(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0014413
(43) 공개일자 2010년02월10일

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7019250
(22) 출원일자 2008년02월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년09월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/054309
(87) 국제공개번호 WO 2008/101247
국제공개일자 2008년08월21일
(30) 우선권주장
60/890,324 2007년02월16일 미국(US)

(71) 출원인
메모리 파마슈티칼스 코포레이션
미국 07645 뉴저지주 몬트베일 필립스 파크웨이 100
(72) 발명자
던 로버트
미국 뉴저지주 07082 토와코 오스본 플레이스 3
구이엔 트룩 민
미국 아이오와주 50310 데스 모이네스 46번 스트리트 1732
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김창세, 장성구

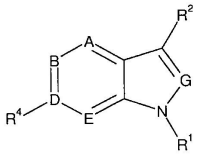
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 5-HT6 수용체 친화력을 갖는 6' 치환된 인돌 및 인다졸 유도체

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물인, 5-HT6 수용체에 대해 친화력을 갖는 화합물을 제공한다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 내지 R^4, A, B, D, E 및 G는 본원에서 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 상기 화합물을 제조하는 방법, 이들 화합물을 함유하는 조성물, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

지에 웽

미국 뉴저지주 07430 마와 펨브룩 코트 2347

테힘 애속

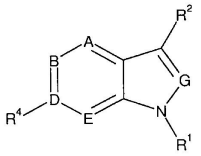
미국 뉴저지주 07450 리지우드 엔 왈넛 스트리트 246

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물:

화학식 I



상기 식에서,

A, B, E 및 G는 각각 독립적으로 CH, CR^3 또는 N이고;

D는 C이고;

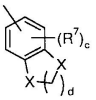
R^1은 SO_2Ar이며;

Ar은 하기 화학식 a 내지 p로부터 선택되고:

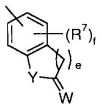
화학식 a



화학식 b



화학식 c



화학식 d



화학식 e



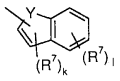
화학식 f



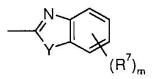
화학식 g



화학식 h



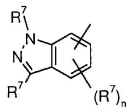
화학식 i



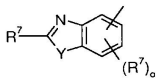
화학식 j



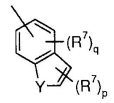
화학식 k



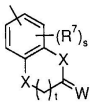
화학식 l



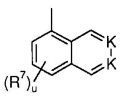
화학식 m



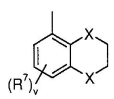
화학식 n



화학식 o



화학식 p



[상기 식에서,

J는 CR^7 또는 N이고;

K는 각각 독립적으로 CH 또는 N이며;

W는 O 또는 S이거나, 또는 존재하지 않으며;

X는 각각 독립적으로 O 또는 NR^7이고;

Y는 O, NR^7 또는 S이고;

Z는 S 또는 NR^7이고;

a는 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

b, l 및 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

c, f, h, n, o, q, s 및 u는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

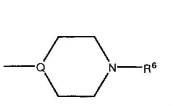
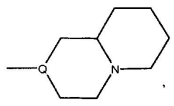
d 및 e는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

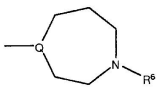
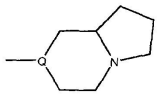
g, i, j, p 및 u는 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

k 및 t는 0 또는 1이다.];

R^2는 H, C_1-C_6 알킬 또는 $COOR^5$이고;

R^3은 할로겐, 나이트로, 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 3 내지 12개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬, 4 내지 12개, 바람직하게는 4 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬알킬, 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 포화, 부분 포화 또는 불포화 헤테로환상 기이고, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬은 각각 할로겐, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 옥소 또는 이들의 임의의 조합으로 1회 이상 치환되거나 비치환되고 분지되거나 비분지되며, 상기 헤테로환상 기는 할로겐, 하이드록시, C_{5-7}-아릴, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 사이아노, 할로겐첨가된 C_{1-4}-알킬, 나이트로 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환되고;

R^4는  ,  ,

 또는  이고;

Q는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 인접한 탄소에 이중 결합된 탄소이고;

R^5는 H, 또는 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며;

R^6은 H, 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 3 내지 12개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬, 또는 4 내지 12개, 바람직하게는 4 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬알킬이고, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬은 각각 할로겐, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 옥소 또는 이들의 임의의 조합으로 1회 이상 치환되거나 비치환되고 분지되거나 비분지되며;

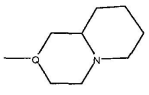
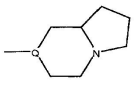
R^7은 각각 독립적으로 H; 할로겐; $C(O)R^8$; CO_2R^8; NR^6COR^8; 할로겐, 하이드록시, 사이아노, C_{1-4}-알콕시, 옥소 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 1 내지 12개, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알킬로서, 이때 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기가 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-에 의해 치환되거나 비치환된, 알킬; 할로겐에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알콕시; 할로겐, 하이드록시, 옥소, 사이아노, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의

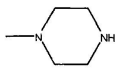
탄소 원자를 갖는 사이클로알킬; 사이클로알킬 부분 및/또는 알킬 부분에서 할로겐, 옥소, 사이아노, 하이드록시, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 4 내지 16개, 바람직하게는 4 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬알킬; 할로겐, CF_3, OCF_3, C_{1-4}-알킬, 하이드록시, C_{1-4}-알콕시, 나이트로, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, 사이아노 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴; 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 부분, 및 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알킬 부분을 갖고, 상기 아릴 부분에서 할로겐, CF_3, OCF_3, C_{1-4}-알킬, 하이드록시, C_{1-4}-알콕시, 나이트로, 사이아노, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되고/되거나 상기 알킬 부분에서 할로겐, 옥소, 하이드록시, 사이아노 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된 아릴알킬로서, 알킬 부분에서 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기가 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-에 의해 치환되거나 비치환되고 하나 이상의 $-CH_2-$ 기가 각각 -O- 또는 -NH-에 의해 치환되거나 비치환된, 아릴알킬; 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자이며, 할로겐, 하이드록시, C_{5-7}-아릴, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 사이아노, 트라이플루오로메틸, 나이트로, 옥소 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 포화, 부분 포화 또는 불포화 헤테로환상 기; 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 포화, 부분 포화 또는 불포화 헤테로환상 부분, 및 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알킬 부분을 갖고, 상기 헤테로환상 부분에서 할로겐, OCF_3, 하이드록시, C_{5-7}-아릴, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 사이아노, 트라이플루오로메틸, 나이트로, 옥소 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되고/되거나 상기 알킬 부분에서 할로겐, 옥소, 하이드록시, 사이아노 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된 헤테로환-알킬 기로서, 상기 알킬 부분에서 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기가 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-에 의해 치환되거나 비치환되고 하나 이상의 $-CH_2-$ 기가 -O- 또는 -NH-에 의해 치환되거나 비치환된, 헤테로환-알킬 기이며;

R^8은 각각 독립적으로 H; 또는 할로겐에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알킬이며;

R^9는 아미노(NH_2); C_{1-4}-알킬아미노; C_{1-4}-다이알킬아미노; $NR^{10}C(O)R^{10}$; 사이아노; 메톡시; 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자이며, 할로겐, 하이드록시, C_{5-7}-아릴, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 사이아노, 할로겐첨가된 C_{1-4}-알킬, 나이트로 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된 포화, 부분 포화 또는 불포화 헤테로환상 기; 또는 - C(O)-헤테로환상 기이며;

R^{10}은 각각 독립적으로 H; 또는 할로겐, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 옥소 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알킬이되;

(i) A, B, E 및 G가 CH 또는 CR^3이고, D가 C이고, Ar이 화학식 j인 경우, R^4는  또는  가 아니고;

(ii) A, B 및 E가 CH 또는 CR^3이고, D가 C이며, G가 N이며, R^2가 H이며, Ar이, K가 CH인 화학식 j 또는 Y가 S인 화학식 h인 경우, R^4는  가 아니다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^2가 H인, 화합물.

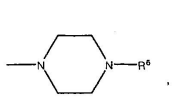
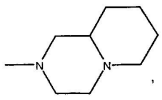
청구항 3

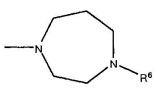
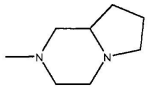
제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

A 및 B가 각각 CH인, 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항중 어느 한 항에 있어서,

R^4가  ,  ,

 또는  인, 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항중 어느 한 항에 있어서,

R^6이 H, 메틸 또는 에틸인, 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

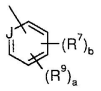
R^7이 C_{1-4}-알킬, 할로겐첨가된 C_{1-4}-알킬, 아릴, CO_2R^8, NR^6COR^8, 할로겐 또는 $C(O)R^8$인, 화합물.

청구항 7

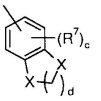
제 1 항 내지 제 6 항중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 하기 화학식 a, b, cc, j, m, n 또는 p인, 화합물:

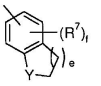
화학식 a



화학식 b



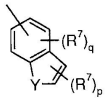
화학식 cc



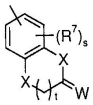
화학식 j



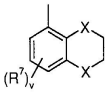
화학식 m



화학식 n



화학식 p

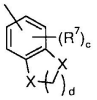


청구항 8

제 7 항에 있어서,

Ar이 하기 화학식 b이고, d가 2이며, 2개의 X 중 하나가 O이고 나머지 하나가 NR^7인, 화합물:

화학식 b



청구항 9

제 7 항에 있어서,

Ar이 하기 화학식 cc이고, e가 1인, 화합물:

화학식 cc

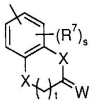


청구항 10

제 7 항에 있어서,

Ar이 하기 화학식 n이고, t가 1이며, W가 존재하는, 화합물:

화학식 n



청구항 11

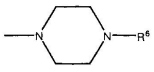
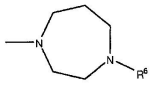
제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

A 및 B가 CH이고, D가 C이며, E 및 G가 CH 또는 N이고, R^1이 SO_2Ar이고, Ar이 3-메톡시피롤리딘일, 3-하이드록시피롤리딘일 또는 피롤리딘-3-올에 의해 1회 이상 치환된 페닐이거나, 또는 Ar이 피롤로[2,3-b]피리딘일, 벤조퓨란일, 다이하이드로인돌릴, 피페라진일-인다졸릴 및 피라졸로[3,4-b]피리딘일로부터 선택된 치환되거나 비치

환된 아릴인, 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 3 항중 어느 한 항에 있어서,

A 및 B가 CH이고, D가 CR이고, R^1이 SO_2Ar이고, Ar이 비치환된 페닐 또는 비치환된 피리딜이며, R^4가  또는  이고, 이때 R^6이 H 또는 메틸인, 화합물.

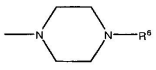
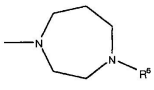
청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에 있어서,

A, B 및 E중 하나 이상이 CR^3 또는 N인, 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항중 어느 한 항에 있어서,

R^4가  또는  이고, 이때 R^6이 H 또는 메틸인, 화합물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항에 있어서,

G가 CH 또는 CR^4인, 화합물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 있어서,

하이드로폼에이트 염인 화합물.

청구항 17

하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 유리 염기, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

1: 4-메틸-7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

2: 1-메틸-5-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-*1H*-인돌,

3: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

4: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘,

5: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-피페라진-1-일-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘,

6: 7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)설폰일]-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

7: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸,

8: 7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]설폰일}-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

9: 7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

10: 7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

11: 7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

12: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인돌,

13: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

14: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘,

15: 2-{1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-*1H*-인돌-6-일}옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-a]피라진,

16: 2-{1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-*1H*-인돌-6-일}옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진,

17: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘,

18: 2-(1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-*1H*-인돌-6-일)옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-a]피라진,

19: 2-(1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-*1H*-인돌-6-일)옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진,

20:
1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘,

21: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸,

22: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인돌,

23: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

24: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

25: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

26: 4-메틸-7-{[6-(옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-a]피라진-2-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

27: 7-{[6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(*1H*)-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

28: 7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]설폰일}-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

29: 7-{[6-(옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-a]피라진-2-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

30: 7-{[6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(*1H*)-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

31: 1-(1-벤조퓨란-5-일설폰일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘,

32: 2-[1-(1-벤조퓨란-5-일설폰일)-*1H*-인돌-6-일]옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-a]피라진,

33: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

34: 7-{[6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

35: 1-(1-벤조퓨란-6-일설폰일)-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

36: 1-(1-벤조퓨란-5-일설폰일)-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

37: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌,

38: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

39: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌,

40: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌,

41: 7-{[6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

42: 6-(1,4-다이아제판-1-일)-1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-*1H*-인돌,

43: 1-(1-벤조퓨란-6-일설폰일)-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌,

44: 1-(1-벤조퓨란-5-일설폰일)-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌,

45: 6-(1,4-다이아제판-1-일)-1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-*1H*-인다졸,

46: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

47: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

48: 1-(1-벤조퓨란-6-일설폰일)-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

49: 1-(1-벤조퓨란-5-일설폰일)-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

50: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

51: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

52: 에틸 1-[(4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진-7-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

53: 에틸 1-{[3-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

54: 에틸 1-[(4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진-7-일)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

55: 에틸 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

56: 7-{[3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

57: 3-에틸-1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸

58: 1-(3-{[3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}페닐)피롤리딘-3-올,

59: 7-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

60: 3-에틸-1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

61: 1-{3-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]페닐}피롤리딘-3-올,

62: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

63: 에틸 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

64: 7-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

65: 7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

66: 6-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

67: 6-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

68: 3-에틸-1-[3-((*S*)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-벤젠설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

69: (*S*)-1-[3-(3-에틸-6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-페닐]-피롤리딘-3-올

70: 5-(6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-4*H*-벤조[1,4]옥사진-3-온,

71: 4-메틸-7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

72: 4-메틸-7-[(3-메틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

73: 4-메틸-7-[(3-메틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

74: 7-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

75: 4-메틸-6-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

76: 4-메틸-6-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

77: 4-메틸-6-(3-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-1-설폰일)-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[1,4]옥사진,

78: 3-에틸-1-[3-((*S*)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-벤젠설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

79: 3-에틸-1-[3-((*S*)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-벤젠설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

80: 1-[3-((*S*)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-벤젠설폰일]-3-메틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

81: 1-[3-((*S*)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-벤젠설폰일]-3-메틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

82: 4-메틸-6-(3-메틸-6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[1,4]옥사진,

83: 6-(3-에틸-6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[1,4]옥사진,

84: 7-(3-에틸-6-피페라진-1-일-인다졸-1-설폰일)-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[1,4]옥사진,

85: 6-(6-피페라진-1-일-인다졸-1-설폰일)-4*H*-벤조[1,4]옥사진-3-온,

86: 6-(6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-4*H*-벤조[1,4]옥사진-3-온,

87: 6-(3-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-1-설폰일)-4*H*-벤조[1,4]옥사진-3-온,

88: 6-(3-메틸-6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-4*H*-벤조[1,4]옥사진-3-온,

89: 4-메틸-7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-피리도[3,2-b][1,4]옥사진,

90: 1-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

91: {3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]페닐}(피리딘-2-일)메탄온,

92: 1-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

93: {3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]페닐}(피리딘-2-일)메탄온,

94: 3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]벤조나이트릴,

95: 3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]벤조나이트릴,

96: 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(페닐설폰일)-*1H*-인돌,

97: 1-(페닐설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

98: 에틸 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(페닐설폰일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

99: 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(페닐설폰일)-*1H*-인다졸-3-카복실산,

100: 에틸 1-(페닐설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

101: 3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(페닐설폰일)-*1H*-인다졸,

102: 3-에틸-1-(페닐설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

103: 에틸 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(페닐설폰일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

104: 6-피페라진-1-일-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

105: 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

106: 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인다졸,

107: 6-피페라진-1-일-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

108: 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘,

109: 6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

110: 6-(1,4-다이아제판-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

111: 6-(1,4-다이아제판-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인다졸,

112: 에틸 6-피페라진-1-일-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

113: 3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인다졸,

114: 3-에틸-6-피페라진-1-일-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인다졸,

115: 6-피페라진-1-일-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

116: 1-[(3-플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

117: 1-[(2-플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

118: 1-[(2,4-다이플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

119: 1-[(2,5-다이플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

120: 1-[(3-클로로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

121: 1-[(2-클로로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

122: 1-[(3-플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

123: 1-[(2-플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

124: 1-[(2,4-다이플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

125: 1-[(2,5-다이플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

126: 1-[(3-클로로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

127: 1-[(2-클로로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

128: 1-[(3-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

129: 1-[(2-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

130: [(4-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

131: 1-[(3,4-다이메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

132: 1-[(2,5-다이메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

133: 1-[(3-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

134: 1-[(2-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

135: 1-[(4-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

136: 1-[(3,4-다이메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

137: 1-[(2,5-다이메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

138: 1-(1-나프틸설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

139: 1-(1-나프틸설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

140: 3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]퀴놀린, 및

141: 3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]퀴놀린.

청구항 18

중추신경계(CNS) 장애, 기억력/인지 손상, 위장관(GI) 장애 또는 폴리글루타민-반복 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 제 1 항 내지 제 17 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

CNS 장애가 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅톤병(Huntington's disease), 불안, 우울증, 조울증, 간질, 강박 장애, 편두통, 수면 장애, 거식증 및 폭식증과 같은 섭식 장애,

공황 발작, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD), 약물 남용으로부터의 금단증상, 정신이상, 또는 척수 외상 및/또는 두부 손상과 관련된 장애인, 용도.

청구항 20

제 18 항에 있어서,

기억력/인지 손상이 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 픽병(Pick's disease), 크로이츠펠트 야콥병(Creutzfeld Jakob disease), HIV, 심혈관 질환, 두부 외상 또는 연령-관련 인지 저하(decline)와 관련되는, 용도.

청구항 21

제 18 항에 있어서,

GI 장애가 기능성 장 장애, 변비, 위식도 역류 질환(GERD), 야간-GERD, 과민성 대장 증후군(IBS), 변비-우세 IBS(IBS-c), 또는 변비/설사가 교대로 일어나는 IBS인, 용도.

청구항 22

제 18 항 내지 제 21 항중 어느 한 항에 있어서,

화합물이 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여되는, 용도.

청구항 23

5-하이드록시트립타민-6(5-HT6) 수용체의 조절과 관련된 질환 또는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 제 1 항 내지 제 17 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

제 1 항 내지 제 17 항중 어느 한 항에 따른 화합물이 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여되는, 용도.

청구항 25

제 1 항 내지 제 17 항중 어느 한 항에 따른 화합물 치료 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 포괄적으로 세로토닌 5-하이드록시트립타민-6(5-HT6) 친화력 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 5-HT6 수용체에 대한 친화력을 갖는 신규 화합물, 특히 선택적인 5-HT6 친화력을 갖는 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 함유하는 조성물, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 본원은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 가출원 제 60/890,324 호(출원일: 2007년 2월 16일)에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 가장 최근에 클로닝된 세로토닌 수용체중 하나인 인간의 5-HT6 수용체는 G-단백질 연결된 수용체에 전형적인 7개의 막통과 도메인을 갖는 아미노산 440개의 폴리펩타이드이다. 이는 신경 전달물질 5-하이드록시트립타민(5-HT, 세로토닌)의 효과를 매개하는 14개 수용체중 하나이다[호이어(Hoyer) 등, *Neuropharmacology*, **1997**, 36:419]. 막통과 영역 내에서, 인간 5-HT6 수용체는 다른 인간 5-HT 수용체와 약 30 내지 40%의 상동성을 나타내고, 아데닐릴 사이클라제에 확실히 연결되는 것으로 밝혀졌다.

[0004] 뇌의 중경의지핵(nucleus accumbens), 선조체, 후각 결절, 흑색질 및 해마에서의 5-HT6 수용체 mRNA의 우세한 편재화[워드(Ward) 등, *Neuroscience*, **1995**, 64:1105]와 함께 몇몇 치료 면에서 중요한 항정신병제 및 항우울

제에 대한 그의 높은 친화력은 이 수용체가 정신분열증 및 우울증의 치료를 담당할 가능성을 암시한다. 실제로, 원형적 비정형적 항정신병제인 클로자핀은 임의의 다른 수용체 아유형(subtype)에 대해서보다 5-HT6 수용체에 대해 더 큰 친화력을 나타낸다[몬스마(Monsma) 등, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994**, 268:1403].

[0005] 5-HT6 수용체가 뚜렷한 약리학적 프로파일을 가짐에도 불구하고, 선택적인 작용체 및 길항제가 없었기 때문에 수용체 기능의 생체내 연구는 이루어지지 않았다. 최근의 실험은 5-HT6 수용체 mRNA로 향하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용한 장기적인 대뇌 뇌실내 치료가 하품하고, 팔다리를 뻗고, 씹는 것으로 이루어진 래트에서의 행동 증후군을 야기함을 입증하였다. 안티센스-치료된 래트에서의 이 증후군은 아트로핀(무스카린성 길항제)에 의해 투여량-의존적으로 길항되어, 콜린성 신경 전달의 제어에 5-HT6을 관련시켰다. 따라서, 5-HT6 수용체 길항제는 기억 기능 장애의 치료[부어슨(Bourson) 등, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1995**, 274:173]에, 또한 다른 중추신경계(CNS) 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0006] 선조체, 후각 결절 및 중경의지핵에서의 그의 mRNA 편재화에 덧붙여, 5-HT6 수용체에 대한 다수의 항정신병제의 높은 친화력은 이들 화합물의 임상적 작용중 일부가 이 수용체를 통해 매개될 수 있음을 암시한다. 5-HT6 수용체와 상호작용하거나, 5-HT6 수용체를 자극하거나, 또는 5-HT6 수용체를 억제하는 화합물은 통상 5-HT6 리간드로 불린다. 특히, 5-HT6 선택적인 리간드는 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅톤병(Huntington's disease), 불안, 우울증, 조울증, 정신이상, 간질, 강박 장애, 편두통, 알츠하이머병(Alzheimer's disease)(인지 기억력의 향상), 수면 장애; 거식증 및 폭식증과 같은 섭식 장애; 공황 발작, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD); 코카인, 에탄올, 니코틴 및 벤조다이아제핀과 같은 약물 남용으로부터의 금단 증상; 정신분열증, 양극성 장애, 및 척수 외상 및/또는 두부 손상과 관련된 장애(예컨대, 뇌수종)와 같은 특정 CNS 장애의 치료에 유용할 수 있는 것으로 확인되었다. 이러한 화합물은 또한 기능성 장 장애 및 과민성 대장 증후군과 같은 특정 위장관(GI) 장애의 치료에도 유용할 것으로 예상된다[예를 들어, 로쓰(B. L. Roth) 등, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994**, 268, 페이지 1403-14120; 시블리(D. R. Sibley) 등, *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320-327; 슬라이트(A. J. Sleight) 등, *Neurotransmission*, **1995**, 11, 1-5; 및 슬라이트 등, *Serotonin ID Research Alert*, **1997**, 2(3), 115-8 참조]. 뿐만 아니라, 래트에서 음식 섭취를 감소시키는 5-HT6 길항제 및 5-HT6 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 효과가 보고되었다[*Br. J. Pharmac.*, **1999** Suppl. 126, 페이지 66; 및 *J. Psychopharmacol* Supp1, A64, **1997**, 페이지 255].

[0007] 그러므로, 5-HT6 수용체와 관련되어 있거나 5-HT6 수용체에 의해 영향을 받는 다양한 중추신경계 장애의 치료에 치료제로서 유용한 화합물을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 5-HT6 수용체와 관련되어 있거나 5-HT6 수용체에 의해 영향을 받는 중추신경계 장애의 치료에 유용한 치료 방법 및 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 하기 특허 및 간행물은 또한 본 발명에 대한 관련 배경을 제공한다. 아래 인용된 참조문헌은 모두 본원에 참고로 인용되며, 각각의 참조문헌이 개별적으로 참고로 인용되는 것과 같은 한도로 본원에 인용된다. 미국 특허 제 6,100,291 호, 제 6,133,287 호, 제 6,191,141 호, 제 6,251,893 호, 제 6,686,374 호, 제 6,767,912 호, 제 6,897,215 호, 제 6,903,112 호, 제 6,916,818 호 및 제 7,034,029 호; 공고된 미국 특허원 제 2005/0124603 호 및 제 2005/0171118 호.

발명의 상세한 설명

[0010] 발명의 개요

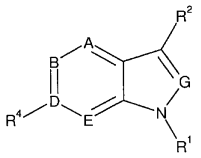
[0011] 본 발명은 바람직하게는 선택적으로 세로토닌 5-HT_6 수용체에 대해 친화력을 갖는 신규 화합물, 이들의 사용 방법 및 이들의 합성 방법에 관한 것이다.

[0012] 또한, 본 발명은 이러한 활성 및 선택성을 갖는 화합물을 합성하는 방법뿐만 아니라 환자에서 5-HT6 수용체에 관련되어 있거나 또는 5-HT6 수용체에 의해 영향을 받는 장애(예를 들어, 기분 장애 및/또는 인지 장애)를 치료하기 위한 방법 및 상응하는 약학 조성물을 제공한다.

[0013] 발명의 상세한 설명

[0014] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물(예컨대, 수화물), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물을 포함한다:

화학식 I

[0015] 

[0016] 상기 식에서,

[0017] A, B, E 및 G는 각각 독립적으로 CH, CR^3 또는 N이고;

[0018] D는 C이고;

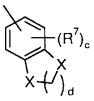
[0019] R^1은 SO_2Ar이며;

[0020] Ar은 하기 화학식 a 내지 p로부터 선택되고:

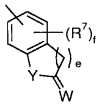
화학식 a

[0021] 

화학식 b

[0022] 

화학식 c

[0023] 

화학식 d

[0024] 

화학식 e

[0025] 

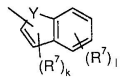
화학식 f

[0026] 

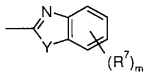
화학식 g

[0027] 

화학식 h

[0028] 

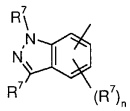
화학식 i

[0029] 

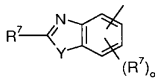
화학식 j

[0030] 

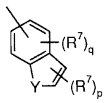
화학식 k

[0031] 

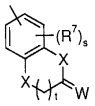
화학식 l

[0032] 

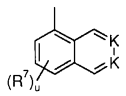
화학식 m

[0033] 

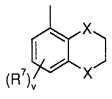
화학식 n

[0034] 

화학식 o

[0035] 

화학식 p

[0036] 

[0037] [상기 식에서,

[0038] J는 CR^7(예컨대, CH) 또는 N이고;

[0039] K는 각각 독립적으로 CH 또는 N이며;

[0040] W는 O 또는 S이거나, 또는 존재하지 않으며;

[0041] X는 각각 독립적으로 O 또는 NR^7이고;

[0042] Y는 O, NR^7 또는 S이고;

[0043] Z는 S 또는 NR^7이고;

[0044] a는 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

[0045] b, l 및 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

[0046] c, f, h, n, o, q, s 및 u는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

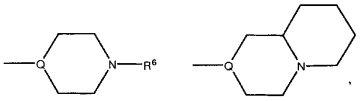
[0047] d 및 e는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

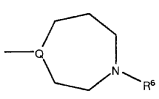
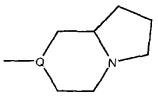
[0048] g, i, j, p 및 u는 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

[0049] k 및 t는 0 또는 1이다.];

[0050] R^2는 H, C_1-C_6 알킬 또는 $COOR^5$이고;

[0051] R^3은 할로겐(예컨대, F), 나이트로, 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 3 내지 12개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬, 4 내지 12개, 바람직하게는 4 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬알킬, 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 포화, 부분 포화 또는 불포화 헤테로환상 기이고, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬은 각각 할로겐, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 옥소 또는 이들의 임의의 조합(예컨대, CHF_2 또는 CF_3)으로 1회 이상 치환되거나 비치환되고 분지되거나 비분지되며, 상기 헤테로환상 기는 할로겐, 하이드록시, C_{5-7}-아릴, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 사이아노, 할로겐첨가된 C_{1-4}-알킬(예컨대, 트라이플루오로메틸), 나이트로 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환되고(예를 들어, 치환되거나 비치환된 모폴린일, 치환되거나 비치환된 피롤릴, 치환되거나 비치환된 피롤리딘일, 치환되거나 비치환된 피페리딘일, 치환되거나 비치환된 피리딜);

[0052] R^4는  ,

[0053]  또는  이고;

[0054] Q는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 인접한 탄소에 이중 결합된 탄소이고;

[0055] R^5는 H, 또는 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬(예컨대, CH_3)이며;

[0056] R^6은 H, 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬(예를 들어, CH_3), 3 내지 12개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬, 또는 4 내지 12개, 바람직하게는 4 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬알킬이고, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬은 각각 할로겐, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 옥소 또는 이들의 임의의 조합으로 1회 이상 치환되거나 비치환되고 분지되거나 비분지되며;

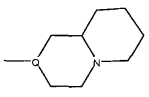
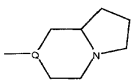
[0057] R^7은 각각 독립적으로 H; 할로겐(예를 들어, F, Cl 또는 Br); $C(O)R^8$(예컨대, $COCH_3$); CO_2R^8(예컨대, CO_2CH_3); NR^6COR^8(예컨대, $NHCOCH_3$); 할로겐, 하이드록시, 사이아노, C_{1-4}-알콕시, 옥소 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 1 내지 12개, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알킬(예를 들어, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3 등)로서, 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기가 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-에 의해

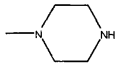
치환되거나 비치환된, 알킬; 할로겐에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알콕시(예를 들어, $OCHF_2$ 또는 OCF_3); 할로겐, 하이드록시, 옥소, 사이아노, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬(예컨대, 사이클로펜틸); 사이클로알킬 부분 및/또는 알킬 부분에서 할로겐, 옥소, 사이아노, 하이드록시, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 4 내지 16개, 바람직하게는 4 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬알킬; 할로겐, CF_3, OCF_3, C_{1-4}-알킬, 하이드록시, C_{1-4}-알콕시, 나이트로, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, 사이아노 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴(예를 들어, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 피리딘일); 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 부분, 및 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알킬 부분을 갖고, 상기 아릴 부분에서 할로겐, CF_3, OCF_3, C_{1-4}-알킬, 하이드록시, C_{1-4}-알콕시, 나이트로, 사이아노, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되고/되거나 상기 알킬 부분에서 할로겐, 옥소, 하이드록시, 사이아노 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된 아릴알킬로서, 상기 알킬 부분에서 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기가 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-에 의해 치환되거나 비치환되고 하나 이상의 $-CH_2-$ 기가 각각 -O- 또는 -NH-에 의해 치환되거나 비치환된, 아릴알킬(예컨대, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐뷰틸, 메톡시페닐에틸, 메톡시페닐프로필, 클로로페닐에틸, 클로로페닐프로필, 페닐에텐일, 페녹시에틸, 페녹시뷰틸, 클로로페녹시에틸 또는 클로로페닐아미노에틸); 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자이며, 할로겐, 하이드록시, C_{5-7}-아릴, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 사이아노, 트라이플루오로메틸, 나이트로, 옥소 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된 포화, 부분 포화 또는 불포화 헤테로환상 기(예를 들어, 치환되거나 비치환된 모폴린일); 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 포화, 부분 포화 또는 불포화 헤테로환상 부분, 및 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알킬 부분을 갖고, 상기 헤테로환상 부분에서 할로겐, OCF_3, 하이드록시, C_{5-7}-아릴, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 사이아노, 트라이플루오로메틸, 나이트로, 옥소 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되고/되거나 상기 알킬 부분에서 할로겐, 옥소, 하이드록시, 사이아노 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된 헤테로환-알킬 기로서, 상기 알킬 부분에서 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기가 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-에 의해 치환되거나 비치환되고 하나 이상의 $-CH_2-$ 기가 -O- 또는 -NH-에 의해 치환되거나 비치환된, 헤테로환-알킬 기이며;

[0058] R^8은 각각 독립적으로 H; 또는 할로겐에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알킬(예를 들어, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2 또는 CF_3)이며;

[0059] R^9는 아미노(NH_2); C_{1-4}-알킬아미노; C_{1-4}-다이알킬아미노(예컨대, NMe_2); $NR^{10}C(O)R^{10}$(예를 들어, $-NHC(O)CH_3$, $-N(CH_3)C(O)CH_3$); 사이아노; 메톡시; 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자이며, 할로겐, 하이드록시, C_{5-7}-아릴, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 사이아노, 할로겐첨가된 C_{1-4}-알킬(예를 들어, 트라이플루오로메틸), 나이트로 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된 포화, 부분 포화 또는 불포화 헤테로환상 기(예를 들어, 치환되거나 비치환된 모폴린일, 치환되거나 비치환된 피리미딘일, 또는 치환되거나 비치환된 피롤리딘일); 또는 -C(O)-헤테로환상 기이며;

[0060] R^{10}은 각각 독립적으로 H; 또는 할로겐, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 옥소 또는 이들의 임의의 조합에 의해 1회 이상 치환되거나 비치환된, 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지되거나 비분지된 알킬이되;

[0061] (i) A, B, E 및 G가 CH 또는 CR^3이고, D가 C이고, Ar이 화학식 j인 경우, R^4는  또는  가 아니고;

[0062] (ii) A, B 및 E가 CH 또는 CR^3이고, D가 C이며, G가 N이며, R^2가 H이며, Ar이, K가 CH인 화학식 j 또는 Y가 S인 화학식 h인 경우, R^4는  가 아니다.

[0063] 할로겐은 본원에서 F, Cl, Br 및 I를 일컫는다. 바람직한 할로겐은 F 및 Cl이다.

[0064] 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 적합한 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 2급-뷰틸, 3급-뷰틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실 및 도데실을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 적합한 알킬 기의 다른 예는 1-, 2- 또는 3-메틸뷰틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-다이메틸프로필, 1-에틸프로필, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-다이메틸뷰틸, 1- 또는 2-에틸뷰틸, 에틸메틸프로필, 트라이메틸프로필, 메틸헥실, 다이메틸펜틸, 에틸펜틸, 에틸메틸뷰틸, 다이메틸뷰틸 등을 포함하지만, 이들로 국한되지는 않는다.

[0065] 이들 알킬 라디칼은 -CH=CH- 또는 -C≡C- 기에 의해 치환되거나 비치환된 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기를 각각 가질 수 있다. 적합한 알켄일 또는 알킨일기는 1-프로펜일, 2-프로펜일, 1-프로핀일, 1-뷰텐일, 2-뷰텐일, 3-뷰텐일, 1-뷰틴일, 1,3-뷰타다이엔일 및 3-메틸-2-뷰텐일을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0066] 알킬 기는 3 내지 8개, 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 기, 예를 들어 일환상, 이환상 또는 삼환상 포화 탄화수소 라디칼을 포함한다. 적합한 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 및 노본일을 포함하지만, 이들로 국한되지는 않는다. 다른 적합한 사이클로알킬 기는 스피로펜틸, 바이사이클로[2.1.0]펜틸, 바이사이클로[3.1.0]헥실, 스피로[2.4]헵틸, 스피로[2.5]옥틸, 바이사이클로[5.1.0]옥틸, 스피로[2.6]노닐, 바이사이클로[2.2.0]헥실, 스피로[3.3]헵틸 및 바이사이클로[4.2.0]옥틸을 포함하지만, 이들로 국한되지는 않는다.

[0067] 알킬 기는 또한 사이클로알킬 부분이 바람직하게 3 내지 8개, 바람직하게는 4 내지 6개의 탄소 원자를 갖고 알킬 부분이 바람직하게 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬알킬도 포함한다. 적합한 예로는 사이클로펜틸에틸 및 사이클로프로필메틸이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0068] 아릴알킬 기 및 헤테로알킬 기에서, "알킬"은 바람직하게 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 2가 알킬렌기를 말한다.

[0069] 알킬이 치환기(예를 들어, 아릴 및 헤테로아릴기 상의 알킬 치환기)이거나 또는 치환기의 일부(예를 들어, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 하이드록시알킬, 하이드록시알콕시, 알킬티오, 알킬설핀일 및 알킬설폰일 치환기에서)인 경우, 알킬 부분은 바람직하게 1 내지 12개, 특히 1 내지 8개, 구체적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0070] 기 또는 치환기 자체, 또는 기 또는 치환기의 일부로서의 아릴은 6 내지 14개, 바람직하게는 6 내지 12개, 특히 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 탄소환상 라디칼을 일컫는다. 적합한 아릴기는 페닐, 나프틸 및 바이페닐을 포함하지만 이들로 국한되지는 않는다. 치환된 아릴기는 예컨대 할로겐, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 나이트로, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 하이드록시알킬, 하이드록시알콕시, 카복시, 사이아노, 아실, 알콕시카본일, 알킬티오, 알킬설핀일, 알킬설폰일, 페녹시 및 아실옥시(예컨대, 아세톡시)에 의해 1회 이상 치환된 상기 아릴기를 포함한다.

[0071] 아릴알킬은 아릴 및 알킬 부분이 이전의 기재 내용에 따르는 아릴-알킬-라디칼을 말한다. 적합한 예는 벤질, 1-펜에틸, 2-펜에틸, 펜프로필, 펜뷰틸, 펜펜틸 및 나프탈렌메틸을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0072] 헤테로아릴기는 고리 원자중 하나 이상이 바람직하게는 N, O 또는 S 원자인, 1 또는 2개의 고리 및 총 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 불포화 헤테로환상 기를 말한다. 바람직하게는, 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택되는 헤테로-고리 원자를 1 내지 3개, 특히 1 또는 2개 함유한다. 적합한 헤테로아릴기는 예를 들어 퓨릴, 벤조티엔일, 벤조퓨란일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 아이속사졸릴, 퀴놀린일, 아자인돌릴, 나프티리딘일, 티아졸릴 등을 포함한다. 바람직한 헤테로아릴기는 퓨릴, 벤조티엔일, 벤조퓨란일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 아이속사졸릴 및 티아졸릴을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0073] 치환된 헤테로아릴기는 바람직하게는 할로겐, 아릴, 알킬, 알콕시, 사이아노, 할로겐첨가된 알킬(예컨대, 트라이플루오로메틸), 나이트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노 및 다이알킬아미노에 의해 하나 이상의 위치에서 치환된

상기 기재된 헤테로아릴기를 가리킨다.

[0074] 헤테로환은 바람직하게는 N, S 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로-고리 원자를 함유하는 비-방향족의 포화 또는 부분 불포화 환상 기, 예를 들어 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀릴, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조다이옥세핀일, 다이하이드로벤조다이옥신일, 다이하이드로인돌릴, 벤조다이옥솔릴, 3-테트라하이드로퓨란일, 피페리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 피롤린일, 피롤리딘일, 모폴린일, 피페라진일, 옥사졸리딘일 및 인돌린일이다.

[0075] 헤테로아릴알킬은 헤테로아릴 및 알킬 부분이 앞의 논의에 따르는 헤테로아릴-알킬-기를 말한다. 적합한 예는 피리딜메틸, 티엔일메틸, 피리미딘일메틸, 피라진일메틸, 아이소퀴놀린일메틸, 피리딜에틸 및 티엔일에틸을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

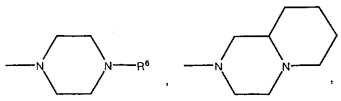
[0076] 탄소환상 구조는 고리 구조(들)가 하나 이상의 C=C 결합을 갖거나 갖지 않는, 5 내지 14개, 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 일환상 또는 이환상 구조이다.

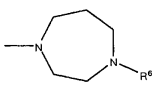
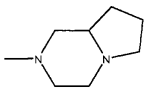
[0077] 아실은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알카노일 라디칼을 말한다. 적합한 아실기는 폼일, 아세틸, 프로피온일 및 뷰타노일을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.

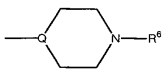
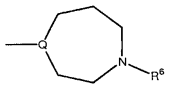
[0078] 치환된 라디칼은 바람직하게는 1 내지 3개, 특히 1 또는 2개의 치환기를 갖는다.

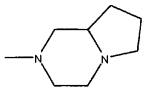
[0079] R^2는 바람직하게는 H; 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 특히 메틸 또는 에틸; 또는 카복실기, 예를 들어 카복실산, 메틸 카복실레이트, 에틸 카복실레이트 또는 프로필 카복실레이트이다.

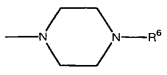
[0080] R^3은 바람직하게는 H; 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 특히 메틸이다. 더욱 바람직하게는, R^3은 H이다.

[0081] R^4는 바람직하게는 

[0082]  또는  이다.

[0083] 다른 바람직한 실시양태에서, R^4는  또는  이다.

[0084] 하나의 실시양태에서, R^4는 바람직하게는  이다.

[0085] 하나의 바람직한 실시양태에서, R^4는  이다.

[0086] 다른 바람직한 실시양태에서, R^6은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다.

[0087] R^5는 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

[0088] R^6은 바람직하게는 H 또는 메틸이다.

[0089] R^7은 바람직하게는 C_{1-4}-알킬(예컨대, 메틸, 에틸), 할로겐첨가된 C_{1-4}-알킬(예를 들어, CHF_2, CF_3), 아릴(예를 들어, 치환되거나 비치환된 페닐), CO_2R^8(예컨대, CO_2CH_3), NR^6COR^8(예를 들어, $NHCOCH_3$, $N(CH_3)COCH_3$), 할로겐(예를

들어, F, Cl), 또는 $C(O)R^8$(예컨대, $COCH_3$)이다. 바람직한 실시양태에서, R^7은 C_{1-4} 알킬 또는 $C(O)CH_3$이다.

[0090] R^8은 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 예를 들어 CH_3, CH_2CH_3, 특히 CH_3이다.

[0091] 하나의 바람직한 실시양태에서, R^9는 바람직하게는 아미노(NH_2), C_{1-4}-알킬아미노, C_{1-4}-다이알킬아미노(예를 들어, NMe_2), $NR^{10}C(O)R^{10}$(예를 들어, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-N(CH_3)C(O)CH_3$) 또는 헤테로환상 기이다.

[0092] 하나의 실시양태에서, R^9는 바람직하게는 헤테로환, 더욱 바람직하게는 피롤리딘 또는 치환된 피롤리딘, 예를 들어 메톡시 피롤리딘 또는 피롤리딘올이다.

[0093] 다른 실시양태에서, R^9는 바람직하게는 피롤리딘 또는 치환된 피롤리딘, 예컨대 메톡시 피롤리딘 또는 피롤리딘올이다.

[0094] Y는 바람직하게는 O 또는 NR^7이다.

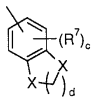
[0095] W는 바람직하게는 존재하지 않거나, 또는 존재하는 경우 바람직하게는 O이다.

[0096] 바람직한 실시양태에서, Ar은 하기 화학식 a, b, cc, j, m, n 및 p로부터 선택된다:

[0097] 화학식 a

[0098] 

[0099] 화학식 b

[0100] 

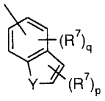
화학식 cc

[0101] 

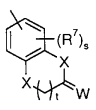
[0102] 화학식 j

[0103] 

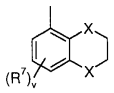
[0104] 화학식 m

[0105] 

[0106] 화학식 n

[0107] 

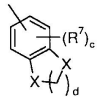
[0108] 화학식 p

[0109] 

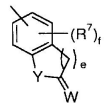
[0110] 바람직한 실시양태에서, Ar은 화학식 a, b, cc, j, m 및 n으로부터 선택된다. 다른 바람직한 실시양태에서, Ar은 화학식 a, b, cc, m, n 및 p로부터 선택된다.

[0111] 다른 바람직한 실시양태에서, Ar은 하기 화학식 b, c, f, g, i, k, l, n, o 및 p로부터 선택된다:

[0112] 화학식 b

[0113] 

[0114] 화학식 c

[0115] 

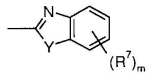
[0116] 화학식 f

[0117] 

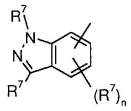
[0118] 화학식 g

[0119] 

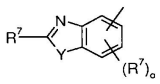
[0120] 화학식 i

[0121] 

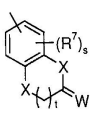
[0122] 화학식 k

[0123] 

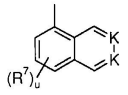
[0124] 화학식 l

[0125] 

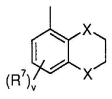
[0126] 화학식 n

[0127] 

[0128] 화학식 o

[0129] 

[0130] 화학식 p

[0131] 

[0132] 다른 바람직한 실시양태에서, Ar은 화학식 b이고, d는 2이고, 2개의 X 중 하나가 O이고 나머지 하나가 NR^7이다.

[0133] 다른 바람직한 실시양태에서, Ar은 화학식 c이고, e는 1이며, W는 존재하지 않는다. 특히 바람직한 실시양태에서, Y는 NR^7이다.

[0134] 다른 바람직한 실시양태에서, Ar은 화학식 n이고, t는 1이며, W는 존재한다.

[0135] 또 다른 바람직한 실시양태에서, Ar은 화학식 o이고, 하나 이상의 K는 NR^7이다.

[0136] 화학식 a 내지 p로 표시되는 Ar의 바람직한 예는 아미노, 다이알킬아미노(예컨대, $N(CH_3)_2$), NR'COR"(예컨대, $NHCOCH_3$, $N(CH_3)COCH_3$), 또는 치환되거나 비치환된 헤테로환상 기(예를 들어, 피리미딘일, 피롤리딘일, 모폴린일)에 의해 1회 이상 치환된 페닐; 치환되거나 비치환된 헤테로환상 기(예를 들어, 모폴린일)에 의해 치환된 피리딘일; 치환되거나 비치환된 다이하이드로벤조퓨란일(예컨대, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일); 치환되거나 비치환된 다이하이드로벤조다이옥세핀일(예컨대, 3,4-다이하이드로-2H-1,5-벤조다이옥세핀-7-일); 치환되거나 비치환된 티아졸릴(예를 들어, 4-알킬-2-아릴-치환된 티아졸릴); 치환되거나 비치환된 피라졸릴(예컨대, 5-메틸-1-페닐-*1H*-피라졸-4-일, 1-메틸-3-트라이플루오로메틸-*1H*-피라졸-4-일, 1,3,5-트라이메틸-*1H*-피라졸-4-일, 1-에틸-3-메틸-*1H*-피라졸-4-일, 1-다이플로오로메틸-5-메틸-*1H*-피라졸-4-일, 1-다이플루오로메틸-3-메틸-*1H*-피라졸-4-일, 1-에틸-5-메틸-*1H*-피라졸-4-일, 1-에틸-*1H*-피라졸-4-일, 1-에틸-3,5-다이메틸-*1H*-피라졸-4-일, 1-메틸-*1H*-피라졸-4-일, 1,5-다이메틸-*1H*-피라졸-4-일); 치환되거나 비치환된 벤조티엔일(예를 들어, 1-벤조티엔-2-일, 1-벤조티엔-3-일); 치환되거나 비치환된 퓨란일(예를 들어, 5-아세톡시-퓨란-2-일, 2,5-다이메틸-퓨란-3-일); 치환되거나 비치환된 벤조퓨란일(예컨대, 1-벤조퓨란-2-일); 치환되거나 비치환된 옥사졸릴(예를 들어, 3,5-다이메틸옥사졸-4-일); 치환되거나 비치환된 벤조티아졸릴(예컨대, 1,3-벤조티아졸-6-일); 치환되거나 비치환된 피롤릴(예컨대, 4-클로로-1,2-다이메틸-*1H*-피롤-3-일); 치환되거나 비치환된 이미다졸릴(예컨대, 1-메틸-*1H*-이미다졸-4-일, 1,2-다이메틸-*1H*-이미다졸-4-일); 치환되거나 비치환된 다이하이드로인돌릴(예를 들어, 2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일, 1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일, 1-메틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일, 1-에틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일); 치환되거나 비치환된 인다졸릴(예를 들어, 1-(2,2-다이메틸프로파노일)인다졸-5-일); 및 치환되거나 비치환된 테트라하이드로아이소퀴놀린일(예컨대, 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일, 1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일, 1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0137] 또한, 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 화학식 I에 상응하지만 하기 (i) 내지 (v)에 정의된 바람직한 기를 갖는 화합물이다:

[0138] (i) A 및 B는 CH이고,

[0139] D는 C이며,

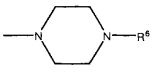
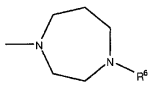
[0140] E 및 G는 CH 또는 N이고,

[0141] R^1은 Ar이 3-메톡시피롤리딘일, 3-하이드록시피롤리딘일 또는 피롤리딘-3-올에 의해 1회 이상 치환된 페닐이거나 또는 Ar이 피롤로[2,3-b]피리딘일, 벤조퓨란일, 다이하이드로인돌릴, 피페라진일-인다졸릴 및 피라졸로[3,4-b]피리딘일로부터 선택된 치환되거나 비치환된 아릴인 SO_2Ar이다.

[0142] (ii) A 및 B는 CH이며,

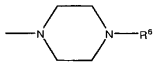
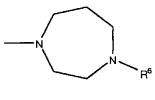
[0143] D는 CR이고,

[0144] R^1은 Ar이 비치환된 페닐 또는 비치환된 피리딜인 SO_2Ar이며,

[0145] R^4는  또는  이고,

[0146] R^6은 H 또는 메틸이다.

[0147] (iii) A, B 및 E중 하나 이상은 CR^3 또는 N이다.

[0148] (iv) R^4는  또는  이다.

[0149] (v) G는 CH 또는 CR^4이다.

[0150] 본 발명의 한 양태는 화합물 1 내지 94 또는 이들의 염 또는 유리 염기를 포함한다. 본 발명의 다른 양태는 화합물 1 내지 96 또는 이들의 염 또는 유리 염기를 포함한다. 본 발명의 또 다른 양태는 화합물 1 내지 94 및 104 내지 115 또는 이들의 염 또는 유리 염기를 포함한다. 본 발명의 다른 양태는 화합물 1 내지 115 및 140 내지 141 또는 이들의 염 또는 유리 염기를 포함한다. 본 발명의 다른 양태는 화합물 1 내지 137 및 140 내지 141 또는 이들의 염 또는 유리 염기를 포함한다. 본 발명의 또 다른 양태는 화합물 1 내지 94, 104 내지 115 및 140 내지 142 또는 이들의 염 또는 유리 염기를 포함한다.

[0151] 본 발명의 화합물 및/또는 방법 양태에 따라, 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0152] 1: 4-메틸-7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤족사진,

[0153] 2: 1-메틸-5-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-*1H*-인돌,

[0154] 3: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0155] 4: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘,

[0156] 5: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-피페라진-1-일-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘,

[0157] 6: 7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)설폰일]-*2H*-1,4-벤족사진-3(*4H*)-온,

[0158] 7: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸,

[0159] 8: 7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]설폰일}-*2H*-1,4-벤족사진-3(*4H*)-온,

[0160] 9: 7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-*2H*-1,4-벤족사진-3(*4H*)-온,

[0161] 10: 7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-*2H*-1,4-벤족사진-3(*4H*)-온,

[0162] 11: 7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-*2H*-1,4-벤족사진-3(*4H*)-온,

[0163] 12: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인돌,

[0164] 13: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0165] 14: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘,

[0166] 15: 2-{1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-*1H*-인돌-6-일}옥타하이드로-*2H*-피리도[1,2-a]피라진,

[0167] 16: 2-{1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-*1H*-인돌-6-일}옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진,

[0168] 17: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘,

[0169] 18: 2-(1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-*1H*-인돌-6-일)옥타하이드로-*2H*-피리도[1,2-a]피라진,

[0170] 19: 2-(1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-*1H*-인돌-6-일)옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진,

[0171] 20: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘,

[0172] 21: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸,

[0173] 22: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인돌,

[0174] 23: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤족사진,

[0175] 24: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤족사진,

[0176] 25: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤족사진,

[0177] 26: 4-메틸-7-{[6-(옥타하이드로-*2H*-피리도[1,2-a]피라진-2-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤족사진,

[0178] 27: 7-{[6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(*1H*)-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-4-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤족사진,

[0179] 28: 7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일]설폰일}-*2H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

[0180] 29: 7-{[6-(옥타하이드로-*2H*-피리도[1,2-a]피라진-2-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-*2H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

[0181] 30: 7-{[6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(*1H*)-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-*2H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

[0182] 31: 1-(1-벤조퓨란-5-일설폰일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘,

[0183] 32: 2-[1-(1-벤조퓨란-5-일설폰일)-*1H*-인돌-6-일]옥타하이드로-*2H*-피리도[1,2-a]피라진,

[0184] 33: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

[0185] 34: 7-{[6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-4-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤족사진,

[0186] 35: 1-(1-벤조퓨란-6-일설폰일)-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

[0187] 36: 1-(1-벤조퓨란-5-일설폰일)-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

[0188] 37: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌,

[0189] 38: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤족사진,

[0190] 39: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌,

[0191] 40: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌,

[0192] 41: 7-{[6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌-1-일]설폰일}-4-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤족사진,

[0193] 42: 6-(1,4-다이아제판-1-일)-1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-*1H*-인돌,

[0194] 43: 1-(1-벤조퓨란-6-일설폰일)-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌,

[0195] 44: 1-(1-벤조퓨란-5-일설폰일)-6-(1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인돌,

[0196] 45: 6-(1,4-다이아제판-1-일)-1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-*1H*-인다졸,

[0197] 46: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤족사진,

[0198] 47: 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

[0199] 48: 1-(1-벤조퓨란-6-일설폰일)-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

[0200] 49: 1-(1-벤조퓨란-5-일설폰일)-6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-*1H*-인다졸,

[0201] 50: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0202] 51: 4-메틸-7-{[6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

[0203] 52: 에틸 1-[(4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진-7-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

[0204] 53: 에틸 1-{[3-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

[0205] 54: 에틸 1-[(4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진-7-일)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

[0206] 55: 에틸 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

[0207] 56: 7-{[3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

[0208] 57: 3-에틸-1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸

[0209] 58: 1-(3-{[3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-1-일]설폰일}페닐)피롤리딘-3-올,

[0210] 59: 7-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

[0211] 60: 3-에틸-1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0212] 61: 1-{3-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]페닐}피롤리딘-3-올,

[0213] 62: 1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0214] 63: 에틸 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

[0215] 64: 7-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

[0216] 65: 7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

[0217] 66: 6-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

[0218] 67: 6-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-2*H*-1,4-벤족사진-3(4*H*)-온,

[0219] 68: 3-에틸-1-[3-((*S*)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-벤젠설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0220] 69: (*S*)-1-[3-(3-에틸-6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-페닐]-피롤리딘-3-올

[0221] 70: 5-(6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-4*H*-벤조[1,4]옥사진-3-온,

[0222] 71: 4-메틸-7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

[0223] 72: 4-메틸-7-[(3-메틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

[0224] 73: 4-메틸-7-[(3-메틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

[0225] 74: 7-[(3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

[0226] 75: 4-메틸-6-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

[0227] 76: 4-메틸-6-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진,

[0228] 77: 4-메틸-6-(3-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-1-설폰일)-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[1,4]옥사진,

[0229] 78: 3-에틸-1-[3-((*S*)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-벤젠설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0230] 79: 3-에틸-1-[3-((*S*)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-벤젠설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0231] 80: 1-[3-((*S*)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-벤젠설폰일]-3-메틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0232] 81: 1-[3-((*S*)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-벤젠설폰일]-3-메틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0233] 82: 4-메틸-6-(3-메틸-6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[1,4]옥사진,

[0234] 83: 6-(3-에틸-6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[1,4]옥사진,

[0235] 84: 7-(3-에틸-6-피페라진-1-일-인다졸-1-설폰일)-4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[1,4]옥사진,

[0236] 85: 6-(6-피페라진-1-일-인다졸-1-설폰일)-4*H*-벤조[1,4]옥사진-3-온,

[0237] 86: 6-(6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-4*H*-벤조[1,4]옥사진-3-온,

[0238] 87: 6-(3-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-1-설폰일)-4*H*-벤조[1,4]옥사진-3-온,

[0239] 88: 6-(3-메틸-6-피페라진-1-일-인돌-1-설폰일)-4*H*-벤조[1,4]옥사진-3-온,

[0240] 89: 4-메틸-7-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-피리도[3,2-b][1,4]옥사진,

[0241] 90: 1-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0242] 91: {3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]페닐}(피리딘-2-일)메탄온,

[0243] 92: 1-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0244] 93: {3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]페닐}(피리딘-2-일)메탄온,

[0245] 94: 3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]벤조나이트릴,

[0246] 95: 3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]벤조나이트릴,

[0247] 96: 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(페닐설폰일)-*1H*-인돌,

[0248] 97: 1-(페닐설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0249] 98: 에틸 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(페닐설폰일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

[0250] 99: 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(페닐설폰일)-*1H*-인다졸-3-카복실산,

[0251] 100: 에틸 1-(페닐설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

[0252] 101: 3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(페닐설폰일)-*1H*-인다졸,

[0253] 102: 3-에틸-1-(페닐설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0254] 103: 에틸 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(페닐설폰일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

[0255] 104: 6-피페라진-1-일-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

[0256] 105: 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

[0257] 106: 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인다졸,

[0258] 107: 6-피페라진-1-일-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

[0259] 108: 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-피롤로[2,3-b]피리딘,

[0260] 109: 6-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

[0261] 110: 6-(1,4-다이아제판-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

[0262] 111: 6-(1,4-다이아제판-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인다졸,

[0263] 112: 에틸 6-피페라진-1-일-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인다졸-3-카복실레이트,

[0264] 113: 3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인다졸,

[0265] 114: 3-에틸-6-피페라진-1-일-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인다졸,

[0266] 115: 6-피페라진-1-일-1-(피리딘-3-일설폰일)-*1H*-인돌,

[0267] 116: 1-[(3-플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0268] 117: 1-[(2-플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0269] 118: 1-[(2,4-다이플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0270] 119: 1-[(2,5-다이플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0271] 120: 1-[(3-클로로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0272] 121: 1-[(2-클로로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0273] 122: 1-[(3-플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0274] 123: 1-[(2-플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0275] 124: 1-[(2,4-다이플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0276] 125: 1-[(2,5-다이플루오로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0277] 126: 1-[(3-클로로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0278] 127: 1-[(2-클로로페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0279] 128: 1-[(3-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0280] 129: 1-[(2-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0281] 130: [(4-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0282] 131: 1-[(3,4-다이메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0283] 132: 1-[(2,5-다이메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

[0284] 133: 1-[(3-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0285] 134: 1-[(2-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0286] 135: 1-[(4-메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0287] 136: 1-[(3,4-다이메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0288] 137: 1-[(2,5-다이메톡시페닐)설폰일]-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0289] 138: 1-(1-나프틸설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸,

[0290] 139: 1-(1-나프틸설폰일)-6-피페라진-1-일-*1H*-인돌,

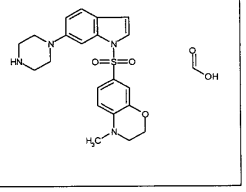
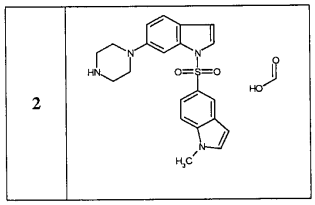
[0291] 140: 3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인돌-1-일)설폰일]퀴놀린, 및

[0292] 141: 3-[(6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-1-일)설폰일]퀴놀린.

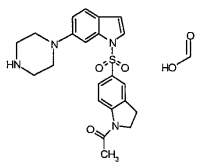
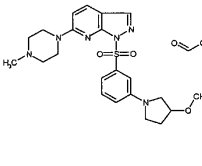
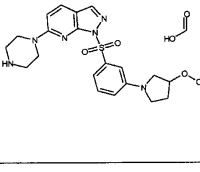
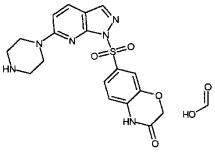
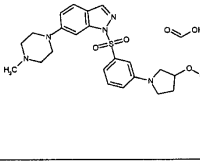
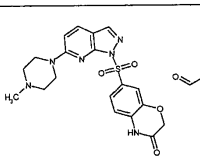
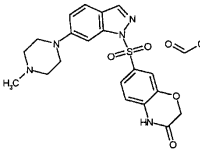
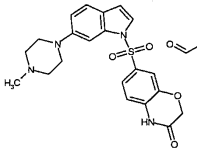
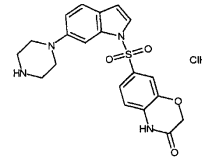
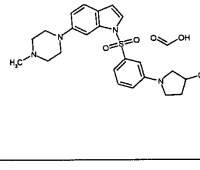
[0293] 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있으며, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수도 있고; 상기 나열된 화합물(유리 염기 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염의 형태)은 또한 용매화물(예컨대, 수화물)의 형태일 수도 있으며; 상기 나열된 화합물(유리 염기 형태 또는 그의 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물의 형태)은 또한 다형체의 형태일 수도 있으며; 화합물이 키랄성을 나타내는 경우, 이는 라세미체와 같은 거울상 이성질체의 혼합물 또는 부분입체 이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나, 또는 단일 거울상 이성질체 또는 단일 부분입체 이성질체의 형태일 수 있다.

[0294] 하기 표는 본 발명의 선택된 화합물의 구조를 나타낸다:

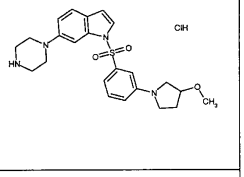
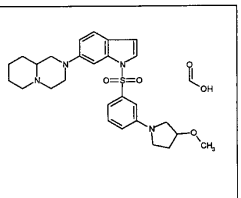
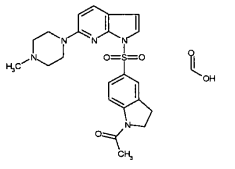
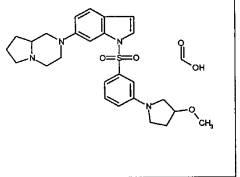
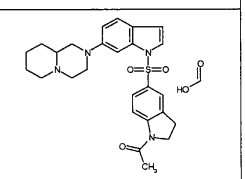
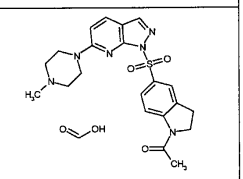
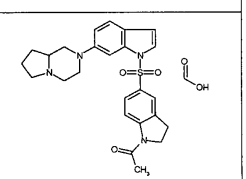
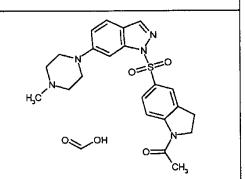
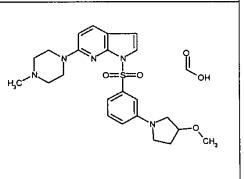
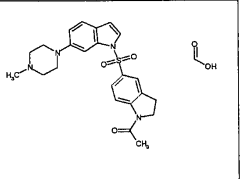
[0295]

	구조
1	
2	

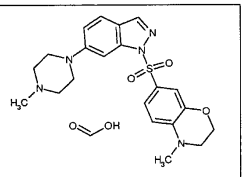
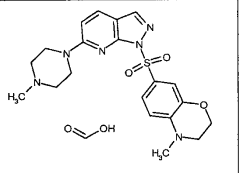
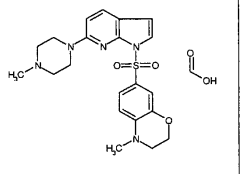
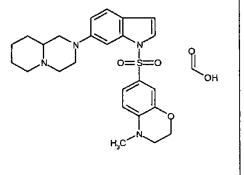
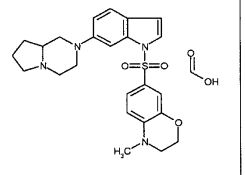
[0296]

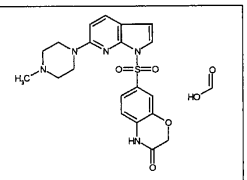
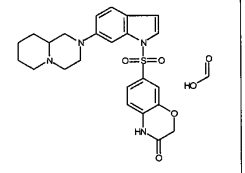
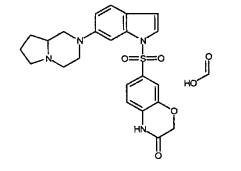
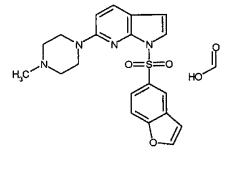
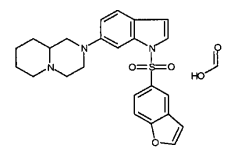
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

[0297]

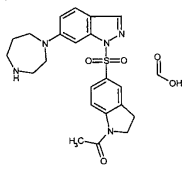
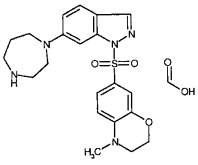
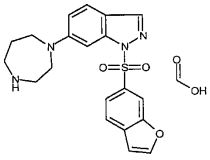
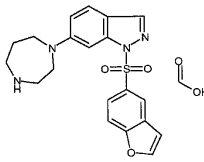
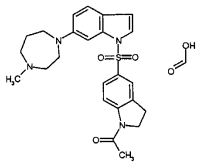
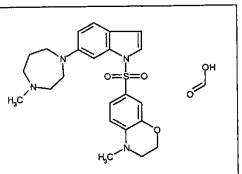
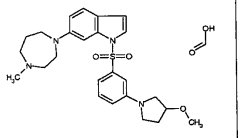
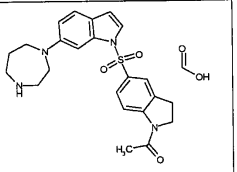
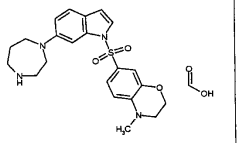
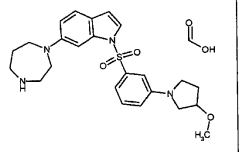
13		18	
14		19	
15		20	
16		21	
17		22	

[0298]

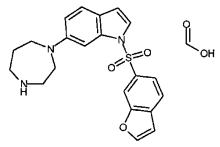
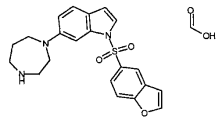
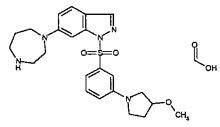
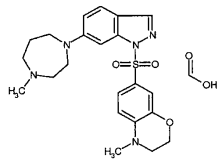
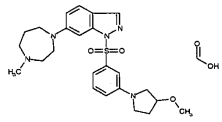
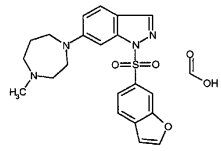
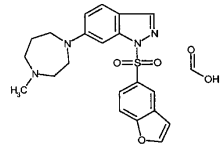
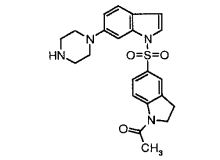
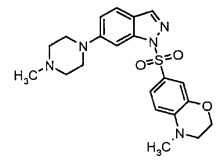
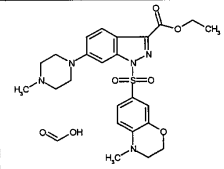
23	
24	
25	
26	
27	

28	
29	
30	
31	
32	

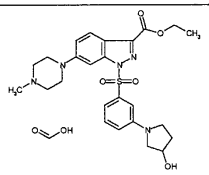
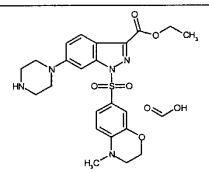
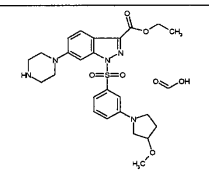
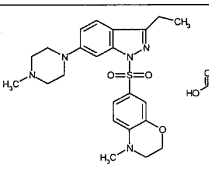
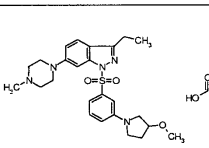
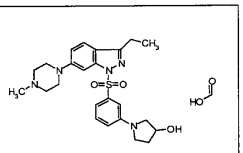
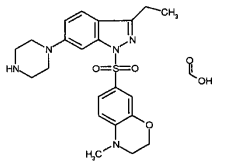
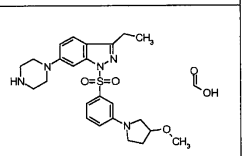
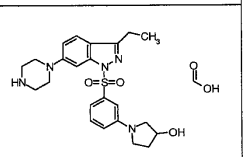
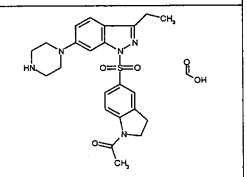
[0299]

33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

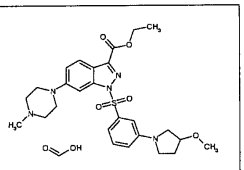
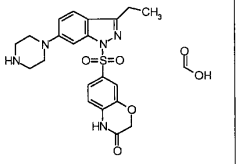
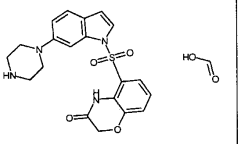
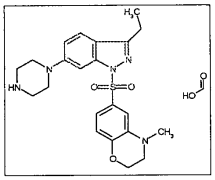
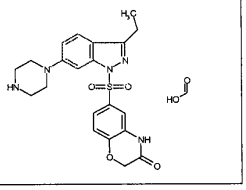
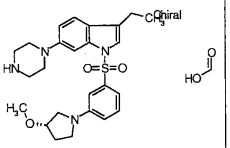
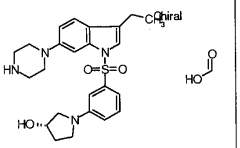
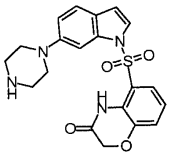
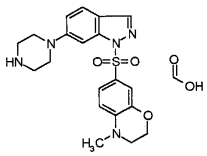
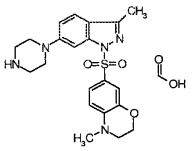
[0300]

43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

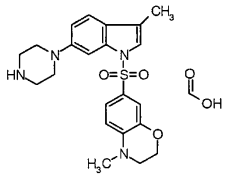
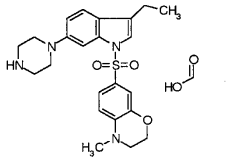
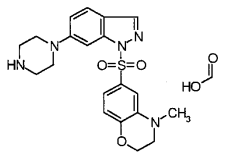
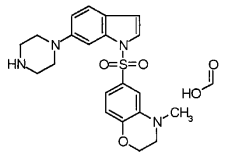
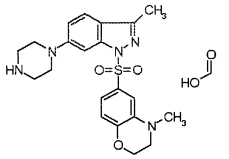
[0301]

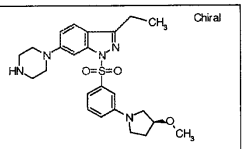
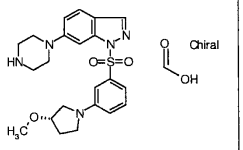
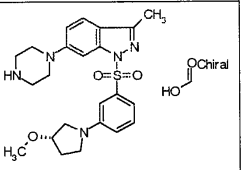
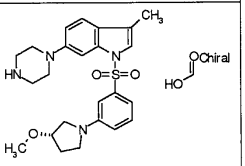
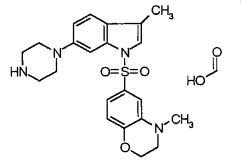
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

[0302]

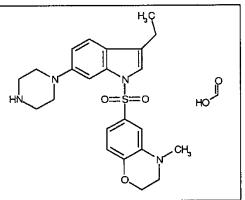
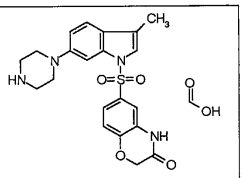
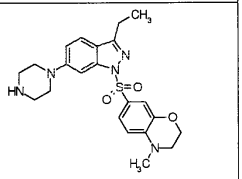
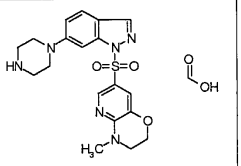
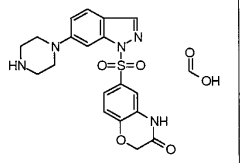
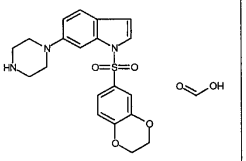
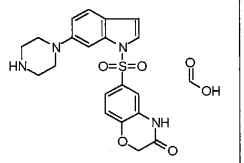
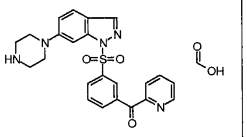
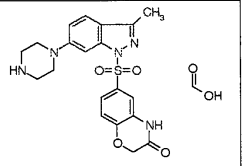
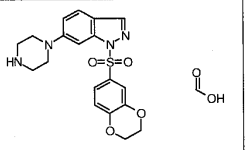
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

[0303]

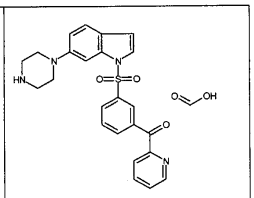
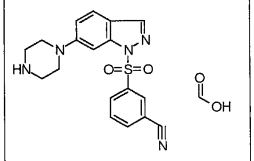
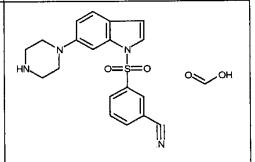
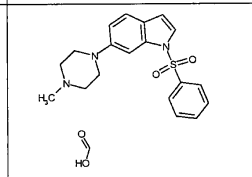
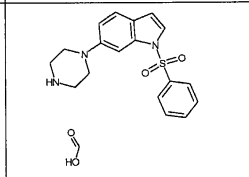
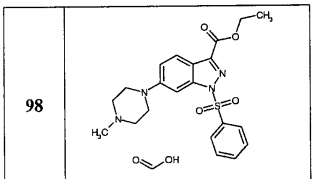
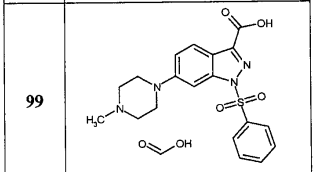
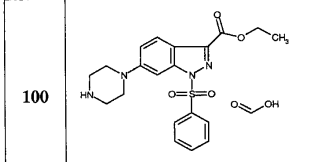
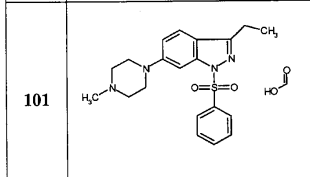
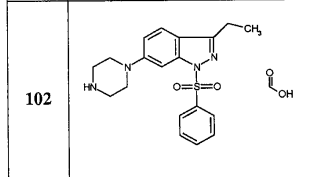
73	
74	
75	
76	
77	

78	
79	
80	
81	
82	

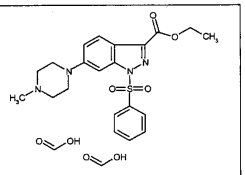
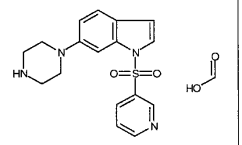
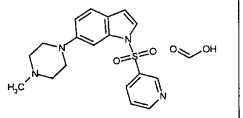
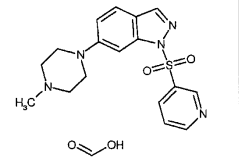
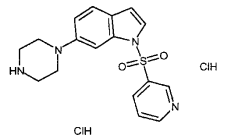
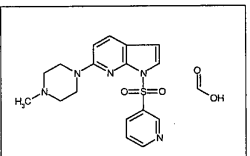
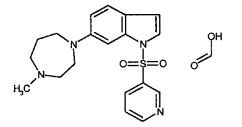
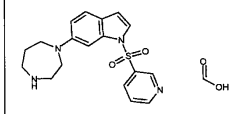
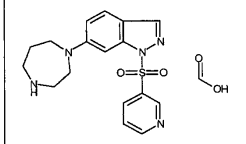
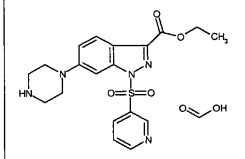
[0304]

83		88	
84		89	
85		90	
86		91	
87		92	

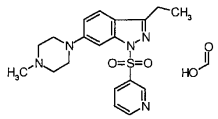
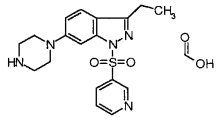
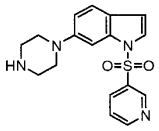
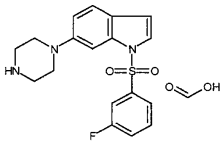
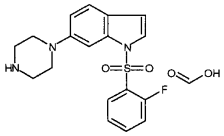
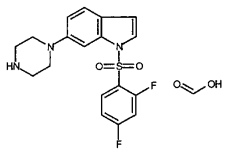
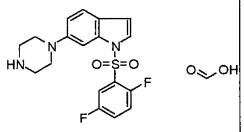
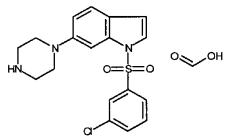
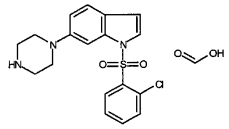
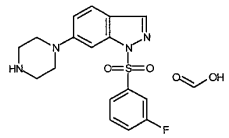
[0305]

93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

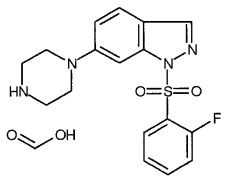
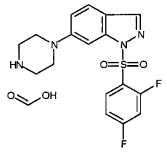
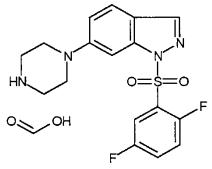
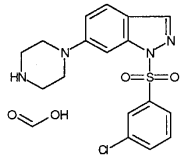
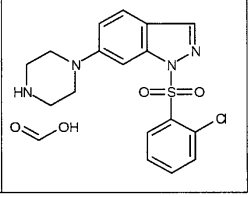
[0306]

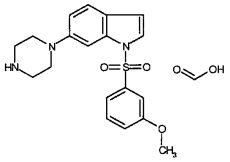
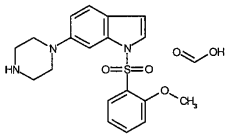
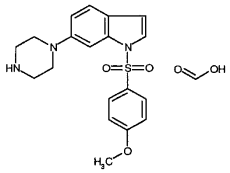
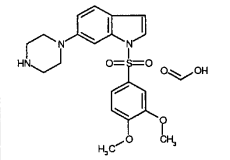
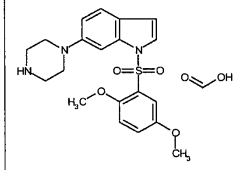
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

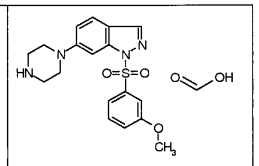
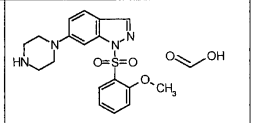
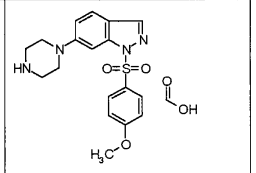
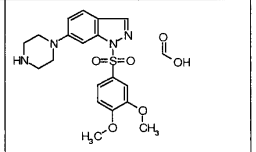
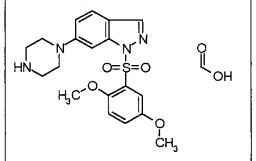
[0307]

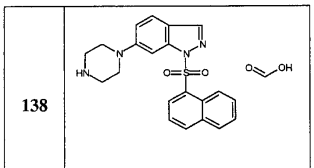
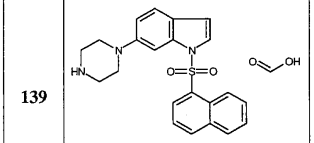
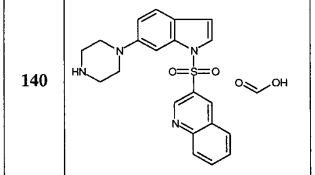
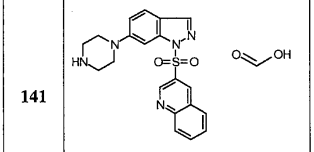
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

[0308]

123	
124	
125	
126	
127	

138	
129	
130	
131	
132	

133	
134	
135	
136	
137	

138	
139	
140	
141	

[0309]

[0310] 본 발명의 추가적인 양태는 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체 및 경우에 따라 아래 논의되는 바와 같은 하나 이상의 추가적인 활성제(들)를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 다른 양태는 포유동물(예컨대, 인간)과 같은 환자에서 5-HT6 수용체에 관련되어 있거나 또는 5-HT6에 의해 조절되는 질환, 예를 들어 본원에서 언급된 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0311] 본 발명의 화합물은 동물, 예를 들어 포유동물, 특히 인간에서 5-HT6 수용체의 활성을 억제하거나 조절하는데 효과적이다. 이들 화합물은 특히 알츠하이머병(인지 기억력의 향상), 파킨슨병, 헌팅톤병, 불안, 우울증, 조울증, 간질, 강박 장애, 편두통, 수면 장애, 섭식 장애(예컨대, 거식증 및 폭식증), 공황 발작, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD); 코카인, 에탄올, 니코틴 및 벤조다이아제핀 등의 약물 남용으로부터의 금단 증상; 정신이상(예컨대, 정신분열증, 양극성 장애), 또한 척수 외상 및/또는 두부 손상에 관련된 장애(예컨대, 뇌수종)와 같은(이들로 한정되지는 않음) 운동, 기분, 인간성, 행동, 정신, 인지 및 신경 변성 장애를 비롯한 CNS 장애에 관련된 상태에 활성이 영향을 주는 경우 그러한 활성을 나타낸다. 이러한 화합물은 또한 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 픽병(Pick's disease), 크로이츠펠트 야콥 병(Creutzfeld Jakob disease), HIV, 심혈관 질환, 두부 외상 또는 연령-관련 인지 저하(decline)와 관련된 기억력/인지 손상을 치료하는데 유용하다. 또한, 이들 화합물은 또한 기능성 장 장애, 만성 변비를 비롯한 변비, 위식도 역류 질환(GERD), 야간-GERD, 및 설사-우세 과민성 대장 증후군(IBS-c), 변비-우세 IBS(IBS-c), 및 변비/설사가 교대로 일어나는 IBS를 비롯한 과민성 대장 증후군(IBS)과 같은(이들로 국한되지는 않음) 특정 위장관(GI) 장애를 치료하는데 사용될 것으로 예상된다.

[0312] 모든 방법은 치료가 필요한 환자에게 본 발명의 하나 이상의 화합물 유효량을 투여함을 포함한다.

[0313] 치료용 화합물의 투여가 질환 또는 장애의 효과적인 치료 섭생법인 개체 또는 환자는 바람직하게는 인간이지만, 임상 실험 또는 선별 또는 활성 실험과 관련된 실험실 동물을 비롯한 임의의 동물일 수 있다. 따라서, 당해 분야의 숙련자에 의해 용이하게 인지될 수 있는 바와 같이, 본 발명의 방법, 화합물 및 조성물은 인간으로만 한정되지 않으면서 고양이 또는 개와 같은 애완 동물; 소, 말, 염소, 양 및 돼지와 같은(이들로 한정되지는 않음)

가축; 야생 동물(야생 또는 동물원에서의); 마우스, 래트, 토끼, 염소, 양, 돼지, 개, 고양이 등의 연구용 동물; 닭, 칠면조, 지저귀는 새 등과 같은 조류를 비롯한 임의의 동물(즉, 수의학적 용도), 특히 포유동물에 투여하기 특히 적합하다.

[0314] 본 발명의 화합물은 당해 분야에서 확립된 것과 유사한 종래의 합성 방법, 및 필요한 경우 표준 분리 또는 단리 기법을 이용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는데 이용될 수 있는 적합한 합성 절차는 예를 들어 미국 특허 제 6,133,217 호, 제 6,191,141 호 및 제 6,903,112 호에 기재되어 있다. 모든 출발 물질은 시판중이거나 또는 과도하게 실험하지 않고도 공지의 출발 물질로부터 통상적으로 제조될 수 있다.

[0315] 당해 분야의 숙련자는 화학식 I의 화합물중 일부가 상이한 기하학적 이성질체 형태로 존재할 수 있음을 알게 될 것이다. 또한, 본 발명의 화합물중 일부는 하나 이상의 비대칭 원자를 갖고, 따라서 광학 이성질체의 형태뿐만 아니라, 이들의 라세미 또는 비-라세미 혼합물의 형태로, 또한 특히 부분입체 이성질체 및 부분입체 이성질체 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 시스 이성질체, 트랜스 이성질체, 부분입체 이성질체 혼합물, 라세미체, 거울상 이성질체의 비-라세미 혼합물, 실질적으로 순수한 거울상 이성질체 및 순수한 거울상 이성질체를 비롯한 이들 화합물은 모두 본 발명의 영역 내에 속한다. 실질적으로 순수한 거울상 이성질체는 상응하는 반대 거울상 이성질체를 5% w/w 이하로, 바람직하게는 2% 이하로, 가장 바람직하게는 1% 이하로 함유한다.

[0316] 종래의 방법에 따라 라세미 혼합물을 분할함으로써, 예를 들어 광학적으로 활성인 산 또는 염기를 사용하여 부분입체 이성질체 염을 형성하거나 또는 공유 부분입체 이성질체를 생성시킴으로써 광학 이성질체를 수득할 수 있다.

[0317] 적절한 산의 예는 타타르산, 다이아세틸타타르산, 다이벤조일타타르산, 다이톨루오일타타르산 및 캠퍼설폰산을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 방법에 의해, 예컨대 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해, 부분입체 이성질체의 물리적 및/또는 화학적 차이에 기초하여 부분입체 이성질체의 혼합물을 개별 부분입체 이성질체로 분리할 수 있다. 이어, 광학적으로 활성인 염기 또는 산을 분리된 부분입체 이성질체 염으로부터 방출한다.

[0318] 광학 이성질체를 분리하기 위한 다른 방법은, 통상적인 유도체화와 함께 또는 없이, 거울상 이성질체의 분리를 최대화하기 위해 최적 선택된 키랄 크로마토그래피(예를 들어, 키랄 HPLC 또는 SFC 칼럼)의 이용을 포함한다. 적합한 키랄 HPLC 칼럼은 다이셀(Diacel)에 의해 제조된다[예를 들어, 모두 통상적으로 선택될 수 있는 칼럼 중에서 키라셀(Chiracel) OD 및 키라셀 OJ]. 유도체화와 함께 또는 없이 효소에 의한 분리 또한 유용하다. 라세미화를 야기하지 않는 반응 조건하에 키랄 합성 공정에서 광학 활성 출발 물질을 사용함으로써 화학식 I 및 II의 광학 활성 화합물을 마찬가지로 수득할 수 있다.

[0319] 또한, 당해 분야의 숙련자는 화합물이 상이한 풍부한 동위원소 형태, 예를 들어 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C 및/또는 ^{14}C의 함량 면에서 풍부한 형태로 사용될 수 있음을 알게 될 것이다. 하나의 특정한 실시양태에서, 화합물은 중수소화된다. 미국 특허 제 5,846,514 호 및 제 6,334,997 호에 기재되어 있는 절차에 의해 이러한 중수소화된 형태를 제조할 수 있다. 미국 특허 제 5,846,514 호 및 제 6,334,997 호에 기재되어 있는 바와 같이 중수소화는 약물의 효능을 개선시킬 수 있고 약물의 작용 지속 기간을 증가시킬 수 있다.

[0320] 문헌[딘(Dean, Dennis C.): 편집, Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS; 카발카(Kabalka, George W.), 바마(Varma, Rajender S.) The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; 및 에반스(Evans, E. Anthony), Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS]에 기재되어 있는 것과 같은 다양한 방법을 이용하여 중수소 치환된 화합물을 합성할 수 있다.

[0321] 본 발명은 또한 유리 염기 형태를 비롯하여 본원에 개시된 화합물의 유용한 형태뿐만 아니라 염 또는 전구약물이 제조될 수 있는 본 발명의 모든 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물에 관한 것이다. 약학적으로 허용가능한 염은 염기로서 작용하는 주요 화합물을 무기 또는 유기 산과 반응시켜 염, 예를 들어(이들로 한정되지는 않음) 염산, 황산, 인산, 메테인설폰산, 캠퍼설폰산, 옥살산, 말레산, 석신산 및 시트르산의 염을 형성시킴으로써 수득되는 것을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 또한 주요 화합물이 산으로서 작용하고 적절한 염기와 반응하여 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 콜린 염을 형성하는 것을 포함한다.

당해 분야의 숙련자는 다수의 공지 방법중 임의의 방법을 통해 화합물을 적절한 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 청구되는 화합물의 산 부가 염을 제조할 수 있음을 또한 알게 될 것이다. 다르게는, 다양한 공지 방법을 통해 본 발명의 화합물을 적절한 염기와 반응시킴으로써 알칼리금속 염 및 알칼리토금속 염을 제조한다.

[0322] 다음은 무기 또는 유기 산과의 반응에 의해 수득될 수 있는 산 염의 추가적인 비제한적인 예이다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설폰에이트, 바이설페이트, 뷰티레이트, 캄퍼레이트, 다이글루콘에이트, 사이클로펜테인프로피온에이트, 도데실설페이트, 에테인설폰에이트, 글루코헵타노에이트, 글라이세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 퓨마레이트, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에테인설폰에이트, 락테이트, 말리에이트, 메테인설폰에이트, 니코틴에이트, 2-나프탈렌설폰에이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙틴에이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피온에이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피온에이트, 석신에이트, 타르트레이트, 티오사이아네이트, 토실레이트, 메실레이트 및 운데카노에이트.

[0323] 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염은 하이드로클로라이드, 하이드로폼에이트, 하이드로브로마이드 또는 말리에이트일 수 있다.

[0324] 바람직하게는, 형성되는 염은 포유동물에게 투여하기에 약학적으로 허용가능하다. 그러나, 화합물의 약학적으로 허용불가능한 염은 예를 들어 화합물을 염으로서 단리하고 이어 알칼리성 시약으로 처리함으로써 염을 유리 염기 화합물로 다시 전환시키기 위한 중간체로서 적합하다. 이어, 목적하는 경우 유리 염기를 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시킬 수 있다.

[0325] 당해 분야의 숙련자는 또한 화학식 I의 화합물중 일부가 상이한 다형체로 존재할 수 있음을 알게 될 것이다. 당해 분야에 공지되어 있는 바와 같이, 다형체 형성이란 하나보다 많은 별개의 결정질 또는 "다형체" 부류로서 결정화되는 화합물의 능력이다. 다형체는 둘 이상의 상이한 배열을 갖는 화합물의 고체 결정질 상 또는 고체 상태인 화합물 분자의 다형체 형태이다. 임의의 소정 화합물의 다형체 형태는 동일한 화학식 또는 조성에 의해 정의되며, 2개의 상이한 화합물의 결정질 구조체로서 화학적 구조 면에서 별개이다.

[0326] 당해 분야의 숙련자는 화학식 I의 화합물이 상이한 용매화물 형태로 존재할 수 있음을 알게 될 것이다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 또한 용매 분자가 결정화 공정 동안 화합물 분자의 결정질 격자 구조 내로 혼입될 때 형성될 수 있다. 예를 들어, 적합한 용매화물은 수화물, 예컨대 일수화물, 이수화물, 세스퀴수화물 및 반수화물을 포함한다.

[0327] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 배합물의 활성 성분으로서 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 예컨대 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 화학식 I의 하나 이상의 화합물의 약학 조성물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 활성 성분이 실질적으로 순수한 형태로 투여될 수 있다.

[0328] 본 발명에 따른 화합물을 투여하는데 적합한 다양한 배합물을 제조하기 위한 절차를 기재하는 다수의 표준 참조 문헌이 입수가능하다. 가능한 배합물 및 제제의 예는 예를 들어 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition); Pharmaceutical Dosage Froms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, 편집) current edition, Marcel Dekker, Inc. 출판, 및 Remington's Pharmaceutical Sciences (아더 편집), 1553-1593 (current edition)]에 기재되어 있다.

[0329] 고도의 선택적인 5-HT6 수용체 활성으로 보아, 본 발명의 화합물은 5-HT6 수용체의 조절을 필요로 하는 임의의 개체에 투여될 수 있다. 환자의 필요에 따라 예컨대 경구, 비강, 비경구(피하, 정맥내, 근육내, 흉골내 및 주입), 흡입에 의해, 직장, 질, 국부 및 눈 투여에 의해 투여가 이루어질 수 있다.

[0330] 정제, 젤캡(gelcap), 캡슐, 캐플릿(caplet), 과립, 로젠지 및 분말(bulk powder)과 같은 고체 형태를 비롯한 다양한 고체 경구 투여형을 본 발명의 화합물의 투여에 이용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나, 또는 다양한 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제(예컨대, 슈크로즈, 만니톨, 락토즈, 전분), 및 현탁제, 가용화제, 완충제, 결합제, 붕해제, 보존제, 착색제, 향미제, 윤활제 등을 비롯한(이들로 한정되지는 않음) 당해 분야에 공지되어 있는 부형제와 함께 투여될 수 있다. 지효성(time release) 캡슐, 정제 및 젤도 본 발명의 화합물을 투여하는데 유리하다.

[0331] 수성 및 비-수성 용액, 유화액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 비롯한 다양한 액체 경구 투여형도 본 발명의 화합물을 투여하는데 사용될 수 있다. 이러한 투여형은 또한 물과 같은 당해 분야에 공지되어 있는 적합한 불활성 희석제, 및 보존제, 습윤제, 감미제, 향미제뿐만 아니라 본 발명의 화합물을 유화 및/또는 현탁시키는 약제와 같은 당해 분야에 공지되어 있는 적합한 부형제도 함유할 수 있다. 본 발명의 화합물은 예컨대 등장성 멸균 용

액의 형태로 정맥내 주사될 수 있다. 다른 제제도 가능하다.

[0332] 본 발명의 화합물을 코코아 버터, 살리실레이트 및 폴리에틸렌 글라이콜과 같은 적합한 부형제와 혼합함으로써 본 발명의 화합물의 직장 투여용 좌약을 제조할 수 있다. 질 투여용 배합물은 활성 성분에 덧붙여 당해 분야에 공지되어 있는 적합한 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포움(foam) 또는 분무 배합물의 형태일 수 있다.

[0333] 국부 투여의 경우, 약학 조성물은 피부, 눈, 귀 또는 코에 투여하기 적합한 크림, 연고, 도찰제(liniment), 로션, 유화액, 현탁액, 젤, 용액, 페이스트, 분말, 스프레이 및 점적제(drop)의 형태일 수 있다. 국부 투여는 또한 경피 패치와 같은 수단을 통한 경피 투여도 포함할 수 있다.

[0334] 흡입을 통한 투여에 적합한 에어로졸 배합물도 제조할 수 있다. 예를 들어, 호흡기 장애를 치료하기 위하여, 분말(예컨대, 미분화됨) 형태 또는 원자화된(atomized) 용액 또는 현탁액 형태로 흡입함으로써 본 발명에 따른 화합물을 투여할 수 있다. 에어로졸 배합물을 가압된 허용가능한 추진제 중에 넣을 수 있다.

[0335] 본 발명의 화합물은 동물, 예를 들어 포유동물, 특히 인간에서 5-HT6 수용체의 활성을 억제 또는 조절하는데 효과적이다. 이들 화합물은 특히 이들 활성이 알츠하이머병(인지 기억력의 향상), 파킨슨병, 헌팅톤병, 불안, 우울증, 조울증, 간질, 강박 장애, 편두통, 수면 장애, 섭식 장애(예: 거식증 및 폭식증), 공황 발작, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD), 약물(예컨대, 코카인, 에탄올, 니코틴 및 벤조다이아제핀) 남용으로부터의 금단증상, 정신이상(예컨대, 정신분열증, 양극성 장애), 및 척수 외상 및/또는 두부 손상과 관련된 장애(예컨대, 뇌수종)와 같은(이들로 국한되지는 않음) 운동, 기분, 인간성, 행동, 정신, 인지 및 신경 변성 장애를 비롯한 CNS 장애와 관련된 상태에 영향을 끼치는 경우 활성을 나타낸다. 이러한 화합물은 또한 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 픽병, 크로이츠펠트-야콥병, HIV, 심혈관 질환, 두부 외상 또는 연령-관련된 인지 저하와 관련된 기억력/인지 손상을 치료하는 데에도 유용하다. 또한, 이러한 화합물은 또한 기능성 장 장애 및 과민성 대장 증후군과 같은 특정 위장관(GI) 장애의 치료에 사용될 것으로 예상된다.

[0336] 5-HT6 수용체 활성, 및 5-HT6 수용체 활성의 선택성을 결정하는 분석법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 6,133,287 호, 제 6,686,374 호 및 제 6,903,112 호 및 아래 기재되는 실시예 13 참조. 본 발명의 화합물은 전형적으로 1 미만 내지 100nM의 수용체 Ki 값으로 5-HT6 결합 활성을 나타낸다. 바람직하게는, 결합 활성은 1 미만 50nM이고, 더욱 바람직하게는 활성은 1 미만 내지 10nM이다. 본 발명의 화합물은 6보다 큰 pA2 값(1μM 미만의 IC_{50})으로 5-HT6 기능 활성을 나타낸다. 바람직하게는, pA2 값은 7보다 크고(500nM 미만의 IC_{50}), 더욱 바람직하게는 pA2 값은 8보다 크다(100nM 미만의 IC_{50}).

[0337] hERG 및 Cyp3A4 억제를 결정하는 측정법으로 화합물의 바람직한 약동학적 프로파일을 추가로 표시할 수 있다. 듀빈(Dubin, A.)의 문헌[(2004) HERG Potassium Channel Activity Assayed with the PatchXpress Planar Patch Clamp. Inaugural PatchXpress Use's Meeting, 2004년 2월 12일, 메릴랜드주 볼티모어]에 기재되어 있는 바와 같이 hERG 억제를 측정할 수 있다. 밀러(Miller VP), 스트레서(Stresser DM), 블랭카드(Blanchard AP), 터너(Turner S), 크레스피(Crespi CL)의 문헌[Fluorometric high-throughput screening for inhibitors of cytochrome P450. Ann N Y Acad Sci 200; 919:26-32]에 기재되어 있는 바와 같이 Cyp 억제를 측정할 수 있다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 화합물은 1μM보다 크고, 바람직하게는 3μM보다 크며, 더욱 바람직하게는 10μM보다 큰 IC_{50}으로 hERG 억제를 나타낸다. 다른 바람직한 실시양태에서, 화합물은 1μM보다 크고, 바람직하게는 3μM보다 크며, 더욱 바람직하게는 10μM보다 큰 IC_{50}으로 Cyp3A4 억제를 나타낸다.

[0338] 높은 hERG 억제 및 Cyp3A4 억제는 각각 유해한 심장 작동 전위 및 약물 대사와 관련될 수 있다.

[0339] 방법 양태에 따라, 본 발명은 상기 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I으로부터 선택되는 화합물 치료 유효량을 환자에게 투여함으로써, 치료를 필요로 하는 환자에서 5-HT6 수용체와 관련되어 있거나 또는 5-HT6 수용체에 의해 영향을 받는 중추신경계(CNS) 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

[0340] 화합물은 단독 활성 약제로서, 또는 정신이상, 특히 정신분열증 및 양극성 장애, 강박 장애, 파킨슨병, 인지 손상 및/또는 기억력 손실의 치료에 사용되는 다른 약제와 같은 다른 약학 제제, 예를 들어 니코틴 α-7 작용제, PDE4 억제제, PDE10 억제제, 다른 5-HT6 수용체 리간드, 칼슘 채널 차단제, 무스카린 m1 및 m2 조절제, 아데노신 수용체 조절제, 암파킨, NMDA-R 조절제, mGluR 조절제, 도파민 조절제, 세로토닌 조절제, 카나비노이드 조절제 및 콜린에스터라제 저해제(예컨대, 도네페질, 리바스티기민 및 갈란탄아민)와 함께 투여될 수 있다. 이러한 조합에서는, 활성 성분을 이들의 통상적인 투여 범위에 따라 또는 이들의 통상적인 투여 범위 미만의 투여량에

따라 각각 투여할 수 있다.

[0341] 정신분열증의 치료에 사용되는 다른 약학 제제, 예를 들어 클로자릴, 자이프렉사, 리스페리돈 및 세로켈과 함께 화합물을 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 클로자릴, 자이프렉사, 리스페리돈 및 세로켈과 같은(이들로 국한되지는 않음) 정신분열증의 치료에 사용되는 하나 이상의 부가적인 약제와 본 발명의 화합물을 동시에 또는 연속적으로 환자에게 투여함을 포함하는, 정신분열증과 관련된 기억력 손상을 비롯한 정신분열증을 치료하는 방법을 포함한다. 동시 투여를 이용하는 방법에서, 약제는 조합된 조성물에 존재할 수 있거나 또는 별도로 투여될 수 있다. 그 결과, 본 발명은 또한 정신분열증의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제, 예컨대 클로자릴, 자이프렉사, 리스페리돈 및 세로켈 및 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물도 포함한다. 유사하게, 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물, 및 정신분열증의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제(예컨대, 클로자릴, 자이프렉사, 리스페리돈 및 세로켈)를 포함하는 다른 조성물을 함유하는 키트도 포함한다.

[0342] 또한, 리튬(Lithium), 자이프렉사, 데파코트 및 자이프렉사와 같은 양극성 장애를 치료하는데 사용되는 다른 약학 제제와 함께 화합물을 투여할 수 있다. 그러므로, 본 발명은 또한 리튬, 자이프렉사 및 데파코트와 같은(이들로 국한되지는 않음) 양극성 장애의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약제 및 본 발명의 화합물을 환자에게 동시에 또는 연속적으로 투여함을 포함하는, 양극성 장애와 관련된 기억력 및/또는 인지 손상을 치료함을 비롯하여 양극성 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 동시 투여를 이용하는 방법에서, 약제는 조합된 조성물 내에 존재할 수 있거나 또는 별도로 투여될 수 있다. 결과적으로, 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물 및 양극성 장애의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제(에컨대, 리튬, 자이프렉사 및 데파코트, 이들로 한정되지는 않음)를 포함하는 조성물을 포함한다. 유사하게, 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물, 및 리튬, 자이프렉사 및 데파코트와 같은 양극성 장애의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제를 포함하는 조성물을 함유하는 키트도 포함한다.

[0343] 하나의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 니코틴 아세틸콜린 아유형 α-7 수용체 리간드(α-7 수용체 리간드)와 함께 투여될 수 있다. 니코틴 아세틸콜린 아유형 α-7 수용체 리간드는 수용체의 활성을 변화시킴으로써 니코틴 아세틸콜린 아유형 α-7 수용체의 기능을 조절한다. 적합한 화합물은 또한 α-7 수용체를 부분적으로 차단하거나 부분적으로 활성화시키는 부분 작용제 또는 수용체를 활성화시키는 작용제일 수도 있다. 양성 알로스테릭(allosteric) 조절제는 그 자체로는 수용체 활성화 또는 수용체의 탈감작 또는 둘 다를 유발시키지 않으면서 아세틸콜린에 대한 수용체 반응을 강화시키는 화합물이다. 본 발명의 5-HT6 리간드와 조합될 수 있는 니코틴 아세틸콜린 아유형 α7 수용체 리간드는 완전 작용제, 부분 작용제 또는 양성 알로스테릭 조절제를 포함할 수 있다.

[0344] α-7 수용체 리간드는 전형적으로 [^{3}H]-MLA 분석법에 의해 시험할 때 약 1nM 내지 약 10μM의 K_i 값을 나타낸다. 다수는 1μM 미만의 결합 값("K_i MLA")을 갖는다. 하나의 실시양태에 따라, α-7 수용체 리간드의 [^{3}H]-사이티신 결합값("K_i Cyt")은 약 50nM 내지 100μM 이상이다. 다른 실시양태에 따라, 바람직한 α-7 수용체 리간드는 50 이상의 K_i MLA 값(수학식 D=K_i Cyt/K_i MLA에서와 같이 [^{3}H]-사이티신 결합에 의해 측정된 K_i Cyt 값에 기초하여 MLA 분석법에 의해 측정됨)을 갖는다. 예를 들어, 바람직한 화합물은 전형적으로 α4β2 수용체와 비교하여 α-7 수용체에서 더 큰 효능을 나타낸다. MLA 및 [^{3}H]-사이티신 결합 분석법은 널리 공지되어 있지만, 이 분석법을 수행하기 위한 추가적인 세부사항은 WO 2005/028477 호; WO 2005/066168 호; US 20050137184 호; US 20050137204 호; US 20050245531 호; WO 2005/066166 호; WO 2005/066167 호; 및 WO 2005/077899 호에 기재되어 있다.

[0345] 1nM 내지 10μM의 농도에서 양성 알로스테릭 조절제는 뉴런 또는 세포주에서 내재적으로 발현되거나 또는 제노푸스 오오사이테스(Zenopus oocytes) 또는 세포주에서 재조합 단백질의 발현을 통해 발현되는 α-7 니코틴 수용체에서 아세틸콜린의 반응을 향상시킨다. α-7 수용체 리간드를 사용하여, 이러한 약제의 부작용 프로파일을 악화시키지 않으면서 5-HT6 리간드의 효능을 개선할 수 있다.

[0346] 따라서, 5-HT6 리간드와 조합될 수 있는 α-7 수용체 리간드는 다양한 화학적 부류의 화합물일 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 적합한 α-7 수용체 리간드의 몇몇 예는 예를 들어 국제 특허 공개 WO 2005/028477 호에 기재되어 있는 다이아자바이사이클로알케인 유도체; 예컨대 국제 특허 공개 WO 2005/066168 호에 기재되어 있는 스피로환상 퀴누클리딘 에터 유도체; 예를 들어 US 공개 US20050137184 호, US20050137204 호, 및

US20050245531 호에 기재되어 있는 융합된 바이사이클로헤테로환 치환된 퀴누클리딘 유도체; 예를 들어 국제 특허 공개 WO 2005/066166 호에 기재되어 있는 3-퀴누클리딘일 아미노치환된 바이아릴 유도체; 예컨대 국제 특허 공개 WO 2005/066167 호에 기재되어 있는 3-퀴누클리딘일 헤테로원자-가교된 바이아릴 유도체; 및 예를 들어 국제 특허 공개 WO 2005/077899 호에 기재되어 있는 아미노치환된 삼환상 유도체를 포함하지만, 이들로 국한되지는 않으며, 이들 특허 문헌은 모두 본원에 참고로 인용된다.

[0347] α-7 작용제 또는 부분 작용제로서 보고된 화합물의 예는 예컨대 WO 2004/016608 호 및 WO 2004/022556 호에 기재되어 있는 퀴누클리딘 유도체; 및 예컨대 WO 2004/016608 호에 기재되어 있는 틸로론 유도체이다.

[0348] 양성 알로스테릭 조절제로서 보고된 화합물의 예는 예를 들어 WO 01/32619 호, WO 01/32620 호 및 WO 01/32622 호에 기재되어 있는 5-하이드록시인돌 유사체; WO 04/098600 호에 기재되어 있는 테트라하이드로퀴놀린 유도체; 아미노티아졸 유도체; 및 예컨대 WO 04/085433 호에 기재되어 있는 다이아릴우레아 유도체이다.

[0349] 적합한 뉴런 니코틴 아유형 α-7 수용체 리간드의 구체적인 예는 예를 들어 5-(6-[(3R)-1-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일옥시]피리다진-3-일)-*1H*-인돌; 2-(6-페닐피리다진-3-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤; 5-[5-{(1R,5R)-6-메틸-3,6-다이아자-바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일}-피리딘-2-일]-*1H*-인돌; 및 5-[6-(시스-5-메틸-헥사하이드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-피리다진-3-일-*1H*-인돌을 포함한다. 다른 적합한 α-7 리간드는 본원에 참고로 인용되어 있는 WO 2006/101745 호에 기재되어 있다.

[0350] 니코틴 아세틸콜린 수용체 α-7 아유형의 활성을 조절하는 화합물은 이들이 수용체에 영향을 주는 방식과 상관없이 본 발명에 적합하다. α-7 활성을 나타내는 것으로 보고된 다른 화합물은 퀴누클리딘 아마이드 유도체, 예를 들어 PNU-282987, N-[(3R)-1-아자바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일]-4-클로로벤즈아마이드 TC-5619, 바라니클린 및 WO 04/052894 호에 기재되어 있는 다른 것들, 및 MEM-3454를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 추가적인 화합물은 AR R17779, AZD0328, WB-56203, SSR-180711A, GTS21 및 OH-GTS-21을 포함할 수 있으나 이들로 국한되지는 않으며, 이들은 모두 시중에서 입수가능한 문헌에 기재되어 있다.

[0351] 본 발명은 또한 레보도파, 팔로델, 퍼맥스, 미라펙스, 타스마, 콘탄, 케마딘, 알테인 및 코젠틴과 같은(이들로 한정되지는 않음) 파킨슨병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약제 및 본 발명의 화합물을 동시에 또는 연속적으로 환자에게 투여함을 포함하는, 파킨슨병과 관련된 기억력 및/또는 인지 손상을 치료함을 비롯한 파킨슨병 치료 방법도 포함한다. 동시 투여를 이용하는 방법에서, 약제는 조합된 조성물에 존재할 수 있거나 또는 별도로 투여될 수 있다. 결과적으로, 본 발명은 또한 레보도파, 팔로델, 퍼맥스, 미라펙스, 타스마, 콘탄, 케마딘, 알테인 및 코젠틴과 같은(이들로 국한되지는 않음) 파킨슨병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제 및 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물도 포함한다. 유사하게, 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물 및 레보도파, 팔로델, 퍼맥스, 미라펙스, 타스마, 콘탄, 케마딘, 알테인 및 코젠틴과 같은(이들로 한정되지는 않음) 파킨슨병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제를 포함하는 다른 조성물을 함유하는 키트를 포함한다.

[0352] 또한, 본 발명은 레미닐, 코그넥스, 아리셉트, 엑셀론, 아카틴올, 네오트로핀, 엘데프릴, 에스트로겐 및 클리퀴놀과 같은(이들로 한정되지는 않음) 알츠하이머병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약제 및 본 발명의 화합물을 동시에 또는 연속적으로 환자에게 투여함을 포함하는, 알츠하이머병과 관련된 기억력 및/또는 인지 손상을 치료하는 방법을 포함한다. 동시 투여를 이용하는 방법에서, 약제는 조합된 조성물에 존재할 수 있거나 또는 별도로 투여될 수 있다. 그 결과, 본 발명은 또한 레미닐, 코그넥스, 아리셉트, 엑셀론, 아카틴올, 네오트로핀, 엘데프릴, 에스트로겐 및 클리퀴놀과 같은(이들로 국한되지는 않음) 알츠하이머병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제 및 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물도 포함한다. 유사하게, 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물, 및 레미닐, 코그넥스, 아리셉트, 엑셀론, 아카틴올, 네오트로핀, 엘데프릴, 에스트로겐 및 클리퀴놀과 같은(이들로 한정되지는 않음) 알츠하이머병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제를 포함하는 다른 조성물을 함유하는 키트도 포함한다.

[0353] 본 발명의 다른 양태는 티오리다진, 할로페리돌, 리스페리돈, 코그넥스, 아리셉트 및 엑셀론과 같은(이들로 한정되지는 않음) 치매의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약제 및 본 발명의 화합물을 동시에 또는 연속적으로 환자에게 투여함을 포함하는, 치매와 관련된 기억력 및/또는 인지 손상을 치료하는 방법을 포함한다. 동시 투여를 이용하는 방법에서, 약제는 조합된 조성물에 존재할 수 있거나 또는 별도로 투여될 수 있다. 그 결과, 본 발명은 또한 티오리다진, 할로페리돌, 리스페리돈, 코그넥스, 아리셉트 및 엑셀론과 같은(이들로 한정되지는 않음) 치매의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제 및 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물도 포함한다. 유사하게, 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물, 및 티오리다진, 할로

페리돌, 리스페리돈, 코그넥스, 아리셉트 및 엑셀론과 같은(이들로 한정되지는 않음) 치매의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제를 포함하는 다른 조성물을 함유하는 키트도 포함한다.

[0354] 본 발명의 다른 양태는 딜란틴, 루미놀, 테그레톨, 데파코트, 데파켄, 자론틴, 뉴론틴, 바비타, 솔페톤 및 펠바톨과 같은(이들로 한정되지는 않음) 간질의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약제 및 본 발명의 화합물을 동시에 또는 연속적으로 환자에게 투여함을 포함하는, 간질과 관련된 기억력 및/또는 인지 손상을 치료하는 방법을 포함한다. 동시 투여를 이용하는 방법에서, 약제는 조합된 조성물에 존재할 수 있거나 또는 별도로 투여될 수 있다. 그 결과, 본 발명은 또한 딜란틴, 루미놀, 테그레톨, 데파코트, 데파켄, 자론틴, 뉴론틴, 바비타, 솔페톤 및 펠바톨과 같은(이들로 한정되지는 않음) 간질의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제 및 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물도 포함한다. 유사하게, 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물, 및 딜란틴, 루미놀, 테그레톨, 데파코트, 데파켄, 자론틴, 뉴론틴, 바비타, 솔페톤 및 펠바톨과 같은(이들로 한정되지는 않음) 간질의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제를 포함하는 다른 조성물을 함유하는 키트도 포함한다.

[0355] 본 발명의 다른 양태는 데트롤, 디트로판 XL, 옥시콘틴, 베타세론, 아보넥스, 아조티오프린, 메토트렉세이트 및 코팍손과 같은(이들로 한정되지는 않음) 다발성 경화증의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약제 및 본 발명의 화합물을 동시에 또는 연속적으로 환자에게 투여함을 포함하는, 다발성 경화증과 관련된 기억력 및/또는 인지 손상을 치료하는 방법을 포함한다. 동시 투여를 이용하는 방법에서, 약제는 조합된 조성물에 존재할 수 있거나 또는 별도로 투여될 수 있다. 그 결과, 본 발명은 또한 데트롤, 디트로판 XL, 옥시콘틴, 베타세론, 아보넥스, 아조티오프린, 메토트렉세이트 및 코팍손과 같은(이들로 한정되지는 않음) 다발성 경화증의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제 및 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물도 포함한다. 유사하게, 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물, 및 데트롤, 디트로판 XL, 옥시콘틴, 베타세론, 아보넥스, 아조티오프린, 메토트렉세이트 및 코팍손과 같은(이들로 한정되지는 않음) 다발성 경화증의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제를 포함하는 다른 조성물을 함유하는 키트도 포함한다.

[0356] 본 발명은 또한 아미트립틸린, 이미프라민, 데스피라민, 노르트립틸린, 파록세틴, 플루옥세틴, 서트랄린, 테라베나진, 할로페리돌, 클로로프로마진, 티오리다진, 설프라이드, 퀘티아핀, 클로자핀 및 리스페리돈과 같은(이들로 한정되지는 않음) 헌팅톤병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약제 및 본 발명의 화합물을 동시에 또는 연속적으로 환자에게 투여함을 포함하는, 헌팅톤병과 관련된 기억력 및/또는 인지 손상을 치료함을 비롯한 헌팅톤병 치료 방법을 포함한다. 동시 투여를 이용하는 방법에서, 약제는 조합된 조성물에 존재할 수 있거나 또는 별도로 투여될 수 있다. 그 결과, 본 발명은 또한 아미트립틸린, 이미프라민, 데스피라민, 노르트립틸린, 파록세틴, 플루옥세틴, 서트랄린, 테라베나진, 할로페리돌, 클로로프로마진, 티오리다진, 설프라이드, 퀘티아핀, 클로자핀 및 리스페리돈과 같은(이들로 한정되지는 않음) 헌팅톤병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제 및 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물도 포함한다. 유사하게, 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물, 및 아미트립틸린, 이미프라민, 데스피라민, 노르트립틸린, 파록세틴, 플루옥세틴, 서트랄린, 테라베나진, 할로페리돌, 클로로프로마진, 티오리다진, 설프라이드, 퀘티아핀, 클로자핀 및 리스페리돈과 같은(이들로 한정되지는 않음) 헌팅톤병의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가적인 약학 제제를 포함하는 다른 조성물을 함유하는 키트도 포함한다.

[0357] 5-HT6 리간드 단독으로 또는 다른 약물과 조합하여 치료될 수 있는 증상은 기저핵, 전전두엽 및 해마에 의해 부분적으로 매개되는 것으로 생각되는 질환을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 이들 증상은 정신이상, 파킨슨병, 치매, 강박 장애, 지발성 이상운동, 무도병, 우울증, 기분 장애, 충동성, 약물 탐닉, 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD), 파킨슨병 상태를 수반한 우울증, 미상핵 또는 피각 질환을 수반한 인간성 변화, 미상핵 및 담창구 질환을 수반한 치매 및 조증, 및 담창구 질환을 수반한 강박증을 포함한다.

[0358] 정신이상은 개인의 실체 지각에 영향을 미치는 장애이다. 정신이상은 망상과 환각을 그 특징으로 한다. 본 발명은 정신분열증, 후발성 정신분열증, 분열정동 장애, 전구기 정신분열증 및 양극성 장애를 포함하지만 이들로 국한되지는 않는 모든 형태의 정신이상을 앓는 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 치료는 정신분열의 확실한 증상뿐만 아니라 인지 결핍 및 소극적인 증상에 대한 것일 수 있다. 5-HT6 리간드에 대한 다른 증상은 약물 남용(암페타민 및 PCP 포함), 뇌염, 알콜 중독, 간질, 루푸스, 유육종증, 뇌종양, 다발성 경화증, 루이체를 수반한 치매 또는 저혈당증에 기인한 정신이상을 포함한다. 외상후 스트레스 장애(PTSD) 및 성격장애와 같은 다른 정신 장애도 5-HT6 리간드로 치료될 수 있다.

[0359] 치매는 기억력 상질 및 기억과는 별도의 추가적인 지적 손상을 포함하는 질환이다. 본 발명은 모든 형태의 치

매에서 기억력 손상을 나타내는 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 치매는 원인에 따라 부류되며, 하기를 포함한다: 신경 변성 치매(예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 픽병), 혈관성(예를 들어, 경색증, 출혈, 심장 장애), 혈관성과 알츠하이머의 혼합형, 세균성 내막염, 크로이츠펠트-야콥병, 다발성 경화증, 외상성(예를 들어, 경막하 혈종 또는 외상성 뇌 손상), 감염성(예컨대, HIV), 유전성(다운 증후군), 독성(예컨대, 중금속, 알콜, 일부 의약품), 대사성(예를 들어, 비타민 B12 또는 엽산 결핍증), CNS 저산소증, 쿠싱(Cushing)병, 정신병(예를 들어, 우울증 및 정신분열증) 및 수두증.

[0360] 기억력 손상 상태는 새로운 정보를 배우는 능력의 손상 및/또는 이전에 배운 정보를 생각해낼 수 없는 것으로 나타난다. 본 발명은 경도 인지기능 장애(MCI) 및 연령-관련 인지 저하를 비롯한, 치매와는 별도의 기억력 상실을 다루는 방법을 포함한다. 본 발명은 질환의 결과로서의 기억력 손상을 치료하는 방법을 포함한다. 기억력 손상은 치매의 주요 증상이고, 또한 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 픽병, 크로이츠펠트-야콥병, HIV, 심혈관 질환과 두부 외상 및 연령-관련 인지 저하와 같은 질환과 관련된 증상일 수도 있다. 다른 용도에서, 본 발명은 일반적인 마취제, 화학요법, 방사선 치료, 수술-후 외상 및 치료적 개입의 이용으로부터 야기되는 기억력 상실을 다루는 방법을 포함한다. 그러므로, 바람직한 실시양태에 따라, 본 발명은 예를 들어 알츠하이머병, 다발성 경화증, 근위축성측삭경화증(ALS), 다계통 위축증(MSA), 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 픽병, 크로이츠펠트-야콥병, 우울증, 노화, 두부 외상, 발작, 척수 손상, CNS 저산소증, 대뇌 노쇠, 인지 손상을 수반하는 당뇨병, 마취제 조기 노출로 인한 기억력 결핍, 다발성 경색성 치매 및 급성 신경 질환을 비롯한 다른 신경학적 질병뿐만 아니라 HIV 및 심혈관 질환에 기인한 기억력 결핍을 겪는 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 "정상적인" 개체(즉, 이상적인 또는 병리학적인 기억 기능 감소를 나타내지 않는 개체), 예를 들면 늙어가는 중년 개체에서 기억 형성을 자극하는 약제 및/또는 방법에 관한 것이다.

[0361] 본 발명은 또한 폴리글루타민-반복 질환으로 알려져 있는 부류의 장애를 치료하는데 사용하기 적합하다. 이들 질환은 공통된 병원성 돌연변이를 공유한다. 게놈 내에서 아미노산 글루타민을 코딩하는 CAG 반복의 팽창은 팽창된 폴리글루타민 영역을 갖는 돌연변이 단백질을 생성시킨다. 예를 들어, 헌팅톤병은 단백질 헌팅틴의 돌연변이와 관련되어 있다. 헌팅톤병을 갖지 않는 개인에서, 헌팅틴은 약 8 내지 31개의 글루타민을 함유하는 폴리글루타민 영역을 갖는다. 헌팅톤병을 갖는 개인에서, 헌팅틴은 37개가 넘는 글루타민 잔기를 갖는 폴리글루타민 영역을 갖는다. 헌팅톤병(HD) 외에, 다른 공지의 폴리글루타민-반복 질환 및 관련 단백질은 다음과 같다: 치상핵적핵담창구 시상하핵 위축증, DRPLA(아트로핀-1); 소뇌성 운동실조 유형-1(아탁신-1); 소뇌성 운동실조 유형-2(아탁신-2); 마차도-조셉병 MJD로도 불리는 소뇌성 운동실조 유형-3(아탁신-3); 소뇌성 운동실조 유형-6(알파 1a-전위 의존성 칼슘 채널); 소뇌성 운동실조 유형-7(아탁신-7); 및 케네디(Kennedy)병으로도 알려져 있는 척수연수근위축증, SBMA(안드로겐 수용체). 따라서, 본 발명의 추가적인 양태에 따라, 치료 유효량의 화합물을 포유동물, 특히 인간과 같은 환자에게 투여함을 포함하는, 폴리글루타민-반복 질환 또는 CAG 반복 팽창 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 다른 실시양태에 따라, 본 발명의 화합물 치료 유효량을 포유동물, 특히 인간과 같은 환자에게 투여함을 포함하는, 헌팅톤병(HD), 치상핵적색담창구 시상하핵 위축증(DRPLA), 소뇌성 운동실조 유형-1, 소뇌성 운동실조 유형-2, 소뇌성 운동실조 유형-3(마차도-조셉병), 소뇌성 운동실조 유형-6, 소뇌성 운동실조 유형-7 또는 척수연수근위축증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0362] 기저핵은 운동 신경 세포의 기능을 조절하는데 중요하고, 기저핵의 장애는 운동 장애를 유발한다. 기저핵 기능에 관련된 운동 장애중 가장 두드러진 것은 파킨슨병이다[오베소(Obeso JA) 등, *Neurology.*, **2004** 1월 13일;62(1 Suppl 1):S17-30]. 기저핵의 기능 부전에 관련된 다른 운동 장애는 지발성 이상운동, 진행성 핵상마비 및 뇌성마비, 피질 기저핵 변성, 다계통 위축증, 윌슨병(Wilson disease) 및 근긴장이상증, 안면 경련 및 무도병을 포함한다. 하나의 실시양태에서는, 기저핵 신경세포의 기능 이상에 관련된 운동 장애를 치료하는데 본 발명의 화합물을 사용할 수 있다.

[0363] 본 발명의 화합물의 투여량은 다른 고려사항 중에서 치료되는 구체적인 증상, 증상의 중증도, 투여 경로, 투여 간격의 빈도, 사용되는 구체적인 화합물, 효능, 독성 프로파일, 화합물의 약동학적 프로파일, 및 임의의 유해한 부작용의 존재를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라진다. 이러한 질환을 치료하는 분야의 숙련자는 과도하게 실험하지 않고도 개인적인 지식 및 본원의 개시내용에 의존하여 소정 질환에 대한 본 발명의 화합물의 치료 유효량을 확인할 수 있을 것이다.

[0364] 본 발명의 화합물은 전형적으로 상기 언급된 공지 화합물과 같은 5-HT6 리간드에 통상적인 투여량 수준으로 또한 그러한 방식으로 투여된다. 예를 들어, 화합물은 통상 0.001 내지 100mg/kg/일, 예를 들어 0.01 내지 100mg/kg/일, 바람직하게는 0.1 내지 70mg/kg/일, 특히 0.5 내지 10mg/kg/일의 투여량 수준으로 경구 투여에 의해 단일 투여로 또는 다회 투여로 투여될 수 있다. 단위 투여형은 일반적으로 0.01 내지 1000mg, 예를 들어

0.1 내지 50mg의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 정맥내 투여의 경우, 화합물은 예컨대 0.001 내지 50mg/kg/일, 바람직하게는 0.001 내지 10mg/kg/일, 특히 0.01 내지 1mg/kg/일의 투여량 수준으로 단일 투여 또는 다회 투여로 투여될 수 있다. 단위 투여형은 예컨대 0.1 내지 10mg의 활성 화합물을 함유할 수 있다.

[0365] 본 발명의 절차를 수행함에 있어서는, 물론 특정 완충액, 매질, 시약, 세포, 배양 조건 등에 대한 인용이 한정하고자 하는 것은 아니며, 당해 분야의 숙련자가 논의되는 특정 내용에서 흥미를 끌거나 가치가 있는 것으로 인정하는 모든 관련 물질을 포함하는 것으로 읽혀져야 함을 알아야 한다. 예를 들어, 종종 하나의 완충액 시스템 또는 배지를 다른 것으로 대체하여, 여전히 동일하지는 않더라도 유사한 결과를 달성할 수 있다. 당해 분야의 숙련자는 과도하게 실험하지 않고도 본원에 개시된 방법 및 절차를 이용함에 있어서 이들의 목적을 최적으로 달성하도록 이렇게 대체할 수 있기에 충분한 이러한 시스템 및 방법의 지식을 가질 것이다.

[0366] 이제, 하기 비제한적인 실시예에 의해 본 발명을 추가로 기재한다. 이들 실시예의 개시내용을 적용함에 있어서는, 본 발명에 따라 개시된 방법의 다른 상이한 실시양태가 관련 분야의 숙련자에게 분명히 암시됨을 명심하여야 한다.

[0367] 상기 기재내용 및 하기 실시예에서, 온도는 모두 ℃ 단위로 보정되지 않고 기재되며, 달리 표시되지 않는 한 부 및 백분율은 모두 중량 기준이다.

[0368] 상기 및 하기에 인용된 모든 출원, 특허 및 간행물의 전체 개시내용은 본원에 참고로 인용된다.

실 시 예

[0369] 달리 언급되지 않는 한, 브루커 인스트루먼츠(Bruker Instruments) NMR 상에서 300MHz에서 모든 스펙트럼을 기록하였다. 결합 상수(*J*)는 헤르츠(Hz) 단위이며, 피크는 TMS(δ 0.00ppm)와 비교하여 나열된다.

[0370] (i) (1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-*1H*-인돌을 제외한 모든 화합물의 경우) 4분간에 걸쳐 0/100 내지 100/0 아세토나이트릴(0.05% TFA)/물(0.05% TFA)의 구배를 이용하여 4.0mm×50mm WATERS YMC ODS-A 카트리지 120A S3u 4 칼럼 상에서, 또는 (ii) 8분간에 걸쳐 20/80 내지 80/20 아세토나이트릴(0.1% 폼산)/물(0.1% 폼산)의 구배를 이용하여 4.6mm×100mm 워터스 썬파이어(Waters Sunfire™) RP C18 5mm 칼럼 상에서 분석용 HPLC를 수행하였다. 이 절차는 (2080_8분)으로 기재된다.

[0371] (iii) 8분간에 걸쳐 80/20 아세토나이트릴(0.1% 폼산)/물(0.1% 폼산)의 일정한 유동을 이용하여 4.6mm×100mm 워터스 썬파이어 RP C18 5mm 칼럼 상에서 추가의 HPLC 분석을 수행한다. 이 절차는 (8080_8분)으로 기재된다.

[0372] 95/5 내지 20/80 물(0.1% 폼산)/아세토나이트릴(0.1% 폼산)의 8분 구배를 이용하여 30mm×100mm Xterra Prep RP_{18} 5μ 칼럼 상에서 분취용(preparative) HPLC를 수행하였다.

[0373] 실험 내용에 사용되는 두문자어 및 약어는 다음과 같다:

[0374] Ac: 아세틸

[0375] AcCl: 아세틸 클로라이드

[0376] aq: 수성

[0377] BINAP: 2,2'-비스(다이페닐)포스피노-1,1'-바이나프틸(리간드)

[0378] Boc: 3급-뷰틸카본일옥시

[0379] Bu: 뷰틸

[0380] n-BuLi: n-뷰틸리튬

[0381] calcd: 계산치

[0382] conc: 진한

[0383] Cbz: 카보벤족시

[0384] d: 이중선

[0385] DCM: 다이클로로메테인(메틸렌 클로라이드)

[0386] dd: 이중선의 이중선

[0387] ddd: 이중선의 이중선의 이중선

[0388] DEAD: 다이에틸아조다이카복실레이트

[0389] DMF: *N,N*-다이메틸 폼아마이드

[0390] DMSO: 다이메틸설폭사이드

[0391] DMSO-d_6: 다이메틸설폭사이드-d_6

[0392] equiv: 당량

[0393] ES-MS: 전기 분무 질량 분광분석법

[0394] Et: 에틸

[0395] Et_2O: 다이에틸 에터

[0396] Et_3N: 트라이에틸아민

[0397] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0398] EtOH: 에탄올

[0399] g: 그램

[0400] GC-MS: 기체 크로마토그래피-질량 분광분석법

[0401] h: 시간(들)

[0402] ^1H NMR: 양성자 핵자기 공명

[0403] f HNO_3: 발연 질산

[0404] HOAc: 아세트산

[0405] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피

[0406] KOAc: 아세트산칼륨

[0407] L: 리터

[0408] LCMS: 액체 크로마토그래피/질량 분광분석법

[0409] m: 다중선

[0410] M: 몰농도

[0411] mL: 밀리리터

[0412] *m/z*: 질량/전하

[0413] Me: 메틸

[0414] MeI: 아이오도메테인

[0415] MeOH: 메탄올

[0416] mg: 밀리그램

[0417] MHz: 메가헤르츠

[0418] min: 분(들)

[0419] mmol: 밀리몰

[0420] mol: 몰

[0421] mp: 융점

[0422] MS: 질량 분광분석법

[0423] N: 노르말농도

[0424] NBS: *N*-브로모석신이미드

[0425] NCS: *N*-클로로석신이미드

[0426] NMR: 핵자기 공명

[0427] $Pd(OAc)_2$: 아세트산팔라듐

[0428] $Pd(PPh_3)_4$: 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)

[0429] Pd/C: 탄소상 팔라듐

[0430] PE: 석유 에터

[0431] Ph: 페닐

[0432] ppm: 일백만당 부

[0433] Pr: 프로필

[0434] *i*-PrOH: 아이소프로판올(2-프로판올)

[0435] Py: 피리딘

[0436] q: 사중선

[0437] qt: 오중선

[0438] rt: 실온

[0439] s: 단일선

[0440] sat: 포화

[0441] t: 삼중선

[0442] TEBA: *N*-벤질-*N*-클로로-*N*,*N*-다이에틸에탄아민; (트라이에틸벤질암모늄 클로라이드)

[0443] TFA: 트라이플루오로아세트산

[0444] THF: 테트라하이드로퓨란

[0445] TLC: 박층 크로마토그래피

[0446] TMS: 테트라메틸실레인

[0447] P-TSA: *p*-톨루엔설폰산

[0448] v/v: 단위 부피당 부피

[0449] vol: 부피

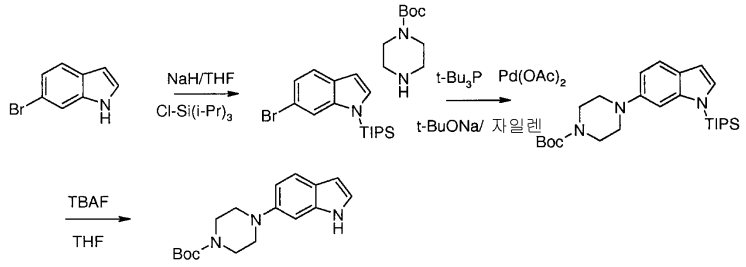
[0450] w/w: 단위 중량당 중량

[0451] 95/5 내지 20/80 물(0.1% 폼산)/아세토나이트릴(0.1% 폼산)의 8분 구배를 이용하여 30㎜×100㎜ Xterra Prep RP_{18} 5μ 칼럼 상에서 분취용 HPLC를 수행하였다.

[0452] **실험 세부사항**

[0453] **일반적인 절차 A**

[0454] **3급-뷰틸 4-(*1H*-인돌-6-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성**



[0455]

[0456] **6-브로모-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌의 합성**

[0457] 500mL들이 3구 둥근-바닥 플라스크에 THF(100mL)중 NaH(3.36g, 84.00밀리몰)의 용액을 넣었다. 온도를 0℃로 냉각시켰다. 이어, 30분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서 THF(100mL)중 6-브로모-*1H*-인돌(15g, 76.51밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 혼합물에 클로로트라이아이소프로필실레인(17.7g, 91.80밀리몰)을 첨가하였다. 온도를 실온에서 유지시키면서 생성된 용액을 교반하면서 20분간 반응시켰다. 반응의 진행을 TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:10)에 의해 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 300mL로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 염수 100mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제시켰다. 이로써 6-브로모-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌 25g(93%)을 황색 액체로서 수득하였다.

[0458] **2. 3급-뷰틸 4-(1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌-6-일) 피페라진-1-카복실레이트의 합성**

[0459] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 100mL들이 3구 플라스크에 자일렌(50mL)중 6-브로모-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌(5g, 14.19밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 3급-뷰틸 피페라진-1-카복실레이트(7.95g, 42.68밀리몰)를 첨가하였다. 이어, t-BuONa(1.9g, 19.77밀리몰)를 첨가하였다. 이어, 트라이-3급-뷰틸포스핀(580mg, 2.87밀리몰)을 첨가하였다. 이 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(160mg, 0.71밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 120℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 250mL로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 염수 150mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 1:40 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 3급-뷰틸 4-(1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌-6-일) 피페라진-1-카복실레이트 5g(73%)을 황색 고체로서 수득하였다.

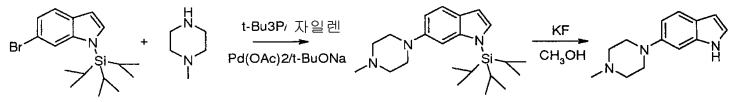
[0460] **3. 3급-뷰틸 4-(*1H*-인돌-6-일) 피페라진-1-카복실레이트의 합성**

[0461] 250mL들이 둥근-바닥 플라스크에 THF(100mL)중 3급-뷰틸 4-(1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌-6-일) 피페라진-1-카복실레이트(6g, 13.13밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 TBAF(3.43g, 13.12밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지하면서, 생성된 용액을 20분동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물에 부어넣고 여과한 다음; 여과 케이크를 헥세인 200mL로 3회 세척하였다. 이에 의해, 3급-뷰틸 4-(*1H*-인돌-6-일) 피페라진-1-카복실레이트 3.5g(75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0462] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.6(s, 9H), 3.1(s, 4H), 3.64(s, 4H), 6.4(s, 1H), 6.9(d, 2H), 7.1(s, 1H), 7.5(d, 1H), 8.1(s, 1H). *m/z* 302 $[M+H]^+$

[0463] **일반적인 절차 B**

[0464] **6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인돌의 합성**



[0465]

[0466] **6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌의 합성**

[0467] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 100mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 자일렌(50mL)중 6-브로모-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌(2g, 5.68밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 1-메틸피페라진(1.95g, 19.47밀리몰)을 첨가하였다. 뒤이어 t-BuONa(760mg, 7.92밀리몰)를 첨가하였다. 이어, $Pd(OAc)_2$(64mg, 0.29밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 t-Bu_3P(230mg, 1.14밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 120℃로 유지하면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 100mL로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 염수 100mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 10:1 CH_2Cl_2/MeOH 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌 1.7g(81%)을 밝은 갈색 오일로서 수득하였다.

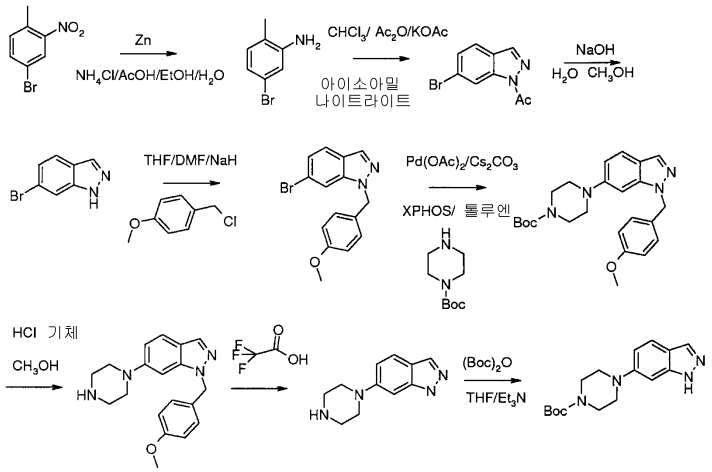
[0468] **2. 6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인돌의 합성**

[0469] 100mL들이 둥근-바닥 플라스크에 CH_3OH(20mL)중 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌(1.7g, 4.57밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 KF(1.06g, 18.28밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 4시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 50mL로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 염수 50mL로 3회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 50:1 내지 10:1 CH_2Cl_2/MeOH 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인돌 0.75g(76%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0470] ^{1}H NMR (300MHz, DMSO) δ 10.69(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.79(s, 1H), 6.75(d, 1H), 6.24(s, 1H), 3.28(s, 4H), 3.03(s, 4H), 2.20(s, 3H). *m/z* 216 $[M+H]^+$

[0471] **일반적인 절차 C**

[0472] **3급-뷰틸 4-(*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성**



[0473]

[0474] **5-브로모-2-메틸벤젠아민의 합성**

[0475] 1000mL들이 둥근-바닥 플라스크에 4-브로모-1-메틸-2-나이트로벤젠(40g, 185.19밀리몰)을 넣었다. 여기에 염화암모늄(199g, 3.69몰)을 첨가하였다. 그 후, 아연(120g, 1.85몰)을 첨가하였다. 이어, H_2O(100mL)중 EtOH(500g)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물에 아세트산(40mL)을 첨가하였다. 오일 욕에서 온도를 60℃로 유지하면서, 생성된 용액을 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 여액을 증발에 의해 농축시켰다. 다시 여과하였다. 이에 의해, 5-브로모-2-메틸벤젠아민 20g(58%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0476] **2. 1-(6-브로모-*1H*-인다졸-1-일)에탄온의 합성**

[0477] 500mL들이 둥근-바닥 플라스크에 $CHCl_3$(60mL)중 5-브로모-2-메틸벤젠아민(25g, 134.41밀리몰)의 용액을 넣었다. 1시간 동안에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, 여기에 아세트산 무수물(27.97g, 273.95밀리몰)을 교반하면서 적가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0 내지 5℃로 유지하면서, 생성된 용액을 3시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, 아이소아밀나이트라이트(37.35g, 319.23밀리몰)를 첨가하였다. 그 후, KOAc(4.39g, 44.80밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 아세트산 무수물(47.6g, 466.21밀리몰)을 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. $NaHCO_3$(50%)를 첨가함으로써 pH를 7로 조정하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 600mL로 3회 추출하고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 1:100 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1-(6-브로모-*1H*-인다졸-1-일)에탄온 26g(81%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0478] **3. 6-브로모-*1H*-인다졸의 합성**

[0479] 500mL들이 둥근-바닥 플라스크에 CH_3OH(200mL)중 1-(6-브로모-*1H*-인다졸-1-일)에탄온(7g, 29.29밀리몰)의 용액을 넣었다. 이어, H_2O(42.3mL)중 NaOH(4.7g, 117.50밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지하면서, 생성된 용액을 3시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 H_2O 40mL에 용해시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 H_2O 20mL로 1회 세척하였다. 이에 의해, 6-브로모-*1H*-인다졸 5.4g(93%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0480] **4. 1-(4-메톡시벤질)-6-브로모-*1H*-인다졸의 합성**

[0481] 500mL들이 둥근-바닥 플라스크에 THF(60mL)중 NaH(2.03g, 84.58밀리몰)의 용액을 넣었다. 이어, 30분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, THF(70mL)중 6-브로모-*1H*-인다졸(5g, 25.38밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. 그 후, 30분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, DMF(20mL)중 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(5.17g, 33.01밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지하면서, 생성된 용액을 추가로 4시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 잔류물을 H_2O 70mL에 용해시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 300mL로 3회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 1:50 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1-(4-메톡시벤질)-6-브로모-*1H*-인다졸 4.5g(56%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0482] **5. 3급-뷰틸 4-(1-(4-메톡시벤질)-*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성**

[0483] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 150mL들이 밀봉 관에 1-(4-메톡시벤질)-6-브로모-*1H*-인다졸(4g, 12.62밀리몰)을 넣었다. 여기에 3급-뷰틸 피페라진-1-카복실레이트(7.05g, 37.85밀리몰)를 첨가하였다. 그 다음에 $Pd(OAc)_2$(85mg, 0.38밀리몰)를 첨가하였다. 그 후, Cs_2CO_3(12.34g, 37.85밀리몰)를 첨가하였다. 이어, XPHOS(300mg, 0.63밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 톨루엔(60mL)을 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 100℃로 유지하면서, 생성된 용액을 2일동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 생성된 용액을 H_2O 70mL로 희석시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 500mL로 3회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 1:10 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 3급-뷰틸 4-(1-(4-메톡시벤질)-*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트 4.88g(92%)을 회녹색 고체로서 수득하였다.

[0484] **6. 1-(4-메톡시벤질)-6-(피페라진-1-일)-*1H*-인다졸의 합성**

[0485] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_3OH(150mL)중 3급-뷰틸 4-(1-(4-메톡시벤질)-*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트(2g, 4.74밀리몰)의 용액을 넣었다. HCl을 합하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된

용액을 1.3시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 혼합물을 에터 50mL로 2회 세척하였다. 이에 의해, 1-(4-메톡시벤질)-6-(피페라진-1-일)-*1H*-인다졸 2g(조질)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0486] **7. 6-(피페라진-1-일)-*1H*-인다졸의 합성**

[0487] 150mL들이 밀봉 관에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(70mL)중 1-(4-메톡시벤질)-6-(피페라진-1-일)-*1H*-인다졸(2g, 6.21밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 H_2O(2.3mL)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 105℃로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=5:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 혼합물을 에톡시에테인 200mL로 2회, 또한 CH_2Cl_2 200mL로 2회 세척하였다. 이에 의해, 6-(피페라진-1-일)-*1H*-인다졸 1.78g(조질)을 회색 고체로서 수득하였다.

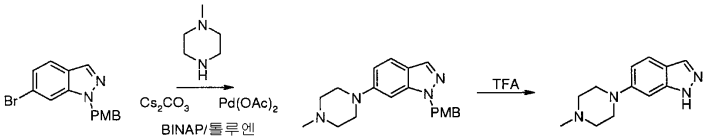
[0488] **8. 3급-뷰틸 4-(*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성**

[0489] 150mL들이 둥근-바닥 플라스크에 THF(40mL)중 6-(피페라진-1-일)-*1H*-인다졸(1.67g, 4.13밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 트라이에틸아민(7mL)을 첨가하였다. 이어, 20분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, THF(10mL)중 $(Boc)_2O$(Boc 무수물 ?)(1.26g, 5.78밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 1:1 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 3급-뷰틸 4-(*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트 0.83g(66%)을 회색 고체로서 수득하였다.

[0490] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 1.48(s, 9H), 3.19-3.23(m, 4H), 3.62-3.66(m, 4H), 6.85(s, 1H), 6.95(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.96(s, 1H). *m/z* 303 $[M+H]^+$

[0491] **일반적인 절차 D**

[0492] **6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸의 합성**

[0493] 

[0494] **1-(4-메톡시벤질)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸의 합성**

[0495] 150mL들이 밀봉 관에 톨루엔(60mL)중 1-(4-메톡시벤질)-6-브로모-*1H*-인다졸(4g, 12.62밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 1-메틸피페라진(3.78g, 37.80밀리몰)을 첨가하였다. 다음으로는, $Pd(OAc)_2$(284mg, 1.26밀리몰)를 첨가하였다. 이어, Cs_2CO_3(12.34g, 37.85밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 BINAP(780mg, 1.25밀리몰)를 첨가하였다. N_2를 폭기시킨 후, 온도를 오일 욕에서 100℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 20시간동안 교반하면서 반응시켰다. LC-MS에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 용액을 H_2O 100mL로 희석시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 200mL로 3회 추출하고, 유기 층을 합한 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 에틸 아세테이트 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1-(4-메톡시벤질)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸 1.7g(40%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0496] **2. 6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸의 합성**

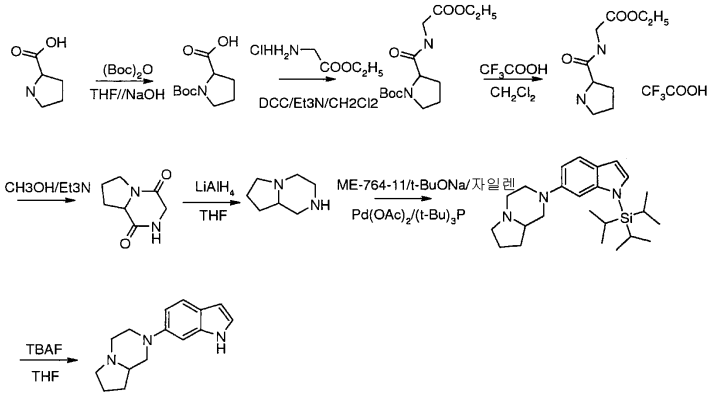
[0497] 120mL들이 밀봉 관에 1-(4-메톡시벤질)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸(1.2g, 2.50밀리몰)을 넣었다. 여기에 TFA(20mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 H_2O(1mL)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 105℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. H_2O를 첨가한 후, $NH_3 \cdot H_2O$를 첨가함으로써 pH를 7 내지 8로 조정하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 100mL로 6회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시키

고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 20:1 CH_2Cl_2/MeOH 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸 0.5g(93%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0498] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.88(s, 3H), 3.20(t, 2H), 3.22(t, 2H), 3.52(t, 2H), 3.86(t, 2H), 6.88(s, 1H), 6.96(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.90(s, 1H), 12.76(s, 1H). *m/z* 217 $[M+H]^+$.

[0499] **일반적인 절차 E**

[0500] **2-(*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진의 합성**



[0501]

[0502] **1-(3급-뷰톡시카본일) 피롤리딘-2-카복실산의 합성**

[0503] 2000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(400mL)중 피롤리딘-2-카복실산(100g, 869.57밀리몰)의 용액을 넣었다. 이어, H_2O(870mL)중 NaOH(69.56g, 1.74몰)의 용액을 첨가하였다. 그 후, 0℃로 냉각시키면서, THF(300mL)중 $(Boc)_2O$(208.5g, 956.42밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=5:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 용액을 에틸 에터 500mL로 2회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 이어, 온도를 10℃ 미만으로 유지시키면서 HCl(20%)을 첨가함으로써 pH를 3으로 조정하였다. 여과를 수행하였다. 여액을 에틸 아세테이트 500mL로 2회 추출하고, 유기 층을 합친 후 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 1-(3급-뷰톡시카본일) 피롤리딘-2-카복실산 120g(58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0504] **2. 3급-뷰틸 2-((2-에톡시-2-옥소에틸) 카밤오일) 피롤리딘-1-카복실레이트의 합성**

[0505] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_2Cl_2(220mL)중 에틸 2-아미노아세테이트 하이드로클로라이드(12.94g, 92.76밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 트라이에틸아민(9.36g, 92.76밀리몰)을 첨가하였다. 온도를 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 20분동안 교반하면서 반응시켰다. 이 혼합물에 CH_2Cl_2(100mL)중 1-(3급-뷰톡시카본일) 피롤리딘-2-카복실산(20g, 83.53밀리몰) 및 CH_2Cl_2(100mL)중 N-((사이클로헥실이미노)메틸렌)사이클로헥산아민(21g, 101.94밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 여액을 $NaHCO_3$(포화) 20mL로 1회, 또한 NaCl(포화) 20mL로 1회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 3급-뷰틸 2-((2-에톡시-2-옥소에틸)카밤오일) 피롤리딘-1-카복실레이트 32g(조질)을 밝은 황색 액체로서 수득하였다.

[0506] **3. de-Boc 화합물의 합성**

[0507] 50mL들이 둥근-바닥 플라스크에 CF_3COOH(10mL)중 3급-뷰틸 2-((2-에톡시-2- 옥소에틸)카밤오일) 피롤리딘-1-카복실레이트(1.0g, 3.00밀리몰)의 용액을 넣었다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 1.5시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/PE=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 이에 의해, de-Boc 화합물 1.5g(조질)을 밝은 황색

액체로서 수득하였다.

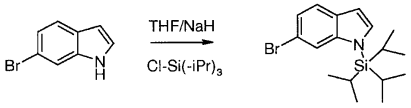
[0508] **4. 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4-다이온의 합성**

[0509] 500mL들이 둥근-바닥 플라스크에 CH_3OH(300mL)중 PH-ME-764-3(80.3g, 179.01밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 트라이에틸아민(74g, 732.67밀리몰)을 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 프로판-2-올로부터 재결정화시킴으로써 최종 생성물을 정제시켰다. 이에 의해, 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4-다이온 22.62g(57%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0510] **5. 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진의 합성**

[0511] 1000mL들이 둥근-바닥 플라스크에 THF(600mL)중 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4-다이온(22.62g, 117.51밀리몰)의 용액을 넣었다. 1시간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, 여기에 $LiAlH_4$(22.62g, 595.26밀리몰)를 몇 개의 배치(batch)로 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=5:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 온도를 환류 온도로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. H_2O 22.3mL, 15% NaOH 22.3mL 및 H_2O 66.96mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 혼합물을 1시간동안 교반하였다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 THF로 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 20mL에 용해시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진 9.0g(61%)을 밝은 황색 액체로서 수득하였다.

[0512] **6. 6-브로모-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌의 합성**

[0513] 

[0514] 50mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(10mL)를 넣었다. 0℃로 냉각시키면서, 여기에 NaH(250mg, 6.25밀리몰)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 0℃로 냉각시키면서, 여기에 6-브로모-*1H*-인돌(1g, 5.16밀리몰)을 몇 개의 배치로 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 20분간 교반하였다. 이어, 0℃로 냉각하면서, THF(5mL)중 클로로트라이아이소프로필실레인(1.11g, 5.75밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 20분동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 염수 30mL로 5회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 6-브로모-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌 1.2g(59%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0515] **7. 2-(1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로피롤로[1,2- a]피라진의 합성**

[0516] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 50mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 자일렌(10mL)중 6-브로모-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌(500mg, 1.35밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 옥타하이드로피롤로 [1,2-a]피라진(1.075g, 7.10밀리몰)을 첨가하였다. 다음으로는 t-BuONa(0.19mg)를 첨가하였다. 이어, $Pd(OAc)_2$(12.75mg, 0.06밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 트라이-3급-뷰틸포스핀(45.9mg, 0.22밀리몰)을 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 120℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, 에틸 아세테이트 100mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 NaCl(포화) 50mL로 3회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 100:1 CH_2Cl_2/MeOH 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 2-(1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진 210mg(31%)을 밝은 황색 액체로서 수득하였다.

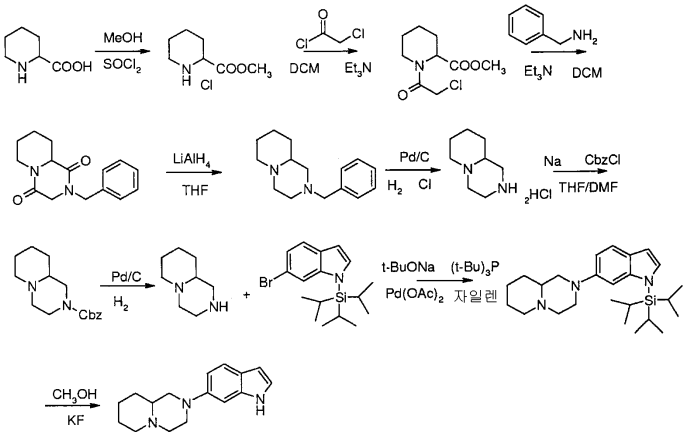
[0517] **8. 2-(*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진의 합성**

[0518] 100mL들이 둥근-바닥 플라스크에 THF(20mL)중 2-(1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로피롤로 [1,2-a] 피라진(1.5g, 3.02밀리몰)의 용액을 넣었다. 이어, THF(30mL)중 TBAF(990mg, 3.79밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지하면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트100mL에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 염수 50mL로 3회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 100:1 CH_2Cl_2/MeOH 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 2-(*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진 0.39g(44%)을 회색 고체로서 수득하였다.

[0519] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02(m, 1H), 7.49(d, 1H), 7.07(d, 1H), 6.90(m, 2H), 6.43(s, 1H), 3.71(d, 1H), 3.68(d, 1H), 3.18(m, 2H), 3.10(m, 1H), 2.55(m, 2H), 2.20(m, 2H), 1.92(m, 4H). *m/z* 242 $[M+H]^+$

[0520] **일반적인 절차 F**

[0521] **2-(*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로-*1H*-피리도[1,2-a]피라진의 합성**

[0522] 

[0523] **메틸 피페리딘-2-카복실레이트 하이드로클로라이드의 합성**

[0524] 3000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_3OH(1300mL)를 넣었다. 온도를 -30℃로 냉각시켰다. 여기에, 온도를 -30℃로 유지하면서 $SOCl_2$(280mL)를 교반하면서 적가하였다. 여기에, 온도를 0℃로 냉각시키면서, 피페리딘-2-카복실산(100g, 766.49밀리몰)을 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 15시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC($NH_3 \cdot H_2O$ 몇 방울을 첨가한 CH_3OH)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 여기에 톨루엔(100mL)을 첨가하고, 온도를 환류 온도로 유지시켰다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 톨루엔 첨가 및 농축 단계를 2회 반복하였다. 이에 의해, 메틸 피페리딘-2-카복실레이트 하이드로클로라이드 137g(98%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0525] **2. 메틸 1-(2-클로로아세틸) 피페리딘-2-카복실레이트의 합성**

[0526] 3000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_2Cl_2(1500mL)를 넣었다. 여기에 Et_3N(154.35g, 1.53몰)을 첨가하였다. 이 혼합물에 메틸 피페리딘-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(137g, 739.76밀리몰)를 첨가하였다. 이어, 온도를 0℃로 냉각시켰다. 그 후, 온도를 0℃로 유지시키면서, DCM(500mL)중 2-클로로아세틸 클로라이드(86.13g, 762.62밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1, $NH_3 \cdot H_2O$ 한 방울을 첨가함)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 H_2O 200mL로 1회, 포화 $NaHCO_3$ 250mL로 1회, 또한 포화 NaCl 용액 200mL로 1회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 이에 의해, 메틸 1-

(2-클로로아세틸) 피페리딘-2-카복실레이트를 수득하였고, 생성물을 다음 반응에 바로 사용하였다.

[0527] **3. 2-벤질-헥사하이드로-6*H*-피리도 [1,2-a] 피라진-1,4-다이온의 합성**

[0528] 5000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 DCM(1000mL)을 넣었다. 여기에 페닐메탄아민(81.72g, 762.67밀리몰)을 첨가하였다. 그 다음으로는, Et_3N(77.17g, 762.62밀리몰)을 첨가하였다. 이어, CH_2Cl_2(2500mL)중 메틸 1-(2-클로로아세틸) 피페리딘-2-카복실레이트(167.53g)의 용액을 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 48시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=2:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 H_2O 100mL로 2회, 또한 포화 $NaHCO_3$ 용액 100mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. CH_2Cl_2 및 헥세인으로부터 재결정화시킴으로써 최종 생성물을 정제시켰다. 이에 의해, 2-벤질-헥사하이드로-6*H*-피리도 [1,2-a] 피라진-1,4-다이온 130g(75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0529] **4. 2-벤질-옥타하이드로-1*H*-피리도 [1,2-a] 피라진의 합성**

[0530] 0℃로 냉각시키면서, 5000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(2000mL)중 2-벤질-헥사하이드로-6*H*-피리도[1,2-a]피라진-1,4-다이온(96g, 353.05밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 $LiAlH_4$(91.67g, 2.42몰)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지시키면서, 생성된 용액을 3시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 혼합물에 H_2O 92mL, NaOH 용액 276mL 및 H_2O 92mL를 첨가하였다. 여과를 수행하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 1:1 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 2-벤질-옥타하이드로-1*H*-피리도 [1,2-a] 피라진 60g(70%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0531] **5. 옥타하이드로-1*H*-피리도 [1,2-a] 피라진 다이하이드로클로라이드의 합성**

[0532] 1000mL들이 둥근-바닥 플라스크에 CH_3OH(300mL)중 2-벤질-옥타하이드로-1*H*- 피리도[1,2-a]피라진(1.5g, 6.38밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 Pd/C(3g)를 첨가하였다. 여기에 HCl(1.94mL)을 교반하면서 적가하였다. 이어, 혼합물을 통해 수소를 통과시켰다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 5시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 옥타하이드로-1*H*-피리도[1,2-a] 피라진 다이하이드로클로라이드 1.37g(96%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0533] **6. 벤질 헥사하이드로-1*H*-피리도[1,2-a]피라진-2(6*H*)-카복실레이트의 합성**

[0534] 아르곤의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 1000mL들이 둥근-바닥 플라스크에 NaH(11.82g, 492.50밀리몰)를 넣었다. 여기에 THF(100mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 DMF(2mL)를 첨가하였다. 이어, 10분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, THF(50mL)중 옥타하이드로-1*H*-피리도[1,2-a]피라진 다이하이드로클로라이드(18g, 80.23밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 이어, 30분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, THF(50mL)중 벤질 클로로폼에이트(28.79g, 168.86밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 실온으로 유지하면서, 생성된 용액을 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 H_2O 60mL로 1회 세척하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 50mL로 3회 추출하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 50:1 CH_2Cl_2/MeOH 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 벤질 헥사하이드로-1*H*-피리도[1,2-a]피라진-2(6*H*)-카복실레이트 20g(87%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0535] **7. 옥타하이드로-1*H*-피리도 [1,2-a] 피라진의 합성**

[0536] 500mL들이 둥근-바닥 플라스크에 벤질 헥사하이드로-1*H*-피리도[1,2-a]피라진-2(6*H*)-카복실레이트(8.5g, 29.45밀리몰)를 넣었다. 여기에 MeOH(200mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 Pd/C(15g), 이어 수소를 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 4시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 옥타하이드로-1*H*-피리도 [1,2-a] 피라진 2.5g(60%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0537] **8. 2-(1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로-*1H*-피리도[1,2-a]피라진의 합성**

[0538] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 100mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 6-브로모-1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌(2g, 5.40밀리몰)을 넣었다. 여기에 옥타하이드로-*1H*-피리도 [1,2-a]피라진(2.1g, 14.25밀리몰)을 첨가하였다. 다음으로는, t-BuONa(2g, 20.83밀리몰)를 첨가하였다. 이어, $(t\text{-Bu})_3P$(200mg, 0.99밀리몰)를 첨가하였다. 그 후, $Pd(OAc)_2$(50mg, 0.22밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 자일렌(30mL)을 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 110℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 H_2O 30mL로 1회 세척하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 100mL로 3회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 NaCl(포화) 10mL로 1회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 2-(1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로-*1H*-피리도[1,2-a]피라진 2.15g(80%)을 적색 오일로서 수득하였다.

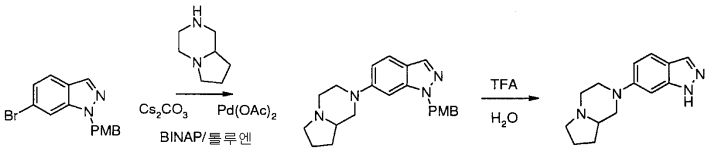
[0539] **9. 2-(*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로-*1H*-피리도[1,2-a]피라진의 합성**

[0540] 100mL들이 둥근-바닥 플라스크에 2-(1-(트라이아이소프로필실릴)-*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로-*1H*-피리도 [1,2-a]피라진(2.5g, 5.78밀리몰)을 넣었다. 여기에 CH_3OH(20mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 KF(1.4g, 24.14밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 4시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 혼합물을 H_2O 15mL로 1회 세척하였다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 50mL로 3회 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 50:1 CH_2Cl_2/MeOH 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 2-(*1H*-인돌-6-일)-옥타하이드로-*1H*-피리도[1,2-a]피라진 0.9g(60%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0541] ^{1}H-NMR (400Hz, $CDCl_3$) δ 8.15(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.89(d, 1H), 6.87(d, 1H), 6.44(s, 1H), 3.5(d, 1H), 3.4(d, 1H), 2.96(d, 1H), 2.90(d, 1H), 2.86(d, 1H), 2.58(t, 1H), 2.49(m, 1H), 2.17(t, 1H), 2.12(t, 1H), 1.8(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.35(m, 1H), 1.33(m, 1H). *m/z* 256 $[M+H]^+$

[0542] **일반적인 절차 G**

[0543] **6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(*1H*)-일)-*1H*-인다졸의 합성**

[0544] 

[0545] **1-(4-메톡시벤질)-6-(헥사하이드로피롤로 [1,2-a]피라진-2(*1H*)-일)-*1H*-인다졸의 합성**

[0546] 150mL들이 밀봉 관에 1-(4-메톡시벤질)-6-브로모-*1H*-인다졸(5g, 15.77밀리몰)을 넣었다. 여기에 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진(5.96g, 47.30밀리몰)을 첨가하였다. 그 다음으로는 $Pd(OAc)_2$(355mg, 1.58밀리몰)를 첨가하였다. 이어, Cs_2CO_3(15.4g, 47.24밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 톨루엔(70mL)을 첨가하였다. N_2를 폭기시킨 후, BINAP(982mg, 1.58밀리몰)를 첨가하였다. N_2를 폭기시킨 다음, 온도를 오일 욕에서 100℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 21시간동안 교반하면서 반응시켰다. (CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 H_2O 200mL에 용해시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 300mL로 3회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 1:2 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1-(4-메톡시벤질)-6-(헥사하이드로피롤로 [1,2-a]피라진-2(*1H*)-일)-*1H*-인다졸 1.9g(33%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

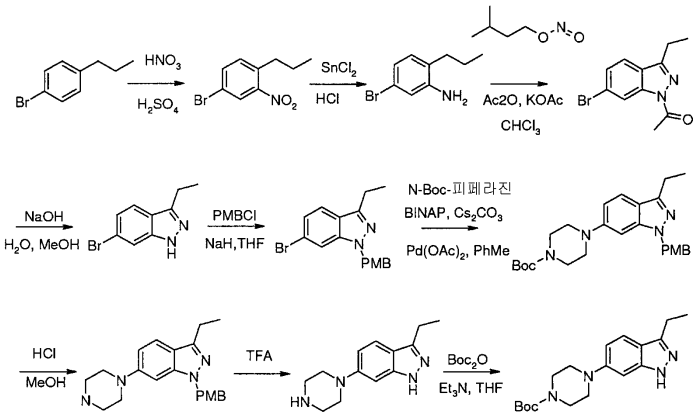
[0547] **2. 6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(*1H*)-일)-*1H*-인다졸의 합성**

[0548] 120mL들이 밀봉 관에 1-(4-메톡시벤질)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a] 피라진-2(*1H*)-일)-*1H*-인다졸(2.5g, 6.91밀리몰)을 넣었다. 여기에 TFA(30mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 H_2O(1mL)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 105℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 24시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. H_2O(100mL)를 첨가한 후, $NH_3 \cdot H_2O$를 첨가함으로써 pH를 7 내지 8로 조정하였다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 300mL로 3회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 1:20 MeOH:CH_2Cl_2 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2로 세척하였다. 여과를 수행하고, 여과 케이크를 수거하였다. 이에 의해, 6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(*1H*)-일)-*1H*-인다졸 1.1g(66%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0549] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37(t, 1H), 1.70(t, 2H), 1.81(t, 1H), 2.07(t, 2H), 2.25(t, 1H), 2.43(t, 1H), 2.76(t, 1H), 3.03(t, 2H), 3.62(d, 1H), 3.77(d, 1H), 6.76(s, 1H), 6.91(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.82(s, 1H), 12.57(s, 1H). *m/z* 243 $[M+H]^+$

[0550] **일반적인 절차 H**

[0551] **3급-뷰틸 4-(3-에틸-*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성**

[0552] 

[0553] **4-브로모-2-나이트로-1-프로필벤젠의 합성**

[0554] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 H_2SO_4(70mL)중 1-브로모-4-프로필벤젠(70g, 351.76밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 HNO_3/H_2SO_4(24.5/35g, 369.44밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 -30 내지 -20℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 20분동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:10)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음 500mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 2000mL로 3회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 $NaHCO_3$로 3회, 또한 H_2O로 2회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 순수한 석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 4-브로모-2-나이트로-1-프로필벤젠 35.1g(41%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0555] **2. 5-브로모-2-프로필벤젠아민의 합성**

[0556] 1000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 EtOH/H_2O(213.75/11.25mL)중 4-브로모-2-나이트로-1-프로필벤젠(45g, 184.43밀리몰)의 용액을 넣었다. 이어, HCl(202.5mL)중 $SnCl_2$(135g, 714.29밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 온도를 H_2O 욕에서 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:10)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음 200mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. NaOH를 첨가함으로써 pH를 8로 조정하였다. 생성된 용액을 에틸 에터 1000mL로 2회 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 H_2O로 1회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기

를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 5-브로모-2-프로필벤젠아민 37.9g(96%)을 적색 오일로서 수득하였다.

[0557] **3. 1-(6-브로모-3-에틸-*1H*-인다졸-1-일)에탄온의 합성**

[0558] 1000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 $CHCl_3$(350mL)중 5-브로모-2-프로필벤젠아민(37g, 172.82밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에, 0℃로 냉각시키면서, 아세트산 무수물(44g, 430.95밀리몰)을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 1시간동안 실온에서 교반하면서 반응시켰다. 그 다음으로 아이소아밀 나이트라이트(81g, 691.72밀리몰)를 첨가하였다. 이어, KOAc(6.8g, 69.32밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 아세트산 무수물(53g, 519.10밀리몰)을 첨가하였다. 온도를 환류 온도로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 이에 의해, 1-(6-브로모-3-에틸-*1H*-인다졸-1-일)에탄온 73g(조질)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0559] **4. 6-브로모-3-에틸-*1H*-인다졸의 합성**

[0560] 1000mL들이 둥근-바닥 플라스크에 MeOH/H_2O(400/100mL)중 1-(6-브로모-3-에틸-*1H*-인다졸-1-일)에탄온(46g, 172.21밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 NaOH(27.7g, 690밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 환류 온도로 유지시키면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 증발에 의해 혼합물을 농축시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 500mL로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 염수 500mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 1:10 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 6-브로모-3-에틸-*1H*-인다졸 27g(44%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0561] **5. 1-(4-메톡시벤질)-6-브로모-3-에틸-*1H*-인다졸의 합성**

[0562] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(100mL)중 NaH(3.2g, 80.00밀리몰)의 용액을 넣었다. 온도를 0℃로 냉각시켰다. 이어, 0℃로 냉각시키면서, THF(100mL)중 6-브로모-3-에틸-*1H*-인다졸(15g, 66.67밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 0℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. 이어, 0℃로 냉각시키면서, DMF(70mL)중 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(13.7g, 87.26밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지하면서, 생성된 용액을 추가로 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 400mL에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 H_2O 150mL로 3회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 1-(4-메톡시벤질)-6-브로모-3-에틸-*1H*-인다졸 26.0g(조질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0563] **6. 3급-뷰틸 4-(1-(4-메톡시벤질)-3-에틸-*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성**

[0564] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 150mL들이 밀봉 관에 톨루엔(50mL)중 1-(4-메톡시벤질)-6-브로모-3-에틸-*1H*-인다졸(5g, 14.49밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 $C_9H_{18}N_2O_2$(8.1g, 43.55밀리몰)를 첨가하였다. 그 다음에는 $Pd(OAc)_2$(330mg, 1.47밀리몰)를 첨가하였다. 이어, Cs_2CO_3(14.2g, 43.56밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 BINAP(270mg, 0.43밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 120℃로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 증발에 의해 혼합물을 농축시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 500mL로 3회 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 NaCl 500mL로 3회 세척하였다. 증발에 의해 혼합물을 농축시켰다. 1:5 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 3급-뷰틸 4-(1-(4-메톡시벤질)-3-에틸-*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트 5.8g(89%)을 적색 오일로서 수득하였다.

[0565] **7. 3-에틸-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸의 합성**

[0566] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 MeOH(150mL)중 3급-뷰틸 4-(1-(4-메톡시벤질)-3-에틸-*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트(5.8g, 12.86밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 HCl(g)을 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=5:1)에 의해 반응의 진

행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다.

[0567] 150mL들이 밀봉 관에 TFA/H_2O(60/5mL)중 1-(4-메톡시벤질)-3-에틸-6-(피페라진-1-일)-*1H*-인다졸(4g, 11.43밀리몰)의 용액을 넣었다. 온도를 오일 욕에서 105℃로 유지하면서, 생성된 용액을 40시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=5:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다.

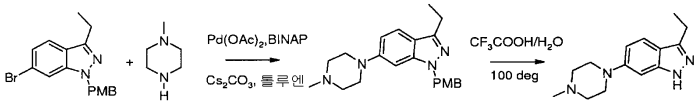
[0568] **8. 3급-뷰틸 4-(3-에틸-*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성**

[0569] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(200mL)중 3-에틸-6-(피페라진-1-일)-*1H*-인다졸(2.4g, 10.43밀리몰)의 용액을 넣었다. 10분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, 여기에 Et_3N(10mL)을 교반하면서 적가하였다. 이어, 0℃로 냉각시키면서, THF(40mL)중 $(Boc)_2O$(3.18g, 14.59밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/석유 에터=5:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 NaCl 용액으로 3회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 1:2 에틸 아세테이트/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 3급-뷰틸 4-(3-에틸-*1H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카복실레이트 2.55g(73%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0570] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 7.6(d, 1H), 6.9(d, 1H), 6.7(s, 1H), 3.6(m, 4H), 3.2(m, 4H), 2.95(m, 2H), 1.5(s, 9H), 1.41(m, 3H). *m/z* 331 $[M+H]^+$

[0571] **일반적인 절차 I**

[0572] **3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸의 합성**

[0573] 

[0574] **1-(4-메톡시벤질)-3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸의 합성**

[0575] 250mL들이 밀봉 관에 톨루엔(50mL)중 1-(4-메톡시벤질)-6-브로모-3-에틸-*1H*-인다졸(4g, 11.59밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 1-메틸피페라진(3.48g, 34.80밀리몰)을 첨가하였다. 그 다음으로 $Pd(OAc)_2$(26mg, 0.12밀리몰)를 첨가하였다. 이어, Cs_2CO_3(9.45g, 29.01밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 BINAP(220mg, 0.35밀리몰)를 첨가하고, 동시에 N_2를 폭기시켰다. 온도를 오일 욕에서 120℃로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 1:100 내지 1:20 CH_3OH:CH_2Cl_2 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1-(4-메톡시벤질)-3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸 3.4g(73%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0576] **2. 에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸의 합성**

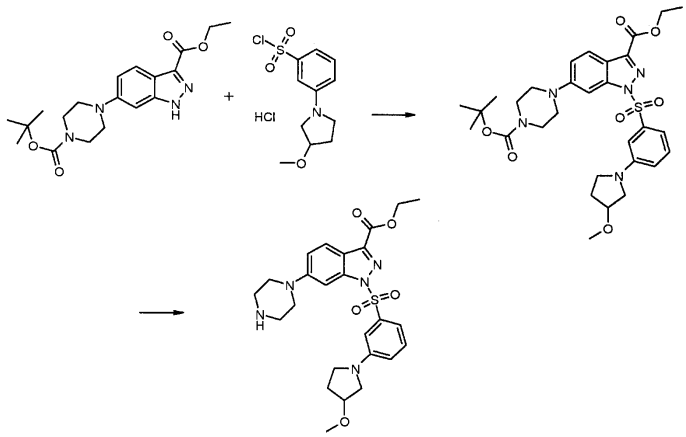
[0577] 150mL들이 밀봉 관에 CF_3COOH(600mL)중 1-(4-메톡시벤질)-3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸(3.4g, 8.41밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 H_2O(6mL)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 105℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. NaOH 용액을 첨가함으로써 pH를 9로 조정하였다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 100mL로 6회 추출하고, 유기 층을 합친 후 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 1:100 내지 1:10 CH_2Cl_2/MeOH 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 3-에틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸 0.89g(43.39%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0578] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.58(d, 1H), 6.88(m, 1H), 6.80(d, 1H), 3.34(m, 4H), 2.97(m, 2H), 2.72(s, 4H),

2.45(s, 3H), 1.40(m, 3H). *m/z* 245 $[M+H]^+$

[0579] **일반적인 절차 J**

[0580] **에틸 1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]설폰일}-6-피페라진-1-일-*1H*-인다졸-3-카복실레이트의 합성**



[0581]

[0582] 바이알에 에틸 6-[4-(3급-뷰톡시카본일)피페라진-1-일]-*1H*-인다졸-3-카복실레이트(100mg, 0.0003몰) 및 테트라하이드로퓨란(2mL, 0.02몰) 및 5℃의 N,N-다이메틸폼아마이드(2mL, 0.03몰) 및 테트라하이드로퓨란(0.401mL)중 1.0M 소듐 비스(트라이메틸실릴)아마이드를 첨가하고 30분간 교반하였다. 용액을 3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠설폰일 클로라이드(0.110g, 0.000401몰) 및 테트라하이드로퓨란(2mL, 0.02몰) 및 5℃의 N,N-다이메틸에틸아민(43.4uL, 0.000401몰)(설폰산 클로라이드의 중성 형태에는 DME가 필요하지 않음)를 갖는 바이알 내로 옮겨넣고, 30분간 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 염수로 세척한 다음 회전 증발시켰다. 조질 생성물을 실리카겔 상에 흡착시키고, 20mL/분의 유속에서 254nm에서의 UV 검출하에 수 분간에 걸쳐 헥세인:에틸 아세테이트 구배(10 내지 60%)를 이용하여 12g 카트리지 상에서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피시켰다. 126mg을 회수하였다.

[0583] 6-[4-(3급-뷰톡시카본일)피페라진-1-일]-1-{[3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐]-설폰일}-*1H*-인다졸-3-카복실레이트(0.12g, 0.00020몰)를 1-구 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 이어, 하기 단계중 하나를 수행하였다.

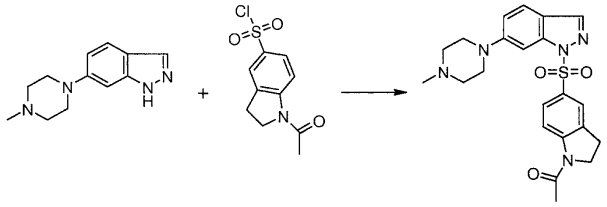
[0584] 아세토나이트릴(3mL, 0.06몰) 및 아이오도트라이메틸실레인(56uL, 0.00039몰)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 45분간 교반하였다. 용매를 실온에서 회전 증발시켰다. 반응물을 물/아세토나이트릴(3.0mL)로 희석시키고 0.45um 필터를 통해 여과하였다. (10 내지 80%) 아세토나이트릴:물(0.1% 폼산)의 구배 및 45mL/분의 유속을 이용하여 C18 썬파이어 칼럼(30×100mm) 상에서 여액을 정제시켰다. 검출을 수행하였다(*m/z*=514). 관심 있는 분획을 모으고 동결 건조기에서 농축시켰다. 비정질 황색 고체로서의 45mg을 회수하였다. 4.72분에서 LC-MS(1080_8분) M+H=514.0이었고, 반응물을 CF_3CO_2H로 처리하고 농축시켜, 상응하는 CF_3CO_2H 염을 생성시키거나, 또는 반응물을 다이옥세인중에서 HCl로 처리하고 농축시켜, 상응하는 HCl 염을 생성시켰다.

[0585] ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.4(t, 3H), 2.1(m, 2H), 3.4-3.5(m, 7H), 3.6(m, 4H), 4.1(s, 1H), 4.4(q, 2H), 4.9(s, 4H), 6.9(d, 1H), 7.1(s, 1H), 7.2(d, 1H), 7.3(m, 1H), 7.6(s, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.5(br s, 1H). (단계(1)).

[0586] 이 일반적인 절차를 이용하여, 상이한 출발 물질을 사용하여 하기 화합물을 제조하였다: 1, 2, 3, 5, 6, 11, 13, 33, 34, 35, 36, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 97, 100, 102, 104, 107, 112, 및 114 내지 141.

[0587] **일반적인 절차 K**

[0588] **1-[(1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인돌-5-일)설폰일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸의 합성**



[0589]

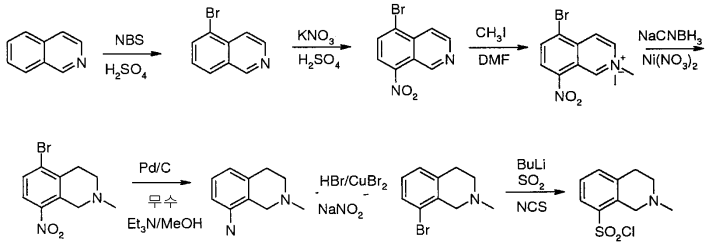
[0590] 바이알에 6-(4-메틸피페라진-1-일)-*1H*-인다졸(50.5mg, 0.000233몰) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(1mL, 0.01몰)를 첨가하였다. 반응물을 5℃에서 교반하고, 테트라하이드로퓨란(3.50mL)중 1.0M의 소듐 비스(트라이메틸실릴)아마이드를 첨가한 후 30분간 교반하였다. 1-아세틸인돌린-5-설폰일 클로라이드(90.9mg, 0.000350몰)(설폰산 클로라이드와 HCl 염을 포함하는 반응을 위해 N,N-다이메틸에틸아민 1.0당량을 또한 첨가하였음)를 첨가하고 30분간 교반하였다. LC-MS(20 내지 80% 아세토나이트릴/물, 8분)는 생성물을 보여준다. 반응물을 물/아세토나이트릴(1.0mL)로 희석시키고 0.45um 필터를 통해 여과하였다. (20 내지 80%) 아세토나이트릴:물(0.1% 폼산)의 구배 및 45mL/분의 유속을 이용하여 C18 썬파이어 칼럼(30×100mm) 상에서 여액을 정제시켰다. 검출을 수행하였다(*m/z*=440.3). 관심 있는 분획을 모으고 젠백(Genevac) 상에서 농축시켰다.

[0591] ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.2(m, 5H), 2.2(m, 4H), 3.2(m, 2H), 3.6(s, 4H), 4.2(m, 3H), 7.1(d, 1H), 7.5-7.7(m, 3H), 7.8(m, 1H), 8.1-8.2(m, 3H).

[0592] 이 일반적인 절차를 이용하여, 상이한 출발 물질을 사용하여 하기 화합물을 제조하였다: 화합물 4, 7 내지 10, 12, 14 내지 32, 37 내지 39, 46 내지 49, 51 내지 53, 56 내지 58, 63, 64, 96, 98, 99, 101, 103, 104, 106, 108, 및 113.

[0593] ***설폰일 클로라이드의 합성***

[0594] **실시예 1: 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-8-설폰일 클로라이드의 합성**



[0595]

[0596] **5-브로모아이소퀴놀린의 합성**

[0597] 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 H_2SO_4(150mL)를 넣었다. 0℃로 냉각시키면서, 여기에 아이소퀴놀린(17g, 131.62밀리몰)을 몇 개의 배치로 첨가하였다. -25 내지 -22℃로 냉각시키면서, 상기에 NBS(29.2g, 164.04밀리몰)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 -25 내지 -22℃로 유지시키면서 생성된 용액을 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음 1000mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. $NH_3 \cdot H_2O$(30%)를 첨가함으로써 pH를 8 내지 10으로 조정하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 500mL로 4회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 1:5 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 5-브로모아이소퀴놀린 22.24g(81%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0598] **5-브로모-8-나이트로아이소퀴놀린의 합성**

[0599] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 H_2SO_4(120mL)중 5-브로모아이소퀴놀린(22.24g, 106.87밀리몰)의 용액을 넣었다. 이어, 1시간 동안에 걸쳐 20℃로 냉각시키면서, H_2SO_4(100mL)중 KNO_3(15.1g, 149.36밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다.

TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어 H_2O/얼음 600mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. $NH_3 \cdot H_2O$(30%)를 첨가함으로써 pH를 8 내지 10으로 조정하였다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 H_2O 500mL로 2회 세척하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 이에 의해, 5-브로모-8-나이트로아이소퀴놀린 25.59g(90%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0600] **5-브로모-8-나이트로-N-메틸아이소퀴놀리늄 아이오다이드의 합성**

[0601] 500mL들이 둥근-바닥 플라스크에 DMF(200mL)중 5-브로모-8-나이트로아이소퀴놀린(25.59g, 101.11밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 아이오도메테인(71.8g, 505.99밀리몰)을 첨가하였다. 온도를 40℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 에틸 에터 250mL로 2회 세척하였다. 이에 의해, 5-브로모-8-나이트로-N-메틸아이소퀴놀리늄 아이오다이드 33.33g(83%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0602] **5-브로모-2-메틸-8-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린의 합성**

[0603] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_3OH(200mL)중 $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$(12.6g, 43.33밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 5-브로모-8-나이트로-N-메틸아이소퀴놀리늄 아이오다이드(33.33g, 84.38밀리몰)를 첨가하였다. 상기에 $NaCNBH_3$(10.6g, 168.68밀리몰)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 5시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 생성된 용액을 농축시켰다. 잔류물을 H_2O 800mL에 용해시켰다. NaOH(5%)를 첨가함으로써 pH를 8 내지 10으로 조정하였다. 여과를 수행하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 800mL로 2회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 1:5 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 5-브로모-2-메틸-8-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 19.3g(83%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0604] **2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-8-아민의 합성**

[0605] 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_3OH/Et_3N(무수)(150/15mL)중 5-브로모-2-메틸-8-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(4.85g, 17.89밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물에 Pd/C(4.5g), 이어 수소를 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 3시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 생성된 용액을 Na_2CO_3(10%) 50mL로 희석시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 50mL로 4회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 50:1 CH_2Cl_2/MeOH 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-8-아민 2.57g(89%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

[0606] **8-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린의 합성**

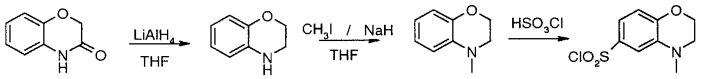
[0607] 50mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크(A라고 함)에 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-8-아민(500mg, 3.08밀리몰)을 넣었다. 이어, 0℃로 냉각하면서, H_2O(5mL)중 HBr(5mL)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 $NaNO_2$(230mg, 3.33밀리몰)를 몇 개의 배치로 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 30분간 교반하였다. 이어, 0℃로 냉각시키면서, 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 다른 50mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크(B라고 함)에 HBr/H_2O(3몰/L)(10mL)중 CuBr(550mg, 3.83밀리몰)의 용액을 넣었다. 혼합물을 10분간 교반하였다. 이어, 온도를 0℃로 유지시키면서 플라스크 A의 반응 용액을 적가하였다. 온도를 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 30분간 교반하면서 반응시켰다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 추가로 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. NaOH(10%)를 첨가함으로써 pH를 9로 조정하였다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 50mL로 3회 추출하고, 유기 층을 합친 후 K_2CO_3 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 1:1 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 8-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 0.45g(65%)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

[0608] **2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-8-설폰일 클로라이드의 합성**

[0609] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 100mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(30mL)중 8-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(3g, 13.27밀리몰)의 용액을 넣었다. 15분간에 걸쳐 -78℃로 냉각시키면서, 상기에 2.5M n-BuLi/헥세인(6.9mL)을 첨가하였다. 온도를 -78℃로 유지하면서, 생성된 용액을 40분동안 교반하면서 반응시켰다. 다음으로는, -100℃로 냉각시키면서 SO_2(890mg, 13.91밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 -78℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 20분동안 교반하면서 반응시켰다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 추가로 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. 이어, n-헥세인(60mL)을 첨가하였다. 이어, 여과를 수행하였다. 밝은 황색 고체가 수득되었다. 다른 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 상기 여과 케이크 및 CH_2Cl_2(80mL)를 넣었다. -10 내지 0℃로 냉각시키면서, 상기에 NCS(2.7g, 20.22밀리몰)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 추가로 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=3:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 포화 $NaHSO_3$ 100mL로 2회, 또한 포화 NaCl 50mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-8-설폰일 클로라이드 1.44g(44%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0610] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.63(1H, d), 7.22(2H, m), 5.03(1H, d), 4.4(1H, m), 3.6(1H, d), 3.34(1H, d), 2.94(2H, m), 2.49(3H, s). *m/z* 246 $[M+1]^+$

[0611] **Example 2: 4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-6-설폰일 클로라이드의 합성**

[0612] 

[0613] **3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진의 합성**

[0614] 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(80mL)중 수소화알루미늄리튬(3.6g, 94.74밀리몰)의 용액을 넣었다. 혼합물을 15분간 교반하였다. 이어, THF(21mL)중 2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(5.7g, 38.22밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O 3.6mL 및 15% NaOH 10.8mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 THF 30mL로 1회 세척하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 100mL로 2회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진 4.8g(79%)을 적색 오일로서 수득하였다.

[0615] **2. 4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진의 합성**

[0616] 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(50mL)중 3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진(4.8g, 35.51밀리몰)의 용액을 넣었다. 0 내지 5℃로 냉각시키면서, 상기에 NaH(2.3g, 57.50밀리몰)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 5℃에서 30분간 교반하였다. 0 내지 5℃로 냉각시키면서, 상기에 아이오도메테인(9.0g, 63.41밀리몰)을 교반하면서 적가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 1:100 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진 3.0g(50%)을 황색 오일로서 수득하였다.

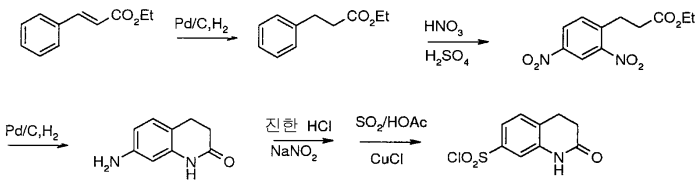
[0617] **3. 4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-6-설폰일 클로라이드의 합성**

[0618] 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 HSO_3Cl(25mL)을 넣었다. 0 내지 5℃로 냉각시키면서, 상기에 4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진(5.8g, 38.93밀리몰)을 교반하면서 적가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 120분간 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음을 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 200mL로 3회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하

에 증발시킴으로써 농축시켰다. 생성된 혼합물을 헥세인 15mL로 3회 세척하였다. 이에 의해, 4-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-6-설폰일 클로라이드 2.9g(27%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0619] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.98(s, 3H), 3.36(m, 2H), 4.38(m, 2H), 6.87(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.34(d, 1H). *m/z* 319 $[M+BnNH+H]^+$

[0620] **실시예 3: 2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-7-설폰일 클로라이드의 합성**

[0621] 

[0622] **에틸 3-페닐프로파노에이트의 합성**

[0623] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 MeOH(200mL)중 에틸 신나메이트(10g, 56.75밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물에 Pd/C(2g), 이어 수소를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 35℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 에틸 3-페닐프로파노에이트 10g(99%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0624] **2. 에틸 3-(2,4-다이나이트로페닐)프로파노에이트의 합성**

[0625] 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 진한 H_2SO_4(50mL)중 발연 HNO_3(25mL)의 용액을 넣었다. 0℃로 냉각시키면서, 이 혼합물에 에틸 3-페닐프로파노에이트(5g, 28.09밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. 온도를 60℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:3)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음을 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 50mL로 2회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 $NaHCO_3$(수용액) 50mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 에틸 3-(2,4-다이나이트로페닐)프로파노에이트 2g(27%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0626] **3. 7-아미노-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(*1H*)-온의 합성**

[0627] 100mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 MeOH(20mL)중 에틸 3-(2,4-다이나이트로페닐)프로파노에이트(1.5g, 5.60밀리몰)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 Pd/C(0.5g)를 첨가하였다. 수소 기체를 통과시켰다. 온도를 30℃로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 7-아미노-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(*1H*)-온 0.5g(55%)을 녹황색 고체로서 수득하였다.

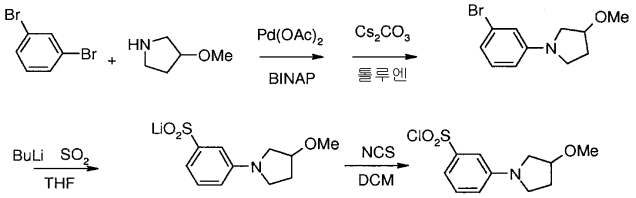
[0628] **4. 2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-7-설폰일 클로라이드의 합성**

[0629] 50mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 진한 HCl(60mL)중 7-아미노-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(*1H*)-온(350mg, 2.16밀리몰)의 용액을 넣었다. 이어, -5 내지 0℃의 H_2O(2mL)중 아질산나트륨(200mg, 2.90밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반하였다. 이어, 생성된 용액을 SO_2 기체로 포화된 CH_3COOH(10mL)중 염화구리(200mg, 2.02밀리몰)의 용액에 첨가하였다. 온도를 10 내지 30℃로 유지하면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음을 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 20mL로 2회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 H_2O 10mL로 2회, 또한 $NaHCO_3$/H_3O 10mL로 1회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-7-설폰일 클로라이드 0.24g(45%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0630] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 2.89(m, 2H), 2.95(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.47(m, 1H). *m/z* 315 [M-

H]$^-$

[0631] **실시예 4: 3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성**

[0632] 

[0633] **1-(3-브로모페닐)-3-메톡시피롤리딘의 합성**

[0634] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 톨루엔(100mL)중 1,3-다이브로모벤젠(11.9g, 50.42밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 3-메톡시피롤리딘(6.1g, 60.40밀리몰)을 첨가하였다. 다음으로는 $Pd(OAc)_2$(113mg, 0.50밀리몰)를 첨가하였다. 이어, BINAP(940mg, 1.51밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 Cs_2CO_3(40.9g, 125.54밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/PE=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 1:30 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1-(3-브로모페닐)-3-메톡시피롤리딘 8.3g(64.3%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0635] **2. 리튬 3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠설핀에이트의 합성**

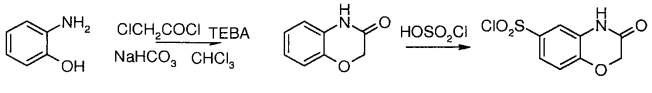
[0636] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(100mL)중 1-(3-브로모페닐)-3-메톡시피롤리딘(8.3g, 32.42밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 BuLi(15.6mL)를 첨가하였다. 온도를 N_2(액체)의 욕에서 -78℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. (월터 - 이는 액체 질소 대신 드라이 아이스/아세톤이면 안되는가?) 이 혼합물에 SO_2(4mL)를 첨가하였다. 온도를 N_2(액체) 욕에서 -78℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 추가로 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. (월터 - 이전과 같음) TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 헥세인을 첨가함으로써 생성물을 침전시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 헥세인 50mL로 2회 세척하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 이에 의해, 리튬 3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠설핀에이트 12g(90%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0637] **3. 3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성**

[0638] 250mL들이 둥근-바닥 플라스크에 CH_2Cl_2(100mL)중 리튬 3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠설핀에이트(12g, 29.15밀리몰)의 용액을 넣었다. 10분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, 상기에 NCS(4.48g, 33.56밀리몰)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 15분동안 교반하면서 반응시킨 후, 빙욕을 제거하고, 온도를 실온으로 유지시키면서 용액을 추가로 25분동안 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 $NaHSO_3$ 50mL로 2회, 또한 염수 50mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 2:3 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드 6.6g(82.5%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0639] ^{1}H NMR (400Hz, $CDCl_3$) δ 2.24(1H, m), 2.30(m, 1H) 3.54-3.45(m, 2H) 3.61-3.56(m, 2H), 4.2(s, 3H), 6.90(d, 1H, J=8Hz), 7.34(s, 1H, J=8Hz), 7.36(dd, 1H, J=8Hz), 7.48(dd, 1H, J=8,8Hz). *m/z* 347 $[M+BnNH+H]^+$

[0640] **실시예 5: 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-6-설폰일 클로라이드의 합성**

[0641] 

[0642] **2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온의 합성**

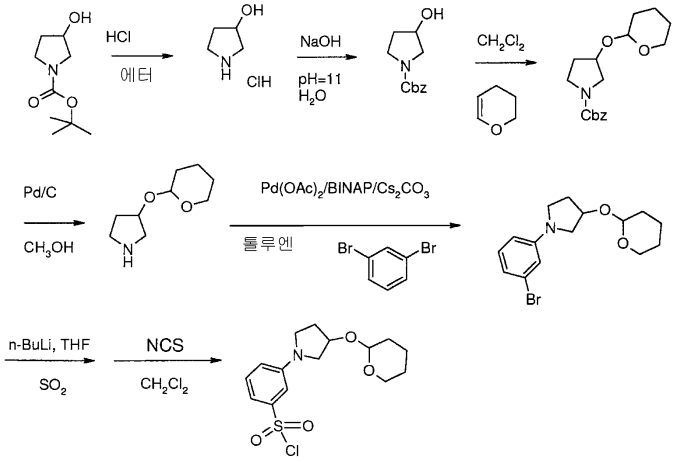
[0643] 100mL들이 둥근-바닥 플라스크에 $CHCl_3$(30mL)중 2-아미노페놀(5.45g, 49.98밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 TEBA(월터 - 약어 TEBA?)(11.4g, 50.00밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 $NaHCO_3$(16.8g, 200.00밀리몰)를 첨가하였다. 그 후, 20분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, $CHCl_3$(5mL)중 2-클로로아세틸 클로라이드(8.16g, 72.21밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 0 내지 5℃로 유지하면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. 온도를 55℃로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. H_2O를 첨가함으로써 생성물을 침전시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 H_2O 50mL로 2회 세척하였다. EtOH로부터 재결정화시킴으로써 최종 생성물을 정제시켰다. 이에 의해, 2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온 4.5g(60%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0644] **2. 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-6-설폰일 클로라이드의 합성**

[0645] 100mL들이 둥근-바닥 플라스크에 HSO_3Cl(10mL)을 넣었다. 온도를 20분간에 걸쳐 0 내지 5℃로 유지시키면서, 상기에 2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(2g, 13.42밀리몰)을 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 5 내지 10℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 혼합물을 얼음 100g에 조심스럽게 부어넣었다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 100mL로 1회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-6-설폰일 클로라이드 2.2g(66%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0646] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.29(s, 1H), 7.71(d, 2H), 7.52(s, 1H), 7.16(d, 2H), 4.80(s, 2H). *m/z* 317 $[M+BnNH-H]^-$

[0647] **실시예 6: 3-(3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성**

[0648] 

[0649] **피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 합성**

[0650] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 에틸 에터(300mL)중 3급-뷰틸 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(41g, 218.97밀리몰)의 용액을 넣었다. 3시간 동안에 걸쳐 실온으로 유지하면서, 상기에 HCl(g)을 폭기시켰다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 이에 의해, 피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드 27g(조질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0651] **2. 벤질 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트의 합성**

[0652] 5℃로 냉각하면서 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 H_2O(60mL)중 피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드(20.2g, 163.43밀리몰)의 용액을 넣었다. NaOH(10%)를 첨가함으로써 pH를 7로 조정하였다. 이에 이어, 5℃로 냉각시키면서, 벤질 클로로폼에이트(36.8g, 216.47밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 5℃에서 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. 이어, 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서

반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 100mL로 3회 추출하고, 유기 층을 합친 후 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 벤질 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 30g(조질)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0653] **3. 벤질 3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘-1-카복실레이트의 합성**

[0654] 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_2Cl_2(100mL)중 벤질 3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(10g, 45.23밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 3,4-다이하이드로-2*H*-피란(19g, 226.19밀리몰)을 첨가하였다. 이 혼합물에 P-TSA(389mg, 2.26밀리몰)를 첨가하고, 온도를 0℃로 유지시키면서 생성된 용액을 10분간 교반하면서 반응시켰다. 생성된 용액을 실온에서 추가로 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, $NaHCO_3$ 100mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 $NaHCO_3$ 100mL로 1회, 또한 염수 100mL로 1회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 이용하여 진공하에 농축시켰다. 이에 의해, 벤질 3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 15g(98%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0655] **4. 3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘의 합성**

[0656] 250mL들이 둥근-바닥 플라스크에 CH_3OH(무수)(100mL)중 벤질 3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘-1-카복실레이트(15g, 44.26밀리몰) 및 Pd/C(2.3g)의 용액을 넣었다. 수소 기체를 폭기시켰다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘 5.6g(67%)을 황색 액체로서 수득하였다.

[0657] **5. 1-(3-브로모페닐)-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘의 합성**

[0658] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 톨루엔(100mL)중 1,3-다이브로모벤젠(7.0g, 29.91밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘(5.6g, 32.75밀리몰)을 첨가하였다. 다음으로는 $Pd(OAc)_2$(66.9mg, 0.30밀리몰)를 첨가하였다. 이어, Cs_2CO_3(24.27g, 74.49밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 BINAP(556mg, 0.89밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 염수 100mL로 3회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 1:100 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1-(3-브로모페닐)-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘 1.36g(13%)을 황색 액체로서 수득하였다.

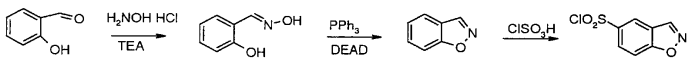
[0659] **6. 3-(3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성**

[0660] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 100mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(50mL)중 1-(3-브로모페닐)-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘(1.4g, 0.00429몰)의 용액을 넣었다. -78℃로 냉각시키면서, 상기에 n-BuLi(2.16mL)를 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 40분간 교반하면서 반응시켰다. 이 혼합물에 SO_2(450mg, 0.00703몰)를 첨가하였다. 생성된 용액을 -78 내지 40℃에서 60분간 교반하면서 반응시켰다. 이어, n-헥세인 50mL를 첨가하고, 고체를 여과에 의해 수거하였다. 이어, 고체를 CH_2Cl_2 50mL에 현탁시켰다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 NCS(930mg, 0.00697몰)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 40분간 교반하면서 반응시켰다. 생성된 혼합물을 $NaHSO_3$(2M) 100mL로 3회, 또한 염수 100mL로 1회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 3-(3-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드 1.0g(61%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0661] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.38(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.10(s, 1H), 6.82(d, 1H), 4.75(m, 1H), 4.52(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.38-3.57(m, 5H), 2.18(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.70-1.80(m, 2H), 1.55(d, 4H). *m/z* 417

$[M+BnNH_2+H]^+$.

[0662] **실시예 7: 벤조[d]아이속사졸-5-설폰일 클로라이드의 합성**

[0663] 

[0664] **(E)-2-하이드록시벤즈알데하이드 옥심의 합성**

[0665] 500mL들이 둥근-바닥 플라스크에 에탄올(200mL)중 2-하이드록시벤즈알데하이드(20g, 163.93밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(14g, 197.18밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 트라이에틸아민(19.2g, 190.10밀리몰)을 서서히 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 95℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 5시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 혼합물을 증발에 의해 농축시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 및 물 150mL로 2회 추출하였다. 생성된 혼합물을 물 150mL로 3회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 증발에 의해 농축시켰다. 1:100 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, (E)-2-하이드록시벤즈알데하이드 옥심 10g(43%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0666] **2. 벤조[d]아이속사졸의 합성**

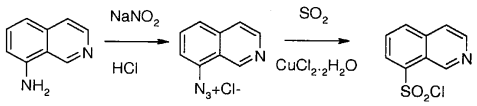
[0667] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 1L들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(300mL)중 (E)-2-하이드록시벤즈알데하이드 옥심(3g, 21.90밀리몰)의 용액을 넣었다. 4℃로 냉각시키면서 이 혼합물에 PPh_3(6.024g, 22.99밀리몰)를 첨가하였다. 이에 이어, 4시간에 걸쳐 4℃로 냉각시키면서, THF(150mL)중 DEAD(4g, 22.99밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 4℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 1:100 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 벤조[d]아이속사졸 1.8g(66%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0668] **3. 벤조[d]아이속사졸-5-설폰일 클로라이드의 합성**

[0669] 50mL들이 둥근-바닥 플라스크에 $ClSO_3H$(2.8mL)를 넣었다. 이 혼합물에 0℃의 벤조[d]아이속사졸(500mg, 4.20)을 적가하였다. 온도를 오일 욕에서 100℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 27시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2에 의해 희석시키고, H_2O/얼음 50mL에 조심스럽게 부어 넣었다. 수성 층을 CH_2Cl_2 50mL로 2회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 물 50mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 벤조[d]아이속사졸-5-설폰일 클로라이드 500mg(48%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0670] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.93(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.26(d, 1H), 7.87(d, 1H). *m/z* 287 $[M+BnNH-H]^-$

[0671] **실시예 8: 아이소퀴놀린-8-설폰일 클로라이드의 합성**

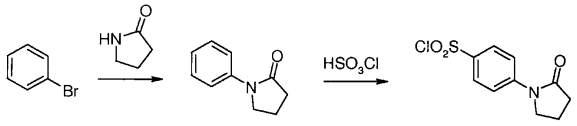
[0672] 

[0673] **아이소퀴놀린-8-설폰일 클로라이드의 합성**

[0674] 500mL들이 4-구 둥근 바닥 플라스크에 CH_3CN(100mL)중 아이소퀴놀린-8-아민(2.9g, 16.09밀리몰)의 용액을 넣었다. -5 내지 0℃로 냉각시키면서, 여기에 아세트산(12g, 199.67밀리몰)을 첨가하였다. -5 내지 0℃로 냉각시키면서, 상기에 HCl(6.1g, 60.16밀리몰)을 교반하면서 적가하였다. 이에 이어, H_2O(2mL)중 $NaNO_2$(1.67g, 24.20밀리몰)의 용액을 첨가하고, -5 내지 0℃로 냉각시키면서 혼합물을 45분간 교반하였다. 이어, 약 2시간 동안 SO_2 기체를 도입하였다. 그 후, -5 내지 0℃로 냉각시키면서, H_2O(5mL)중 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$(3.6g, 21.11밀리몰)의 용액을 첨가하였다. SO_2를 약 1시간동안 이 혼합물에 첨가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0 내지 5℃로 유지하

면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음 400mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 200mL로 3회 추출하고, 유기 층을 합친 후 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 10mL로 2회 세척하였다. 여과를 수행하였다. 이에 의해, 아이소퀴놀린-8-설폰일 클로라이드 0.74g(12%)을 갈색 고체로서 수득하였다. *m/z* 228 $[M+H]^+$

[0675] **실시예 9: 4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성**

[0676] 

[0677] **1-페닐피롤리딘-2-온의 합성**

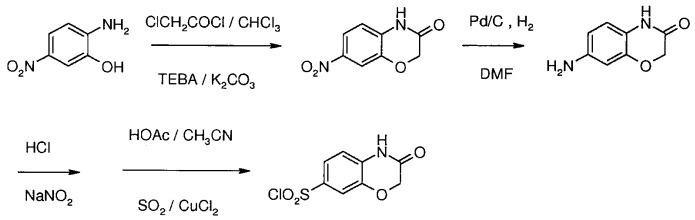
[0678] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 150mL들이 밀봉 관에 1-브로모벤젠(4g, 25.48밀리몰)을 넣었다. 여기에 피롤리딘-2-온(2.18g, 25.65밀리몰)을 첨가하였다. 그 다음으로는 $Pd(OAc)_2$(57mg, 0.25밀리몰)를 첨가하였다. 이어, BINAP(240mg, 0.39밀리몰)를 첨가하였다. 그 후, Cs_2CO_3(12.5g, 38.34밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 톨루엔(50mL)을 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 120℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 1:10 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1-페닐피롤리딘-2-온 1g(24%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0679] **2. 4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성**

[0680] 50mL들이 둥근-바닥 플라스크에 HSO_3Cl(10mL)을 넣었다. 이 혼합물에 1-페닐피롤리딘-2-온(1g, 6.21밀리몰)을 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. H_2O/물 100mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 100mL로 1회 추출하고, 유기 층을 합친 후 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드 0.7g(43%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0681] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.22(m, 2H), 2.71(t, 2H), 3.95(t, 2H), 7.88(t, 2H), 8.05(t, 2H). *m/z* 162 $[M+H]^+$

[0682] **실시예 10: 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-7-설폰일 클로라이드의 합성**

[0683] 

[0684] **7-아미노-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성**

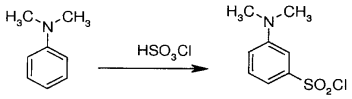
[0685] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 DMF(150mL)중 7-나이트로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(12g, 61.86밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물에 Pd/C(5g), 이어 수소를 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(PE/EA=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. H_2O를 첨가함으로써 생성물을 침전시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 헥세인 300mL로 3회 세척하였다. 이에 의해, 7-아미노-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온 7.3g(68%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0686] **2. 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-7-설폰일 클로라이드의 합성**

[0687] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_3CN(200mL)중 7-아미노-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(5g, 28.96밀리몰)의 용액을 넣었다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 아세트산(24.9g)을 교반하면서 적가하였다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 HCl(16.2g)을 교반하면서 적가하였다. 이어, 0℃로 냉각시키면서, H_2O(2mL)중 $NaNO_2$(2.52g, 36.52밀리몰)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0 내지 -5℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. 이어, 이산화황의 대기를 첨가하고 이 대기에서 유지시킨 다음, 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0 내지 -5℃로 유지하면서, 생성된 용액을 추가로 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. 0 내지 5℃로 냉각시키면서, 이 혼합물에 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$(5.11g, 29.97밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0 내지 -5℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 교반하면서 추가로 2시간동안 반응시키고 이산화황의 대기로 유지시켰다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(에틸 아세테이트/석유 에터=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. H_2O/얼음 200mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 500mL로 1회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 이어, 혼합물을 염수 200mL로 3회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 100mL에 용해시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-7-설폰일 클로라이드 0.9g(11%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0688] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.73(s, 2H), 7.00(m, 1H), 7.28(d, 1H), 7.71(d, 1H), 8.27(s, 1H).

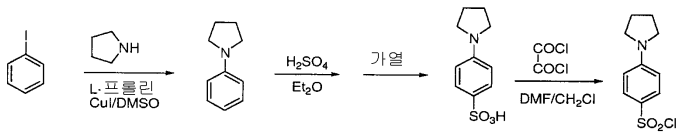
[0689] **실시예 11: 3-(다이메틸아미노) 벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성**

[0690] 

[0691] 설퓨로클로라이드산(100g, 862.07밀리몰)을 0℃로 냉각시키고, 0℃의 온도를 유지하면서 *N,N*-다이메틸벤젠아민(20g, 165.29밀리몰)을 교반하면서 적가하였다. 이어, 생성된 용액을 120℃로 가열하고 3시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 다이클로로메테인(40mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 얼음/염 수 100mL에 적가하였다. 생성된 용액을 다이클로로메테인(3×500mL)으로 추출하고, 유기 층을 합친 다음 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하였다. 여액을 농축시키고, 1:100 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템을 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켰다. 수거된 분획을 합치고 농축시켜, 3-(다이메틸아미노) 벤젠-1-설폰일 클로라이드 4.1g(11%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0692] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ) 7.41(t, 1H), 7.31(d, 1H), 7.23(s, 1H), 6.98(m, 1H), 3.05(s, 6H).

[0693] **실시예 12: 4-(피롤리딘-1-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성**

[0694] 

[0695] 1-페닐피롤리딘의 합성

[0696] 피롤리딘(21.6g, 304.23밀리몰), L-프롤린(1.12g, 9.74밀리몰), 및 CuI(960mg, 5.05밀리몰)를 1-아이오도벤젠(10.0g, 49.02밀리몰)에 연속적으로 첨가하였다. 이어, DMSO(40mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 60℃에서 20시간동안 교반하였다. 이어, 빙수 400mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(3×150mL)으로 추출하고, 유기 층을 합친 후 건조시키고(Na_2SO_4), 여과 및 농축시켰다. 1:100 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템을 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 1-페닐피롤리딘 4.3g(57%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0697] 4-(피롤리딘-1-일) 벤젠설폰산의 합성

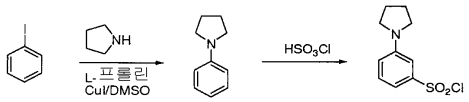
[0698] 다이에틸 에터(80mL)중 H_2SO_4(6.8g, 68.00밀리몰)의 용액을 0℃에서 다이에틸 에터(20mL)중 1-페닐피롤리딘(10g, 68.03밀리몰)에 첨가하였다. 다이에틸 에터를 따라내고, 생성된 용액을 170℃에서 3시간동안 교반한 다음, 진공에서 농축시켜 4-(피롤리딘-1-일) 벤젠설폰산 7.3g(43%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0699] 4-(피롤리딘-1-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성

[0700] DMF(0.5mL)를 다이클로로메테인(40mL)중 4-(피롤리딘-1-일)벤젠설폰산(7.3g, 32.16밀리몰)의 용액에 첨가하였다. 이어, 옥살릴 클로라이드(10g, 78.74밀리몰)를 적가하고, 생성된 용액을 1시간동안 실온으로 유지시켰다. 이어, 빙수 40mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 다이클로로메테인(3×20mL)을 사용하여 생성된 용액을 추출하고, 유기 층을 합한 후 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과 및 농축시켰다. 1:100 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템을 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 4-(피롤리딘-1-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드 1.5g(19%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0701] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ) 0 7.78(d, 2H), 6.55(d, 2H), 3.41(t, 4H), 2.03(t, 4H).

[0702] **실시예 13: 3-(피롤리딘-1-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성**

[0703] 

[0704] 1-페닐피롤리딘의 합성

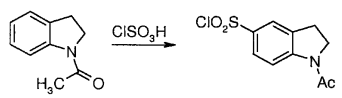
[0705] 피롤리딘(21.6g, 304.23밀리몰), L-프롤린(1.12g, 9.74밀리몰), 및 CuI(960mg, 5.05밀리몰)를 1-아이오도벤젠(10.0g, 49.02밀리몰)에 연속적으로 첨가하였다. 이어, 다이메틸 설폭사이드(40mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 60℃에서 20시간동안 교반하였다. 그 후, 빙수 400mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(3×150mL)로 추출하고, 유기 층을 합한 후 건조시키고(Na_2SO_4), 여과 및 농축시켰다. 1:100 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템을 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 1-페닐피롤리딘 4.3g(57%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0706] 3-(피롤리딘-1-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성

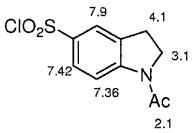
[0707] 1-페닐피롤리딘(4.3g, 29.25밀리몰)을 0℃에서 설퓨로클로라이드산(20mL)에 적가하고, 생성된 용액을 60℃에서 하룻밤동안 유지시켰다. 이어, 얼음/염 200mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하고, 유기 층을 합한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. 1:500 에틸 아세테이트/석유 에터 용매 시스템을 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켰다. 수거된 분획을 합하고 농축시켜, 3-(피롤리딘-1-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드 0.5g(7%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0708] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ) 7.36(m, 1H), 7.24(d, 1H), 7.07(s, 1H), 6.82(d, 1H), 3.34(t, 4H), 2.05(t, 4H).

[0709] **실시예 14: 1-아세틸-2,3-다이하이드로-*1H*-인덴-5-설폰일 클로라이드의 제조**

[0710] 

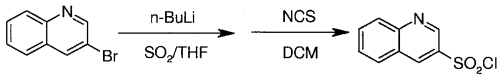
[0711] 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 설퓨로클로라이드산(16mL)을 넣었다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 1-(인돌린-1-일)에탄온(8g, 49.69밀리몰)을 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 70℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 45분간 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음 300mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 물 300mL로 3회 세척하였다. 여과 케이크를 다이클로로메테인 500mL로 희석시켰다. 생성된 용액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 1-아세틸인돌린-5-설폰일 클로라이드 5.1g(36%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0712] 

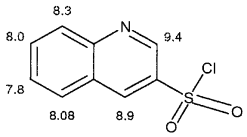
[0713] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ) 2.1(3H, s), 3.1(2H, t), 4.1(2H, t), 7.36(1H, d), 7.42(1H, d), 7.9(1H, s).

[0714] $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}ClO_3S+C_7H_9N$에 대한 계산치 329, 실측치 329.

[0715] **실시예 15: 퀴놀린-3-설폰일 클로라이드의 제조**

[0716] 

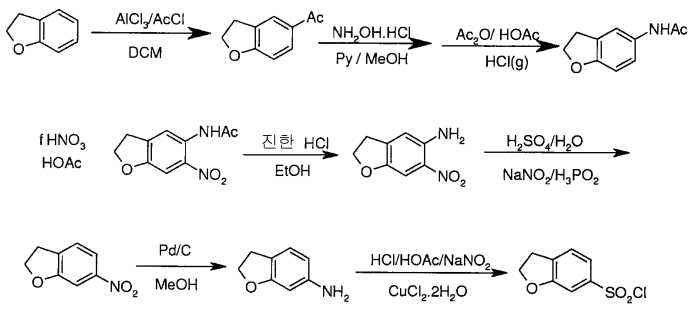
[0717] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 100mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(50mL)중 3-브로모퀴놀린(5g, 24.15밀리몰)의 용액을 넣었다. -78℃로 냉각시키면서, 상기에 뷰틸리튬(10mL)을 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 이 온도에서 40분간 교반하면서 반응시켰다. 이어, 이 혼합물에 SO_2 액체(2.3g, 35.94밀리몰)를 첨가하였다. 실온으로 가온하면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. 이 혼합물에 헥세인을 첨가하였다. 30분 후, 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 다이클로로메테인으로 희석시켰다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 NCS(4.8g, 35.96밀리몰)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 30분간 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:10)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 $NaHCO_3$ 150mL로 3회, 또한 NaCl 150mL로 3회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 1:50 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 퀴놀린-3-설폰일 클로라이드 1.7g(29%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0718] 

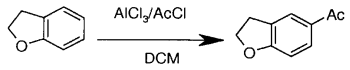
[0719] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ) 7.8(1H, t), 8.0(1H, t), 8.08(1H, d), 8.3(1H, d), 8.9(1H, s), 9.4(1H, s).

[0720] $[M+C_5H_7N_2-Cl]^+$ $C_{14}H_{17}N_3O_2S$에 대한 계산치 299, 실측치 299.

[0721] **실시예 16: 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-설폰일 클로라이드의 제조**

[0722] 

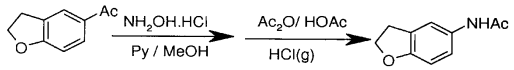
[0723] 1-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)에탄온의 제조

[0724] 

[0725] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 무수 다이클로로메테인(400mL)중 아세틸 클로라이드(62g)의 용액을 넣었다. 여기에 염화알루미늄(III)(55.6g, 1.00당량)을 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 30분간 교반하면서 반응시켰다(용액 A). 다른 2000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 -10℃의 무수 다이클로로메테인(500mL)중 2,3-다

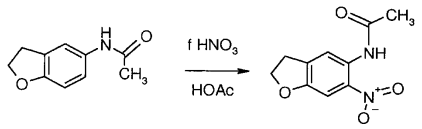
이하이드로벤조퓨란(50g, 0.42밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 캐뉼러를 통해 용액 A를 상기에 첨가하고 0℃에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 얼음/HCl(5:1 v/v, 1L)에 부어 넣었다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 추가로 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 500mL 로 3회 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 1:100 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)에탄온 67g(94%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0726] 1-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)아세트아마이드의 제조

[0727] 

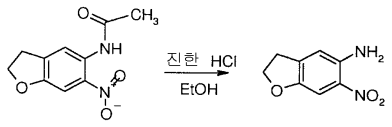
[0728] 2000mL들이 둥근-바닥 플라스크에 MeOH(600mL)중 1-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)에탄온(67g, 413.58밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 여기에 $NH_2OH \cdot HCl$(34.5g, 496.40밀리몰, 1.20당량)을 첨가하였다. 이 혼합물에 피리딘(Py, 42.5g, 537.97밀리몰, 1.30당량)을 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 물 100mL에 용해시켰다. 생성된 용액을 EtOAc 100mL로 2회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 1-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)에탄온 옥심 70g(조질)을 수득하였다. HCl 기체를 Ac_2O(86mL) 및 HOAc(500mL)중 옥심(70g)의 용액을 통해 폭기하였다. 생성된 용액을 20℃에서 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 침전물을 얼음/물에 부어 넣었다. 혼합물을 4시간동안 교반하였다. 여과를 수행하였다. 고체는 생성물이었다(1부). 여액을 다이클로로메테인으로 2회 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후 농축시켰다. 이 고체도 생성물이었다(2부). 두 부분을 합치고, 이에 의해 *N*-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)아세트아마이드 70g(86%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0729] *N*-(6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)아세트아마이드의 제조

[0730] 

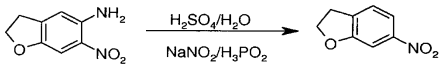
[0731] 2000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 HOAc(800mL)중 *N*-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일) 아세트아마이드(70g, 395.48밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 그 후, 30℃로 가온시키면서, HOAc(200mL)중 HNO_3(발연)(23mL, 553.67밀리몰, 1.40당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 얼음/염 욕에서 15℃로 유지하면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. H_2O/얼음 400mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 물 200mL로 3회 세척하였다. 이에 의해, *N*-(6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)아세트아마이드 80g(91%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0732] 6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-아민의 제조

[0733] 

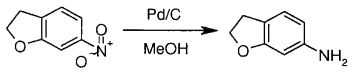
[0734] 500mL들이 둥근-바닥 플라스크에 EtOH(150mL)중 *N*-(6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)아세트아마이드(14g, 63.06밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-아민(80mL)을 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 얼음/염 욕에서 반응 혼합물을 냉각시켰다. NH_4OH를 첨가함으로써 pH를 7로 조정하였다. 여과를 수행하였다. 이에 의해, 6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-아민 10g(88%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0735] 6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란의 제조

[0736] 

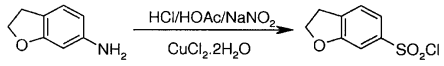
[0737] 2000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 H_2O(1000mL)중 6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-아민(57g, 300.83밀리몰, 1.00당량, 95%)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 진한 H_2SO_4(570mL)를 첨가하였다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 $NaNO_2$(24g, 347.83밀리몰, 1.10당량)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 0℃로 냉각시키면서 상기에 포스포너스산(114mL, 50%)을 교반하면서 적가하였다. 온도를 오일 욕에서 45℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 용액을 EtOAc 200mL로 2회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 물 150mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 1:50 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란 42g(76%)을 적황색 고체로서 수득하였다.

[0738] 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-아민의 제조

[0739] 

[0740] 1000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크를 수소 대기로 퍼지, 플러시시킨 후 유지시키고, 이어 MeOH(800mL)중 6-나이트로-2,3-다이하이드로벤조퓨란(48g, 290.91밀리몰, 1.00당량)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물에 Pd/C(10g)를 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 3시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-아민 37g(90%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0741] 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-설폰일 클로라이드의 제조

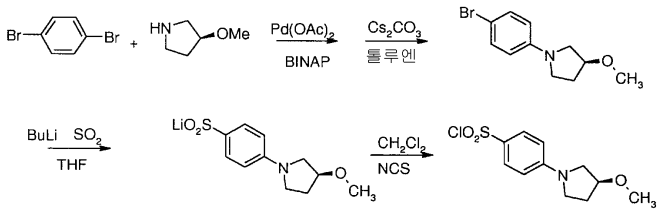
[0742] 

[0743] 1000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_3CN(500mL)중 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-아민(30g, 222.22밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 0℃로 냉각시키면서 이 혼합물에 HCl/HOAc(180/120g)를 첨가하였다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 $NaNO_2$(18.5g, 268.12밀리몰, 1.20당량)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 얼음/염 욕에서 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 30분간 교반하면서 반응시켰다. 0℃로 냉각시키면서 상기에 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$(41.7g, 244.57밀리몰, 1.10당량)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 이어, SO_2 기체를 2시간동안 이 혼합물에 넣었다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$(6.95g, 40.76밀리몰, 1.10당량)를 몇 개의 배치로 첨가하고, 0℃에서 추가로 2시간동안 SO_2 기체를 폭기시켰다. 용액을 실온에서 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. H_2O/얼음 600mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 EtOAc 500mL로 3회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 물 400mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 1:20 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하고 헥세인으로 세척하였다. 이에 의해, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-설폰일 클로라이드 26.2g(54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0744] LC-MS-(ES, *m/z*): $[M+H+C_5H_{12}N_2-Cl]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_3S$에 대한 계산치 283, 실측치 283

[0745] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) 3.2(2H, m), 4.7(2H, m), 7.55(1H, s), 7.37~7.39(2H, d)

[0746] **실시예 17: (*S*)-4-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 제조**



[0747]

[0748] (*S*)-1-(4-브로모페닐)-3-메톡시피롤리딘의 합성

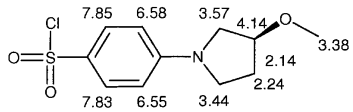
[0749] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 톨루엔(100mL)중 1,4-다이브로모벤젠(10g, 42.37밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 (*S*)-3-메톡시피롤리딘(5.14g, 50.89밀리몰)을 첨가하였다. 다음으로는 Cs_2CO_3(34g, 104.29밀리몰)를 첨가하였다. 이어, BINAP(800mg, 1.28밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(95mg, 0.42밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 120℃로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:8)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 1:100 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, (*S*)-1-(4-브로모페닐)-3-메톡시피롤리딘 4.8g(44%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0750] 리튬 4-((*S*)-3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠설핀에이트의 합성

[0751] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(60mL)중 (*S*)-1-(4-브로모페닐)-3-메톡시피롤리딘(4.8g, 18.75밀리몰)의 용액을 넣었다. -78℃로 냉각시키면서, 상기에 BuLi(9mL)를 교반하면서 적가하고, 생성된 용액을 -78℃에서 1시간동안 교반하면서 반응시킨 다음, SO_2(2mL)를 상기 혼합물에 적가하였다. 이어, 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 추가로 4시간동안 교반하면서 반응시켰다. 헥세인(50mL)을 첨가함으로써 생성물을 침전시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 CH_2Cl_2 10mL로 2회 세척하였다. 이에 의해, 리튬 4-((*S*)-3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠설핀에이트 5g(50%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0752] (*S*)-4-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성

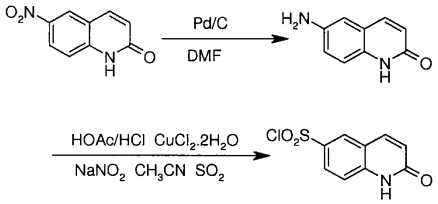
[0753] 250mL들이 둥근-바닥 플라스크에 CH_2Cl_2(100mL)중 리튬 4-((*S*)-3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠설핀에이트(5g, 9.31밀리몰)의 용액을 넣었다. 15분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, 상기에 1-클로로피롤리딘-2,5-다이온(1.87g, 14.01밀리몰)을 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, $NaHSO_3$(포화) 100mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 유기 층을 염수 50mL로 2회 세척하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 2:3 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, (*S*)-4-(3-메톡시피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드 2g(77%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0754] 

[0755] ^1H NMR (300Hz, $CDCl_3$, δ) 2.14-2.10(1H, m), 3.38(3H, s), 3.57-3.44(4H, m), 4.14(1H, s), 6.58(1H, d, J=9Hz), 6.55(1H, d, J=9Hz), 7.83(1H, d, J=9Hz), 7.85(1H, d, J=9Hz)

[0756] LCMS $[M+BnNH-H]^-$ $C_{18}H_{21}N_2O_3S$에 대한 계산치 345 실측치 345

[0757] **실시예 18: 2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-6-설폰일 클로라이드의 제조**

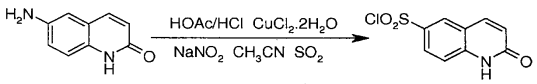


[0758]

[0759] 6-아미노퀴놀린-2(*1H*)-온의 제조

[0760] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 DMF(200mL)중 6-나이트로퀴놀린-2(*1H*)-온(10g, 52.58밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 Pd/C(8.6g)를 첨가하였다. H_2 기체 하에 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(MeOH/DCM=1:10)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 여액을 증발에 의해 농축시켰다. 생성된 혼합물을 H_2O 100mL로 1회, 또한 n-헥세인 10mL로 1회 세척하였다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 H_2O 100mL로 1회, 또한 n-헥세인 10mL로 1회 세척하였다. 이에 의해, 6-아미노퀴놀린-2(*1H*)-온 8g(90%)을 회색 고체로서 수득하였다.

[0761] 2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-6-설폰일 클로라이드의 제조



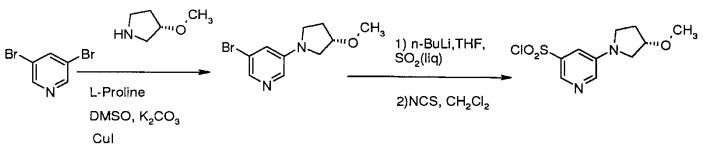
[0762]

[0763] 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_3CN(150mL)중 6-아미노퀴놀린-2(*1H*)-온(2g, 12밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 여기에 HOAc(15g)를 첨가하였다. 이 혼합물에 HCl(6.5g, 36%)을 첨가하였다. 이어, -5 내지 0℃로 냉각시키면서, H_2O(1mL)중 $NaNO_2$(1.1g, 16밀리몰, 1.20당량)의 용액을 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 -5 내지 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 30분간 교반하면서 반응시켰다. 이어, 이산화황의 대기를 첨가하고 이 대기로 유지시켰다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 -5 내지 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 추가로 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. 그 후, -5 내지 0℃로 냉각시키면서, H_2O중 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$(1.01g, 12.9밀리몰, 1.00당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. SO_2 기체로 불활성 대기를 유지시키면서, 생성된 용액을 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:10)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음 100mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 1000mL로 2회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 생성된 혼합물을 n-헥세인 10mL로 1회 세척하였다. 이에 의해, 2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-6-설폰일 클로라이드 0.12g(4%)을 회색 고체로서 수득하였다.

[0764] LC-MS (ES, *m/z*): $[M+C_5H_{11}N_2+H-Cl]^+$ $C_{14}H_{17}N_3O_3S$에 대한 계산치 308, 실측치 308

[0765] ^1H NMR-(300MHz, $CDCl_3$, δ) 6.48(1H, d), 7.25(1H, d), 7.72(1H, d), 7.95(2H, m), 11.80(1H, s)

[0766] **실시예 19: (*S*)-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)피리딘-3-설폰일 클로라이드의 제조**



[0767]

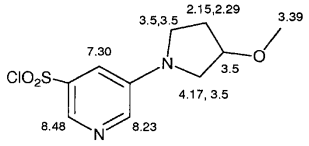
[0768] (*S*)-3-브로모-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)피리딘의 합성

[0769] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 150mL들이 밀봉 관에 DMSO(50mL)중 3,5-다이브로모피리딘(10g, 42.19

밀리몰)의 용액을 넣었다. 여기에 (*S*)-3-메톡시피롤리딘(5.1g, 50.50밀리몰)을 첨가하였다. 다음으로는 L-프롤린(970mg, 8.43밀리몰)을 첨가하였다. 이어, CuI(800mg, 4.21밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물에 K_2CO_3(11.6g, 84.06밀리몰)를 첨가하였다. 온도를 90℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 40시간동안 교반하면서 반응시켰다. 여과를 수행하였다. 생성된 용액을 H_2O 100mL로 희석시켰다. 생성된 용액을 EtOAc 100mL로 3회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 염수 100mL로 5회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 1:10 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, (*S*)-3-브로모-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)피리딘 1.8g(17%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0770] (*S*)-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)피리딘-3-설폰일 클로라이드의 합성

[0771] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 100mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(30mL)중 (*S*)-3-브로모-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)피리딘(1.8g, 7.00밀리몰)의 용액을 넣었다. -78℃로 냉각시키면서, 상기에 n-BuLi(3.4mL)를 교반하면서 적가하였다. 이어, 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반하였다. -78℃로 냉각하면서, 상기에 SO_2(490mg, 7.66밀리몰)를 교반하면서 적가하였다. 이어, 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 반응시켰다. 이 혼합물에 헥세인 50mL를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 CH_2Cl_2 30mL에 현탁시켰다. 상기에 NCS(1.39g, 10.41밀리몰)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 30mL로 희석시키고, 생성된 혼합물을 2M $NaHSO_3$ 50mL로 2회, 또한 염수 50mL로 3회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 1:5 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, (*S*)-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)피리딘-3-설폰일 클로라이드 0.38g(20%)을 황색 오일로서 수득하였다.

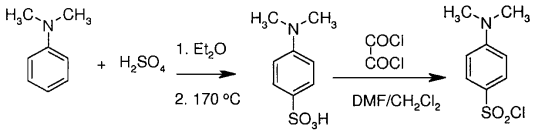
[0772] 

[0773] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$ δ) 2.15(1H, m), 2.29(1H, m), 3.39(3H, s), 3.45-3.56(4H, m), 4.17(1H, s), 7.30(1H, s), 8.23(1H, s), 8.48(1H, s).

[0774] LC-MS(436-166)-060317PM

[0775] $[M+H+BnNH]^+$ $C_{17}H_{22}N_3O_3S$에 대한 계산치 348, 실측치 348.

[0776] **실시예 20: 4-(다이메틸아미노)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 제조**

[0777] 

[0778] 4-(다이메틸아미노) 벤젠설폰산의 합성

[0779] 빙욕중에서 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 Et_2O(40mL)중 *N,N*-다이메틸벤젠아민(20g, 165.29밀리몰)의 용액을 넣었다. 이어, Et_2O(160mL)중 H_2SO_4(16.1g, 161.00밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 이어, Et_2O를 제거하였다. 온도를 진공에서 170℃로 유지하면서, 생성된 용액을 4시간동안 교반하면서 반응시켰다. 이에 의해, 4-(다이메틸아미노) 벤젠설폰산 10.5g(32%)을 백색 고체로서 수득하였다.

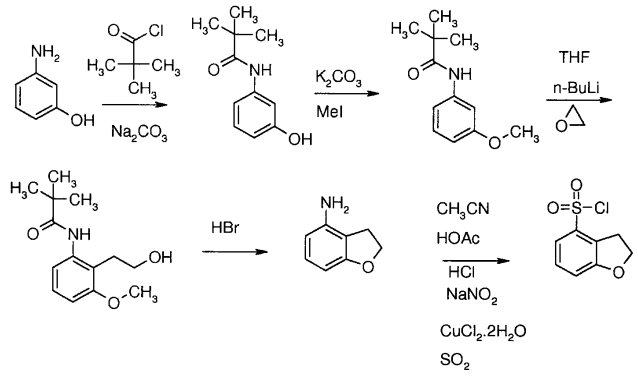
[0780] 4-(다이메틸아미노) 벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성

[0781] 500mL들이 둥근-바닥 플라스크에 4-(다이메틸아미노) 벤젠설폰산(10g, 49.75밀리몰)을 넣었다. 여기에 CH_2Cl_2(200mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 DMF(4mL)를 첨가하였다. 상기에 옥살릴 다이클로라이드(25g,

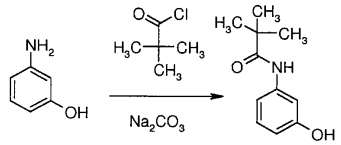
196.85밀리몰)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 0.5시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, 얼음/염 200mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 50mL로 2회 추출하고, 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 4-(다이메틸아미노) 벤젠-1-설폰일 클로라이드 9.1g(53%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0782] ^1H NMR: ($CDCl_3$, δ) 7.84(d, 2H), 6.71(d, 2H), 3.12(s, 6H).

[0783] **실시예 21: 2,3-다이하이드로벤조퓨란-4-설폰일 클로라이드의 제조**

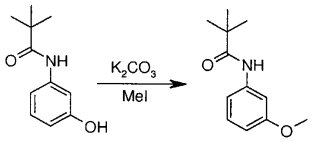
[0784] 

[0785] *N*-(3-하이드록시페닐)피발아마이드의 합성

[0786] 

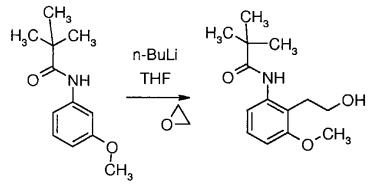
[0787] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 EtOAc(125mL)중 3-아미노페놀(3.98g, 36.51밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이어, H_2O(150mL)중 Na_2CO_3(9.2g, 86.79밀리몰, 3.00당량)의 용액을 첨가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지시키면서, 상기에 피발로일 클로라이드(4.62g, 38.31밀리몰, 1.10당량)를 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 유기 상을 HCl(1N), H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, *N*-(3-하이드록시페닐)피발아마이드 6.7g(90%)을 회색 고체로서 수득하였다.

[0788] *N*-(3-메톡시페닐)피발아마이드의 합성

[0789] 

[0790] 1000mL들이 둥근-바닥 플라스크에 아세톤(500mL)중 *N*-(3-하이드록시페닐)피발아마이드(13.4g, 69.43밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 여기에 K_2CO_3(28.5g, 206.52밀리몰, 3.00당량)를 첨가하였다. 이 혼합물에 MeI(39.4g, 277.46밀리몰, 4.00당량)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지시키면서, 생성된 용액을 3시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 생성된 혼합물을 헥세인으로 세척하였다. 여과를 수행하였다. 이에 의해, *N*-(3-메톡시페닐)피발아마이드 13.9g(91%)을 백색 고체로서 수득하였다.

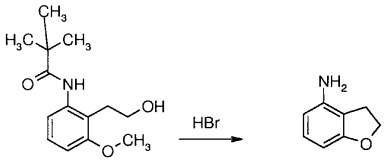
[0791] *N*-(2-(2-하이드록시에틸)-3-메톡시페닐)피발아마이드의 합성



[0792]

[0793] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(200mL)중 *N*-(3-메톡시페닐)피발아마이드(11.8g, 57.00밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지시키면서, 상기에 n-BuLi(60mL)를 교반하면서 적가하였다. 생성된 용액을 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지시키면서, 상기에 옥시레인(7mL, 1.50당량)을 교반하면서 적가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 2시간동안 반응시켰다. 이어, H_2O를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 혼합물을 농축시켰다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 유기 상을 Na_2CO_3로 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. DCM/헥세인으로부터 재결정화시킴으로써 최종 생성물을 정제시켰다. 이에 의해, *N*-(2-(2-하이드록시에틸)-3-메톡시페닐)피발아마이드 10.5g(53%)을 백색 고체로서 수득하였다.

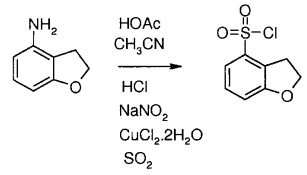
[0794] 2,3-다이하이드로벤조퓨란-4-아민의 합성



[0795]

[0796] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 210mL들이 밀봉 관에 *N*-(2-(2-하이드록시에틸)-3-메톡시페닐)피발아마이드(10.5g, 41.83밀리몰, 1.00당량)를 넣었다. 이 혼합물에 HBr(48%)(100mL)을 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 100℃로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. NaOH를 첨가함으로써 pH를 9로 조정하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 H_2O로 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-4-아민 2.5g(40%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0797] 2,3-다이하이드로벤조퓨란-4-설폰일 클로라이드의 합성



[0798]

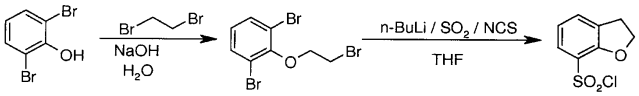
[0799] 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CHCN(200mL)중 2,3-다이하이드로벤조퓨란-4-아민(2.2g, 16.30밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 HOAc(9g)를 교반하면서 적가하였다. 0℃로 냉각시키면서 상기에 HCl(9g)을 교반하면서 적가하였다. 이어, 0℃로 냉각하면서, 상기에 H_2O(2mL)중 $NaNO_2$(1.52g, 22.03밀리몰, 1.50당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 30분간 교반하고, 0℃로 냉각시키면서 SO_2를 2시간동안 폭기시켰다. 그 후, H_2O(3mL)중 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$(3.4g, 20.00밀리몰, 1.20당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 오일 욕에서 15℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음을 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 EtOAc로 1회 추출하고, 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 H_2O로 세척하였다. 혼합

물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 1:70 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-4-설폰일 클로라이드 1.42g(40%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0800] LC-MS (ES, *m/z*): $[M+C_5H_{11}N_2-Cl+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_3S$에 대한 계산치 283, 실측치 283

[0801] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ) 7.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.1(d, 1H), 4.7(m, 2H), 3.6(m, 2H).

[0802] **실시예 22: 2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-설폰일 클로라이드의 제조**

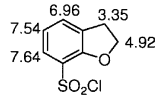
[0803] 

[0804] 1,3-다이브로모-2-(2-브로모에톡시)벤젠의 합성

[0805] 100mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 H_2O(45mL)중 2,6-다이브로모페놀(14.5g, 57.54밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 NaOH(2.5g, 62.50밀리몰, 1.10당량)를 첨가하였다. 상기에 1,2-다이브로모에테인(5mL, 1.00당량)을 교반하면서 적가하였다. 온도를 오일 욕에서 환류 온도로 유지시키면서, 생성된 용액을 17시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:10)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 용액을 다이에틸 에터 100mL로 2회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 NaOH(1M) 100mL로 1회, 또한 염수 100mL로 1회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 1:1000 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1,3-다이브로모-2-(2-브로모에톡시)벤젠 14.5g(69%)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0806] 2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-설폰일 클로라이드의 합성

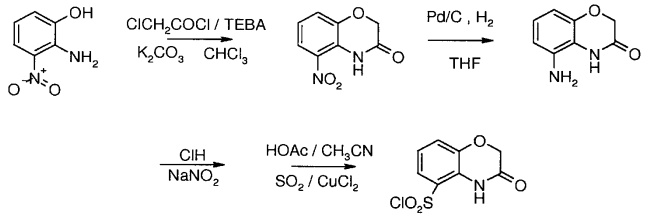
[0807] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(100mL)중 1,3-다이브로모-2-(2-브로모에톡시)벤젠(8g, 21.84밀리몰, 1.00당량, 98%)의 용액을 넣었다. -100℃로 냉각시키면서, 상기에 n-BuLi(8mL, 1.00당량, 2.9M)를 교반하면서 적가하였다. 온도를 -100℃에서 유지시키면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. 이어, -100℃로 냉각시키면서, 상기에 n-BuLi(8mL, 1.00당량, 2.9M)를 교반하면서 적가하였다. 이어, 혼합물을 1시간동안 교반하였다. -85 내지 -100℃로 냉각시키면서, 이 혼합물에 SO_2(2.8g, 43.75밀리몰, 2.00당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 추가로 2시간동안 교반하면서 반응시켰다. 고체가 나타날 때까지 상기에 헥세인(100mL)을 첨가하였다. 여과를 수행하고, 여과 후 여과 케이크를 다이클로로메테인 100mL에 용해시켰다. 이어, 0℃로 냉각시키면서 NCS(3.3g, 24.63밀리몰, 1.10당량)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 100mL로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 $NaHSO_3$ 150mL로 2회, 또한 염수 100mL로 3회 세척하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 1:50 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-설폰일 클로라이드 2.5g(51%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0808] 

[0809] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ) 3.35(2H, t), 4.92(2H, t), 6.96(1H, t), 7.54(1H, s), 7.64(1H, d)

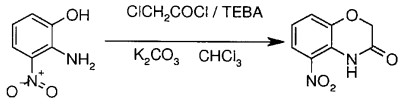
[0810] LC-MS (ES, *m/z*): $[C_{13}H_{18}N_2O_3S+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_3S$에 대한 계산치 283, 실측치 283.

[0811] **실시예 23: 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-5-설폰일 클로라이드의 제조**



[0812]

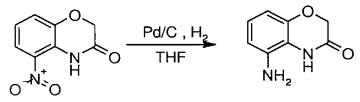
[0813] 5-나이트로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온의 합성



[0814]

[0815] 2000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 $CHCl_3$(800mL)중 2-아미노-3-나이트로페놀(20g, 129.87밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 여기에 TEBA(29.6g, 129.82밀리몰, 1.00당량)를 첨가하였다. 이 혼합물에 K_2CO_3(53.76g, 389.57밀리몰, 3.00당량)를 첨가하였다. 이어, 45분간에 걸쳐 0 내지 5℃로 냉각시키면서, $CHCl_3$(200mL)중 2-클로로아세틸 클로라이드(17.6g, 155.75밀리몰, 1.20당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0 내지 5℃로 유지하면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc:PE=1:2)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, 온도를 오일 욕에서 65℃로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. H_2O를 첨가함으로써 생성물을 침전시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 H_2O 200mL로 3회 세척하였다. EtOH로부터 재결정화시킴으로써 최종 생성물을 정제시켰다. 이에 의해, 5-나이트로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온 18.0g(64%)을 황색 고체로서 수득하였다.

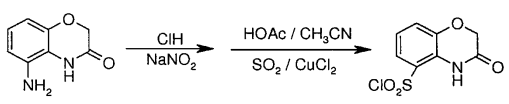
[0816] 5-아미노-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온의 합성



[0817]

[0818] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크를 수소 대기로 퍼지, 플러시시키고 유지시킨 후, THF(300mL)중 5-나이트로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(7.0g, 32.47밀리몰, 1.00당량, 90%)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물에 Pd/C(3g)를 첨가하였다. 온도를 25℃에서 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(PE/EtOAc=2:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. H_2O를 첨가함으로써 생성물을 침전시켰다. 여과를 수행하였다. 여과 케이크를 H_2O 100mL로 3회, 또한 에터 100mL로 3회 세척하였다. 이에 의해, 5-아미노-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온 6.0g(100%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0819] 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-5-설폰일 클로라이드의 합성



[0820]

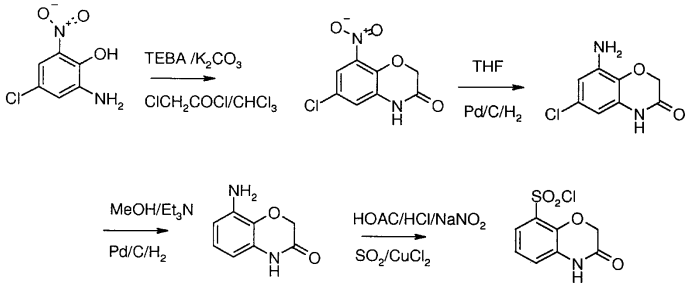
[0821] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_3CN(300mL)중 5-아미노-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(5g, 28.96밀리몰, 1.00당량, 95%)의 용액을 넣었다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 HOAc(24.9g)를 교반하면서 적가하였다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 HCl(16.2g, 36.5%)을 교반하면서 적가하였다. 이어, 0℃로 냉각하면서, H_2O(2mL)중 $NaNO_2$(2.52g, 36.52밀리몰, 1.20당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0 내지 5℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 30분간 교반하면서 반응시켰다. 그 후, 이산화황의 대기를 첨가하고 유지시킨 다음, 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0 내지 5℃로 유지하면서 생성된 용액을 추가로 2시간동안 교반하면서 반응시켰다.

0 내지 5℃로 냉각하면서, 이 혼합물에 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$(5.11g, 29.97밀리몰, 1.00당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 교반하면서 반응시키고, 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0 내지 -5℃로 유지시키면서 추가로 2시간동안 이산화황 대기로 유지시켰다. 온도를 25℃에서 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(PE:EtOAc=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음 200mL를 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 다이클로로메테인 300mL로 3회 추출하고 유기 층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 염수 200mL로 5회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 1:15 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-5-설폰일 클로라이드 0.9g(11%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

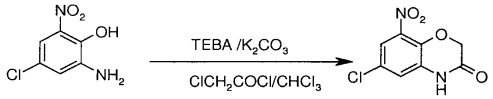
[0822] LC-MS (ES, *m/z*): $[M+C_5H_{11}N_2-Cl]^+$ $C_{13}H_{17}N_3O_4S$에 대한 계산치 312, 실측치 312

[0823] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ): 9.06(1H, s), 7.69(1H, d), 7.36(1H, m), 7.18(1H, d), 4.75(2H, s)

[0824] **실시예 24: 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-8-설폰일 클로라이드의 제조**

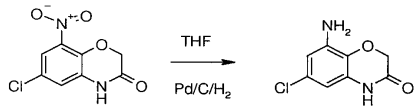
[0825] 

[0826] 6-클로로-8-나이트로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온의 합성

[0827] 

[0828] 5000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 $CHCl_3$(2500mL)중 2-아미노-4-클로로-6-나이트로페놀(40g, 212.09밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 여기에 *N*-벤질-*N*-클로로-*N*,*N*-다이에틸에탄아민(TEBA, 48g, 210.53밀리몰, 1.00당량)을 첨가하였다. 이 혼합물에 K_2CO_3(88g, 637.68밀리몰, 3.00당량)를 첨가하였다. 이어, 0 내지 5℃로 냉각시키면서, $CHCl_3$(500mL)중 2-클로로아세틸 클로라이드(28.8g, 254.87밀리몰, 1.20당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 얼음/염 욕에서 0 내지 5℃로 유지하면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 온도를 오일 욕에서 55℃로 유지하면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 생성된 용액을 H_2O 500mL로 희석시켰다. 여과를 수행하였다. EtOH로부터 재결정화시킴으로써 최종 생성물을 정제시켰다. 이에 의해, 6-클로로-8-나이트로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온 34.7g(72%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

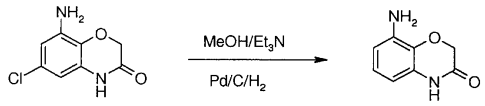
[0829] 8-아미노-6-클로로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온의 합성

[0830] 

[0831] 1000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크를 수소 대기로 퍼지, 플러시시키고 유지시킨 다음, THF(700mL)중 6-클로로-8-나이트로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(8g, 35.00밀리몰, 1.00당량)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물에 Pd/C(3g)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 35℃로 유지하면서, 생성된 용액을 4시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 8-아미노-6-클로로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-

온 6.7g(92%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

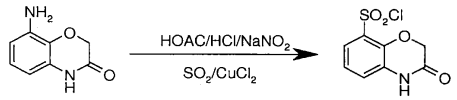
[0832] 8-아미노-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온의 합성

[0833] 

[0834] 250mL들이 둥근-바닥 플라스크를 수소 대기로 퍼지, 플러시시키고 유지시킨 다음, MeOH(50mL)중 8-아미노-6-클로로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(2g, 9.57밀리몰, 1.00당량, 95%)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물에 트라이에틸아민(3g, 29.70밀리몰, 3당량)을 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 3시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. 이에 의해, 8-아미노-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온 1g(64%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0835] ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz, δ) 10.46(1H, s), 6.63(1H, m), 6.33(1H, d), 6.13(1H, d), 5.00(2H, s), 4.52(2H, s)

[0836] 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-8-설폰일 클로라이드의 합성

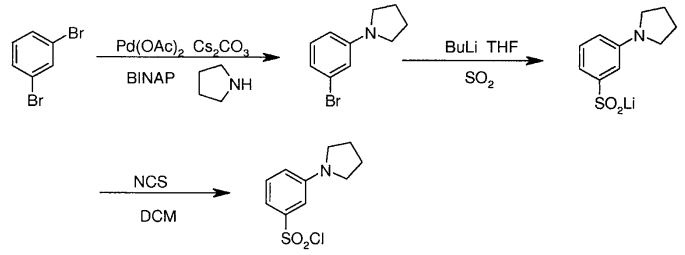
[0837] 

[0838] 1000mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 CH_3CN(350mL)중 8-아미노-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-3(4*H*)-온(8.3g, 50.61밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 아세트산(41.85g, 696.34밀리몰, 13.76당량)을 교반하면서 적가하였다. 0℃로 냉각시키면서, 상기에 HCl(27.1g, 267.29밀리몰, 5.28당량, 36%)을 교반하면서 적가하였다. 이어, 10분간에 걸쳐 0℃로 냉각시키면서, H_2O(5mL)중 $NaNO_2$(4.24g, 61.45밀리몰, 1.20당량)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지하면서, 생성된 용액을 30분동안 교반하면서 반응시켰다. 이어, 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지하면서, 이 혼합물을 이산화황으로 2시간동안 폭기시켰다. 상기에 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$(8.7g, 51.18밀리몰, 1.00당량)를 몇 개의 배치로 첨가하였다. 이어, 온도를 H_2O/얼음 욕에서 0℃로 유지하면서, 이 혼합물을 이산화황으로 3시간동안 폭기시켰다. 0 내지 10℃에서 유지하면서 반응 혼합물을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc:PE=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 이어, H_2O/얼음 200g을 첨가함으로써 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성된 용액을 CH_2Cl_2 1000mL로 3회 추출하고 유기 층을 합친 후 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 1:15 내지 1:1 EtOAc/PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 3-옥소-3,4-다이하이드로-2*H*-벤조[b][1,4]옥사진-8-설폰일 클로라이드 2.1g(16%)을 황색 고체로서 수득하였다.

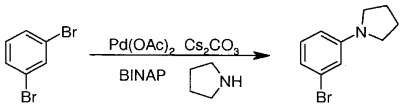
[0839] LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H+C_5H_{11}N_2-Cl]^+$ $C_{13}H_{17}N_3O_4S$에 대한 계산치 312, 실측치 312

[0840] ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz, δ) 4.50(2H, s), 6.85(2H, m), 7.27(1H, m), 10.67(1H, s).

[0841] **실시예 25: 3-(피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 제조**

[0842] 

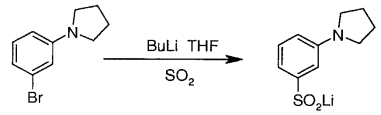
[0843] 1-(3-브로모페닐)피롤리딘의 합성

[0844] 

[0845] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 톨루엔(300mL)중 1,3-다이브로모벤젠(20g, 84.78밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 여기에 피롤리딘(6.03g, 84.80밀리몰, 1.00당량)을 첨가하였다. 다음으로 $Pd(OAc)_2$(190mg, 0.85밀리몰, 0.01당량)를 첨가하였다. 이어, BINAP(760mg, 2.53밀리몰, 0.03당량)를 첨가하였다. 이 혼합물에 Cs_2CO_3(69.1g, 211.96밀리몰, 2.50당량)를 첨가하였다. 온도를 오일 욕에서 120℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 하룻밤동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:5)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 여과를 수행하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 여액을 농축시켰다. PE 용매 시스템으로 칼럼을 통해 용리시킴으로써 잔류물을 정제하였다. 이에 의해, 1-(3-브로모페닐)피롤리딘 8.51g(45%)을 밝은 황색 액체로서 수득하였다.

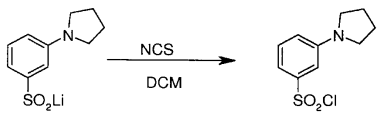
[0846] LC-MS (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ $C_{10}H_{13}BrN$에 대한 계산치 226, 실측치 226

[0847] 리튬 3-(피롤리딘-1-일)벤젠설핀에이트의 합성

[0848] 

[0849] 질소의 불활성 대기로 퍼지된 후 유지되는 250mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 THF(200mL)중 1-(3-브로모페닐)피롤리딘(8.51g, 37.64밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. -78℃로 냉각시키면서, 상기에 BuLi(18.07mL, 45.18밀리몰, 1.20당량, 2.5M)를 교반하면서 적가하였다. 온도를 N_2(액체) 욕에서 -78℃로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. 이 혼합물에 SO_2(4.82g, 75.31밀리몰, 2.00당량)를 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 추가로 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 용액을 n-헥세인 800mL로 희석시켰다. 수거된 여과 케이크를 첨가함으로써 생성물을 침전시켰다. 이에 의해, 리튬 3-(피롤리딘-1-일)벤젠설핀에이트 8.2g(100%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0850] 3-(피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드의 합성

[0851] 

[0852] 500mL들이 3-구 둥근-바닥 플라스크에 다이클로로메테인(300mL)중 리튬 3-(피롤리딘-1-일)벤젠설핀에이트(8.18g, 37.66밀리몰, 1.00당량)의 용액을 넣었다. 이 혼합물에 NCS(6.03g, 45.16밀리몰, 1.20당량)를 첨가하였다. 온도를 실온으로 유지시키면서, 생성된 용액을 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. TLC(EtOAc/PE=1:1)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. 생성된 혼합물을 $NaHSO_3$ 100mL로 1회, 또한 염수 200mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공하에 증발시킴으로써 농축시켰다. 이에 의해, 3-(피롤리딘-1-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드 7.2g(75%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0853] LC-MS (ES, *m/z*): $[M+C_5H_{11}N_3-Cl+H]^+$ $C_{15}H_{24}N_3O_2S$에 대한 계산치 310, 실측치 310

[0854] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ): 2.06(4H, m), 3.33(4H, t), 6.81(1H, d), 7.06(1H, s), 7.25(1H, d), 7.37(1H, t)

[0855] **실시예 26: 수용체 활성**

[0856] 5-HT_6 수용체 활성 및 5-HT_6 수용체 활성의 선택성을 결정하기 위한 분석법은 당해 분야에 공지되어 있다(예를

들어, 미국 특허 제 6,903,112 호의 실시예 58 참조).

[0857] 5-HT_6 수용체 활성을 결정하기 위한 분석 절차는 일반적으로 1.29nM 농도의 방사성 리간드 ^{3}H-리세르그산 다이에틸아마이드(^{3}H-LSD)와 인간 5-HT6 수용체를 발현하는 HeLa 세포로부터 준비된 막 균질 현탁액의 배양을 수반한다. 10^{-10}M 내지 10^{-5}M 농도의 시험 화합물을 방사성 리간드 및 막 균질 현탁액과 함께 배양시켰다. 37℃에서 60분간 배양시킨 후, 진공 여과에 의해 반응을 종결시켰다. 필터를 완충액으로 세척하고, 액체 섬광 계수기를 사용하여 방사능을 계산하였다. 방사성 리간드의 수용체로의 결합을 50% 억제하는데 필요한 화합물의 양을 결정함으로써 시험 화합물의 친화력을 계산하였다. 하기 수학식에 기초하여 K_i 값을 결정하였다:

[0858] $K_i = IC_{50}/(1+L/K_D)$

[0859] 상기 식에서, L은 사용되는 방사성 리간드의 농도이고, K_D는 수용체에 대한 리간드의 해리 상수이다(둘 다 nM 단위로 표시됨).

[0860] 본 발명의 바람직한 화합물은 전형적으로 100nM 미만, 바람직하게는 1nM 미만의 수용체 Ki 값을 갖는 5-HT6 결합 활성을 나타낸다. 또한, 본 발명의 화합물은 6보다 큰 pA2 값(1μM 미만의 IC_{50})을 갖는 5-HT6 기능 활성을 나타낸다.

[0861] 선택성 면에서, 다른 세로토닌 수용체, 구체적으로는 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5A 및 5-HT7 수용체에 대한 친화력은 시험 화합물 100nM의 존재하에 억제되는 방사성 리간드의 결합의 양(%)으로 표현된다. % 억제가 낮을수록 세로토닌 수용체에 대한 친화력이 낮음을 나타낸다. 선택된 화합물은 다른 세로토닌 수용체에 대해 50% 미만의 % 억제를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 다른 세로토닌 수용체에 대해 25% 미만의 % 억제를 나타낸다.

[0862] 상기 절차 및 실시예에 사용된 것을 포괄적으로 또는 구체적으로 기재된 본 발명의 반응물 및/또는 작동 조건으로 대체함으로써 상기 절차 및 실시예를 비슷하게 성공적으로 반복할 수 있다.

[0863] 제조 및 특정 화합물과 관련하여 본 발명을 예시하였으나, 본 발명의 원리 또는 영역으로부터 벗어나지 않으면서 본 발명을 변화 및 변형시킬 수 있음이 명백하다. 당해 분야의 숙련자는 본 명세서를 추가로 연구하여 본 발명의 다른 양태, 목적 및 이점을 알 수 있을 것이다.