-(옥세탄-3-일메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드

[1130]

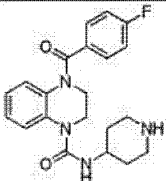
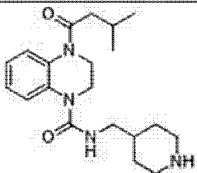
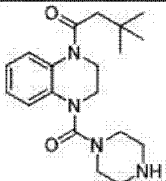
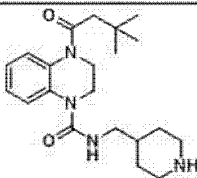
57		<i>N</i> -((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
58		4-(피리딘-2-일메틸)- <i>N</i> -((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
59		(<i>S</i>)-4-(피리딘-2-일메틸)- <i>N</i> -((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
60		(<i>R</i>)-4-(피리딘-2-일메틸)- <i>N</i> -((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
61		<i>N</i> -(시클로프로필메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
62		1-메틸피페리딘-4-일-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-카복실레이트
63		(<i>S</i>)-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2 <i>H</i>)-카보티오에이트

64		(<i>R</i>)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카복실레이트
65		(1-메틸피페리딘-4-일)메틸-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카복실레이트
66		4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)- <i>N</i> -(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드 옥살산염
67		4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)- <i>N</i> -((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
68		4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)- <i>N</i> -(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드
69		4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)- <i>N</i> -((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2 <i>H</i>)-카르복사마이드

[1132]

70		(4-시클로헥실-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논
71		(4-시클로헥실-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피페리딘-1-일)메타논
72		(R)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2H-파이란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
73		(S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(테트라히드로-2H-파이란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논
74		(S)-4-벤조일-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드
75		(R)-4-벤조일-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드

[1133]

76		4-(4-플루오로벤조일)- <i>N</i> -(피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
77		4-(3-메틸부타노일)- <i>N</i> -(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드
78		3,3-디메틸-1-(4-(피페라진-1-카보닐)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-일)부탄-1-온
79		4-(3,3-디메틸부타노일)- <i>N</i> -(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴놀살린-1(2H)-카르복사마이드

[1134]

[1135] 실험예 2. 시험관 내 α -SMA 발현 억제 효과 확인

[1136] 조직에 흉터가 발생하면 섬유아세포가 근섬유아세포로 전환 (FMT) 되고, 근섬유아세포는 세포외 기질을 생성하여 조직 섬유화를 유발한다. α -SMA는 근섬유아세포의 대표적인 바이오마커로 FMT이 진행됨에 따라 그 발현이 크게 증가한다. 따라서 α -SMA 발현 억제 활성 평가를 통해 화합물들의 섬유화 억제에 대한 효능을 평가할 수 있다. 이에, 세포 내에서 본 발명 화합물들의 α -SMA 발현 억제 활성 평가를 수행하였으며, 보다 정확한 α -SMA 발현 억제를 평가하기 위하여 인간 폐 유래 섬유아세포인 MRC-5 세포에 본 발명에 따른 화합물들의 농도 의존적인 처리를 통해 IC₅₀ 값을 산출하였다.

[1137] 구체적으로, MRC-5 세포에 DMSO 또는 화합물들을 0.5% Fetal Bovine Serum (FBS)가 포함된 혈청에 녹여 농도 의존적으로 처리한 후 2시간이 경과했을 때 TGF- β 1 (5 ng/mL)을 처리하여 섬유화를 유발하도록 하였다. 72 시간 후, 2% Paraformaldehyde 용액으로 10분간 고정시킨 후 세포막 투과성을 부여해 주기 위해 0.1% Triton X-100 용액을 10분간 처리하였으며 1% Bovine Serum Albumin (BSA) 용액을 처리하여 비특이적 결합을 막도록 하였다. 면역 염색은 1차 항체로 Anti-GAPDH (BIO-RAD)를 먼저 처리하였고 2차 항체로 GAPDH 표지를 위한 Alexa Fluor™ Plus 555를 사용하였으며 α -SMA를 염색하기 위해 FITC 형광이 부착된 α -SMA 1차 항체를 사용함으로써 화합물들에 의한 α -SMA의 증가와 감

소를 평가하였다. 면역세포염색 실험 결과는 STELLARIS 5 Confocal Microscope (Leica)로 확인하였고 FITC로 염색되는 α -SMA를 Alexa Fluor[®] Plus 555로 표지되는 GAPDH를 이용하여 표준화함으로써 정량적으로 나타내었다. 본 발명에 따른 화합물들의 IC_{50} 는 통계 분석 (선형혼합효과모형, Linear Mixed Effects Model)을 통해 산출하였다. 각 화합물의 α -SMA의 발현 억제능은 하기 표 2에 정리하였다 (A: $IC_{50} < 1 \mu M$, B: $1 \mu M \leq IC_{50} < 10 \mu M$, C: $10 \mu M \leq IC_{50} < 30 \mu M$, D: $IC_{50} \leq 30 \mu M$).

[1138] [표2]

화합물 번호	IC_{50}	화합물 번호	IC_{50}	화합물 번호	IC_{50}
3	B	29	B	55	A
6	B	31	B	56	C
8	C	33	B	57	D
9	D	34	B	58	A
10	A	36	C	59	A
11	B	37	B	60	C
12	D	38	B	64	A
13	B	39	A	65	C
14	B	41	A	66	A
15	A	42	B	67	D
16	B	44	D	68	D
18	B	46	D	69	B
19	B	47	D	70	B
20	A	51	A	71	B
22	D	52	B	77	D
23	B	53	B	78	D
27	C	54	A	79	D

[1139]

- [1140] 실험예 3. 본 발명에 따른 화합물의 F-액틴 형성 억제 평가
- [1141] 본 실험예에서는 인간 폐 섬유아세포인 MRC-5 세포에 본 발명에 따른 화합물 41 (10 μ M), 화합물 51 (10 μ M), 또는 DMSO를 0.5% FBS가 포함된 혈청에 녹여 처리한 후, 2시간이 경과했을 때 TGF- β 1 (5 ng/mL)을 처리하여 섬유화를 유발하도록 하였다. 72 시간 후, 2% Paraformaldehyde 용액으로 10분간 고정시킨 후 세포막 투과성을 부여해주기 위해 0.1% Triton X-100 용액을 10분간 처리하였으며 1% BSA 용액을 처리하여 비특이적 결합을 막도록 하였다. 면역 염색은 1차 항체로 Anti-GAPDH를 먼저 처리하였고 2차 항체로 GAPDH 표지를 위한 Alexa Fluor[®] Plus 488을 사용하였으며 액틴 세포골격, 특히 F-액틴을 염색하기 위해 Rhodamine Phalloidin (Cytoskeleton)을 사용함으로써 화합물들에 의한 F-액틴의 증가와 감소를 확인할 수 있었다. 세포면역염색 실험 결과는 STELLARIS 5 Confocal Microscope로 확인하였고 Rhodamine Phalloidin으로 염색되는 F-액틴을 Alexa Fluor[™] Plus 488으로 표지되는 GAPDH를 이용하여 표준화함으로써 정량적으로 나타내었다.
- [1142] 본 발명에 따른 화합물에 의한 F-액틴 형성 억제 정도를 도 1에 나타냈다. TGF- β 1이 처리된 세포는 대조군 (대조물질) 대비 세포 내 F-액틴 형성이 크게 증가한 것으로 나타났다. 반면, 본 발명의 화합물 41 또는 화합물 51이 함께 처리된 세포의 경우 세포 내 F-액틴 형성이 TGF- β 1을 처리하지 않은 그룹과 비슷한 수준으로 감소한 바, 본 발명의 화합물들이 TGF- β 1에 의한 F-액틴 형성을 현저하게 억제할 수 있음을 확인하였다. 상기 결과는 본 발명에 따른 화합물들이 근섬유아세포의 활성화 및 폐 섬유화의 핵심 요인인 F-액틴 형성을 효과적으로 억제할 수 있음을 보여준다.
- [1143]
- [1144] 실험예 4. 본 발명에 따른 화합물의 간 세포에서 섬유증 치료 효능 평가
- [1145] 본 실험예에서는 본 발명에 따른 화합물들이 간 섬유증에 대한 치료 효과를 발휘하는지 확인하였다. 이 때, 섬유화 정도를 확인하기 위해 α -SMA, Collagen Type 1을 발현할 수 있는 ACTA2, COL1A1 mRNA를 지표로 활용하였다. α -SMA는 섬유화의 주요 효과기 세포인 활성화된 근섬유아세포의 마커로서, α -SMA의 발현이 증가된 근섬유아세포는 COL1A1과 같은 섬유화 단백질을 생성하여 섬유증을 유발하는 것으로 알려져 있다.
- [1146] 구체적으로, 인간 간성상세포 (Human Hepatic Stellate Cell, HHSC)를 분주하고, 효과적인 세포의 활성화를 위해 영양 결핍 조건에서 24시간 배양시켰다. 그 후에 섬유화 현상을 유발하기 위한 TGF- β 1 (5 ng/mL)와 함께 본 발명에 따른 화합물 (화합물 51 및 41)을 각각 세포에 10, 50 μ M씩 48시간 동안 처리한 후 배양을 마친 세포로부터 RNA를 추출하여 qRT-PCR을 수행하였다. 실험 결과를 통해 ACTA2, COL1A1의 mRNA 발현량을 확인함으로써 화합물의 치료 효과를 검증하고자 하였다.

- [1147] 도 2에 나타난 바와 같이, qRT-PCR을 통한 ACTA2 mRNA 발현양을 확인한 결과, 염증 유발 사이토카인인 TGF- β 1이 처리된 간성상세포는 미처리 대조군에 비해 ACTA2 발현이 크게 증가하였다. 반면, 본 발명의 화합물이 처리된 세포는 TGF- β 1 처리에 의한 ACTA2와 COL1A1 mRNA의 발현 증가가 농도 의존적으로 억제되는 것을 확인할 수 있었다.
- [1148] 상기 결과들은 본 발명에 따른 화합물들이 간 섬유화를 효과적으로 억제할 수 있음을 보여준다. 특히, 본 발명에 따른 화합물들 (51 및 41) 모두 섬유화의 주요 마커인 α -SMA의 mRNA 발현을 효과적으로 억제함으로써 간 섬유화를 효과적으로 억제할 수 있음을 보여주었다.
- [1149]
- [1150] 실험예 5. 본 발명에 따른 화합물의 신장 세포에서 섬유증 치료 효능 평가
- [1151] 본 실시예에서는 본 발명에 따른 화합물들이 신장 섬유증에 대한 치료 효과를 발휘하는지 확인하였다. 이 때, 섬유화 정도를 확인하기 위해 α -SMA, Collagen Type 1을 발현할 수 있는 ACTA2, COL1A1 mRNA를 지표로 활용하였다. α -SMA는 섬유화의 주요 효과기 세포인 활성화된 근섬유아세포의 마커로서, α -SMA의 발현이 증가된 근섬유아세포는 Collagen Type 1과 같은 섬유화 단백질을 생성하여 섬유증을 유발하는 것으로 알려져 있다.
- [1152] 구체적으로, 인간 신장섬유아세포 (Human Renal Fibroblast, HRF)를 분주하고, 효과적인 세포의 활성화를 위해 영양 결핍 조건에서 24시간 배양시켰다. 그 후에 섬유화 현상을 유발하기 위한 TGF- β 1 (5 ng/mL)와 함께 본 발명에 따른 화합물 (화합물 51 및 41)을 각각 세포에 10, 50 μ M씩 48시간 동안 처리한 후 배양을 마친 세포로부터 RNA를 추출하여 qRT-PCR을 수행하였다. 실험 결과를 통해 ACTA2, COL1A1의 mRNA 발현양을 확인함으로써 화합물의 치료 효과를 검증하고자 하였다.
- [1153] 도 3에 나타난 바와 같이, qRT-PCR을 통한 ACTA2 mRNA 발현양을 확인한 결과, 염증 유발 단백질인 TGF- β 1이 처리된 신장섬유아세포 미처리 대조군에 비해 ACTA2 발현이 크게 증가하였다. 반면, 본 발명의 화합물이 처리된 세포는 TGF- β 1 처리에 의한 ACTA2와 COL1A1 mRNA의 발현 증가가 농도 의존적으로 억제되는 것을 확인할 수 있었다.
- [1154] 상기 결과들은 본 발명에 따른 화합물들이 신장 섬유화를 효과적으로 억제할 수 있음을 보여준다. 특히, 본 발명에 따른 화합물들 (51 및 41) 모두 섬유화의 주요 마커인 ACTA2와 COL1A1의 mRNA 발현을 효과적으로 억제함으로써 신장 섬유화를 효과적으로 억제할 수 있음을 보여주었다.
- [1155]
- [1156] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이

다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야 한다.

[1157]

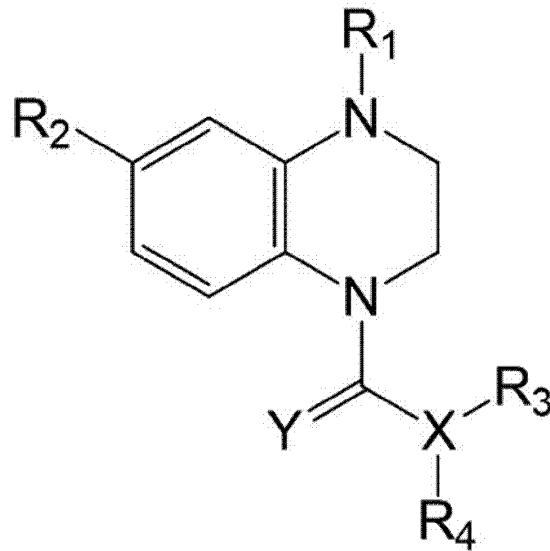
산업상 이용가능성

[1158] 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 섬유화의 주요 원인 인자인 α -SMA 및 F-액틴의 발현(형성)을 효과적으로 억제하는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명에 따른 신규한 화합물은 섬유화를 개선 또는 억제하는 효과를 갖는 치료제로서 섬유화 관련 질환의 예방 및 치료에 유용하게 활용될 수 있으므로, 산업상 이용가능성이 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

X는 N, S, 또는 O이며;

Y는 O 또는 S이며;

R₁은 C₁-C₁₀의 알킬, C₃-C₂₀의 사이클로알킬, C₂-C₂₀의 헤테로사이클로알킬, 3원 내지 10원 방향족 고리, 3원 내지 10원 방향족 헤테로고리, -CO-(C₁-C₆의 알킬), 또는 -CO-(할로젠으로 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂의 아릴)이 되,

상기 R₁의 하나 이상의 H는 할로젠, 할로젠으로 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂의 아릴, 또는 할로젠으로 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₂의 헤테로아릴로 치환될 수 있고;

R₂는 수소, 또는 할로젠이고;

R₃ 및 R₄는 서로 연결되어 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 이 때 상기 고리는 하나 이상의 H가 -NH₂, 디메틸아민, -NH-(C₁-C₅의 알킬), 또는 C₁-C₅의 알킬로 치환될 수 있고,

R₃ 및 R₄가 고리를 형성하지 않는 경우, R₄는 부존재하거나, 또는 수소이고, R₃은 C₃-C₁₀의 사이클로알킬, C₂-C₁₀의 헤테로사이클로알킬, -CH₂-(C₃-C₆의 사이클로알킬), 또는 -CH₂-(C₂-C₆의 헤테로사이클로알킬)이며, 상기

R_3 의 하나 이상의 H는 $-NH-(C_1-C_5$ 의 알킬), 또는 C_1-C_5 의 알킬로 치환될 수 있고;

상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로고리기, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 N, S, 및 O로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.)

[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 R_3 및 R_4 는 서로 연결되어 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 그 고리에 1개 내지 2개의 N 또는 O를 포함하는 것으로서, 이 때 X는 N이며,

상기 R_3 및 R_4 가 형성한 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 하나 이상의 H가 $-NH_2$, 디메틸아민, $-NH-(C_1-C_5$ 의 알킬), 또는 C_1-C_5 의 알킬로 치환될 수 있는 것인, 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서,

상기 R_1 은 6원 방향족 고리기, 6원 방향족 헤테로고리기, $-CH_2$ -아릴, $-CH_2$ -헤테로아릴, 6원 사이클로알킬, 6원 헤테로사이클로알킬, $-CO$ -아릴, 또는 $-CO-(C_4-C_5$ 의 알킬)로서, 여기서 상기 6원 방향족 헤테로고리기 및 헤테로아릴은 하나 이상의 N을 포함하고, 상기 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 O를 포함하는 것이고,

상기 R_1 의 하나 이상의 H는 할로젠으로 치환될 수 있는 것인, 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 4] 제1항에 있어서,

상기 R_1 은 6원 방향족 고리기, 6원 방향족 헤테로고리기, $-CH_2$ -아릴, $-CH_2$ -헤테로아릴, 또는 $-CO-(C_5$ 의 알킬)로서, 여기서 상기 6원 방향족 헤테로고리기 및 헤테로아릴은 하나 이상의 N을 포함하고,

상기 R_1 의 하나 이상의 H는 할로젠으로 치환될 수 있고;

상기 R_2 는 수소이고;

상기 R_3 및 R_4 는 서로 연결되어 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리를 형성하고, 상기 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 그 고리에 하나 이상의 N 또는 O를 포함하는 것으로서, 이 때 X는 N이며,

상기 R_3 및 R_4 가 형성한 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 또는, 5원 또는 6원 방향족 헤테로고리는 하나 이상의 H가 $-NH_2$, 또는 $-NH-(C_1-C_5$ 의 알킬)로 치환될 수 있고,

R_3 및 R_4 가 고리를 형성하지 않는 경우, R_4 는 부존재하거나, 또는 수소이고, R_3 은 C_4-C_6 의 헤테로사이클로알킬, $-CH_2-(C_3$ 의 사이클로알킬), 또는 -

CH₂-(C₄-C₆의 헤테로사이클로알킬)이며, 상기 R₃의 하나 이상의 H는 C₁-C₄의 알킬로 치환될 수 있는 것인, 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 5]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인, 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

- (1) (R)-6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (2) 6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (3) N-(시클로프로필메틸)-6-플루오로-4-(4-플루오로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (4) (R)-4-(4-플루오로페닐)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (5) 4-(4-플루오로페닐)-N-((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (6) N-(시클로프로필메틸)-4-(4-플루오로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (7) (S)-4-(4-플루오로페닐)-N-(테트라히드로퓨란-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (8) (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피롤리딘-1-일)메타논;
- (9) (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(몰포리노)메타논;
- (10) (4-(2-클로로페닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(피페라진-1-일)메타논;
- (11) (S)-N-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (12) (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논;
- (13) N-(피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (14) (R)-4-(피리딘-2-일)-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (15) (R)-4-(피리딘-2-일)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (16) (R)-4-(피리딘-3-일)-N-(테트라히드로퓨란-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;

- (17) *N*-(시크로프로필페틸)-4-(피리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (18) 4-(5-플루오로피리딘-2-일)-*N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (19) (S)-4-(피라진-2-일)-*N*-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (20) (S)-*N*-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (21) (S)-*N*-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (22) (S)-*N*-(1-이소부틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (23) *N*-(피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (24) *N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드 옥살산염;
- (25) *N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드 푸마르산염;
- (26) *N*-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (27) *N*-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (28) 이미다졸-1-일-(4-피라진-2-일-2,3-디히드로퀴녹살린-1-일)메탄싸이온;
- (29) *N*-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카보티오아마이드;
- (30) 1-메틸피페리딘-4-일-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카복실레이트;
- (31) (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카복실레이트;
- (32) (S)-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피라진-2-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카보티오에이트;
- (33) (R)-4-벤질-*N*-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (34) (R)-4-벤질-*N*-(1-메틸피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (35) (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)메탄논;

- (36) (S)-(4-벤질-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- (37) (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(2-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논;
- (38) (S)-(4-(2-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- (39) (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(3-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논;
- (40) (S)-(4-(3-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- (41) (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 푸마르산염;
- (42) (S)-(4-(4-플로오로벤질)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)(3-(아이소프로필아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- (43) (S)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-(피롤리딘-3-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (44) (S)-N-(1-이소부틸피롤리딘-3-일)-4-(피라진-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (45) (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(피라진-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논;
- (46) (S)-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논;
- (47) (S)-(3-(이소프로필아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논;
- (48) (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 옥산산염;
- (49) (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 석신산염;
- (50) (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 말레산염;
- (51) (S)-(3-(이소부틸아미노)피롤리딘-1-일)(4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)메타논 푸마르산염;
- (52) (R)-4-(피리딘-2-일메틸)-N-(피롤리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (53) N-(피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;
- (54) N-(옥세탄-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;

- (55) *N*-(3-메틸옥세탄-3-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (56) *N*-(옥세탄-3-일메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (57) *N*-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (58) 4-(피리딘-2-일메틸)-*N*-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (59) (*S*)-4-(피리딘-2-일메틸)-*N*-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (60) (*R*)-4-(피리딘-2-일메틸)-*N*-((테트라히드로퓨란-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (61) *N*-(시클로프로필메틸)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (62) 1-메틸피페리딘-4-일-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카복실레이트;
- (63) (*S*)-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카보티오에이트;
- (64) (*R*)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카복실레이트;
- (65) (1-메틸피페리딘-4-일)메틸-4-(피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카복실레이트;
- (66) 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-*N*-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드 옥살산염;
- (67) 4-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-*N*-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (68) 4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-*N*-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (69) 4-((3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-*N*-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (70) (4-시클로헥실-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논;
- (71) (4-시클로헥실-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)(피페리딘-1-일)메타논
- (72) (*R*)-*N*-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(테트라히드로-2*H*-파이란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-카르복사마이드;
- (73) (*S*)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(4-(테트라히드로-2*H*-파이란-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2*H*)-일)메타논;

(74) (S)-4-벤조일-N-(피롤리딘-3-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;

(75) (R)-4-벤조일-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;

(76) 4-(4-플루오로벤조일-N-(피페리딘-4-일)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;

(77) 4-(3-메틸부타노일)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드;

(78) 3,3-디메틸-1-(4-(피페라진-1-카보닐)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-일)부탄-1-온; 및

(79) 4-(3,3-디메틸부타노일)-N-(피페리딘-4-일메틸)-3,4-디히드로퀴녹살린-1(2H)-카르복사마이드.

[청구항 6] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 조성물은 α -SMA, COL1A1, 및 F-액틴으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현 또는 활성을 감소시키는 것을 특징으로 하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 8] 제6항에 있어서,
상기 섬유화 관련 질환은 염증성 사이토카인에 의하여 유도되는 섬유화 관련 질환인 것을 특징으로 하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 9] 제6항에 있어서,
상기 섬유화 관련 질환은 간, 신장, 또는 폐 섬유화 관련 질환인 것을 특징으로 하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 간 섬유화 관련 질환은 간 섬유증, 간경변증, 간경화증, 담즙성 경변증, 알코올성 또는 비알코올성 지방간염, 바이러스 간염 (viral hepatitis), 자가면역성 간염, 및 경화성 담관염으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 11] 제9항에 있어서,
상기 신장 섬유화 관련 질환은 신장 섬유증, 말기 신장 질환 (End-Stage Kidney Disease; ESKD), 당뇨병성 신증 (Diabetic Nephropathy; DN), IgA 신증 (IgA Nephropathy; IgAN), HIV-관련 신증, 비-당뇨병성 만성 신장 질환 (Nondiabetic Chronic Kidney Disease), 국소분절 사구체경화증 (Focal Segmental Glomerulosclerosis; FSGS), 미세변화형 신증후군 (Minimal

change disease; MCD), 및 크산틴 옥시다아제 결핍증으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

- [청구항 12] 제9항에 있어서,
상기 폐 섬유화 관련 질환은 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 박리성 간질성 폐렴, 특발성 간질성 폐렴, 비특이성 간질성 폐렴, 잠재성 기질화 폐렴, 호흡 세기관지염 관련 간질성 폐질환, 급성 간질성 폐렴, 림프성 간질성 폐렴, 특발성 폐실질 탄력섬유증, 간질성 폐질환, 및 만성폐쇄성폐질환 (COPD)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 13] 제6항 내지 제12항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 키트.
- [청구항 14] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 유효한 양으로 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 15] 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료를 위한, 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.
- [청구항 16] 섬유화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도.