



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월16일

(11) 등록번호 10-1472649

(24) 등록일자 2014년12월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/56 (2006.01) *C07D 249/18* (2006.01)
C07C 255/42 (2006.01) *A01N 37/34* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7024602(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년05월12일
 심사청구일자 2013년05월10일
- (85) 번역문제출일자 2012년09월20일
- (65) 공개번호 10-2012-0120994
- (43) 공개일자 2012년11월02일
- (62) 원출원 특허 10-2009-7026098
 원출원일자(국제) 2008년05월12일
 심사청구일자 2010년01월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/063417
- (87) 국제공개번호 WO 2008/144275
 국제공개일자 2008년11월27일
- (30) 우선권주장
 60/930,485 2007년05월15일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2004024704 A1

WO2003104202 A1

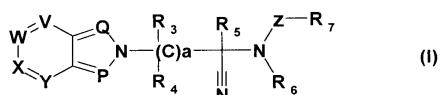
전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 화합물, 이의 제조방법 및 이의 사용방법

(57) 요 약

본 발명은 신규한 하기 화학식 (I)의 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아민 화합물, 이의 조성물, 이의 제조방법 및 이의 살충제로서의 용도에 관한 것이다:



[식 중 R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, P, Q, V, W, X, Y, Z 및 a는 명세서에 기재한 바와 같음].

(72) 발명자

후버 스콧 케빈

미국 27612 노스 캐롤라이나주 롤리 브램블우드 드
라이브 6104

이 형의

미국 27519 노스 캐롤라이나주 캐리 라운드탑 로드
103

월킨슨 더글라스 에드워드

미국 27587 노스 캐롤라이나주 웨이크 포레스트 로
드니 베이 크로싱 536

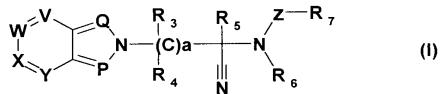
제이콥스 로버트 톰스

미국 27587 노스 캐롤라이나주 웨이크 포레스트 올
드 콜리지 씨클 1849

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 의 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아민 또는 이의 염:



[식 중,

P 는 N 이고;

Q 는 C-R₂ 또는 N 이며;

V 는 C-R₈ 이고;

W 는 C-R₉ 이며;

X 는 C-R₁₀ 이고;

Y 는 N 이고;

R₂ 는 수소, 할로겐, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시 또는 디-C₁-C₆-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시이고;

R₈, R₉ 및 R₁₀ 은 각각, 서로 독립적으로, 수소, 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, 히드록시-C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬카르보닐, 할로-C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알킬아미노, 디(C₁-C₆-알킬)아미노, C₁-C₆-알킬카르보닐아미노, C₁-C₆-알킬아미노-C₁-C₆-알킬, 디-C₁-C₆-알킬아미노-C₁-C₆-알킬, 아미노-C₁-C₆-알킬, 포르밀, HO₂C-, C₁-C₆-알킬-O₂C-, 비치환 또는 치환된 폐닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있으며, C₁-C₆-알킬 또는 할로-C₁-C₆-알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고;

R₃ 및 R₄ 는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆-알킬이고;

R₅ 는 C₁-C₆-알킬, 히드록시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬티오-C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬설피닐-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬설피닐-C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-알킬설피닐옥시-C₁-C₆-알킬이고;

R₆ 은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고;

R₇ 은 비치환 또는 치환된 폐닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, 폐닐, 폐녹시, C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬티오, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬설피닐, 할로-C₁-C₆-알킬설피닐, C₁-C₆-알킬설피닐 및 할로-C₁-C₆-알킬설피닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)이며;

Z 는 C(0) 이고;

a 는 1 임].

청구항 2

제 1 항의 화합물 및 살충성으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 살충 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 살진드기제, 구충제, 항기생충제(endectocides) 및 살충제(insecticides)로부터 선택된 추가

살충 화합물을 추가로 포함하는 살충 조성물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 포유동물에서 내부기생충 감염을 치료하기 위한 살충 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 내부기생충 감염은 아나풀로세팔라(*Anaplocephala*), 안실로스토마(*Ancylostoma*), 아네카토르(*Anecator*), 아스카리스(*Ascaris*), 브루지아(*Brugia*), 부노스토븀(*Bunostomum*), 카필라리아(*Capillaria*), 카베르티아(*Chabertia*), 쿠페리아(*Cooperia*), 시아토스토븀(*Cyathostomum*), 실리코시클루스(*Cylicocycclus*), 실리코돈토포루스(*Cylicodontophorus*), 실리코스테파누스(*Cylicostephanus*), 크라테로스토븀(*Craterostomum*), 덕티오카울루스(*Dictyocaulus*), 디페탈로네마(*Dipetalonema*), 디필리듐(*Dipylidium*), 디로필라리아(*Dirofilaria*), 드라쿤쿨러스(*Dracunculus*), 에키노코쿠스(*Echinococcus*), 엔테로비우스(*Enterobius*), 파스시올라(*Fasciola*), 필라로이데스(*Filaroides*), 하브로네마(*Habronema*), 해몬쿠스(*Haemonchus*), 메타스트론길루스(*Metastrongylus*), 모니에지아(*Moniezia*), 네카토르(*Necator*), 네마토디루스(*Nematodirus*), 니포스트론길루스(*Nippostrongylus*), 오소파고스투뮴(*Oesophagostumum*), 온코세르카(*Onchocerca*), 오스테르타기아(*Ostertagia*), 옥시우리스(*Oxyuris*), 파라스카리스(*Parascaris*), 스키스토소마(*Schistosoma*), 스트론길루스(*Strongylus*), 타에니아(*Taenia*), 톡소카라(*Toxocara*), 스트론길로이드(*Strongyloides*), 톡사스카리스(*Toxascaris*), 트리키넬라(*Trichinella*), 트리쿠리스(*Trichuris*), 트리코스트론길루스(*Trichostrongylus*), 트리오돈토포루스(*Triodontophorus*), 운시나리아(*Uncinaria*), 운케레리아(*Wuchereria*), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 기생충에 의해 야기되는 살충 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 기생충이 해몬쿠스 콘토르투스 (*Haemonchus contortus*), 오스테르타기아 시르콤신타(*Ostertagia circumcincta*), 트리코스트론길루스 어세이 (*Trichostrongylus axei*), 트리코스트론길루스 콜루브리포르미스 (*Trichostrongylus colubriformis*), 쿠페리아 쿠르티세이(*Cooperia curticei*), 네마토디루스 바터스(*Nematodirus battus*) 및 이들의 조합인 살충 조성물.

청구항 7

제 2 항에 있어서, 외부기생충 감염을 치료하기 위한 살충 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 외부기생충 감염이 벼룩, 틱(tick), 진드기, 모기, 파리, 이, 검정파리 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 외부기생충에 의해 야기되는 살충 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 외부기생충 감염이 벼룩인 살충 조성물.

청구항 10

제 2 항에 있어서, 경구 조성물, 국소 조성물 또는 주사용 조성물인 살충 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 조성물은 경구 습식형인 살충 조성물.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 푸어온(pour-on) 조성물인 살충 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, R₅ 는 메틸인 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, R_7 은 SCF_3 또는 OCF_3 에 의해 치환된 페닐인 화합물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

제 1 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

Q 는 $C-R_2$ 이고;

R_2 는 수소이고;

R_3 및 R_4 는 수소이고;

R_5 는 메틸임.

청구항 19

제 1 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

Q 는 N 이고;

R_3 및 R_4 는 수소이고;

R_5 는 메틸임.

청구항 20

제 1 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

Q 는 $C-R_2$ 이고;

R_2 는 수소이고;

R_3 및 R_4 는 수소이고;

R_5 는 메틸이고;

R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, 할로겐 또는 할로- C_1-C_6 -알킬이고;

R_7 은 OCF_3 또는 SCF_3 에 의해 치환된 페닐임.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

제 1 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

Q 는 N 이고;

R_3 및 R_4 는 수소이고;

R_5 는 메틸이고;

R_8 , R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, 할로겐 또는 할로- C_1-C_6 -알킬이고;

R_7 은 OCF_3 또는 SCF_3 에 의해 치환된 페닐임.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

명세서**기술 분야****참조인용**

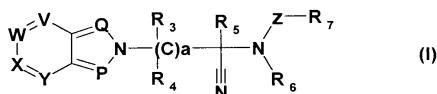
[0001] 본 출원은 2007. 5. 15.에 출원한 미국 가출원 일련 번호 60/930,485에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 임의 상기 명세서 및 그곳에 인용되거나 이들의 출원 중 모든 문헌 ("명세서 인용 문헌") 및 상기 명세서 인용 문헌에 인용되거나 참조된 모든 문헌, 및 본원에 인용되거나 참조된 모든 문헌 ("본원 인용 문헌") 및 본원 인용 문헌에 인용되거나 참조된 모든 문헌, 임의 제조 설명서, 해설서, 제품 시방서, 및 본원 또는 본원에 참조인용된 임의 문헌에 언급된 임의 제품에 대한 제품 시트는 여기 본원에 참조인용되고, 본 발명의 실시에 사용될 수 있다.

[0004] 본 명세서의 임의 문헌의 인용문 또는 확인서는 용인되지 않고, 그러한 문헌은 본 발명의 종래 기술로서 이용가능하다.

발명의 분야

[0006] 본 발명은 신규한 화학식 (I)의 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 유도체, 이의 조성물, 이들의 제조방법 및 살충제로서 이들의 용도에 관한 것이다:



[0007]

[식중 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , P , Q , V , W , X , Y , Z , 및 a 는 상세한 설명에 기재한 바와 같음].

배경 기술**발명의 배경**

[0010] 시아노에틸아미노기를 갖는 활성 물질의 의해, 기생충, 특히 동물에 기생하는 내부기생충의 방제는 국제 특허 공보 WO 2004/024704 (미국 특허 7,084,280), WO 2005/044784, WO 2005/121075 및 WO 2006/043654, 또한 EP 953565 (미국 특허 6,239,077) 및 EP 1445251과 같은 많은 특허 출원 서류 및 특허에 기재되어 있다.

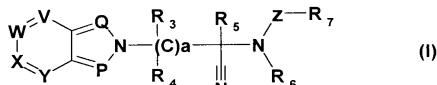
[0011] 그러나 화학식 (I)의 화합물은 살충제, 특히 동물 외부 또는 내부의 내부기생성 해충 및 동물 외부의 외부기생성 해충을 방제하기 위한 위한 살충제의 활성을 갖는 것은 이전의 간행물 어디에도 기재되어 있지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

발명의 목적 및 요약

[0013] 본 발명은 신규한 화학식 (I) 의 아릴로-아졸-2-일-시아노에틸아미노 유도체를 제공한다:



[0014] [식증]

[0016] P 는 C-R₁ 또는 N 이고;

[0017] Q 는 C-R₂ 또는 N 이며;

[0018] V 는 C-R₈ 또는 N 이고;

[0019] W 는 C-R₉ 또는 N 이며;

[0020] X 는 C-R₁₀ 또는 N 이고;

[0021] Y 는 C-R₁₁ 또는 N 이며;

[0022] R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 함께 또는 서로 독립적으로 수소, 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 폐녹시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노알콕시, 디알킬아미노알콕시, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 포르밀, HO₂C-, 알킬-O₂C-, 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 폐녹시 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 할로알킬설피닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)이며;

[0023] R₃, R₄ 및 R₅ 는 함께 또는 서로 독립적으로, 수소, 할로겐, 알킬, 히드록시알킬, 알킬티오알킬, 할로알킬, 알킬옥시알킬, 알킬설피닐알킬, 알킬설포닐알킬, 알킬설포닐옥시알킬; 비치환 또는 치환된 시클로알킬 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고 할로겐 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 비치환 또는 치환된 폐닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고; 또는

[0024] R₄ 및 R₅ 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 시클로알킬 고리를 형성하며;

[0025] R₆ 은 수소, 알킬, 알콕시알킬, 알킬카르보닐, 알킬티오카르보닐 또는 비치환 또는 치환된 벤질 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고;

[0026] R₇ 은 수소, 알킬, 알콕시알킬, 알킬카르보닐, 알킬티오카르보닐 또는 비치환 또는 치환된 폐닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 폐닐, 폐녹시, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨); 비치환 또는 치환된 혜타릴 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨); 또는 비치환 또는 치환된

나프틸 또는 퀴놀릴 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이며;

[0027] Z 는 직접 결합, C(O), C(S) 또는 S(O)_p 이고;

[0028] a 는 1, 2 또는 3 이며;

[0029] p 는 0, 1 또는 2 임].

[0030] 본 발명의 목적은 신규한 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 군의 살충 화합물 및 이들의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0031] 본 발명의 제2 목적은 온혈종, 어류 및 식물이 잘 견디는 해충 방제 분야에서 특히 포유류, 어류 및 조류에 기생하는 내부 및 외부기생충을 방제하기 위한 살충 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노를 사용하는 살충 조성물 및 살충 사용방법을 제공하는 것이다.

[0032] 본 발명의 기타 목적은 용해성, 융점, 안정성, 전자 및 입체 변수 등과 같은 화학적, 물리적 및 생물학적 성질의 최적화에 의해 수득 되는, 사용자 및 환경에 고활성이면서 개선된 안정성을 갖는 화합물을 제공하는 것이다.

[0033] 본 명세서의 목적을 위해, 명세서에 달리 언급되지 않은 한, 하기 용어는 다음과 같이 의미하는 정의를 갖는다:

[0034] (1) 알킬은 선형 및 분지형 탄소 사슬을 의미한다; 참고로 개별 알킬기는 선형 사슬(예, 부틸 = n-부틸)에 대해 특이적이다. 알킬의 일 구현예에서, 탄소 원자 수는 1-20 이고, 알킬의 다른 구현예에서 탄소 원자 수는 1-8 탄소 원자이고, 알킬의 또 다른 구현예에서 탄소 원자 수는 1-4 탄소 원자이다. 다른 범위의 탄소 수는 문자 상에 알킬 부분의 위치에 따라 계획된다;

[0035] (2) 알케닐은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 선형 및 분지형 탄소 사슬을 의미한다. 알케닐의 일 구현예에서, 이중결합의 수는 1-3 이고, 알케닐의 다른 구현예에서, 이중결합의 수는 1 이다. 알케닐의 일 구현예에서, 탄소 원자의 수는 2-20 이고, 알케닐의 다른 구현예에서, 탄소 원자의 수는 2-8 이고, 알케닐의 또 다른 구현예에서, 탄소 원자의 수는 2-4 이다. 다른 범위의 탄소-탄소 이중결합 및 탄소 수는 또한 문자 상의 알케닐 부분의 위치에 따라 계획된다;

[0036] (3) 알키닐은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 선형 및 분지형 탄소 사슬을 의미한다. 알키닐의 일 구현예에서, 삼중결합의 수는 1-3 이고; 알키닐의 다른 구현예에서, 삼중결합의 수는 1 이다. 알키닐의 일 구현예에서, 탄소 원자의 수는 2-20 이고, 알키닐의 다른 구현예에서, 탄소 원자의 수는 2-8 이며, 알키닐의 또 다른 구현예에서, 탄소 원자의 수는 2-4 이다. 다른 범위의 탄소-탄소 이중결합 및 탄소 수는 또한 문자 상의 알케닐 부분의 위치에 따라 계획된다;

[0037] (4) 아릴은 C₆-C₁₀ 방향족 고리 구조을 의미한다. 아릴의 구현예에서, 부분은 폐닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 폐닐시클로프로필 및 인다닐이고; 아릴의 다른 구현예에서, 부분은 폐닐이다. 아릴로는 인접 부위 두 곳에서 치환된 아릴을 의미한다.

[0038] (5) 알콕시는 -O-알킬 (상기 알킬은 (1)에 정의된 바와 같음)을 의미한다;

[0039] (6) 알카노일은 포르밀 (-C(=O)H) 및 -C(=O)-알킬(상기 알킬은 (1)에 정의된 바와 같음)을 의미한다;

[0040] (7) 알카노일옥시는 -O-C(=O)-알킬 (알카노일은 (6)에 정의된 바와 같음)을 의미한다;

[0041] (8) 알카노일아미노는 -NH₂-C(=O)-알킬(알카노일은 (6)에 정의된 바와 같고, 아미노 (NH₂) 부분은 (1)에 정의된 알킬로 치환될 수 있음)을 의미한다;

[0042] (9) 아미노카르보닐은 -NH₂-C(=O) (상기 아미노 (NH₂) 부분은 (1)에 정의된 알킬로 치환될 수 있음)을 의미한다;

[0043] (10) 알콕시카르보닐은 -C(=O)-O-알킬 (상기 알콕시는 (5)에 정의된 바와 같음)을 의미한다;

[0044] (11) 알케노일은 -C(=O)-알케닐 (상기 알케닐은 (2)에 정의된 바와 같음)을 의미한다;

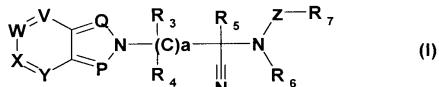
[0045] (12) 알키노일은 -C(=O)-알키닐 (상기 알키닐은 (3)에 정의된 바와 같음)을 의미한다;

- [0046] (13) 아로일은 -C(=O)-아릴 (상기 아릴은 상기 정의된 바와 같음)을 의미한다;
- [0047] (14) 접두사로서 시클로 (예, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐)는 상기 아릴의 정의와 구별되고 다른 것으로 의도되는 범주에서 고리에 탄소수가 3 내지 8 인 포화 또는 불포화된 사이클릭 고리 구조를 의미한다. 시클로의 일 구현예에서, 고리 크기의 범위는 탄소수 4-7 이고; 시클로의 특정 구현예에서 고리 크기의 범위는 3-4 이다. 탄소 수의 다른 범위는 또한 문자 상에 시클로 부분의 위치에 따라 계획된다;
- [0048] (15) 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자를 의미한다. "할로" (예, 용어 할로알킬로 설명되는 바와 같음)의 의미는 단일 치환기 내지 퍼할로(perhalo) 치환기(예, 클로로메틸 (-CH₂Cl), 디클로로메틸 (-CHCl₂), 트리클로로메틸 (-CCl₃)과 같은 메틸로 설명됨)의 모든 등급의 치환기를 의미한다;
- [0049] (16) 헤테로사이클, 헤테로사이클릭 또는 헤테로사이클로는 하나 이상의 탄소 원자-함유 고리에서 하나 이상의 헤테로원자를 갖는, 방향족 (즉, "헤타릴") 사이클릭기, 예를 들어, 4 내지 7 원 모노사이클릭, 7 내지 11 원 비사이클릭, 또는 10 내지 15 원 트리사이클릭 고리계를 포함하는 전체적으로 포화 또는 불포화되어 있는 것을 의미한다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릭기의 각 고리는 질소 원자, 산소 원자 및/또는 황 원자로 부터 선택되는 헤테로 원자 1, 2, 3 또는 4 개를 갖고, 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클릭기는 고리 또는 고리계의 임의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다.
- [0050] 모노사이클릭 헤테로사이클릭기의 예는 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라하이드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소풀로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 페리디닐, 페라지닐, 페리미디닐, 페리다지닐, 테트라하이드로페라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르풀리닐 설폐시드, 티아모르풀리닐 설폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라하이드로-1,1-디옥소티에닐, 트리아졸릴, 트리아지닐 등을 포함한다.
- [0051] 비사이클릭 헤테로사이클릭기의 예는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조티에닐, 퀴누클리디닐, 퀴놀리닐, 테트라-하이드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리디닐 (예컨대 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,2-b]피리디닐] 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로퀴나졸리닐 (예컨대, 3,4-디하이드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 테트라하이드로퀴놀리닐 등을 포함한다.
- [0052] 트리사이클릭 헤테로사이클릭기의 예는 카르바졸릴, 벤지돌릴, 폐난트롤리닐, 아크리디닐, 폐난트리디닐, 크산테닐 등을 포함한다.
- [0053] 달리 명확하게 명시되거나 문맥상 분명하지 않은 한, 본 명세서에 사용된 바와 같은 "활성제" 또는 "활성 성분" 또는 "치료제"는 본 발명의 아릴로-아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물을 의미한다.
- [0054] 본 발명의 화합물은 화합물의 라세미 혼합물, 특이 입체이성질체 및 호변이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 다른 양상은 본 발명의 화합물의 염 형태이다.
- [0055] 본 발명의 다른 양상은 단일 결정, 나노결정, 공결정, 분자 착물, 수화물, 무수화물, 용매화물, 탈용매화물, 포접화합물(clathrate) 및 포접 착물로 이루어진 군으로부터 선택되는 결정 형태, 및 비결정 유리 및 비결정 무정형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 비결정 형태로 이루어진 본 발명의 화합물의 고체 상태 형태이다.
- [0056] 출원인(들)이 권리를 보유하고 이에 의해 이미 공지된 임의의 생성물, 생성물의 제조 방법 또는 생성물의 사용 방법의 포기를 개시하는, USPTO (35 U.S.C. 112, 제 1 단락) 또는 EPO (EPC 제 83 조)의 명시적 기재 및 실시 가능 요건을 충족시키는, 이미 개시된 임의의 화합물, 생성물, 생성물 제조 방법 또는 생성물 사용 방법을 본 발명의 범위 내에 포함시키는 의도가 아님이 추가로 주목된다.
- [0057] 본 개시 및 특히 청구범위 및/또는 단락에서, "함유한다", "함유된", "함유하는" 등과 같은 용어가 미국 특허법에 귀속되는 의미를 가질 수 있고; 예를 들어, "포함한다", "포함된", "포함하는" 등을 의미할 수 있음; 그리고 "본질적으로 이루어지는" 및 "본질적으로 이루어진다" 와 같은 용어가 미국 특허법에 귀속되는 의미를 갖고, 예를 들어, 구성요소가 명백하게 재인용되지 않지만, 선행 기술에서 발견되거나 또는 본 발명의 기본적인 또는 새로운 특징을 주는 구성요소를 배제함이 주목된다.

[0058] 상기 및 기타 구현예는 개시되거나 또는 하기 상세한 설명으로부터 명백하고 상세한 설명에 의해 포함된다.

과제의 해결 수단

[0059] 본 발명의 제1 양상은 신규의 화학식 (I)의 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 유도체를 제공한다:



[0060]

[0061] [식중,

[0062] P 는 C-R₁ 또는 N 이고;

[0063] Q 는 C-R₂ 또는 N 이며;

[0064] V 는 C-R₈ 또는 N 이고;

[0065] W 는 C-R₉ 또는 N 이며;

[0066] X 는 C-R₁₀ 또는 N 이고;

[0067] Y 는 C-R₁₁ 또는 N 이며;

[0068] R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 함께 또는 서로 독립적으로 수소, 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 페녹시, 알콕시알콕시, 시클로알킬옥시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노알콕시, 디알킬아미노알콕시, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, 포르밀, HO₂C-, 알킬-O₂C-, 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 페녹시 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)이며;

[0069] R₃, R₄ 및 R₅ 는 함께 또는 서로 독립적으로, 수소, 할로겐, 알킬, 히드록시알킬, 알킬티오알킬, 할로알킬, 알킬옥시알킬, 알킬설피닐알킬, 알킬설포닐알킬, 알킬설포닐옥시알킬; 비치환 또는 치환된 시클로알킬 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 할로겐 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 비치환 또는 치환된 페닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고; 또는

[0070] R₄ 및 R₅ 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 시클로알킬 고리를 형성하며;

[0071] R₆ 은 수소, 알킬, 알콕시알킬, 알킬카르보닐, 알킬티오카르보닐 또는 비치환 또는 치환된 벤질 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고;

[0072] R₇ 은 수소, 알킬, 알콕시알킬, 알킬카르보닐, 알킬티오카르보닐 또는 비치환 또는 치환된 페닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 페닐, 페녹시, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 할로알킬설포닐 알킬아미노, 디(알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨); 비치환 또는 치환된 헤타릴 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨); 또는 비치환 또는 치환된 나프탈 또는 퀴놀릴 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알킬티오, 할

로알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알킬설피닐, 할로알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬아미노, 디(알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이며;

Z 는 직접 결합, $C(O)$, $C(S)$ 또는 $S(O)_p$ 이고;

a 는 1, 2 또는 3 이며;

p 는 0, 1 또는 2 임].

본 발명의 제1 양상의 일 구현예에서 하기와 같은 신규한 화학식 (1)의 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 유도체를 제공한다:

P 는 C-R₁ 또는 N 이고;

Q 는 $C-R_2$ 또는 N 이며;

V 는 $C-R_8$ 또는 N 이고;

W 는 $C-R_9$ 또는 N 이며;

X 는 $C-R_{10}$ 또는 N 이고;

Y 는 $C-R_{11}$ 또는 N 이며;

$R_1, R_2, R_8, R_9, R_{10}$ 및 R

C_6 -알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_7 -시클로알킬, 히드록시- C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 폐녹시, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알콕시, C_3-C_7 -시클로알킬옥시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, C_1-C_6 알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노, C_1-C_6 -알킬카르복실아미노, C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알콕시, 디- C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알킬, 디- C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알킬, 아미노- C_1-C_6 -알킬, 포르밀, H_2O_2C- , C_1-C_6 -알킬- O_2C- , 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 폐녹시(이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 알킬설포닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고;

R_3 , R_4 및 R_5 는 함께 또는 서로 독립적으로, 수소, 할로젠, C_1-C_6 -알킬, 히드록시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오- C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬설피닐- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬설포닐- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬설포닐옥시- C_1-C_6 -알킬; 비치환 또는 치환된 C_3-C_7 -시클로알킬이고 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 할로겐 및 C_1-C_6 -알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 비치환 또는 치환된 페닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설포닐, C_1-C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이며;

R_4 및 R_5 는 이들이 부착되는 탄소와 함께 시클로알킬 고리를 형성하고;

C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이며;

[0087] R_7 은 수소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬티오카르보닐 또는 비치환 또는 치환된 페닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, 폐닐, 폐녹시, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설포닐 C_1-C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨); 비치환 또는 치환된 헤타릴 (이때 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, C_1-C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨); 또는 비치환 또는 치환된 나프틸 또는 퀴놀릴 (이때 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, C_1-C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고;

[0088] Z 는 직접 결합, $C(O)$, $C(S)$ 또는 $S(O)_p$ 이며;

[0089] a 는 1, 2 또는 3 이고;

[0090] p 는 0, 1 또는 2 임.

[0091] 본 발명의 제1 양상의 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:

[0092] P 및 Q 는 N 이고;

[0093] V 는 $C-R_8$ 이며;

[0094] W 는 $C-R_9$ 이고;

[0095] X 는 $C-R_{10}$ 이며;

[0096] Y 는 $C-R_{11}$ 이고;

[0097] R_3 , R_4 및 R_6 은 H 이며;

[0098] R_8 , R_9 , R_{10} 및 R_{11} 은 함께 또는 서로 독립적으로, 수소, 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_3-C_7 -시클로알킬, 히드록시- C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 폐녹시, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알콕시, C_3-C_7 -시클로알킬옥시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, C_1-C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노, C_1-C_6 -알킬카르복실아미노, C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알콕시, 디- C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알킬, 디- C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알킬, 아미노- C_1-C_6 -알킬, 포르밀, HO_2C- , C_1-C_6 -알킬- O_2C- , 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 폐녹시 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설포닐로부터 선택됨)이고;

[0099] R_5 는 메틸 또는 C_1-C_3 -알킬이며;

[0100] R_7 은 수소, C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬티오카르보닐 또는 비치환 또는

치환된 페닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, 폐닐, 폐녹시, C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬티오, 아릴티오, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬카르보닐, 할로-C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알킬설피닐, 할로-C₁-C₆-알킬설피닐, C₁-C₆-알킬설포닐, 할로-C₁-C₆-알킬설포닐 C₁-C₆-알킬아미노, 디(C₁-C₆-알킬)아미노로부터 선택됨); 비치환 또는 치환된 헤타릴 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬티오, 아릴티오, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬카르보닐, 할로-C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알킬설피닐, 할로-C₁-C₆-알킬설피닐, C₁-C₆-알킬설포닐, C₁-C₆-알킬아미노, 디(C₁-C₆-알킬)아미노로부터 선택됨); 또는 비치환 또는 치환된 나프틸 또는 퀴놀릴 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬티오, 아릴티오, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬카르보닐, 할로-C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알킬설피닐, 할로-C₁-C₆-알킬설피닐, C₁-C₆-알킬설포닐, C₁-C₆-알킬아미노, 디(C₁-C₆-알킬)아미노로부터 선택됨)이고;

[0101] Z 는 직접 결합, C(O), C(S) 또는 S(O)_p이며;

[0102] a 는 1 이고;

[0103] p 는 0 또는 1 임.

[0104] 본 발명의 제1 양상의 또다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:

[0105] P 및 Q 는 N 이고;

[0106] V 는 C-R₈이며;

[0107] W 는 C-R₉ 이고;

[0108] X 는 C-R₁₀ 이며;

[0109] Y 는 C-R₁₁ 이고;

[0110] R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 함께 또는 서로 독립적으로, 수소, 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₃-C₇-시클로알킬, 히드록시-C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬티오 아릴티오, C₁-C₆-알콕시, 폐녹시, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알콕시, C₃-C₇-시클로알킬옥시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬카르보닐, 할로-C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알킬설피닐, 할로-C₁-C₆-알킬설피닐, C₁-C₆-알킬설포닐, C₁-C₆-알킬아미노, 디(C₁-C₆-알킬)아미노, C₁-C₆-알킬카르복실아미노, C₁-C₆-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시, 디-C₁-C₆-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬아미노-C₁-C₆-알킬, 디-C₁-C₆-알킬아미노-C₁-C₆-알킬, 아미노-C₁-C₆-알킬, 포르밀, HO₂C-, C₁-C₆-알킬-O₂C-, 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 폐녹시 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬티오, 아릴티오, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬카르보닐, 할로-C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알킬설피닐, 할로-C₁-C₆-알킬설피닐, C₁-C₆-알킬설포닐, 할로-C₁-C₆-알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)이며;

[0111] R₃, R₄ 및 R₆ 은 H 이고;

[0112] R₅ 는 메틸 또는 C₁-C₃-알킬이며;

[0113] R₇ 은 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알킬티오카르보닐 또는 비치환 또는 치환된 페닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, 폐닐, 폐녹시, C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬티오, 아릴티오, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬카르보닐, 할로-C₁-C₆-알킬카르보닐, C₁-C₆-알킬설피닐, 할로-C₁-C₆-알킬설피닐, C₁-C₆-알킬설포닐, 할로-C₁-C₆-알킬설포닐 C₁-C₆-알킬아미노, 디(C₁-C₆-알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨); 비치환 또는 치환된 헤타릴

(이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, C_1-C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고;

[0114] Z 는 $C(0)$ 이며;

[0115] a 는 1 임.

[0116] 본 발명의 제1 양상의 또 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:

[0117] P 및 Q 은 N 이고;

[0118] V 는 $C-R_8$ 이며;

[0119] W 는 $C-R_9$ 이고;

[0120] X 는 $C-R_{10}$ 이며;

[0121] Y 는 $C-R_{11}$ 이고;

[0122] R_8 , R_9 , R_{10} 및 R_{11} 은 함께 또는 서로 독립적으로, 수소, 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알카닐, C_3-C_7 -시클로알킬, 히드록시- C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 페녹시, C_1-C_6 -알콕시- C_1-C_6 -알콕시, C_3-C_7 -시클로알킬옥시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, C_1-C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노, C_1-C_6 -알킬카르복실아미노, C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알콕시, 디- C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알킬, 디- C_1-C_6 -알킬아미노- C_1-C_6 -알킬, 아미노- C_1-C_6 -알킬, 포르밀, HO_2C- , C_1-C_6 -알킬- O_2C- , 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 페녹시 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)이며;

[0123] R_3 , R_4 및 R_6 은 H 이고;

[0124] R_5 는 메틸이며;

[0125] R_7 은 비치환 또는 치환된 페닐 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, C_1-C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨); 비치환 또는 치환된 헤타릴 (이때, 치환기는 각각 서로 독립적일 수 있고, 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, 할로- C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬티오, 할로- C_1-C_6 -알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 -알콕시, 할로- C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -알킬카르보닐, 할로- C_1-C_6 -알킬카르보닐, C_1-C_6 -알킬설피닐, 할로- C_1-C_6 -알킬설피닐, C_1-C_6 -알킬설포닐, C_1-C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택됨)이고;

[0126] Z 는 $C(0)$ 이며;

[0127] a 는 1 임.

[0128] 본 발명의 제1 양상의 또 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:

[0129] P 및 Q 는 N 이고;

- [0130] V 는 C-R₈ 이며;
- [0131] W 는 C-R₉ 이고;
- [0132] X 는 C-R₁₀ 이며;
- [0133] Y 는 C-R₁₁ 이고;
- [0134] R₃, R₄ 및 R₆ 은 수소이며;
- [0135] R₅ 는 수소, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알킬티오알킬, 알킬옥시알킬, 또는 알킬설포닐옥시알킬이고;
- [0136] R₇ 은 알킬, 할로알킬, 페닐, 페닐옥시, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 할로알킬설퍼닐 및 할로알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 비치환된 페닐이며;
- [0137] R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 함께 또는 서로 독립적으로, 수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 시아노, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 알킬아미노, 히드록시알킬, 포르밀, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아미노알킬, HO₂C-, 알킬-O₂C-, 포르밀 또는 비치환 또는 치환된 페닐(이때, 치환기는 알킬 또는 할로알킬임)이고;
- [0138] Z 는 C(O) 이며;
- [0139] a 는 1 임.
- [0140] 본 발명의 제1 양상의 또 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0141] P 및 Q 는 N 이고;
- [0142] V 는 C-R₈ 이며;
- [0143] W 는 C-R₉ 이고;
- [0144] X 는 C-R₁₀ 이며;
- [0145] Y 는 C-R₁₁ 이고;
- [0146] R₃, R₄ 및 R₆ 은 수소이며;
- [0147] R₅ 는 수소, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, 히드록시-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬티오-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알킬옥시-C₁-C₆-알킬, 또는 C₁-C₆-알킬설포닐옥시-C₁-C₆-알킬이고;
- [0148] R₇ 은 C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, 페닐, 페닐옥시, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬설퍼닐 및 할로-C₁-C₆-알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 비치환된 페닐이며;
- [0149] R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 서로 독립적으로, 수소, 할로겐, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, 시아노, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₂-C₆-알케닐, C₁-C₆-알킬아미노, 히드록시-C₁-C₆-알킬, 포르밀, C₁-C₆-알킬아미노-C₁-C₆-알킬, HO₂C-, C₁-C₆-알킬-O₂C- 또는 비치환 또는 치환된 페닐(이때, 치환기는 C₁-C₆-알킬 또는 할로-C₁-C₆-알킬임)이고;
- [0150] Z 는 C(O) 이며;
- [0151] a 는 1 임.
- [0152] 본 발명의 제1 양상의 또 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0153] P 및 Q 은 N 이고;
- [0154] V 는 C-R₈ 이며;
- [0155] W 는 C-R₉ 이고;

- [0156] X 는 C-R₁₀ 이며;
- [0157] Y 는 C-R₁₁ 이고;
- [0158] R₃, R₄ 및 R₆ 은 수소이며;
- [0159] R₅ 는 메틸, 에틸, 부틸, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂SCH₃, CH₂OSO₂CH₃ 이고;
- [0160] R₇ 은 부틸, CF₃, 페닐, 페녹시, OCF₃, SCF₃, SOCF₃, SO₂CF₃ 로 치환된 페닐이며;
- [0161] R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 서로 독립적으로, 수소, 메틸, CH₂NH₂, CH₂N(CH₃)₂, 비닐, CH₂OH, CH(OH)CH₂OH, CO₂H, CO₂CH₃, Ph-CF₃, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃ 또는 CN 이고;
- [0162] Z 는 C(0) 이며;
- [0163] a 는 1 임.
- [0164] 본 발명의 제2 양상에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0165] P 는 N 이고;
- [0166] Q 는 C-R₂ 이며;
- [0167] V 는 C-R₈ 이고;
- [0168] W 는 C-R₉ 이며;
- [0169] X 는 C-R₁₀ 이고;
- [0170] Y 는 C-R₁₁ 이며;
- [0171] R₂ 는 수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 또는 알킬아미노알콕시, 디알킬아미노알콕시이고;
- [0172] R₃, R₄ 및 R₆ 은 수소이며;
- [0173] R₅ 는 수소, 알킬, 또는 할로알킬이고;
- [0174] R₇ 은 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 할로알킬설피닐 및 할로알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 비치환된 페닐이며;
- [0175] R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 함께 또는 서로 독립적으로, 수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 니트로, 아미노, 아미도, 알킬-O₂C- 또는 알킬카르보닐아미노이고;
- [0176] Z 는 C(0) 이며;
- [0177] a 는 1 임.
- [0178] 본 발명의 제2 양상의 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0179] P 는 N 이고;
- [0180] Q 는 C-R₂ 이며;
- [0181] V 는 C-R₈ 이고;
- [0182] W 는 C-R₉ 이며;
- [0183] X 는 C-R₁₀ 이고;

- [0184] Y 는 C-R₁₁ 이며;
- [0185] R₂ 는 수소, 할로겐, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알콕시, 또는 C₁-C₆-알킬아미노-C₁-C₆-알콕시이고;
- [0186] R₃, R₄ 및 R₆ 은 수소이며;
- [0187] R₅ 는 수소, C₁-C₆-알킬, 또는 할로-C₁-C₆-알킬이고;
- [0188] R₇ 은 C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬설피닐 및 할로-C₁-C₆-알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 비치환된 페닐이며;
- [0189] R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 서로 독립적으로, 수소, 할로겐, C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, 니트로, 아미노, 아미도, C₁-C₆-알킬-O₂C- 또는 C₁-C₆-알킬카르보닐아미노이고;
- [0190] Z 는 C(0) 이며;
- [0191] a 는 1 임.
- [0192] 본 발명의 제2 양상의 또 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0193] P 는 N 이고;
- [0194] Q 는 C-R₂ 이며;
- [0195] V 는 C-R₈ 이고;
- [0196] W 는 C-R₉ 이며;
- [0197] X 는 C-R₁₀ 이고;
- [0198] Y 는 C-R₁₁ 이며;
- [0199] R₂ 는 수소, Cl, 메틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, O(CH₂)₂OCH₃, 또는 O(CH₂)₂N(CH₃)₂ 이고;
- [0200] R₃, R₄ 및 R₆ 은 수소이며;
- [0201] R₅ 는 메틸이고;
- [0202] R₇ 은 OCF₃, 폐녹시, 또는 SCF₃ 에 의해 치환된 페닐이며;
- [0203] R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 서로 독립적으로, 수소, Cl, Br, C₁-C₆-알킬, CF₃, 니트로, 아미노, 아미도, CO₂CH₃, 또는 NHCOCH₃ 이고;
- [0204] Z 는 C(0) 이며;
- [0205] a 는 1 임.
- [0206] 본 발명의 제3 양상에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0207] P 는 N 이고;
- [0208] Q 는 C-R₂ 또는 N 이며;
- [0209] V 는 N 이고;
- [0210] W 는 C-R₉ 이며;
- [0211] X 는 C-R₁₀ 이고;

- [0212] Y 는 C-R₁₁ 이며;
- [0213] R₂ 는 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, 또는 할로알콕시이고;
- [0214] R₃, R₄ 및 R₆ 은 수소이며;
- [0215] R₅ 는 수소, 알킬, 또는 할로알킬이고;
- [0216] R₇ 은 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 할로알킬설피닐 및 할로알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 비치환된 페닐이며;
- [0217] R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 함께 또는 서로 독립적으로, 수소, 할로겐, 알킬, 또는 할로알킬이고;
- [0218] Z 는 C(0) 이며;
- [0219] a 는 1 임.
- [0220] 본 발명의 제3 양상의 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0221] P 는 N 이고;
- [0222] Q 는 C-R₂ 또는 N 이며;
- [0223] V 는 N 이고;
- [0224] W 는 C-R₉ 이며;
- [0225] X 는 C-R₁₀ 이고;
- [0226] Y 는 C-R₁₁ 이며;
- [0227] R₂ 는 수소, 할로겐, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 또는 할로-C₁-C₆-알콕시이고;
- [0228] R₃, R₄ 및 R₆ 은 수소이며;
- [0229] R₅ 는 수소, C₁-C₆-알킬, 또는 할로-C₁-C₆-알킬이고;
- [0230] R₇ 은 C₁-C₆-알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬티오, 할로-C₁-C₆-알킬설피닐 및 할로-C₁-C₆-알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 비치환된 페닐이며;
- [0231] R₉, R₁₀ 및 R₁₁ 은 서로 독립적으로, 수소, 할로겐, C₁-C₆-알킬, 또는 할로-C₁-C₆-알킬이고;
- [0232] Z 는 C(0) 이며;
- [0233] a 는 1 임.
- [0234] 본 발명의 제3 양상의 또 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0235] P 는 N 이고;
- [0236] Q 는 C-R₂ 또는 N 이며;
- [0237] V 는 N 이고;
- [0238] W 는 C-R₉ 이며;
- [0239] X 는 C-R₁₀ 이고;
- [0240] Y 는 C-R₁₁ 이며;

- [0241] R_2 는 수소, Cl, Br, 메톡시이고;
- [0242] R_3 , R_4 및 R_6 은 수소이며;
- [0243] R_5 는 메틸이고;
- [0244] R_7 은 OCF_3 또는 SCF_3 에 의해 치환된 페닐이며;
- [0245] R_9 , R_{10} 및 R_{11} 은 서로 독립적으로, 수소, Cl, Br 또는 메틸이고;
- [0246] Z 는 $C(O)$ 이며;
- [0247] a 는 1 임.
- [0248] 본 발명의 제4 양상에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0249] P 는 N 이고;
- [0250] Q 는 $C-R_2$ 또는 N 이며;
- [0251] V 는 $C-R_8$ 또는 N 이고;
- [0252] W 는 $C-R_9$ 이며;
- [0253] X 는 $C-R_{10}$ 이고;
- [0254] Y 는 $C-R_{11}$ 이며;
- [0255] R_2 는 수소, Cl, Br, 메틸 또는 메톡시이고;
- [0256] R_3 , R_4 및 R_6 은 H 이며;
- [0257] R_5 는 메틸이고;
- [0258] R_7 은 OCF_3 , SCF_3 또는 $CHFCF_3$ 으로 임의 치환된 페닐이며;
- [0259] R_8 , R_9 , R_{10} 및 R_{11} 은 서로 독립적으로 H, Cl, Br, 메틸, CF_3 또는 CN 이고;
- [0260] Z 는 $C(O)$ 이며;
- [0261] a 는 1 임.
- [0262] 본 발명의 제4 양상의 다른 구현예에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0263] P 는 N 이고;
- [0264] Q 는 $C-R_2$ 또는 N 이며;
- [0265] V 는 $C-R_8$ 또는 N 이고;
- [0266] W 는 $C-R_9$ 이며;
- [0267] X 는 $C-R_{10}$ 이고;
- [0268] Y 는 $C-R_{11}$ 이며;
- [0269] R_2 는 수소, Cl, Br, 메틸 또는 메톡시이고;
- [0270] R_3 , R_4 및 R_6 은 H 이며;
- [0271] R_5 는 메틸이고;

- [0272] R_7 은 OCF_3 , SCF_3 또는 $CHFCF_3$ 로 치환된 페닐이며;
- [0273] R_8 는 H, Cl, Br, F 또는 CN 이고;
- [0274] R_9 는 H, Cl 또는 Br 이며;
- [0275] R_{10} 은 H, Cl, Br 또는 CF_3 이고;
- [0276] R_{11} 은 H, Cl, Br 또는 메틸이며;
- [0277] Z 는 $C(O)$ 이고;
- [0278] a 는 1 임.
- [0279] 본 발명의 제5 양상에서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기와 같은 화합물이다:
- [0280] P 는 N 이고;
- [0281] Q 는 $C-R_2$ 또는 N 이며;
- [0282] V 는 N 이고;
- [0283] W 는 $C-R_9$ 이며;
- [0284] X 는 $C-R_{10}$ 이고;
- [0285] Y 는 $C-R_{11}$ 이며;
- [0286] R_2 는 수소, Cl, Br 또는 메톡시이고;
- [0287] R_3 , R_4 및 R_6 은 H 이며;
- [0288] R_5 는 메틸이고;
- [0289] R_7 은 OCF_3 또는 SCF_3 으로 치환된 페닐이며;
- [0290] R_9 는 H 이고;
- [0291] R_{10} 은 Cl 또는 Br 이며;
- [0292] R_{11} 은 H 이고;
- [0293] Z 는 $C(O)$ 이며;
- [0294] a 는 1 임.

발명의 효과

약학적/수의학적 사용을 위한 제형 및 투여

- [0295] 본 발명의 다른 양상은 본 발명의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 화합물을 포함하는 실충 조성물의 제형이다. 본 발명의 조성물은 또한 비제한적으로 경구 제형, 주사 제형, 및 국소, 경피 또는 피하 제형을 포함하는 각종 형태일 수 있다. 제형은 비제한적으로 포유류, 조류 및 어류를 포함하는 동물에 투여되는 것으로 의도된다. 포유동물의 예는 비제한적으로 인간, 소, 양, 염소, 라마, 알파카, 돼지, 말, 당나귀, 개, 고양이 및 기타 가축 또는 길들어진 조류를 포함한다. 조류의 예는 칠면조, 닭, 타조 및 기타 가축 또는 길들어진 조류를 포함한다.
- [0297] 본 발명의 조성물은, 예를 들어, 미끼 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,564,631 참고), 식이 보충물, 트로키, 로젠제, 저작물 (chewables), 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 유화액, 수성 또는 유성 혼탁액, 수성 또는 유성 용액, 경구 습식 제형, 분산성 분말 또는 과립, 전혼합물(premix), 시럽 또는 엘릭시르, 장용 제형 또는 페이스트로서 경구 사용에 적합한 형태일 수 있다. 경구 사용을 위한 조성물은 약학 조성물의 제조를 위한 당업계에 공지

된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 상기 조성물은 약학적으로 우수하고 맛있는 제제를 제공하기 위해 감미제, 고미제 (bittering agents), 풍미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다.

[0298] 정제는 정제의 제조에 적합한 약학적으로 허용가능한 비독성 부형제와 조합으로 활성 성분을 함유할 수 있다.

상기 부형제는, 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉과제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 또는 탈크일 수 있고, 정제는 비코팅될 수 있거나 또는, 위장관에서 분해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 연장된 작용을 제공하기 위해 공지된 기술로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 연장 물질이 사용될 수 있다. 이것은 또한 방출 조절을 위한 삼투압 치료 정제를 형성하는 미국 특허 번호 4,256,108; 4,166,452; 및 4,265,874 (본원에서 참고로 포함됨)에 기재된 기술로 코팅될 수 있다.

[0299] 경구 사용을 위한 제형은 경질 젤라틴 캡슐일 수 있고, 여기에서 활성 성분은 불활성 고체 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된다.

[0300] 캡슐은 또한 연질 젤라틴 캡슐일 수 있고, 여기에서 활성 성분은 물 또는 혼화성 용매, 예컨대, 프로필렌 글리콜, PEG 및 에탄올, 또는 오일 중간물, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된다.

[0301] 본 발명의 조성물은 또한 수중유 또는 유중수 유화액의 형태일 수 있다. 유상은 식물유, 예를 들어, 올리브유 또는 낙화생유 (arachis oil), 또는 미네랄 오일, 예를 들어, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 발생 인지질, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 유화액은 또한 감미제, 고미제, 풍미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.

[0302] 제형의 한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 마이크로에멀젼의 형태이다. 마이크로에멀젼은 액체 담체 운반체로서 양호하게 적합하다. 마이크로에멀젼은 수상, 유상, 계면활성제 및 보조계면활성제를 포함하는 4성분계이다. 이것은 투명 및 등장성 액체이다.

[0303] 마이크로에멀젼은 유상에서 수상 미세액적의 안정한 분산액 또는 역으로 수상에서 유상 미세액적의 안정한 분산액으로 구성된다. 상기 미세액적의 크기는 200 nm 미만 (유화액의 경우 1000 내지 100,000 nm)이다. 계면 필름은, 계면 장력을 저하시킴으로써, 마이크로에멀젼을 자발적으로 형성되게 하는 표면 활성 (SA) 및 보조 표면 활성 (Co-SA) 분자의 교대로 구성된다.

[0304] 유상의 한 구현예에서, 유상은 미네랄 또는 식물유, 불포화 폴리글리코실화 글리세리드 또는 트리글리세리드, 또는 대안적으로 상기 화합물의 혼합물로부터 형성될 수 있다. 유상의 한 구현예에서, 유상은 트리글리세리드로 구성되고; 유상의 다른 구현예에서, 트리글리세리드는 중간사슬 트리글리세리드, 예를 들어 C₈-C₁₀ 카프릴/카프르 트리글리세리드이다. 유상의 다른 구현예에서, 유상은 마이크로에멀젼의 약 2 내지 약 15%; 약 7 내지 약 10% 및 약 8 내지 약 9%로 이루어진 군으로부터 선택된 % v/v 범위를 나타낼 것이다.

[0305] 수상은, 예를 들어, 물 또는 글리콜 유도체, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 글리세롤을 포함한다. 글리콜 유도체의 한 구현예에서, 글리콜은 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일반적으로, 수상은 마이크로에멀젼에서 약 1 내지 약 4% v/v 의 비율을 나타낼 것이다.

[0306] 마이크로에멀젼의 계면활성제는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디프로피엘렌 글리콜 모노메틸 에테르, 폴리글리콜화 C₈-C₁₀ 글리세리드 또는 폴리글리세릴-6 디올레이트를 포함한다. 상기 계면활성제 이외에, 보조 계면활성제는 단쇄 알콜, 예컨대, 에탄올 및 프로판올을 포함한다.

[0307] 일부 화합물은 통상 상기 논의된 3 성분, 즉, 수상, 계면활성제 및 보조계면활성제이다. 그러나, 동일 제형의 각각의 성분에 대한 상이한 화합물을 사용하는 것은 사용자의 숙련 수준 범위내이다. 계면활성제/보조계면활성제의 양에 대한 한 구현예에서, 보조계면활성제 대 계면활성제 비율은 약 1/7 내지 약 1/2 일 것이다.

보조계면활성제의 양에 대한 다른 구현예에서, 마이크로에멀젼에서 약 25 내지 약 75% v/v 의 계면활성제 및 약 10 내지 약 55% v/v 의 보조계면활성제일 것이다.

[0308] 유성 혼탁액은 식물유, 예를 들어, 낙화생유, 올리브유, 참깨 오일 또는 코코넛유에서, 또는 미네랄 오일, 예컨

대, 액체 파라핀에서 활성 성분을 혼탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 혼탁액은 증점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대, 수크로오스, 사카린 또는 아스파르탐, 고미제, 및 풍미제가 첨가되어 맛있는 경구 제제를 제공할 수 있다. 상기 조성물은 항산화제, 예컨대, 아스코르브산, 또는 기타 공지된 보존제의 첨가로 보존될 수 있다.

[0309] 수성 혼탁액은 수성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제와 조합으로 활성 물질을 함유할 수 있다. 상기 부형제는 혼탁제, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시-프로필메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐파롤리돈, 트라가칸트 겔 및 아카시아 겔이고; 분산제 또는 습윤제는 천연 발생 인지질, 예를 들어, 레시틴, 또는 알킬렌 옥시드와 지방 산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 혼탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필, p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 풍미제, 및 하나 이상의 감미제 및/또는 고미제, 예컨대, 상기 기재된 것을 함유할 수 있다.

[0310] 물 첨가로 수성 혼탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 혼탁제 및 하나 이상의 보존제와 조합으로 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 그리고 혼탁제는 상기 이미 언급된 것으로 예시된다. 추가 부형제, 예를 들어, 감미제, 고미제, 풍미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0311] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로오스와 함께 제형화될 수 있다. 상기 제형은 또한 점활제, 보존제, 풍미제(들) 및/또는 착색제(들)을 함유할 수 있다.

[0312] 본 발명의 다른 구현예에서, 조성물은 페이스트 형태일 수 있다. 페이스트 형태의 구현예는 비제한적으로 미국 특허 번호 6,787,342 및 7,001,889 (각각은 본원에서 참고로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다. 본 발명의 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물을 이외에, 페이스트는 또한 발연 실리카; 점도 개질제; 담체; 임의로, 흡착제; 및 임의로, 착색제, 안정화제, 계면활성제, 또는 보존제를 함유할 수 있다.

[0313] 페이스트 제형의 제조 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0314] (a) 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물을 담체 속에 혼합으로 용해 또는 분산시키는 단계;

[0315] (b) 용해된 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물을 함유하는 담체에 발연 실리카를 첨가하고 실리카가 담체에 분산될 때까지 혼합시키는 단계;

[0316] (c) (b) 단계 동안 포착된 공기를 누출시키기 위해 (b)에서 형성된 중간물을 충분한 시간 동안 침강시키는 단계; 및

[0317] (d) 혼합하면서 점도 개질제를 중간물에 첨가시켜 균일한 페이스트를 제조하는 단계.

[0318] 상기 단계들은 예시적이고 비제한적이다. 예를 들어, (a) 단계는 마지막 단계일 수 있다.

[0319] 제형의 한 구현예에 있어서, 제형은 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물, 발연 실리카, 점도 개질제, 흡착제, 착색제; 및 트리아세틴인 친수성 담체, 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 트리글리세리드를 함유하는 페이스트이다.

[0320] 페이스트는 또한 비제한적으로 PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, 모노에탄올아민, 트리에탄올아민, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트 (폴리소르베이트 80 또는 Tween 80), 및 폴리옥사머 (예를 들어, Pluronic L 81)으로 이루어진 군으로부터 선택된 점도 개질제; 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 전분 및, 셀룰로오스와 이의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 흡착제; 및 이산화티탄, 산화철, 및 FD&C Blue #1 알루미늄 Lake로 이루어진 군으로부터 선택된 착색제를 포함할 수 있다.

[0321] 조성물은 살균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액의 형태일 수 있다. 상기 혼탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 살균 주사용 제제는 또한 비(非)독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중 살균 주사용 용액 또는 혼탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 담체 및 용매 중에서, 물, 립거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 에탄올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 보조용매가 또한 사용될 수 있다. 페놀 또는 벤질 알콜과 같은 보존제가 사용될 수 있다.

- [0322] 또한, 살균 고정유가 용매 또는 혼탁 매질로서 통상 사용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리 세리드를 포함하는 임의의 부드러운 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산으로는 주사제의 제조에서 용도를 찾아낸다.
- [0323] 국소, 경피 및 피하 제형은 유화액, 크림, 연고, 젤, 페이스트, 분말, 샴푸, 푸어온(pour-on) 제형, 즉석식(ready-to-use) 제형, 스팟온(spot-on) 용액 및 혼탁액, 딥 및 스프레이를 포함할 수 있다. 활성제(들) 중에서 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물 또는 본 발명의 화합물의 국소 적용, 스팟온 또는 푸어온 조성물은 본 발명의 화합물이 피부를 통해 흡수되어 전신 효과를 달성하게 하고, 피지선을 통하여나 피부의 표면에 통해 분포되어 모발외피 전반에 걸쳐 효과를 달성하게 한다. 화합물이 피지선 전반에 분포되는 경우, 피지선은 저장기로서 작용할 수 있고, 이에 의해 장기 지속성(수 개월까지) 효과가 될 수 있다. 스팟온 제형은 전형적으로 동물 전신이 아닌 영역을 언급하는 국지 영역에 적용된다. 국지 영역의 한 구현 예에 있어서, 부위는 어깨 사이이다. 국지 영역의 다른 구현 예에서는 줄무늬, 예를 들어, 동물의 머리부터 꼬리까지의 줄무늬이다.
- [0324] 푸어온 제형은 본원에서 참고로 포함되는 미국 특허 번호 6,010,710에 기재되어 있다. 푸어온 제형은 유리하게는 유성이고, 일반적으로 희석제 또는 운반체를 포함하고, 또한 용매가 희석제에 불용성이면 활성 성분 용매(예를 들어, 유기 용매)를 포함한다.
- [0325] 본 발명에서 사용될 수 있는 유기 용매는 비제한적으로 하기를 포함한다: 아세틸트리부틸 시트레이트, 지방산 에스테르, 예컨대, 디메틸 에스테르, 디이소부틸 아디페이트, 아세톤, 아세토니트릴, 벤질 알콜, 부틸 디글리콜, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에탄올, 이소프로판올, 메탄올, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 모노메틸아세트아미드, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈(예를 들어, N-메틸피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 및 디에틸 프탈레이트, 또는 상기 용매의 2종 이상의 혼합물.
- [0326] 운반체 또는 희석제로서, 비제한적으로 대두유, 땅콩유, 피마자유, 옥수수유, 면화유, 올리브유, 포도씨유, 해바라기유 등과 같은 식물유; 비제한적으로, 바셀린, 파라핀, 실리콘 등과 같은 미네랄 오일; 지방족 또는 시클릭 탄화수소 또는 대안적으로, 예를 들어, 중급 사슬(예컨대 C8 내지 C12) 트리글리세리드가 언급될 수 있다.
- [0327] 본 발명의 다른 구현 예에 있어서, 연화제 및/또는 확산제 및/또는 필름형성제가 첨가될 것이다. 연화제 및/또는 확산제 및/또는 필름형성제의 한 구현 예는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제제이다:
- [0328] (a) 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 비닐 아세테이트와 비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알콜, 만니톨, 글리세롤, 소르비톨, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르; 레시틴, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 실리콘 오일, 폴리디오르가노실록산 오일(예컨대, 폴리디메틸실록산(PDMS) 오일), 예를 들어 실란을 관능성을 함유하는 것, 또는 45V2 오일,
- [0329] (b) 음이온성 계면활성제, 예컨대, 알칼리성 스테아레이트, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 스테아레이트; 칼슘 스테아레이트, 트리에탄올아민 스테아레이트; 나트륨 아비에테이트; 알킬 술페이트(예를 들어, 나트륨 라우릴 술페이트 및 나트륨 세틸 술페이트); 나트륨 도데실벤젠술포네이트, 나트륨 디옥틸술포숙시네이트; 지방산(예를 들어, 코코넛 오일로부터 유도된 것),
- [0330] (c) 양이온성 계면활성제, 예컨대, 화학식 $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ (식중, 라디칼 R은 임의로 히드록시화된 탄화수소 라디칼이고, Y⁻은 강산의 음이온, 예컨대, 할라이드, 술페이트 및 술포네이트 음이온이다)의 수용성 4차 암모늄 염; 세틸트리메틸암모늄 브로마이드가 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중에 있다,
- [0331] (d) 화학식 $N^+R'R''R'''$ (식중, 라디칼 R은 임의로 히드록시화된 탄화수소 라디칼이다)의 아민 염; 옥타데실아민 히드로클로라이드가 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중에 있다,
- [0332] (e) 비이온성 계면활성제, 예컨대, 임의로 폴리옥시에틸렌화되는 소르비탄 에스테르(예를 들어, 폴리소르베이트 80), 폴리옥시에틸렌화 알킬 에테르; 폴리옥시프로필화 지방 알콜, 예컨대, 폴리옥시프로필렌-스티롤 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트, 피마자유의 폴리옥시에틸렌화 유도체, 폴리글리세롤 에스테르, 폴리옥시에틸렌화 지방 알콜, 폴리옥시에틸렌화 지방산, 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 공중합체,
- [0333] (f) 양쪽성 계면활성제, 예컨대, 베타인의 치환 라우릴 화합물; 또는

- [0334] (g) 상기 제제의 2종 이상의 혼합물.
- [0335] 용매는 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물의 농도 및 상기 용매 중 용해도에 비례하여 사용될 것이다. 가능한 최저 부피를 갖는 것으로 구해질 것이다. 운반체는 차이를 채워 100 % 로 만든다.
- [0336] 연화제 양의 한 구현예에 있어서, 연화제는 0.1 내지 50 부피% 및 0.25 내지 5 부피% 로 이루어진 군으로부터 선택된 비율로 사용된다.
- [0337] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 조성물은 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 6,395,765 에 기재된 바와 같이 즉석식 용액 형태일 수 있다. 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물 이외에, 즉석식 용액은 결정화 억제제, 유기 용매 및 유기 보조용매를 함유할 수 있다.
- [0338] 결정화 억제제 양의 한 구현예에 있어서, 결정화 억제제는 약 1 내지 약 20 % (w/v) 및 약 5 내지 약 15 % 로 이루어진 군으로부터 선택된 비율로 존재할 수 있다. 결정화 억제제 양의 다른 구현예에 있어서, 액체 담체 중 10 % (w/v) 의 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물 및 10 % 의 억제제를 포함하는 용액 0.3 ml 가 20 °C 에서 유리 슬라이드에 증착되고 24 시간 동안 방치되는 시험에 상기 양이 해당한다. 이어서, 상기 슬라이드를 육안으로 관찰한다. 허용가능한 억제제는 첨가가 거의 (예를 들어, 10 개 미만의 결정) 또는 전혀 없는 결정을 제공하는 것이다.
- [0339] 유기 용매는 약 10 내지 35 및 약 20 내지 30 으로 이루어진 군으로부터 선택된 범위의 유전율을 갖고, 전체 조성물 중 상기 유기 용매의 함량은 조성물 100 % 에 대한 보충량을 나타내고; 유기 보조용매는 100 °C 미만 및 80 °C 미만으로 이루어진 범위로부터 선택된 비등점을 갖고, 약 10 내지 40 및 약 20 내지 30 으로 이루어진 군으로부터 선택된 범위의 유전율을 갖고; 상기 보조용매는 조성물에서 약 1/15 내지 1/2 의 유기 보조용매/유기 용매 중량/중량 (W/W) 비율로 존재할 수 있다. 상기 용매는 휘발성이어서 건조 촉진제로서 작용할 수 있고, 물 및/또는 유기 용매와 혼화성이다.
- [0340] 제형은 또한 공기 중 산화를 억제하기 위해 항산화제를 포함할 수 있고, 상기 제제는 약 0.005 내지 약 1 % (w/v) 및 약 0.01 내지 약 0.05 % 로 이루어진 범위로부터 선택된 비율로 존재한다.
- [0341] 본 발명에 유용한 결정화 억제제는 비제한적으로 하기를 포함한다:
- [0342] (a) 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 비닐 아세테이트와 비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알콜, 만니톨, 글리세롤, 소르비톨 또는 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화 에스테르; 레시틴 또는 나트륨 카르복시 메틸셀룰로오스; 또는 아크릴 유도체, 예컨대, 메타크릴레이트 등;
- [0343] (b) 음이온성 계면활성제, 예컨대, 알칼리성 스테아레이트 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 스테아레이트); 칼슘 스테아레이트 또는 트리에탄올아민 스테아레이트; 나트륨 아비에테이트; 비제한적으로 나트륨 라우릴 술페이트 및 나트륨 세틸 술페이트를 포함하는 알킬 술페이트; 나트륨 도데실벤젠술포네이트 또는 나트륨 디옥틸 술포숙시네이트; 또는 지방산 (예를 들어, 코코넛 오일);
- [0344] (c) 양이온성 계면활성제, 예컨대, 화학식 $N^+R'R''R'''Y^-$ (식중, 라디칼 R 은 동일 또는 상이한 임의로 히드록시화된 탄화수소 라디칼이고, Y⁻ 는 강산의 음이온, 예컨대, 할라이드, 술페이트 및 술포네이트 음이온이다) 의 수용성 4차 암모늄 염; 세틸트리메틸암모늄 브로마이드가 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중 하나이다;
- [0345] (d) 화학식 $N^+R'R''R'''$ (식중, 라디칼 R 은 동일 또는 상이한 임의로 히드록시화된 탄화수소 라디칼이다) 의 아민 염; 옥타데실아민 히드로클로라이드가 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중 하나이다;
- [0346] (e) 비이온성 계면활성제, 예컨대, 임의로 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화 에스테르, 예를 들어, 폴리소르베이트 80, 또는 폴리옥시에틸렌화 알킬 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트, 피마자유의 폴리옥시에틸렌화 유도체, 폴리글리세롤 에스테르, 폴리옥시에틸렌화 지방 알콜, 폴리옥시에틸렌화 지방산 또는 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 공중합체;
- [0347] (f) 양쪽성 계면활성제, 예컨대, 베타인의 치환 라우릴 화합물; 또는
- [0348] (g) 상기 (a)-(f) 에 나열된 화합물의 2종 이상의 혼합물.
- [0349] 결정화 억제제의 한 구현예에 있어서, 결정화 억제제 쌍이 사용될 것이다. 상기 쌍은, 예를 들어, 중합체 형태의 필름 형성제와 계면활성제의 조합을 포함한다. 상기 제제는 결정화 억제제로서 상기 언급된 화합물로부터

터 선택될 것이다.

[0350] 필름 형성제의 한 구현예에 있어서, 제제는 비제한적으로 각종 등급의 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 및 비닐 아세테이트와 비닐피롤리돈의 공중합체를 포함하는 중합체 형태이다.

[0351] 계면활성제의 한 구현예에 있어서, 제제는 비제한적으로 비이온성 계면활성제로 구성된 것을 포함하고; 계면활성제의 다른 구현예에 있어서, 제제는 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화 에스테르이고, 계면활성제의 또다른 구현예에 있어서, 제제는 각종 등급의 폴리소르베이트, 예를 들어 폴리소르베이트 80 을 포함한다.

[0352] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 필름 형성제 및 계면활성제는 다른 경우에 언급된 결정화 억제제의 총량의 한계 내에서 유사 또는 동일 양으로 포함될 수 있다.

[0353] 상기 구성된 쌍은, 주목할만한 방식으로, 활성 물질의 고 농도에도 불구하고, 점착 또는 점착성 외관에 대한 경향 없이, 외피의 결정화 부재 목적 및 외피 또는 깃털의 미용 외관의 유지 목적을 보장한다.

[0354] 항산화제의 한 구현예에 있어서, 제제는 통상 종래 기술의 것이고 비제한적으로 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 아스코르브산, 나트륨 메타비슬파이트, 프로필 갈레이트, 나트륨 티오슬레이트 또는 상기 2종 이하의 혼합물을 포함한다.

[0355] 상기 논의된 제형 보조제는 당 업계에서 사용자에게 널리 공지된 것이고, 상업적으로 또는 공지된 기술을 통해 수득될 수 있다. 상기 농축 조성물은 일반적으로 상기 정의된 바와 같은 구성성분의 단순 혼합으로 제조되고; 유리하게는, 출발 시점은 주 용매 중에 활성 물질을 혼합하고 이어서 기타 구성성분 또는 보조제를 첨가하는 것이다.

[0356] 적용된 부피는 약 0.3 내지 약 1 ml 정도일 수 있다. 부피에 대한 한 구현예에 있어서, 동물의 체중에 따라 부피는 고양이에 대해 약 0.5 ml 정도 및 개에 대해 약 0.3 내지 약 3 ml 정도이다.

[0357] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 본 발명에 따른 스팟온 제형의 적용은 또한 용액이 포유류 또는 조류에 적용되는 경우 장기 지속성 및 광범위 효능을 제공할 수 있다. 스팟온 제형은, 일반적으로 두 어깨 사이인 동물의 스팟에 간헐적 적용 (스팟온 형태의 용액) 을 위해 농축 용액, 혼탁액, 마이크로에멀젼 또는 에멀젼의 국소 투여로 제공된다.

[0358] 스팟온 제형을 위해, 담체는, 스팟온 제형의 한 구현예에 있어서 용매 및 보조용매를 포함하는, 미국 특허 번호 6,426,333 (본원에서 참고로 포함됨) 에 기재된 바와 같은 액체 담체 운반체일 수 있고, 여기에서, 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 벤질 알콜, 부틸 디글리콜, 디메틸 아세트아미드, 디메틸포름아미드, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에탄올, 이소프로판올, 메탄올, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 모노메틸아세트아미드, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈 (예를 들어, N-메틸피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트 지방산 에스테르, 예컨대, 디에틸 에스테르 또는 디이소부틸 아디페이트, 및 상기 용매의 2종 이상의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보조용매는 무수 에탄올, 이소프로판올 또는 메탄올로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0359] 액체 담체 운반체는 임의로 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 아민 염, 양쪽성 계면활성제 또는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 비닐 아세테이트와 비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알콜, 만니톨, 글리세롤, 소르비톨, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르; 레시틴, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 및 아크릴 유도체, 또는 상기 결정화 억제제의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 결정화 억제제를 함유할 수 있다.

[0360] 활성 성분을 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 운반체에 용해시킴으로써 스팟온 제형은 제조될 수 있다. 대안적으로, 치료제의 잔류물을 동물의 표피에 남겨두기 위한 활성 성분의 캡슐화로 스팟온 제형은 제조될 수 있다. 상기 제형은 치료되는 숙주 동물의 종, 감염의 심각성 및 형태 그리고 숙주의 체중에 따라 조합물 중 치료제의 중량에 관해 다양할 것이다.

[0361] 투여 형태는 약 0.5 mg 내지 약 5 g 의 활성제를 함유할 수 있다. 투여 형태의 한 구현예에 있어서, 투여량은 약 1 mg 내지 약 500 mg 의 활성제, 전형적으로, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 800 mg, 또는 약 1000 mg 이다.

[0362] 본 발명의 한 구현예에서, 활성제는 제형에서 약 0.05 내지 10 % 중량/부피의 농축물로서 존재한다. 본 발

명의 다른 구현예에서, 활성제는 제형에서 약 0.1 내지 2 % 중량/부피의 농축물로서 존재한다. 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 활성제는 제형에서 약 0.25 내지 약 1.5 % 중량/부피의 농축물로서 존재한다. 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 활성제는 약 1 % 중량/부피의 농축물로서 존재한다.

[0363] 본 발명의 다른 구현예는 내부기생충 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 본 발명의 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 감염의 치료방법에 관한 것이다.

[0364] 내부기생충 감염을 치료하는 일 구현예에 있어서, 기생충은 아나플로세팔라(*Anaplocephala*), 안실로스토마(*Ancylostoma*), 아네카토르(*Anecator*), 아스카리스(*Ascaris*), 브루지아(*Brugia*), 부노스토븀(*Bunostomum*), 카필라리아(*Capillaria*), 카베르티아(*Chabertia*), 쿠페리아(*Cooperia*), 시아토스토븀(*Cyathostomum*), 실리코시클루스(*Cylicocycclus*), 실리코돈토포루스(*Cylicodontophorus*), 실리코스테파누스(*Cylicostephanus*), 크라테로스토븀(*Craterostomum*), 딕티오카울루스(*Dictyocaulus*), 디페탈로네마(*Dipetalonema*), 디필리듐(*Dipylidium*), 디로필라리아(*Dirofilaria*), 드라쿤쿨러스(*Dracunculus*), 에키노코쿠스(*Echinococcus*), 엔테로비우스(*Enterobius*), 파스시올라(*Fasciola*), 필라로이데스(*Filaroides*), 하브로네마(*Habronema*), 해몬쿠스(*Haemonchus*), 메타스트론길루스(*Metastrongylus*), 모니에지아(*Moniezia*), 네카토르(*Necator*), 네마토디루스(*Nematodirus*), 니포스트론길루스(*Nippostrongylus*), 오소파고스투븀(*Oesophagostumum*), 온코세르카(*Onchocerca*), 오스테르타기아(*Ostertagia*), 옥시우리스(*Oxyuris*), 파라카리스(*Paracaris*), 스키스토소마(*Schistosoma*), 스트론길루스(*Strongylus*), 타에니아(*Taenia*), 톡소카라(*Toxocara*), 스트론길로이드(*Strongyloides*), 톡사스카리스(*Toxascaris*), 트리키넬라(*Trichinella*), 트리쿠리스(*Trichuris*), 트리코스트론길루스(*Trichostrongylus*), 트리오돈토포로우스(*Triodontophorous*), 운시나리아(*Uncinaria*), 운케레리아(*Wuchereria*), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되나 이에 한정되지 않는다.

[0365] 본 발명의 다른 구현예에서, 기생충은 해몬쿠스 콘토르투스(*Haemonchus contortus*), 오스테르타기아 시르쿰신타(*Ostertagia circumcincta*), 트리코스트론길루스 어세이(*Trichostrongylus axei*), 트리코스트론길루스 콜루브리포르미스(*Trichostrongylus colubriformis*), 쿠페리아 쿠르티세이(*Cooperia curticei*), 네마토디루스 바터스(*Nematodirus battus*) 및 이들의 조합을 포함한다.

[0366] 본 발명의 다른 구현예는 외부기생충 감염을 치료로 하는 포유동물에서 본 발명의 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 감염의 치료방법에 관한 것이다.

[0367] 외부기생충 감염을 치료하는 일 구현예에 있어서, 벼룩, 턱(tick), 진드기, 모기, 파리, 이, 검정파리 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 충으로부터 감염되나, 이에 한정되지 않는다.

농약 사용을 위한 제형 및 투여

[0369] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 그대로 또는 이의 제제 (제형)의 형태로 단독 또는, 예를 들어, 살충제, 유인제, 살균제, 살비제, 살선충제, 제초제, 곰팡이제거제와 같은 기타 살충 활성 물질과, 그리고 독성완화제, 비료 및/또는 성장 조절제와 조합으로, 예를 들어, 프리믹스(premix)/레디믹스(readymix)로서 사용될 수 있다.

[0370] 살충제는, 예를 들어, 인산 에스테르, 카르바메이트, 카르복실산 에스테르, 염소화 탄화수소, 페닐우레아, 미생물로 제조된 물질을 포함한다.

[0371] 임의로 혼합될 수 있는 살충제의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다:

[0372] 인산 에스테르, 예컨대, 아진포스(azinphos)-에틸, 아진포스-메틸, α -1-(4-클로로페닐)-4-(0-에틸,S-프로필)포스포릴옥시-피라졸, 클로르피리포스 (chlorpyrifos), 코우마포스(coumaphos), 데메톤(demeton), 데메톤-S-메틸, 디아지논(diazinon), 디클로르보스(dichlorvos), 디메토에이트(dimethoate), 에토에이트(ethoate), 에토프로포스(ethoprophos), 에트림포스(etrimfos), 페니트로티온(fenitrothion), 웬티온(fenthion), 헵테노파스/heptenophas), 파라티온(parathion), 파라티온-메틸, 포스알론(phosalone), 폭심(poxim), 피리미포스(pirimiphos)-에틸, 피리미포스-메틸, 프로페노포스(profenofos), 프로티오포스(prothiofos), 술프프로포스(sulfprofos), 트리아조포스(triazophos) 및 트리클로르폰(trichlorphon);

[0373] 카르바메이트, 예컨대, 알디카르브(aldicarb), 벤디카르브(bendiocarb), α -2-(1-메틸프로필)-페닐 메틸카르바메이트, 부토카르복심(butocarboxim), 부톡시카르복심(butoxycarboxim), 카르바릴(carbaryl), 카르보푸란(carbofuran), 카르보술판(carbosulfan), 클로에토카르브(cloethocarb), 이소프로카르브(isoprocarb), 메토밀(methomyl), 옥사밀(oxamyl), 피리미카르브(pirimicarb), 프로메카르브(promecarb), 프로폭수르(propoxur) 및 티오디카르브(thiodicarb);

- [0374] 유기규소 화합물 (예를 들어, 디메틸(페닐)실릴-메틸 3-페녹시벤질 에테르, 예컨대 디메틸-(4-에톡시페닐)-실릴 메틸 3-페녹시벤질 에테르) 또는 (디메틸페닐)-실릴-메틸 2-페녹시-6-페리딜메틸 에테르 예컨대, 예를 들어, 디메틸-(9-에톡시-페닐)-실릴메틸 2-페녹시-6-페리딜메틸 에테르 또는 [(페닐)-3-(3-페녹시페닐)-프로필[(디메틸)-실란 예컨대, 예를 들어, (4-에톡시페닐)-[3-(4-플루오로-3-페녹시페닐-프로필]디메틸-실란, 실라플루오펜(silafluofen);
- [0375] 피레트로이드(pyrethroids) (또한, 예를 들어, 모기에 대한 이들의 기피성으로 유용함), 예컨대, 알레트린(allethrin), 알파메트린(alphamethrin), 바이오레스메트린(bioresmethrin), 비펜트린(byfenthrin), 시클로프로트린(cycloprothrin), 시플루티린(cyfluthrin), 테카메트린(decamethrin), 시할로트린(cyhalothrin), 시퍼메트린(cypermethrin), 델타메트린(deltamethrin), 알파-시아노-3-페닐-2-메틸벤질 2,2-디메틸-3-(2-클로로-2-트리플루오로-메틸비닐)시클로프로판-카르복실레이트, 펜프로파트린(fenpropothrin), 펜플루트린(fenfluthrin), 펜발레이트(fenvalerate), 플루시트리네이트(flucythrinate), 플루메트린(flumethrin), 플루발리네이트(fluvalinate), 퍼메트린(permethrin), 레스메트린(resmethrin) 및 트랄로메트린(tralomethrin);
- [0376] 니트로이민 및 니트로메틸렌, 예컨대 1-[(6-클로로-3-페리디닐)-메틸]-4,5-디히드로-N-니트로-1H-이미다졸-2-아민 (이미다클로프리드(imidacloprid)), N-[(6-클로로-3-페리딜)-메틸]-N²-시아노-N¹-메틸아세트아미드 (NI-25);
- [0377] 아바멕틴(abamectin), AC 303, 630 (클로르페나피르(chlorfenapyr)), 아세페이트(acephate), 아크리나트린(acrinathrin), 알라니카르브(alanycarb), 알독시카르브(aldoxycarb), 알드린(aldrin), 아미트라즈(amitraz), 아자메티포스(azamethiphos), 바실루스 투린기엔시스(*Bacillus thuringiensis*), 포스메트(phosmet), 포스파미돈(phosphamidon), 포스핀(phosphin), 프랄레트린(prallethrin), 프로파포스(propaphos), 프로페탐포스(propetamphos), 프로토에이트(prothoate), 피라클로포스(pyraclofos), 피레트린스(pyrethrins), 피리다벤(pyridaben), 피리다펜티온(pyridafenthion), 피리프록시펜(pyriproxyfen), 퀴날포스(quinalphos), RH-7988, 로테논(rotenone), 플루오르화나트륨, 낫트륨 혼사플루오로실리케이트, 술포텝(sulfotep), 플루오르화술푸릴, 타르 오일, 텤플루벤주론(teflubenzuron), 텤플루트린(tefluthrin), 텤템포스(temephos), 템부포스(terbufos), 테트라클로르빈포스(tetrachlorvinphos), 테트라메트린(테트라methrin), 0-2-tert-부틸-피리미딘-5-일-o-이소프로필포스포로티에이트, 티오시클람(thiocyclam), 티오파녹스(thiofanox), 티오메톤(thiometon), 트랄로메트린(tralomethrin), 트리플루무론(triflumuron), 트리메타카르브(trimethacarb), 바미도티온(vamidothion), 베르티실륨 라카니이(*Verticillium Lacanii*), XMC, 크실릴카르브(xylylcarb), 벤푸라카르브(benfuracarb), 벤솔탑(bensultap), 비펜트린(bifenthrin), 바이오알레트린(bioallethrin), MER바이오알레트린(S)-시클로펜테닐 이성체, 브로모포스(bromophos), 브로모포스-에틸, 부프로페진(buprofezin), 카두사포스(cadusafos), 칼슘 폴리술피드, 카르보페노티온(carbophenothion), 카르탑(cartap), 퀴노메티오네이트(quinomethionate), 클로르단(chlordane), 클로르펜빈포스(chlorgenvinphos), 클로르플루아주론(chlorfluazuron), 클로르메포스(chlormephos), 클로로피크린(chloropicrin), 클로르피리포스, 시아노포스, 베타-시플루트린(cyfluthrin), 알파시페메트린(alphacypermethrin), 시오페노트린(cyophenothrin), 시로마진(cyromazine), 다조메트(dazomet), DDT, 데메톤-S-메틸술폰, 디아펜티우론(diaphenthiuron), 디알리포스(dialifos), 디크로토포스(dicrotophos), 디플루벤주론(diflubenzuron), 디노세브(dinoseb), 데옥사벤조포스(deoxabenzofos), 디아자카르브(diazacarb), 디솔포톤(disulfoton), DNOC, 엠펜트린(emphenthrin), 엔도슬판(endosulfan), EPN, 에스펜발레이트(esfenvalerate), 에티오펜카르브(ethiofencarb), 에티온(ethion), 에토펜프록스(etofenprox), 페노부카르브(fenobucarb), 페녹시카르브(fenoxy carb), 펜솔포티온(fensulfothion), 피프로닐, 플루시클록수론(flucycloxuron), 플루펜프록스(flfufenprox), 플루페녹수론(flufenoxuron), 포노포스(fonofos), 포르메타네이트(formetanate), 포르모티온(formothion), 포스메틸란(fosmethylan), 푸라티오카르브(furathiocarb), 헵타클로르/heptachlor), 혼사플루무론(hexaflumuron), 히드라메틸논(hydramethylnon), 시안화수소, 히드로프렌(hydroprene), IPSP, 이사조포스(isazofos), 이소펜포스(isafenphos), 이소프로티올란(isoprothiolane), 이속사티온(isoxathion), 이오드펜포스(iodfenphos), 카데트린(kadethrin), 린단(lindane), 말라티온(malathion), 메카르밤(mecarbam), 메포스폴란(mephosfolan), 염화제1수은, 메탐(metam), 메타르티չ(metarthizium), 아니소플리아에(anisopliae), 메타크리포스(methacrifos), 메타미도포스(methamidophos), 메티다티온(methidathion), 메티오카르브(methiocarb), 메토프렌(methoprene), 메톡시시클로르(methoxychlor), 메틸 이소티오시아네이트, 메톨카르브(metholcarb), 메빈포스(mevinphos), 모노크로토포스(monocrotophos), 날레드(naled), 네오디프리온 서티파이어 (Neodiprion sertifer) NPV, 니코틴, 오메토에이트(omethoate), 옥시데메톤-메틸, 웨타클로로페놀, 석유, 페노트린(phenothrin), 웬토에이트(phenthroate), 포레이트(phorate).

- [0378] 임의로 혼합될 수 있는 기타 살충제는 또한 미국 특허 7,001,903에 기재된 화합물 종류일 수 있다.
- [0379] 임의로 혼합될 수 있는 곰팡이제거제는 비제한적으로 하기를 포함한다:
- [0380] (1) 비제한적으로 하기를 포함하는 트리아졸:
- [0381] 아자코나졸(azaconazole), 프로피코나졸, 테부코나졸, 시프로코나졸, 메트코나졸, 아미트롤(amitrole), 아조시클로틴(azocyclotin), BAS 480F, 비테르타놀(bitertanol), 디페노코나졸(difenoconazole), 펜부코나졸(fenbuconazole), 웬클로라졸(fenchlorazole), 페네타닐(fenethanil), 플루퀸코나졸(fluquinconazole), 플루실라졸(flusilazole), 플루트리아졸(flutriafol), 이미벤코나졸(imibenconazole), 이소조포스(isozofos), 미클로부타닐(myclobutanil), 파클로부트라졸(paclobutrazol), (±)-시스-1-(4-클로로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-시클로헵탄올, 테트라코나졸(tetraconazole), 트리아디메폰(triadimefon), 트리아디메놀(triadimenol), 트리아펜텐올(triapenthenol), 트리플루미졸(triflumizole), 트리티코나졸(triticonazole), 유니코나졸(uniconazole) 및 이들의 금속 염 및 산 부가물.
- [0382] (2) 비제한적으로 하기를 포함하는 이미다졸:
- [0383] 이마잘릴(imazalil), 페푸라조에이트(pefurazoate), 프로클로라즈(prochloraz), 트리플루미졸(triflumizole), 2-(1-tert-부틸)-1-(2-클로로페닐)-3-(1,2,4-트리아졸-1-일)-프로판-2-올, 티아졸카르복사닐리드, 예컨대, 2',6'-디브로모-2-메틸-4-트리플루오로메톡시-4'-트리플루오로메틸-1,3-티아졸-5-카르복사닐리드, 1-이미다졸릴-1-(4'-클로로페녹시)-3,3-디메틸부탄-2-온 및 이들의 금속 염 및 산 부가물.
- [0384] (3) 비제한적으로 하기를 포함하는 "메틸 (E)-2-페닐-3-메톡시아크릴레이트" 화합물:
- [0385] 메틸 (E)-2-[2-[6-(2-시아노페녹시)파리미딘-4-일옥시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0386] 메틸 (E)-2-[2-[6-(2-티오아미도페녹시)파리미딘-4-일옥시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0387] 메틸 (E)-2-[2-[6-(2-플루오로페녹시)파리미딘-4-일옥시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0388] 메틸 (E)-2-[2-[6-(2,6-디플루오로페녹시)파리미딘-4-일옥시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0389] 메틸 (E)-2-[2-[3-(파리미딘-2-일옥시)페녹시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0390] 메틸 (E)-2-[2-[3-(5-메틸파리미딘-2-일옥시)-페녹시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0391] 메틸 (E)-2-[2-[3-(페닐-술포닐옥시)페녹시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0392] 메틸 (E)-2-[2-[3-(4-나트로페녹시)페녹시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0393] 메틸 (E)-2-[2-페녹시페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0394] 메틸 (E)-2-[2-(3,5-디메틸-벤조일)파롤-1-일]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0395] 메틸 (E)-2-[2-(3-메톡시페녹시)페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0396] 메틸 (E)-2-[2-(2-페닐에텐-1-일)-페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0397] 메틸 (E)-2-[2-(3,5-디클로로페녹시)파리딘-3-일]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0398] 메틸 (E)-2-(2-(3-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)페녹시)페닐)-3-메톡시아크릴레이트,
- [0399] 메틸 (E)-2-(2-[3-(알파-히드록시벤질)페녹시]페닐)-3-메톡시아크릴레이트,
- [0400] 메틸 (E)-2-(2-(4-페녹시파리딘-2-일옥시)페닐)-3-메톡시아크릴레이트,
- [0401] 메틸 (E)-2-[2-(3-n-프로필옥시페녹시)페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0402] 메틸 (E)-2-[2-(3-o-소프로필옥시페녹시)페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0403] 메틸 (E)-2-[2-[3-(2-플루오로페녹시)페녹시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0404] 메틸 (E)-2-[2-(3-에톡시페녹시)페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0405] 메틸 (E)-2-[2-(4-tert-부틸-파리딘-2-일옥시)페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0406] 메틸 (E)-2-[2-[3-(3-시아노페녹시)페녹시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,

- [0407] 메틸 (E)-2-[2-[(3-메틸파리딘-2-일옥시메틸)페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0408] 메틸 (E)-2-[2-[6-(2-메틸페녹시)파리미딘-4-일옥시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0409] 메틸 (E)-2-[2-(5-브로모-파리딘-2-일옥시메틸)페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0410] 메틸 (E)-2-[2-(3-(3-요오도파리딘-2-일옥시)페녹시)페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0411] 메틸 (E)-2-[2-[6-(2-클로로파리딘-3-일옥시)파리미딘-4-일옥시]페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0412] 메틸 (E), (E)-2-[2-(5,6-디-메틸파라진-2-일메틸옥시미노메틸)페닐]-3-메톡시아크릴레이트,
- [0413] 메틸 (E)-2-{2-[6-(6-메틸파리딘-2-일옥시)파리미딘-4-일옥시]페닐}-3-메톡시아크릴레이트,
- [0414] 메틸 (E), (E)-2-{2-(3-메톡시페닐)메틸옥시미노메틸]-페닐}-3-메톡시아크릴레이트,
- [0415] 메틸 (E)-2-{2-(6-(2-아지도페녹시)-파리미딘-4-일옥시]페닐}-3-메톡시아크릴레이트,
- [0416] 메틸 (E), (E)-2-{2-[6-페닐파리미딘-4-일)-메틸옥시미노메틸]-페닐}-3-메톡시아크릴레이트,
- [0417] 메틸 (E), (E)-2-{2-[4-클로로페닐)-메틸옥시미노메틸]-페닐}-3-메톡시아크릴레이트,
- [0418] 메틸 (E)-2-{2-[6-(2-n-프로필페녹시)-1,3,5-트리아진-4-일옥시]페닐}-3-메톡시아크릴레이트, 및
- [0419] 메틸 (E), (E)-2-{2-[(3-니트로페닐)메틸옥시미노메틸]-페닐}-3-메톡시아크릴레이트;
- [0420] (4) 비제한적으로 하기를 포함하는 숙시네이트 데히드로게나아제 억제제:
- [0421] (a) 펜푸람(fenfuram), 푸르카르바닐(furcarbanil), 시클라플루라미드(cyclafuramid), 푸르메시클록스(furmecyclox), 시드박스(seedvax), 메트술포박스(metsulfavox), 피로카르볼리드(pyrocarbolid), 옥시카르복신(oxycarboxin), 실란(shirlan), 메베닐(mebenil) (메프로닐(mepronil)), 베노다닐(benodanil), 플루톨라닐(flutolanil) (몬컷(Moncut));
- [0422] (b) 나프탈렌 유도체, 예컨대, 테르비나핀(terbinafine), 나프티핀(naftifine), 부테나핀(butenafine), 3-클로로-7-(2-아자-2,7,7-트리메틸-옥트-3-엔-5-인);
- [0423] (c) 술펜아미드, 예컨대, 디클로플루아니드(Dichlofluanid), 톨릴플루아니드(tolylfluanid), 폴펫(folpet), 플루오르폴펫(fluorfolpet); 캄탄(captan), 캄토풀(captofol);
- [0424] (d) 벤지미다졸, 예컨대, 카르벤다짐(carbendazim), 베노밀(benomyl), 푸라티오카르브(furathiocarb), 푸베리다졸(fuberidazole), 티오포나트메틸(thiophonatmethyl), 티아벤다졸(thiabendazole) 또는 이들의 염;
- [0425] (e) 모르풀린 유도체, 예컨대, 펜프로피모르프(fenpropimorph), 팔리모르프(falimorph), 디메토모르프(dimethomorph), 도데모르프(dodemorph), 알디모르프(aldimorph), 펜프로피딘(fenpropidine) 및 이들의 아릴솔포네이트, 예를 들어, p-톨루엔솔폰산 및 p-도데실페닐-솔폰산;
- [0426] (f) 디티오카르바메이트, 쿠프라네브(cufraneb), 페르밤(ferbam), 만코퍼(mancopper), 만코제브(mancozeb), 마네브(maneb), 메탐(metam), 메티람(metiram), 티람 제네브(thiram zeneb), 지람(ziram);
- [0427] (g) 벤조티아졸, 예컨대, 2-메르캅토벤조티아졸;
- [0428] (h) 벤즈아미드, 예컨대, 2,6-디클로로-N-(4-트리플루오로메틸벤질)-벤즈아미드;
- [0429] (i) 붕소 화합물, 예컨대, 붕산, 붕산 에스테르, 보락스(borax);
- [0430] (j) 포름알데히드 및 포름알데히드 방출 화합물, 예컨대, 벤질 알콜 모노-(폴리)-헤미포르말, 옥사졸리딘, 헥사-히드로-S-트리아진, N-메틸올클로로아세트아미드, 파라포름알데히드, 니트로파린, 옥솔린산, 테클로프탈암(tecloftalam);
- [0431] (k) 트리스-N-(시클로헥실디아제늄디옥시)-알루미늄, N-(시클로헥실디아제늄디옥시)-트리-부틸주석 또는 K 염, 비스-N-(시클로헥실디아제늄디옥시)-구리, N-메틸이소티아졸린-3-온, 5-클로로-N-메틸이소티아졸린-3-온, 4,5-디클로로-N-옥틸이소티아졸린-3-온, N-옥틸-이소티아졸린-3-온, 4,5-트리메틸렌-이소티아졸리논, 4,5-벤조이소티아졸리논, N-메틸올클로로아세트아미드;
- [0432] (l) 알데히드, 예컨대 신남알데히드, 포름알데히드, 글루타르알데히드, β-브로모신남알데히드;

- [0433] (m) 티오시아네이트, 예컨대, 티오시아나토메틸티오벤조티아졸, 메틸렌비스티오시아네이트, 등;
- [0434] (n) 4차 암모늄 화합물, 예컨대 벤질디메틸테트라데실암모늄 클로라이드, 벤질디메틸도데실암모늄 클로라이드, 디데실디메틸암모늄 클로라이드;
- [0435] (o) 요오드 유도체, 예컨대 디요오도메틸 p-톨릴 술폰, 3-요오도-2-프로피닐 알콜, 4-클로로페닐-3-요오도프로파르길 포르말, 3-브로모-2,3-디요오도-2-프로페닐 에틸카르바메이트, 2,3,3-트리요오도알릴 알콜, 3-브로모-2,3-디요오도-2-프로페닐 알콜, 3-요오도-2-프로피닐 n-부틸카르바메이트, 3-요오도-2-프로피닐 n-헥실카르바메이트, 3-요오도-2-프로피닐 시클로헥실카르바메이트, 3-요오도-2-프로피닐 폐닐카르바메이트;
- [0436] (p) 폐놀 유도체, 예컨대 트리브로모페놀, 테트라클로로페놀, 3-메틸-4-클로로페놀, 3,5-디메틸-4-클로로페놀, 폐녹시에탄올, 디클로로펜, o-페닐페놀, m-페닐페놀, p-페닐페놀, 2-벤질-4-클로로페놀 및 이들의 알칼리금속 및 알칼리토금속 염;
- [0437] (q) 활성화 할로겐 기를 갖는 살균제, 예컨대 클로로아세트아미드, 브로노폴(bronopol), 브로니독스(bronidox), 텍타머(tectamer), 예컨대, 2-브로모-2-나트로-1,3-프로판디올, 2-브로모-4'-히드록시아세토페논, 2,2-디브로모-3-나트릴-프로페온아미드, 1,2-디브로모-2,4-디시아노부탄, β-브로모-β-나트로스티렌;
- [0438] (r) 피리딘, 예컨대, 1-히드록시-2-피리딘티온 (및 이의 Na, Fe, Mn, Zn 염), 테트라클로로-4-메틸술포닐피리딘, 피리메탄올, 메파니피림(mepanipyrim), 디피리티온(dipyrithion), 1-히드록시-4-메틸-6-(2,4,4-트리메틸펜틸)-2(1H)-피리딘;
- [0439] (s) 금속 비누, 예컨대, 주석 나프테네이트, 구리 나프테네이트, 아연 나프테네이트, 주석 옥토에이트, 구리 옥토에이트, 아연 옥토에이트, 주석 2-에틸헥사노에이트, 구리 2-에틸헥사노에이트, 아연 2-에틸헥사노에이트, 주석 올레에이트, 구리 올레에이트, 아연 올레에이트, 주석 포스페이트, 구리 포스페이트, 아연 포스페이트, 주석 벤조에이트, 구리 벤조에이트 및 아연 벤조에이트;
- [0440] (t) 금속 염, 예컨대 구리 히드록시카르보네이트, 나트륨 디크로메이트, 칼륨 디크로메이트, 구리 술페이트, 구리 클로라이드, 구리 보레이트, 아연 플루오로실리케이트, 구리 플루오로실리케이트, 및 정착제와의 혼합물;
- [0441] (u) 옥시드, 예컨대 트리부틸주석 옥시드, Cu₂O, CuO, ZnO;
- [0442] (v) 디알킬디티오카르바메이트, 예컨대, 디알킬디티오카르바메이트의 Na 및 Zn 염, 테트라메틸티우람 디솔피드, 칼륨 N-메틸-디티오카르바메이트;
- [0443] (w) 니트릴, 예컨대, 2,4,5,6-테트라클로로이소프탈로디니트릴, 디나트륨 시아노-디티오이미도-카르바메이트;
- [0444] (x) 퀴놀린, 예컨대 8-히드록시퀴놀린, 및 이의 Cu 염;
- [0445] (y) 무코클로르산(mucochloric acid), 5-히드록시-2(5H)-푸라논;
- [0446] (z) 4,5-디클로로디티아졸리논, 4,5-벤조디티아졸리논, 4,5-트리메틸렌디티아졸리논, 4,5-디클로로-(3H)-1,2-디티올-3-온, 3,5-디메틸-테트라하이드로-1,3,5-티아디아진-2-티온, N-(2-p-클로로벤조일에틸)-헥사미늄 클로라이드, 칼륨 N-히드록시메틸-N'-메틸-디티오카르바메이트, 2-옥소-2-(4-히드록시-페닐)아세토히드록심산 클로라이드, 폐닐-(2-클로로-시아노-비닐)술폰, 폐닐-(1,2-디클로로-2-시아노-비닐)술폰; 및
- [0447] (aa) 단독 또는 중합체 활성 화합물에 포함된 Ag-, Zn- 또는 Cu-함유 제올라이트, 또는
- [0448] (bb) 상기 언급된 곰팡이제거제의 1종 이상의 혼합물.
- [0449] 상기 문헌으로부터 공지되고, 언급될 수 있으며, 상기 화학식 (I)의 화합물과 조합될 수 있는 제초제는, 예를 들어, 하기 활성 물질이다 (주: 화합물은, 적합한 경우, 통상 코드 번호와 함께, 국제 표준화 기구 (ISO)에 따른 통칭 또는 화학명으로 명시된다):
- [0450] 아세토클로르(acetochlor); 아시플루오르펜(acifluorfen)(-나트륨); 아클로니펜(aclonifen); AKH 7088, 즉, [[[1-[5-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-2-나트로페닐]-2-메톡시에틸리텐]아미노]옥시]-아세트산 및 이의 메틸 에스테르; 알라클로르(alachlor); 알록시dim(alloxydim)(-나트륨); 아메트린(ametryn); 아미카르바존(amicarbazone), 아미도클로르(amidochlor), 아미도술푸론(amidosulfuron); 아미트롤(amitrol); AMS, 즉, 암모늄 술파메이트; 아닐로포스(anilofos); 아술람(asulam); 아트라진(atrazine); 아자페니дин(azafenidin); 아짐술

푸론(azimsulfuron) (DPX-A8947); 아지프로트린(aziprotryn); 바르벤(barban); BAS 516 H, 즉, 5-플루오로-2-페닐-4H-3,1-벤족사진-4-온; 베플루부타미드(beflubutamid); 베나졸린(benazolin)(-에틸); 벤플루랄린(benfluralin); 벤푸레세이트(benfuresate); 벤술푸론(bensulfuron)(-메틸); 벤술리드(bensulide); 벤타존(bentazone)(-나트륨); 벤조비시클론(benzobicyclone); 벤조페나프(benzofenap); 벤조플루오르(benzofluor); 벤조일프로프(benzoylprop)(-에틸); 벤즈티아주론(benzthiazuron); 비알라포스(bialaphos) (빌라나포스(bilanafos)); 비페녹스(bifenox); 비스피리박(bispyribac)(-나트륨); 브로마실(bromacil); 브로모부티드(bromobutide); 브로모페녹심(bromofenoxim); 브로목시닐(bromoxynil); 브로무론(bromuron); 부미나포스(buminafos); 부속시논(busoxinone); 부타클로르(butachlor); 부타페나실(butafenacil); 부타미포스(butamifos); 부테나클로르(butenachlor); 부티다졸(buthiadazole); 부트랄린(butralin); 부트록시덤(butoxydim); 부틸레이트; 카펜스트롤(cafenstrole) (CH-900); 카르베타미드(carbetamide); 카르펜트라존(carfentrazone)(-에틸); 칼록시덤(caloxodim), CDAA, 즉, 2-클로로-N,N-디-2-프로페닐아세트아미드; CDEC, 즉, 2-클로로알릴 디에틸디티오카르바메이트; 클로메톡시펜(chlomethoxyfen); 클로람벤(chloramben); 클로라지포프(chlorazifop)-부틸; 클로르브로무론(chlorbromuron); 클로르부팜(chlorbufam); 클로르페낙(chlorfenac); 클로르플루레놀(chlorflurenol)-메틸; 클로리다존(chloridazon); 클로리무론(chlorimuron)(-에틸); 클로르니트로펜(chlornitrofen); 클로로톨루론(chlorotoluron); 클로록수론(chloroxuron); 클로르프로팜(chlorpropham); 클로르술푸론(chlorsulfuron); 클로르탈(chlorthal)-디메틸; 클로르티아미드(chlorthiamid); 클로르톨루론(chlortoluron), 시니돈(cinidon)(-메틸 또는 -에틸), 신메틸린(cinmethylin); 시노술푸론(cinosulfuron); 클레토덤(clethodim); 클레폭시덤(clefoxydim), 클로디나포프(clodinafop) 및 이의 에스테르 유도체 (예를 들어 클로디나포프-프로파르길); 클로마존(clomazone); 클로메프로프(clomeprop); 클로프로폭시덤(cloproxydim); 클로파랄리드(clopyralid); 클로파라술푸론(clopyrasulfuron)(-메틸); 클로란술람(cloransulam)(-메틸); 쿠밀루론(cumyluron)(JC 940); 시아나진(cyanazine); 시클로에이트(cycloate); 시클로술파무론(cyclosulfamuron) (AC 104); 시클록시덤(cycloxydim); 시클루론(cycluron); 시할로포프 및 이의 에스테르 유도체 (예를 들어 부틸-에스테르, DEH-112); 시페콰트(cyperquat); 시프라진(cyprazine); 시프라졸(cyprazole); 다이무론(daimuron); 2,4-D; 2,4-DB; 달라蓬(dalapon); 다조메트(dazomet), 데스메디팜(desmedipham); 데스메트린(desmetryn); 디-알레이트; 디캄바(dicamba); 디클로베닐(dichlobenil); 디클로르프로프(dichlorprop)(-P); 디클로포프(diclofop) 및 이의 에스테르 예컨대 디클로포프-메틸; 디클로솔람(diclosulam), 디에타틸(diethyl)(-에틸); 디페녹수론(difenoxyuron); 디펜조콰트(difenoquat); 디플루페니칸(diflufenican); 디플루펜조피르(diflufenopyr); 디메푸론(dimefuron); 디메파페레이트(dimepiperate); 디메타클로르(dimethachlor); 디메타메트린(dimethametryn); 디메텐아미드(dimethenamid) (SAN-582H); 디메텐아미드(-P); 디메타존, 디메티핀(dimethipin); 디멕시플람(dimexyflam), 디메트라술푸론(dimetrasulfuron), 디니트라민; 디노세브(dinoseb); 디노테르브(dinoterb); 디펜아미드(diphenamid); 디프로펜트린(dipropetryn); 디콰트(diquat); 디티오퍼르(dithiopyr); 디우론(diuron); DNOC; 에글리나진(eglinazine)-에틸; EL 77, 즉, 5-시아노-1-(1,1-디메틸-에틸)-N-메틸-1H-페라졸-4-카르복사미드; 엔도탈(endothal); 에포프로단(epoprodan), EPTC; 에스프로카르브(esprocarb); 에탈플루랄린(ethalfluralin); 에타메트술푸론(ethametsulfuron)-메틸; 에티디무론(ethidimuron); 에티오진(ethiozin); 에토푸메세이트(ethofumesate); 에톡시펜 및 이의 에스테르 (예를 들어 에틸 에스테르, HC-252), 에톡시술푸론, 에토벤자니드(etobenzanid) (HW 52); F5231, 즉, N-[2-클로로-4-플루오로-5-[4-(3-플루오로프로필)-4,5-디히드로-5-옥소-1H-테트라졸-1-일]-페닐]에탄술폰아미드; 페노프로프(fenoprop); 페녹산(fenoxan), 페녹사프로프(fenoxyprop) 및 페녹사프로프-P 및 이들의 에스테르, 예를 들어, 페녹사프로프-P-에틸 및 페녹사프로프-에틸; 페녹시덤(fenoxydim); 웨ント라자미드(fentrazamide); 페누론(fenuron); 플람프로프(flamprop)(-메틸 또는 -이소프로필 또는 -이소프로필-L); 플라자술푸론(flazasulfuron); 플로라솔람(florasulam); 플루아지포프(fluazifop) 및 플루아지포프-P 및 이들의 에스테르, 예를 들어 플루아지포프-부틸 및 플루아지포프-P-부틸; 플루아졸레이트(fluazolate), 플루카르바존(flucarbazone)(-나트륨); 플루클로랄린(fluchloralin); 플루페나세트(flufenacet) (FOE 5043), 플루웬피르(flufenpyr), 플루메트술람(flumetsulam); 플루메투론(flumeturon); 플루미클로락(flumiclorac)(-펜틸); 플루미옥사진(Flumioxazin) (S-482); 플루미프로핀(flumipropyn); 플루오메투론(fluometuron); 플루오로클로리돈, 플루오로디펜; 플루오로글리코펜(-에틸); 플루폭삼(flupoxam) (KNW-739); 플루프로파실(flupropacil) (UBIC-4243); 플루프로아네이트(fluproanate), 플루피르술푸론(flupyralsulfuron)(-메틸, 또는 -나트륨); 플루레놀(flurenol)(-부틸); 플루리돈(fluridine); 플루로클로리돈(flurochloridone); 플루록시피르(fluroxypyrr)(-헵틸(meptyl)); 플루르프리미돌(flurprimidol), 플루르타몬(flurtamone); 플루티아세트(fluthiacet)(-메틸); 플루티아미드(fluthiamide) (또한 플루페나세트로 공지됨); 포메사펜(fomesafen); 포람술푸론(foramsulfuron); 포스아민(fosamine); 푸릴라졸(furilazole) (MON 13900), 푸릴록시펜(furyloxyfen); 글루포시네이트

(glufosinate)(-암모늄); 글리포세이트(glyphosate)(-이소프로필-암모늄); 할로사펜(halosafen); 할로술푸론(halosulfuron)(-메틸) 및 이의 에스테르(예를 들어, 메틸 에스테르, NC-319); 할록시포프(haloxyfop) 및 이의 에스테르; 할록시포프-P (= R-할록시포프) 및 이의 에스테르; HC-252 (di페닐에테르), 헥사지논(hexazinone); 이마자메타벤즈(imazamethabenz)(-메틸); 이마자메타피르(imazamethapyr); 이마자목스(imazamox); 이마자픽(imazapic), 이마자피르(imazapyr); 이마자퀸(imazaquin) 및 염, 예컨대 암모늄 염; 이마제타메타피르(imazethamethapyr); 이마제타피르(imazethapyr), 이마조술푸론(imazosulfuron); 인다노판(indanofan); 요오도술푸론(iodosulfuron)-(메틸)-(나트륨), 이옥시닐(ioxynil); 이소카르바미드(isocarbamid); 이소프로팔린(isopropalin); 이소프로토론(isoproturon); 이소우론(isouron); 이속사벤(isoxaben); 이속사클로르톨(isoxachlortole); 이속사플루톨(isoxaflutole); 이속사파리포프(isoxapryifop); 카르부틸레이트(karbutilate); 락토펜(lactofen); 레나실(lenaciil); 리누론(linuron); MCPA; MCPB; 메코프로프(mecoprop); 메페나세트(mefenacet); 메플루이디드(mefluidid); 메소술푸론(mesosulfuron)(-메틸); 메소트리온(mesotriione); 메탐(metam), 메타미포프(metamifop), 메타미트론(metamitron); 메타자클로르(metazachlor); 메타벤즈티아주론(methabenzthiazuron); 메타졸(methazole); 메톡시페논; 메틸-딤론(dymron); 메토벤주론(metobenzuron), 메토브로무론(metobromuron); (S-)메톨라클로르(metolachlor); 메토술람(metosulam) (XRD 511); 메톡수론(metoxuron); 메트리부진(metribuzin); 메트술푸론(metsulfuron)-메틸; MK-616; 몰리네이트(molinate); 모날리드(monalide); 모노카르바미드(monocarbamide) 디히드로젠텐페이트; 모노리누론(monolinuron); 모누론(monuron); MT 128, 즉, 6-클로로-N-(3-클로로-2-프로페닐)-5-메틸-N-페닐-3-페리다진아민; MT 5950, 즉, N-[3-클로로-4-(1-메틸에틸)-페닐]-2-메틸페논-아미드; 나프로아닐리드(naproanilide); 나프로프아미드(napropamide); 나프탈람(naptalam); NC 310, 즉, 4-(2,4-디클로로-벤조일)-1-메틸-5-벤질옥시페라졸; 네부론(neburon); 니코술푸론(nicosulfuron); 니페라클로펜(nipyraclophen); 니트랄린(nitralin); 니트로펜; 니트로플루오르펜(nitrofluorfen); 노르플루라존(norflurazon); 오르벤카르브(orbencarb); 오리잘린(oryzalin); 옥사디아르길(oxadiargyl) (RP-020630); 옥사디아존(oxadiazone); 옥사술푸론(oxasulfuron); 옥사지클로메폰(oxaziclomefone); 옥시플루오르펜(oxyfluorfen); 파라콰트(parquat); 페볼레이트(pebulate); 펠라르곤산(pelargonic acid); 펜디메탈린(pendimethalin); 페녹술람(penoxulam); 펜타노클로르(pentanochlor), 펜톡사존(pentoxazone); 퍼플루이돈(perfluidone); 페톡사미드(pethoxamid), 페니소팜(phenisopham); 펜메디팜(phenedipham); 피클로람(picloram); 피콜리나펜(picolinafen); 피페로포스(piperophos); 피리부티카르브(piributicarb); 피리페노프(pirifenop)-부틸; 프레틸라클로르(pretilachlor); 프리미술푸론(primsulfuron)(-메틸); 프로카르바존(procarbazone)(-나트륨); 프로시아진(procyclazine); 프로디아민; 프로플루아졸(profluazole), 프로플루랄린(profluralin); 프로글리나진(proglinazine)(-에틸); 프로메톤(prometon); 프로메트린(prometryn); 프로파클로르(propachlor); 프로파닐(propanil); 프로파퀴자포프(propaquazafop); 프로파진(propazine); 프로팜(propham); 프로피소클로르(propisochlor); 프로폭시카르바존(-나트륨), 프로피자미드(propyzamide); 프로술팔린(prosulfalin); 프로술포카르브(prosulfocarb); 프로술푸론(prosulfuron) (CGA-152005); 프리나클로르(prynachlor); 피라클로닐(pyraclonil), 피라플루펜(pyraflufen)(-에틸); 피라졸리네이트(pyrazolinate); 피라존(pyrazon); 피라조술푸론(pyrazosulfuron)(-에틸); 피라족시펜(pyrazoxyfen); 피리벤족심(pyrribenzoxim); 피리부티카르브(pyrributicarb); 피리다풀(pyridafol); 피리데이트(pyrilate); 피리프탈리드(pyriftalid), 피리미도박(pyrimidobac)(-메틸); 피리티오박(pyrithiobac)(-나트륨) (KIH-2031); 피록소포프 및 이의 에스테르(예를 들어 프로파르길 에스테르); 퀸클로락(quinclorac); 퀸메락(quinmerac); 퀴노클라민(quinoclamine), 퀴노포프(quinofop) 및 이의 에스테르 유도체, 퀴잘로포프(quizalofop) 및 퀴잘로포프-P 및 이들의 에스테르 유도체, 예를 들어, 퀴잘로포프-에틸; 퀴잘로포프-P-테푸릴 및 -에틸; 렌리두론(renriduron); 림술푸론(rimsulfuron) (DPX-E 9636); S 275, 즉, 2-[4-클로로-2-플루오로-5-(2-프로페닐옥시)페닐]-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸; 세크부메تون(secbumeton); 세톡시dim(sethoxydim); 시두론(siduron); 시마진(simazine); 시메트린(simetryn); SN 106279, 즉, 2-[[7-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]옥시]-2-나프탈레닐]옥시]-프로판산 및 이의 메틸 에스테르; 술코트리온(sulcotrione); 술펜트라존(sulfentrazone) (FMC-97285, F-6285); 술파주론(sulfazuron); 술포메투론(sulfometuron)(-메틸); 술포세이트(sulfosate) (ICI-A0224); 술포술푸론(sulfosulfuron); TCA; 테부탐(tebutam) (GCP-5544); 테부티우론(tebuthiuron); 테프랄록시dim(tepraloxydim); 테르바실(terbacil); 테르부카르브(terbucarb); 테르부클로르(terbuchlor); 테르부메تون(terbumeton); 테르부틸라진(terbutylazine); 테르부트린(terbutryn); TFH 450, 즉, N,N-디에틸-3-[(2-에틸-6-메틸페닐)술포닐]-1H-1,2,4-트리아졸-1-카르복사미드; 테닐-클로르(thenyl-chlor) (NSK-850); 티아플루아미드(thiafluamide); 티아자풀루론(thiazafluron); 티아조피르(thiazopyr) (Mon-13200); 티디아지민(thidiazimin) (SN-24085); 티펜술푸론(thifensulfuron)(-메틸); 티오벤카르브(thiobencarb); 티오

카르바질(tiocarbazil); 트랄콕시덤(tralkoxydim); 트리-알레이트; 트리아술푸론(triasulfuron); 트리아지플람(triaziflam); 트리아조펜아미드(triazofenamide); 트리베누론(tribenuron)(-메틸); 2,3,6-트리클로로벤조산(2,3,6-TBA), 트리클로파이르(triclopyr); 트리디판(tridiphane); 트리에타진(trietazine); 트리플록시슬푸론(trifloxysulfuron)(-나트륨), 트리플루랄린(trifluralin); 트리플루슬푸론(triflusulfuron) 및 에스테르(예를 들어, 메틸 에스테르, DPX-66037); 트리메투론; 트리토술푸론(tritosulfuron); 트시토데프(tsitodef); 베르놀레이트(vernolate); WL 110547, 즉, 5-페녹시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-테트라졸; UBH-509; D-489; LS 82-556; KPP-300; NC-324; NC-330; KH-218; DPX-N8189; SC-0774; DOWCO-535; DK-8910; V-53482; PP-600; MBH-001; KIH-9201; ET-751; KIH-6127; KIH-2023 및 KIH5996.

[0451] 적합한 제초제 독성안정화제는 비제한적으로 베녹사코르(benoxacor), 클로퀸토세트(cloquintocet), 시오메트리닐(cyometrinil), 시프로솔파미드(cyprosulfamide), 디클로르미드(dichlormid), 디시클로논(dicyclonon), 디에톨레이트(dietholate), 펜클로라졸(fenchlorazole), 펜클로림(fenclorim), 플루라졸(flurazole), 플록소페님(fluxofenim), 푸릴라졸(furilazole), 이속사디芬(isoxadifen), 메펜피르(mefenpyr), 메페네이트(mephenate), 나프탈산 무수물 및 옥사베티리닐(oxabetrinil)을 포함한다.

[0452] 혼합 제형에서 본 발명에 따른 활성 물질로 사용될 수 있는 성분은, 예를 들어, 아세토락테이트 생성효소, 아세틸-보조효소 A 카르복실라아제, PS I, PS II, HPPDO, 피토엔 데사투라아제(phytoene desaturase), 프로토포르피리노겐(protoporphyrinogen) 옥시다아제, 글루타민 합성효소, 셀룰로오스 생합성, 5-에놀피루빌시기메이트(enolpyruvylshikimate)-3-포스페이트 합성효소의 억제에 기초하는, 예를 들어, 공지된 활성 화합물이다. 작용 메카니즘이 미지이거나 상이한, 상기 화합물, 및 또한 사용될 수 있는 기타 화합물은, 예를 들어, 문헌 [Weed Research 26, 441-445 (1986), 또는 "The Pesticide Manual", 12th Edition 2000 (이후 또한 "PM"으로 약술됨), The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry (편집자)] 및 여기에 인용된 문헌에 기재되어 있다.

[0453] 화학식 (I)의 화합물은 우세한 생물학적 및/또는 화학물리적 매개변수에 따라 다양한 방식으로 제형될 수 있다. 적합하게 가능한 제형의 예는 하기이다: 습윤성 분말 (WP), 수용성 분말 (SP), 수용성 농축물, 유화성 농축물 (EC), 유화액 (EW), 예컨대, 수중유 및 유중수 유화액, 분무성 용액, 혼탁액 농축물 (SC), 오일 또는 물 기재의 분산액, 오일과 혼화성인 용액, 캡슐 혼탁액 (CS), 분체(dust) (DP), 종자드레싱(seed-dressing) 제품, 살포 및 토양 적용을 위한 과립, 마이크로캡슐 형태의 과립 (GR), 분무 과립, 코팅 과립 및 흡착 과립, 수분산성 과립 (WG), 수용성 과립 (SG), ULV 제형, 마이크로캡슐 및 왁스.

[0454] 화학식 (I)의 화합물의 고체 상태 형태는 문헌, 예를 들어 [Byrn et al., "Solid-State Chemistry of Drugs", 2nd Edition, SSCI Inc., (1999); Glusker et al., "Crystal Structure Analysis-A Primer" 2nd Edition, Oxford University Press, (1985)]에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0455] 언급된 제형은 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들어, 활성 화합물을 하나 이상의 용매 또는 희석제, 유화제, 분산제 및/또는 결합제 또는 고정제, 방수제 및 임의로 하나 이상의 테시칸트, UV 안정화제, 착색제, 안료 및 기타 가공 조제와 혼합시킴으로써 제조될 수 있다.

[0456] 상기 각각의 제형 형태는 대체로 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Winnacker-Kuehler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], Volume 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4th Edition 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3rd Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London]에 기재되어 있다.

[0457] 필요한 제형 조제, 예컨대, 불활성 물질, 계면활성제, 용매 및 기타 첨가제는 또한 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Watkins, "Handbook of Insecticide Dust diluents and Carriers", 2nd Ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H.v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2nd Ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2nd Ed., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley and Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schoefeldt, "Grenzflaehenaktive Aehylenoxidaddukte" [Surface-active ethylene oxide adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Kuehler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], Volume 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4th Ed. 1986]에 기재되어 있다.

[0458] 습윤성 분말은, 물에 균일하게 분산되고, 화학식 (I)의 화합물 이외에, 또한 이온성 및/또는 비이온성 계면활

성제 (습윤제, 분산제), 예를 들어, 폴리옥시에틸화 알킬페놀, 폴리옥시에틸화 지방 알콜, 폴리옥시에틸화 지방 아민, 지방 알콜 폴리글리콜 에테르 술페이트, 알칸술포네이트 또는 알킬벤젤플로네이트, 나트륨 리그노술포네이트, 나트륨 2,2'-디나프틸메탄-6,6'-디술포네이트, 나트륨 디부틸나프탈렌술포네이트 또는 그 밖에 나트륨 올레오일메틸타우리네이트를, 희석제 또는 불활성 물질에 추가로 포함하는 제제이다. 습윤성 분말을 제조하기 위해, 화학식 (I) 의 화합물은, 예를 들어, 종래 장치, 예컨대, 햄머 밀, 송풍 밀 및 에어제트 밀에서 미세하게 분쇄되고, 동시 또는 이후에 제형 조제와 혼합된다.

[0459] 유화성 농축물은, 예를 들어, 하나 이상의 이온성 및/또는 비이온성 계면활성제 (유화제) 를 첨가하면서, 유기 용매, 예를 들어, 부탄올, 시클로헥사논, 디메틸포름아미드, 크실렌 또는 그 밖에 고비등 방향족류 또는 탄화수소류 또는 이들의 혼합물 중에 화학식 (I) 의 화합물을 용해시킴으로써 제조된다. 사용될 수 있는 유화제는, 예를 들어, 하기이다: 알킬아릴술폰산의 칼슘 염, 예컨대, 칼슘 도데실벤젤플로네이트 또는 비이온성 유화제, 예컨대, 지방산 폴리글리콜 에스테르, 알킬아릴 폴리글리콜 에테르, 지방 알콜 폴리글리콜 에테르, 프로필렌 옥시드/에틸렌 옥시드 축합물, 알킬 폴리에테르, 소르비탄 에스테르 예컨대 소르비탄 지방산 에스테르 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르.

[0460] 활성 물질을 미세하게 분할된 고체 물질, 예를 들어, 탈크 또는 천연 점토, 예컨대, 카울린, 벤토나이트 또는 파이로필라이트, 또는 규조토로 분쇄시킴으로써 문제가 수득된다.

[0461] 혼탁액 농축물은 수제 또는 유제일 수 있다. 예를 들어, 기타 제형 형태의 경우에서 이미 언급된 바와 같이, 이것은, 예를 들어, 적합한 경우 계면활성제를 첨가하면서, 시판되는 비드 밀을 이용하여 습식 분쇄로 제조될 수 있다.

[0462] 예를 들어, 기타 제형 형태의 경우에서 이미 언급된 바와 같이, 유화액, 예를 들어 수중유 유화액 (EW) 은, 예를 들어, 수성 유기 용매 및 적합한 경우 계면활성제를 이용하여 교반기, 콜로이드 밀 및/또는 정적 혼합물로 제조될 수 있다.

[0463] 화학식 (I) 의 화합물을 흡착성 과립화 불활성 물질에 분무시킴으로써, 또는 결합제, 예를 들어, 폴리비닐 알콜, 나트륨 폴리아크릴레이트 또는 대안적으로 미네랄 오일을 이용하여, 활성 물질 농축물을 모래, 카울리나이트와 같은 담체 또는 과립화 불활성 물질의 표면에 적용시킴으로써 과립이 제조될 수 있다. 적합한 활성 물질은 또한, 원한다면 비료와 혼합물로 비료 과립의 생산에 통상적인 방식으로 과립화될 수 있다.

[0464] 수분산성 과립은, 일반적으로, 통상적인 방법, 예컨대, 분무 건조, 유동층 과립화, 절편 과립화, 고속 혼합기 혼합 및 고체 불활성 물질이 없는 압출로 제조된다. 절편, 유동층, 압출기 및 분무 과립을 제조하기 위해, 예를 들어, 문헌 ["Spray-Drying Handbook" 3rd ed. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, pages 147 et seq.; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5th Ed., McGraw-Hill, New York 1973, p. 8-57] 의 방법 참고.

[0465] 일반적으로, 농약 제제는 약 0.1 내지 약 99 중량% 및 약 0.1 내지 약 95 중량% 의 화학식 (I) 의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 범위를 포함한다.

[0466] 습윤성 분말 중 화학식 (I) 의 화합물의 농도는, 예를 들어, 약 10 내지 약 90 중량% 이고, 나머지는 통상적인 제형 성분으로 구성되어 100 중량% 가 된다. 유화성 농축물의 경우, 화학식 (I) 의 화합물의 농도는 약 1 중량% 내지 약 90 중량% 및 약 5 중량% 내지 약 80 중량% 로 이루어진 군으로부터 선택된 범위의 양일 수 있다. 문제 형태의 제형은 일반적으로 약 1 중량% 내지 약 30 중량% 의 화학식 (I) 의 화합물 및 약 5 중량% 내지 약 20 중량% 의 화학식 (I) 의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 범위에서 포함한다. 분산성 용액을 위해서는 약 0.05 중량% 내지 약 80 중량% 의 화학식 (I) 의 화합물 및 약 2 중량% 내지 약 50 중량% 의 화학식 (I) 의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 범위를 포함한다. 수분산성 과립의 경우, 화학식 (I) 의 화합물의 함량은 부분적으로 화학식 (I) 의 화합물이 액체 또는 고체 형태인지의 여부 및 과립화 조제, 충전제 등이 사용되는지 여부에 달려 있다. 수분산성 과립은, 예를 들어, 약 1 내지 약 95 중량% 및 약 10 내지 약 80 중량% 로 이루어진 군으로부터 선택된 범위를 포함한다.

[0467] 또한, 상기 언급된 화학식 (I) 의 화합물의 제형은, 적합한 경우, 각각의 경우에 통상적인 접착제, 습윤제, 분산제, 유화제, 침투제, 보존제, 부동제, 용매, 충전제, 담체, 착색제, 소포제, 증발억제제, pH 조절제 및 점도 조절제를 포함한다.

[0468] 본 발명에 따른 혼합물은 사전 또는 사후에 토양을 통해 적용될 수 있다. 본 발명에 따른 혼합물은 또한 잎을 통해 적용될 수 있다. 본 발명에 따른 혼합물은 시드드레싱에 사용될 수 있다. 관개 시스템, 예를

들어, 관개용 물을 통해 본 발명에 따른 혼합물을 적용하는 것이 또한 가능하다.

[0469] 약학적/수의학적 사용을 위한 기타 활성제

[0470] 비제한적으로, 살진드기제, 구충제, 항기생충제 및 살충제를 포함하는 약학적, 살충적 또는 수의학적 추가 활성 성분은 또한 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 항기생충제는 두 외부기생충제 및 내부기생충제를 포함할 수 있다. 상기 항기생충제는 당업계에 널리 공지되어 있고 (예를 들어, *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) 또는 *The Merck Veterinary Manual*, 9th Edition, (January 2005) 참고), 비제한적으로 아카르보스(acarbose), 아세프로마진(acepromazine) 말레이트, 아세트아미노펜, 아세트아졸아미드, 아세트아졸아미드 나트륨, 아세트산, 아세토히드록삼산, 아세틸시스테인, 아시트레틴(acitretin), 아시클로비르(acyclovir), 알벤다졸(albendazole), 알부테롤(albuterol) 술페이트, 알펜타닐(alfentanil) HCl, 알로푸리놀(allopurinol), 알프라졸람(alprazolam), 알트레노게스트(altrenogest), 아만타디온(amantadine) HCl, 아미카신(amikacin) 술페이트, 아미노카프로산, 아미노펜트아미드 수소 술페이트, 아미노필린(aminophylline)/테오필린(theophylline), 아미오다론(amiodarone) HCl, 아미트라즈(amitraz), 아미트립ти린(amitriptyline) HCl, 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate), 암모늄 클로라이드, 암모늄 몰리브데네이트, 아목시실린(amoxicillin), 아목시실린(amoxicillin), 클라불라네이트(clavulanate) 칼륨, 암모테리신(amphotericin) B 데속시콜레이트(desoxycholate), 암모테리신 B 지질계, 암피실린(ampicillin), 암프롤륨(amprolium) HCl, 안타시드(antacid) (경구), 안티베닌(antivenin), 아포모르피온(apomorphine) HCl, 아프라마이신(apramycin) 술페이트, 아스코르브산, 아스파라기나아제, 아스파링(aspiring), 아테놀롤(atenolol), 아티파메зол(atipamezole) HCl, 아트라쿠륨(atracurium) 베실레이트, 아트로핀 술페이트, 아우르노핀(aurofin), 아우로티오글루코오스(aurothioglucose), 아자페론(azaperone), 아자티오프린(azathioprine), 아지트로마이신(azithromycin), 바클로펜(baclofen), 바르비투에이트(barbituates), 베나제프릴(benazepril) HCl, 베타메타손(betamethasone), 베타네콜(bethanechol) 클로라이드, 비사코딜(bisacodyl), 비스무트 서브살리실레이트, 블레오마이신 술페이트, 볼데논(boldenone) 운데실레이트, 브로미드, 브로모크립틴(bromocriptine) 메실레이트, 부데노시드(budenoside), 부프레노르핀(buprenorphine) HCl, 부스피론(buspirone) HCl, 부술판(busulfan), 부토르파놀(butorphanol) 타르트레이트, 카베르골린(cabergoline), 칼시토닌 살몬(calcitonin salmon), 칼시트롤, 칼슘 염, 캡토프릴(captopril), 카르베니실린(carbenicillin) 인다닐 나트륨, 카르비마졸(carbimazole), 카르보플라틴(carboplatin), 카르니틴, 카프로펜, 카르베딜롤(carvedilol), 세파드록실(cefadroxil), 세파졸린(cefazolin) 나트륨, 세파심(cefixime), 세포페라존(cefoperazone) 나트륨, 세포탁심(cefotaxime) 나트륨, 세포테탄(cefotetan) 디나트륨, 세폭시틴(cefoxitin) 나트륨, 세프포독심 프록세틸(cefpodoxime proxetil), 세프타지딘(ceftazidime), 세프티오푸르(ceftiofur) 나트륨, 세프티오푸르 HCl, 세프티액손(ceftiaxone) 나트륨, 세팔렉신(cephalexin), 세팔로스포린스(cephalosporins), 세파피린(cephapirin), 목탄 (활성), 클로람부실(chlorambucil), 클로람페니콜(chloramphenicol), 클로르디아제폭시드(chlordiazepoxide), 클로르디아제폭시드(chlordiazepoxide) +/- 클리디늄(clidinium) 브로미드, 클로로티아제드, 클로르페니라민(chlorpheniramine) 말레이트, 클로르프로마진 HCl, 클로르프로파미드(chlorpropamide), 클로르테트라시클린, 융모막 성 생식선 자극 호르몬(chorionic gonadotropin) (HCG), 크로뮴, 시메티딘(cimetidine), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 시스아프리드(cisapride), 시스플라틴(cisplatin), 시트레이트 염, 클라리트로마이신(clarithromycin), 클레마스틴(clemastine) 푸마레이트, 클렌부테롤(clenbuterol) HCl, 클린다마이신(clindamycin), 클로파지민(clofazimine), 클로미프라민(clomipramine) HCl, 클라오나제팜(claonazepam), 클로니딘(clonidine), 클로프로스테놀(cloprostostenol) 나트륨, 클로라제페이트(clorazepate) 2칼륨, 클로르술론(clorsulon), 클록사실린(cloxacillin), 코데인(codeine) 포스페이트, 콜키신(colchicine), 코르티코트로핀(corticotropin) (ACTH), 코신트로핀(cosyntropin), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 시클로스포린(cyclosporine), 시프로헵타딘(cyproheptadine) HCl, 시타라빈(cytarabine), 다카르바진(dacarbazine), 닉티노마이신(dactinomycin)/악티노마이신(actinomycin) D, 달테파린(dalteparin) 나트륨, 다나졸(danazol), 단트롤렌(dantrolene) 나트륨, 담손(dapsone), 데코퀴네이트(decoquinate), 데페록사민(deferoxamine) 메실레이트, 데라콕시브(deracoxib), 데슬로렐린(deslorelin) 아세테이트, 데스모프레스신(desmopressin) 아세테이트, 데속시코르티코스테론(desoxycorticosterone) 피발레이트, 데토미딘(detomidine) HCl, 텍사메타손(dexamethasone), 텍스판테놀(dexpanthenol), 텍스라이아족산(dexraazoxane), 텍스트란(dextran), 디아제팜(diazepam), 디아족시드(diazoxyde) (경구), 디클로르페나미드(dichlorphenamide), 디클로르보스(dichlorvos), 디클로페낙(diclofenac) 나트륨, 디클록사실린(dicloxacillin), 디에틸카르바마진(diethylcarbamazine) 시트레이트, 디에

틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol) (DES), 디플록사신(difloxacin) HCl, 디곡신(digoxin), 디히드로타키스테롤(dihydrotachysterol) (DHT), 딜티아제m(diltiazem) HCl, 디멘하드리네이트(dimhydrinate), 디메르카프롤(dimercaprol)/BAL, 디메틸 술폭시드, 디노프로스트 트로메타민(dinoprost tromethamine), 디페닐히드라민HCl, 디소피라미드(disopyramide) 포스페이트, 도부타민(dobutamine) HCl, 도쿠세이트(docusate)/DSS, 돌라세트론(dolasetron) 메실레이트, 돔페리돈(domperidone), 도파민 HCl, 도라멕틴(doramectin), 독사프람(doxapram) HCl, 독세핀(doxepin) HCl, 독소루비신(doxorubicin) HCl, 독시시클린(doxycycline), 에데테이트칼슘 디나트륨, 칼슘 EDTA, 에드로포늄(edrophonium) 클로라이드, 에날라프릴(enalapril)/에날라프릴라트(enalaprilat), 에녹사파린(exoxaparin) 나트륨, 엔로플록사신(enrofloxacin), 에페드린 술페이트, 에피네프린, 에포에틴(epoetin)/에리트로포이에틴(erythropoietin), 에프리노멕틴(eprinomectin), 엡시프란텔(episiprantel), 에리트로마이신(erythromycin), 에스몰롤(esmolol) HCl, 에스트라디올 시피오네이트(estriol cypionate), 에타크린산(ethacrylic acid)/에타크리네이트(ethacrylate) 나트륨, 에탄올 (알콜), 에티드로네이트(etidronate) 나트륨, 에토돌락(etodolac), 에토미데이트(etomidate), 안락사 제제(euthanasia agents) w/펜토바르비탈(pentobarbital), 파모티딘(famotidine), 지방산 (필수/오메가), 펠바메이트(felbamate), 펜벤다졸(fenbendazole), 펜타닐(fentanyl), 횡산제1철, 필그라스팀(filgrastim), 피나스테리드(finasteride), 피프로닐, 플로르페니콜(florfenicol), 플루코나졸(fluconazole), 플루시토신(flucytosine), 플루드로코르티손(fludrocortisone) 아세테이트, 플루마제닐(flumazenil), 플루메타손(flumethasone), 플루닉신 메글루민(flunixin meglumine), 플루오로우라실 (5-FU), 플루옥세틴(fluoxetine), 플루티카손(fluticasone) 프로피오네이트, 플루복사민(fluvoxamine) 말레이트, 포메피졸(fomepizole) (4-MP), 푸라졸리돈(furazolidone), 푸로세미드(furosemide), 가바펜틴(gabapentin), 겨시타빈(gemcitabine) HCl, 젠타미신(gentamicin) 슬페이트, 글리메피리드(glimepiride), 글리피지드(glipizide), 글루카곤(glucagon), 글루코코르티토이드제(glucocorticoid agents), 글루코사민/콘드로이틴 술페이트, 글루타민, 글리부리드(glyburide), 글리세린 (경구), 글리코피롤레이트(glycopyrrolate), 고나도렐린(gonadorelin), 그리스세오플린(griseofulvin), 구아이페네신(guaifenesin), 할로탄(halothane), 혜모글로빈 글루타머(glutamer)-200 (oxyglobin®), 혜파린, 혜타스타치(hetastarch), 히알루로네이트(hyaluronate) 나트륨, 히드라잘린(hydrazaline) HCl, 히드로클로로티아지드, 히드로코돈 비타르트레이트, 히드로코르티손, 히드로모르폰(hydromorphone), 히드록시우레아, 히드록시진(hydroxyzine), 이포스파미드(ifosfamide), 이미다클로프리드(imidacloprid), 이미도카르브(imidocarb) 디프로피네이트, 임페넴-실라스타틴(impenem-cilastatin) 나트륨, 이미프라민(imipramine), 이남리논(inamrinone) 락테이트, 인술린, 인터페론 알파-2a (인간 재조합), 요오드화물 (나트륨/칼륨), 토근(ipecac) (시럽), 이포데이트(ipodate) 나트륨, 철 텍스트란, 이소플루란, 이소프로테레놀(isoproterenol) HCl, 이소트레티노인(isotretinoin), 이속수프린(isoxsuprine) HCl, 이트라코나졸(itraconazole), 이버멕틴(ivermectin), 카울린/펙틴, 케타민 HCl, 케토코나졸, 케토프로펜(ketoprofen), 케토롤락 트로메타민(ketorolac tromethamine), 락툴로오스(lactulose), 류프롤리드(leuprolide), 레바미솔(levamisole), 레베티라세탐(levetiracetam), 레보티록신(levothyroxine) 나트륨, 리도카인 HCl, 린코마이신(lincomycin) HCl, 리오티로닌(lithyronine) 나트륨, 리시노프릴(lisinopril), 로무스틴(lomustine) (CCNU), 루페누론(lufenuron), 리신, 마그네슘, 만니톨, 마르보플록사신(marbofloxacin), 메클로레타민(mechlorethamine) HCl, 메클리진(meclizine) HCl, 메클로페남산(meclufenamic acid), 메데토미딘(medetomidine) HCl, 중급 사슬 트리글리세리드, 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone) 아세테이트, 메게스트롤(megestrol) 아세테이트, 멜라르소민(melarsomine), 멜라토닌, 멜록시칸(meloxican), 말팔란(melphalan), 메페리딘(meperidine) HCl, 메르캅토푸린(mercaptopurine), 메로페넴(meropenem), 메트포민(metformin) HCl, 메타돈(methadone) HCl, 메타졸아미드(methazolamide), 메텐아민 만델레이트/히푸레이트(hippurate), 메티마졸(methimazole), 메티오닌, 메토카르바몰(methocarbamol), 메토헥시탈(methohexitral) 나트륨, 메토트렉세이트(methotrexate), 메톡시플루란, 메틸렌 블루, 메틸페니데이트(methylphenidate), 메틸프레드니솔론, 메토클로프라미드 HCl, 메토프롤롤/metoprolol), 메트로니닥솔(metronidazole), 맥실레틴(mexiletine) HCl, 미볼레를론(mibolerone), 미다졸람(midazolam) HCl 밀폐마이신옥심, 미네랄 오일, 미노시클린(minocycline) HCl, 미소프로스톨(misoprostol), 미토탄(mitotane), 미토산트론(mitoxantrone) HCl, 모란텔(morantel) 타르트레이트, 모르핀 술페이트, 목시액틴(moxidectin), 날록손(naloxone) HCl, 만드롤론(mandrolone) 테카노에이트, 나프록센(naproxen), 마취용 (아편) 아고니스트 마취제, 네오마이신 술페이트, 네오스티그민(neostigmine), 니아신아미드(niacinamide), 니타족사니드(nitazoxanide), 니텐파람(nitenpyram), 니트로푸란토인(nitrofurantoin), 니트로글리세린, 니트로프루시드(nitroprusside) 나트륨, 니자티딘(nizatidine), 노보비오신(novobiocin) 나트륨, 니스타틴(nystatin), 옥트레오토이드(octreotide) 아세테이트, 올살라진(olsalazine) 나트륨, 오메프로졸(omeprazole), 온단세트론(ondansetron), 아편 지사제(antidiarrheals), 오르비플록사신(orbifloxacin), 옥사실린(oxacillin) 나트륨, 옥사제팜(oxazepam), 옥스펜

다졸(oxfendazole), 옥시부티닌(oxibutynin) 클로라이드, 옥시모르폰(oxymorphone) HCl, 옥시트레트라시클린(oxytetracycline), 옥시토신, 패미드로네이트(pamidronate) 디나트륨, 판크레플리파아제(pancrelipase), 판크로늄(pancuronium) 브로미드, 파로모마이신(paromomycin) 술페이트, 파로제틴(parozetine) HCl, 펜실라민(pencillamine), 일반 정보 페니실린, 페니실린 G, 페니실린 V 칼륨, 펜타조신(pentazocine), 펜토바르비톨(pentobarbital) 나트륨, 펜토산(pentosan) 폴리술페이트 나트륨, 펜톡시필린(pentoxifylline), 페르골리드(pergolide) 메실레이트, 페노바르비톨(phenobarbital), 페녹시벤즈아민 HCl, 페닐부타존(phenylbutazone), 페닐에프린 HCl, 페니프로판올아민 HCl, 페니토인(phenytoin) 나트륨, 페로몬, 비경구 포스페이트, 피토나디온(phytonadione)/비타민 K-1, 피모벤단(pimobendan), 피페라진, 피를리마이신(pirlimycin) HCl, 피록시캄(piroxicam), 폴리술페이트화 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan), 포나주릴(ponazuril), 칼륨클로라이드, 프랄리독심(pralidoxime) 클로라이드, 프라지콴텔(praziquantel), 프라조신(prazosin) HCl, 프레드니솔론(prednisolone)/프레드니손(prednisone), 프리미돈(primidone), 프로카인아미드(procainamide) HCl, 프로카르바진(procarbazine) HCl, 프로클로르페라진(prochlorperazine), 프로판텔린(propantheline) 브로미드, 프로피오니박테륨 아크네스(propionibacterium acnes) 주입, 프로포폴(propofol), 프로프라놀롤(propranolol) HCl, 프로타민(protamine) 술페이트, 슈도에페드린 HCl, 입실륨(psyllium) 친수성 무실로이드(mucilloid), 피란텔 파모에이트(pyrantel pamoate), 피리도스티그민(pyridostigmine) 브로미드, 피릴라민(pyrilamine) 말레이트, 피리메타민, 큐나크린(quinacrine) HCl, 큐니딘(quinidine), 라니티딘(ranitidine) HCl, 리팜핀(rifampin), S-아데노실-메티오닌 (SAMe), 염수/고삼투암 설사제, 셀라멕틴(selamectin), 셀레길린(selegiline) HCl/1-데프레닐(deprendenyl), 세르트랄린.sertraline) HCl, 세벨라머(sevelamer) HCl, 세보플루란(sevoflurane), 실리마린(silymarin)/큰엉겅퀴(milk thistle), 나트륨 비카르보네이트, 나트륨 폴리스티렌 술포네이트, 나트륨 스티보글루코네이트(stibogluconate), 나트륨 술페이트, 티오향산나트륨, 소마토트로핀(somatotropin), 소탈롤(sotalol) HCl, 스펙티노마이신(spectinomycin) HCl, 스피로놀락톤(spironolactone), 스타노졸롤(stanozolol), 스트렙토키나아제(streptokinase), 스트렙토조신(streptozocin), 숙시며(succimer), 숙시닐콜린(succinylcholine) 클로라이드, 수크랄페이트(sucralfate), 수펜타닐(sufentanil) 시트레이트, 술파클로르피리다진(sulfachlorpyridazine) 나트륨, 술파디아진(sulfadiazine)/트리메트로프림(trimethoprim), 술파메톡사졸(sulfamethoxazole)/트리메토프림(trimethoprim), 술파디멘톡신(sulfadimentionoxine), 술파디메톡신(sulfadimethoxine)/오르메토프림(ormetoprim), 술파살라진(sulfasalazine), 타우린, 테폭살린(tepoxaline), 테르비나풀린(terbinafine) HCl, 테르부탈린(terbutaline) 술페이트, 테스토스테론, 테트라시클린 HCl, 티아벤다졸(thiabendazole), 티아세타르사미드(thiacetarsamide) 나트륨, 티아민 HCl, 티오구아닌(thioguanine), 티오펜탈(thiopental) 나트륨, 티오텐파(thiotepa), 티로트로핀(thyrotropin), 티아물린(tiامulin), 티카르실린(ticarcillin) 디나트륨, 틸레타민(tiletamine) HCl/졸라제팜(zolazepam) HCl, 틸목신(tilmocsin), 티오프로닌(tiopronin), 토브라마이신(tobramycin) 술페이트, 토카이니드(tocainide) HCl, 톨라졸린(tolazoline) HCl, 텔페남산(telfenamic acid), 토피라메이트(topiramate), 트라마돌(tramadol) HCl, 트립시놀론 아세토니드(trimcinalone acetonide), 트리엔틴(trientine) HCl, 트릴로스탄(trilostane), 트리메프락신(trimipraxine) 타르트레이트 w/프레드니솔론, 트리펠렌아민(tripeleannamine) HCl, 틸로신(tyrosin), 우르도시올(urdosiol), 밸브로산(valproic acid), 바나듐, 반코마이신(vancomycin) HCl, 바소프레신(vasopressin), 베쿠로늄(vecuronium) 브로미드, 베라파밀(verapamil) HCl, 빈블라스틴(vinblastine) 술페이트, 빙크리스틴(vincristine) 술페이트, 비타민 E/셀레늄, 와파린(warfarin) 나트륨, 크실라진 HCl, 이오힘빈(yohimbine) HCl, 자페를루카스트(zafirlukast), 지도부딘(zidovudine) (AZT), 아연 아세테이트/아연 술페이트, 조니사미드(zonisamide) 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0471]

본 발명의 한 구현예에서, 배경기술에 상기 기재된 바와 같이, 기타 아릴피라졸 화합물, 예컨대, 페닐피라졸(예를 들어, 피프로닐, 피라프롤) 은, 본 발명의 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물과의 조합에 적합하다. 상기 아릴피라졸 화합물의 예는 비제한적으로 미국 특허 번호 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 및 6,998,131 (각각은 Merial, Ltd., Duluth, GA 에 양도됨) 에 기재된 것을 포함한다.

[0472]

본 발명의 다른 구현예에서, 노들리스포르산(nodulisporic acid) 및 이의 유도체 (공지된 살진드기체, 구충제, 항기생충제 및 살충제 중 한 종류) 는 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 상기 화합물은 인간 및 동물에 있어서 감염의 치료 또는 예방에 사용되고, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,399,582, 5,962,499 및 6,221,894 에 기재되어 있다. 조성물은, 전체 입체이성체, 예컨대, 상기 인용된 문헌에 기재된 것을 포함하는, 종래 기술에서 공지된 하나 이상의 노들리스포르산을 포함할 수 있다.

[0473]

본 발명의 다른 구현예에서, 살진드기체, 구충제 및 살충제로서 작용하는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤은 본

발명의 조성물에 첨가될 수 있다.

[0474] 마크로시클릭 락톤은 또한, 비제한적으로, 아버멕틴, 예컨대, 아바멕틴(abamectin), 디마멕틴(dimadectin), 도라멕틴(doramectin), 에마멕틴(emamectin), 에프리노멕틴(eprinomectin), 이버멕틴, 라티텍틴(latidectin), 레피멕틴(lepimectin), 셀라멕틴(selamectin) 및 밀베마이신, 예컨대, 밀베멕틴(milbemectin), 밀베마이신 D, 목시넥틴 및 네마넥틴(nemadectin)을 포함한다. 또한, 상기 아버멕틴 및 밀베마이신의 5-옥소 및 5-옥십 유도체가 포함된다. 아릴파라졸 화합물과 마크로시클릭 락تون과의 조합에는 비제한적으로 미국 특허 번호 6,426,333; 6,482,425; 6,962,713 및 6,998,131 (각각은 Merial, Ltd., Duluth, GA에 양도됨)에 기재된 것을 포함한다.

[0475] 마크로시클릭 락تون 화합물은 종래 기술에 공지되고 상업적으로 또는 종래 기술에 공지된 합성 기술을 통해 용이하게 수득될 수 있다. 널리 이용가능한 기술적 및 상업적 문헌이 참고된다. 아버멕틴, 이버멕틴 및 아바멕틴에 대해, 예를 들어, 하기 문헌이 참고된다: "Ivermectin and Abamectin", 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, published by Springer Verlag., 또는 Albers-Schoeberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. 도라멕틴에 대해, 문헌 "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15 가 참고될 수 있다. 밀베마이신에 대해, 특히, Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, 미국 특허 번호 4,134,973 및 EP 0 677 054 가 참고될 수 있다.

[0476] 마크로시클릭 락تون은 천연 생성물이거나 또는 이의 반합성 유도체이다. 아버멕틴 및 밀베마이신의 구조는, 예를 들어, 착물 16월 마크로시클릭 락تون 고리를 공유함으로써 밀접하게 관련되지만; 밀베마이신은 아버멕틴의 글리코시드 부분이 부족하다. 천연 생성물 아버멕틴은 미국 특허 번호 4,310,519 to Albers-Schoeberg et al.에 개시되어 있고, 22,23-디히드로 아버멕틴 화합물은 미국 특허 번호 4,199,569 (Chabala et al.)에 개시되어 있다. 또한, 특히, 미국 특허 번호 4,468,390 (Kitano), 미국 특허 번호 5,824,653, EP 0 007 812 A1, 영국 특허 명세서 1 390 336, EP 0 002 916 (Beuvry et al.) 및 뉴질랜드 특허 번호 237 086 (Ancare) 이 언급된다. 자연 발생 밀베마이신은 미국 특허 번호 3,950,360 (Aoki et al.) 뿐만 아니라 "The Merck Index", 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996)에 인용된 각종 참고문헌에 기재되어 있다. 라티텍틴은 "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263-286, (2003)에 기재되어 있다. 상기 종류의 화합물의 반합성 유도체는 종래 기술에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,077,308, 미국 특허 번호 4,859,657, 미국 특허 번호 4,963,582, 미국 특허 번호 4,855,317, 미국 특허 번호 4,871,719, 미국 특허 번호 4,874,749, 미국 특허 번호 4,427,663, 미국 특허 번호 4,310,519, 미국 특허 번호 4,199,569, 미국 특허 번호 5,055,596, 미국 특허 번호 4,973,711, 미국 특허 번호 4,978,677, 미국 특허 번호 4,920,148 및 EP 0 667 054에 기재되어 있다.

[0477] 본 발명의 다른 구현예에서, 곤충 성장 조절제 (IGR)로서 공지된 종류의 살진드기제 또는 살충제는 또한 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 상기 군에 속하는 화합물은 사용자에게 널리 공지되어 있고 광범위 상이한 화학 종류를 나타낸다. 상기 화합물은 모두 해충의 진화 또는 성장을 간섭하는 작용을 한다. 곤충 성장 조절제는, 예를 들어, 미국 특허 번호 3,748,356; 미국 특허 번호 3,818,047; 미국 특허 번호 4,225,598; 미국 특허 번호 4,798,837; 미국 특허 번호 4,751,225, EP 0 179 022 또는 U.K. 2 140 010 뿐만 아니라 미국 특허 번호 6,096,329 및 6,685,954 (모두 Merial Ltd., Duluth, GA에 양도됨)에 기재되어 있다. 사용에 적합한 IGR의 예는 비제한적으로 메토프렌(methoprene), 피리프록시펜(pyriproxyfen), 히드로프렌(hydroprene), 시로마진(cyromazine), 플루아주론, 루페누론, 노발루론, 피레트로이드, 포름아미딘 및 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐우레이아를 포함한다.

[0478] 조성물을 형성하기 위한 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 구충제는 비제한적으로 클로술론을 포함하는 벤젠 디솔폰아미드 화합물; 또는 비제한적으로 프라지콴텔, 피란텔 또는 모란텔을 포함하는 촌충제(cestodal agent)일 수 있다.

[0479] 조성물을 형성하기 위한 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 기생충제는 비제한적으로, 마비 및 기생충 죽음을 제공하는 세크레틴 수용체 종류에 속하는 새닙스앞의 수용체를 자극시킴으로써 신경근육 접합부에서 작용하는 데프시펩티드(depsipeptide)를 포함하는 생물학적 활성 웨პ티드 또는 단백질일 수 있다. 데프시펩티드의 한 구현예에서, 데스페펩티드는 애모데피드(emodepside)이다.

[0480] 조성물을 형성하기 위한 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 살충제는 스피노신(spinosyn) (예를 들어, 스피노

사드(spinosad)) 또는 치환 피리딜메틸 유도체 화합물, 예컨대, 이미다클로프리드(imidacloprid)일 수 있다. 상기 종류의 제제는 상기 및, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,742,060 또는 EP 0 892 060에 기재되어 있다. 곤충의 특정 감염을 치료하기 위한 본 발명의 제형에 각각의 화합물이 사용될 수 있는지를 결정하는 것은 사용자의 숙련 수준 내에 있을 것이다.

[0481] 내부기생충의 경우, 조합될 수 있는 살충제는 피란텔, 모란텔, 벤즈이미다졸(알벤다졸, 캄벤다졸, 티아벤다졸, 웨벤다졸, 펜반텔, 옥스펜다졸, 옥시벤다졸, 트리클라벤다졸 메벤다졸 및 네토비민 포함), 레바미졸, 클로산텔, 라폭사니드, 니트록시닐, 디소페놀 및 파라페르쿠아미드를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 외부기생충의 경우, 조합될 수 있는 살충제는 또한 피레토이드류, 유기인산 화합물류 및 이미다클로프리드와 같은 네오니코티노이드(neonicotinoid)류, 그뿐 아니라 메타플루미존(metaflumizone), 아미트라즈(amictraz) 및 리아노딘(ryanodine) 수용체 안타고니스트와 같은 화합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0482] 적합한 경우, 구충제, 기생충제 및 살충제는 또한 농약 용도에 적합하게 상기 기재된 화합물의 군으로부터 선택될 수 있다.

[0483] 일반적으로, 부가 살충제는 약 0.1 μg 내지 약 10 mg의 투여량으로 포함된다. 본 발명의 한 구현예에서, 부가 살충제는 약 1 μg 내지 약 10 mg의 투여량으로 포함된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 부가 살충제는 약 5 내지 약 200 μg /동물 체중 kg의 투여량으로 포함된다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 부가 살충제는 약 0.1 내지 약 10 mg/동물 체중 kg의 투여량으로 포함된다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 부가 살충제는 약 0.5 내지 50 mg/kg의 투여량으로 포함된다.

[0484] 중량 기준으로, 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물 및 추가 살충제의 비율은 예를 들어 약 5/1 내지 약 10,000/1이다. 그러나, 종래 기술의 당업자는 의도된 숙주 및 이의 용도를 위한 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물 및 추가 살충제의 적합한 비율을 선택할 수 있을 것이다.

[0485] 본 발명의 다른 양상은 본 발명의 아릴로아졸-2-일-시아노에틸아미노 화합물의 제조방법이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[실시예]

[0487] 모든 온도는 섭씨 온도로 제공되고; 실온은 20 내지 25 °C를 의미한다. 시약을 시판되는 공급원으로부터 구입하거나 또는 하기 문헌 절차에 따라 제조하였다.

[0488] DCM = 디클로로메탄

[0489] THF = 테트라하이드로푸란

[0490] MeOH = 메탄올

[0491] EtOH = 에탄올

[0492] EA = 에틸 아세테이트

[0493] DMF = 디메틸포름아미드

[0494] AcOH = 아세트산

[0495] TFA = 트리플루오로아세트산

[0496] TEA = 트리에틸아민

[0497] DIEA = 디이소프로필에틸아민

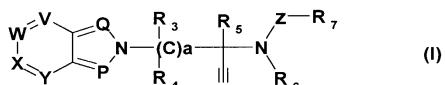
[0498] 양성자 및 불소 자기 공명(각각 1H NMR 및 19F NMR) 스펙트럼을 Varian INOVA NMR 분광계 [400 MHz (1H) 및 377 MHz (19F)]에서 기록하였다. 전체 스펙트럼을 지시된 용매에서 측정하였다. 1H NMR에 대한 각각의 용매 피크의 잔류 양자 피크를 참조하여, 테트라메틸실란(TMS)의 ppm 다운필드로 화학 시프트를 보고하였다. 인터프로톤 커플링 상수를 헤르츠(Hz)로 보고하였다.

[0499] Phenomenex Aqua 5 μ C18 125A 50 x 4.60 mm 칼럼, 및 3분에 걸쳐 물 내 55% 메탄올:1% 아세토니트릴 내지 100% 메탄올로의 선형 구배를 이용하는, Thermofinnigan AQA MS ESI 장비를 이용하여 LC-MS 스펙트럼을 수득하였다. 100% 메탄올을 2 분 동안 유지하였다. 대안적으로, LCMS 스펙트럼은 전자분무 이온화로 작동하는

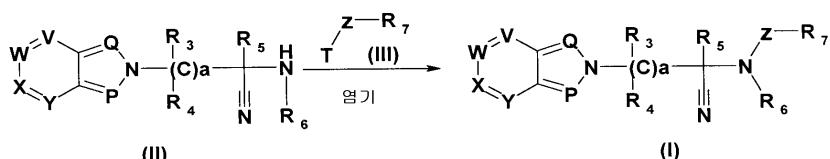
6130 질량 분석기가 장착된 Agilent 1200SL HPLC 를 사용하여 수득하였다; 크로마토그래프 데이터는 Shimadzu Shim-pack XR-ODS, 3.0 x 30 mm, 2.2 μ 입자 크기 컬럼 및 1.5 mL/분 흐름의 2.2 분에서 15% 메탄을 내지 95% 메탄올의 물:메탄올 구배를 사용하여 수득하였다; 95% 메탄올에서의 홀드(hold)는 0.8 분에 대한 구배의 말단에 적용됨; 및 물 및 0.1% 포름산을 혼유하는 메탄올 이동상.

일반 합성 과정

화학식 (I)의 화합물은 공지된 방법(즉, 화학 문헌에서 사용되거나 기재된 이전의 방법)을 적용하거나 개조하여 제조될 수 있다.



예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 (II)가 화합물 (III)과 반응되는 과정에 의해 수득 가능하고, 상기 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , P, Q, V, W, X, Y, Z, 및 a 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, T 는 할로겐 원자, 메탄설포닐, 트리플루오로메탄설포닐, 툴루엔설포닐 등과 같은 이탈기이다.



상기 반응은 울매죽 연기의 존재하에서 일방적으로 숙해된다

상기 반응에 사용되는 염기는 예를 들어 탄산나트륨, 탄산칼륨 등과 같은 무기 염기, 디메틸아미노페리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등과 같은 유기 염기를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

상기 반응에 사용되는 용매는 예를 들어 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등과 같은 에테르, 메틸렌 클로라이드 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로제화 탄화수소를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0508]

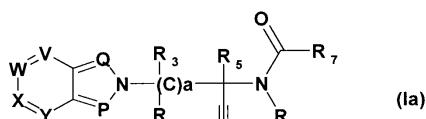
반응 온도는 통상 -78°C 내지 150°C 의 범위, 바람직하게는 -20°C 내지 80°C 의 범위내이고, 반응 시간은 통상 1 내지 72 시간 범위내이다.

[0509]

반응을 완성시킨 후, 화학식 (I)의 화합물은 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 유기 용매로 추출하고, 추출물을 농축시키는 등과 같은 통상적인 방법을 사용함으로써 단리될 수 있다. 화학식 (I)의 단리된 화합물은 필요시 크로마토그래피, 재결정 등과 같은 기술로 정제될 수 있다.

[0510]

화학식 (Ia) 의 화합물은 공지된 아미드 형성 방법(즉, 화학 문헌에 기재되거나 사용된 이전의 방법)을 적용하거나 개조함으로써 제조될 수 있다.

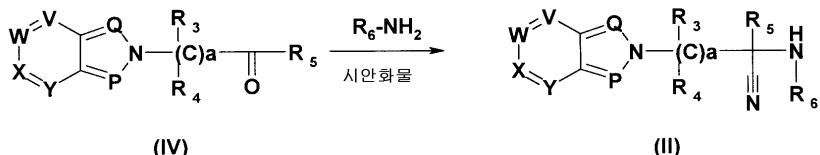


[0511]

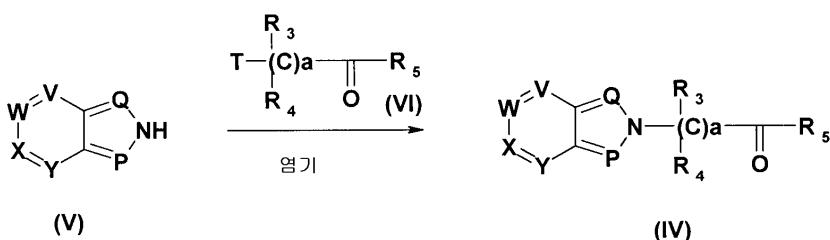
결합제를 사용하여 화학식 (II)의 α -아미노 니트릴 유도체와 같은 아민 유도체와 카르복실산과의 아미드 결합을 형성하기 위해 많은 과정이 이용가능하다. 아미드 결합제로서 카르보디이미드와 같은 시약을 사용하는 과정들이 개발되어 왔다. 상기 카르보디이미드는 예를 들어 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 디이소프로필카르보디이미드 (DIC), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC) 등을 포함한다. 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBT) 및 이의 유도체와 같은 촉매가 또한 사용된다. 상기 방법의 요약은 ["Comprehensive Organic Transformations" R.C. Larock, VCH Publishers (1989) pp. 972-972]에 발견된다. 이러한 변형의 개요는 ["March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pp 1431-1434]에서 이용가능하다.

아미드 제조의 다른 일반 반응은 아민으로 할로겐화 아실을 처리하는 것이다. 상기 변형은 당업자에게 잘 공지되어 있고, 상기 변형의 개요는 [“March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)”, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pp 1427-1429]에서 이용가능하다.

화학식 (II) 의 α -아미노 니트릴 유도체는 화학식 (IV) 의 카르보닐 화합물을 시안화나트륨, 시안화칼륨, 시안화 트리메틸실릴 등과 같은 적합한 시안화물 원료, 암모니아, 메틸 아민 등과 같은 화학식 R_6-NH_2 의 아민으로 처리함으로써, 일반적으로 염화암모늄 등과 같은 암모늄염이 존재에서 1 단계로 제조될 수 있다. 당업자는 이를 스트래커 합성 [예, page 1391 in "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007) 참조] 으로서 인정할 것이다.



화학식 (IV)의 카르보닐 화합물은 화학식 (V) 의 MH -아릴로-아졸을 화학식 (VI)의 화합물로 처리함으로써 제조될 수 있고, 이때 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , P, Q, V, W, X, Y, a, m 및 n 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같으며, T 는 할로겐 원자, 메탄설포닐, 트리플루오로메탄설포닐, 툴루엔설포닐 등과 같은 이탈기이다.



상기 밤을 일방적으로 용매중 엑기의 존재에서 수행된다.

상기 반응에 사용되는 염기는 예를 들어 탄산나트륨, 탄산칼륨 등과 같은 무기 염기, 디메틸아미노페리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등과 같은 유기 염기를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

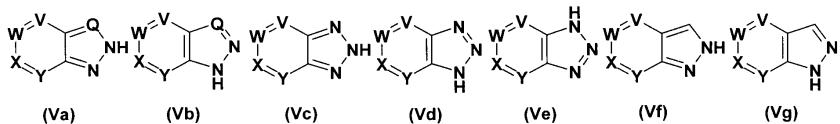
상기 반응에 사용되는 용매는 예를 들어 아세톤, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등과 같은 에테르, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로겐화 탄화수소를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

반응 온도는 통상 -78°C 내지 150°C 의 범위, 바람직하게는 -20°C 내지 80°C 의 범위내이고, 반응 시간은 통상 1 내지 72 시간 범위내이다.

반응을 완성시킨 후, 화학식 (IV)의 화합물을, 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 유기 용매로 추출하고, 추출물을 농축시키는 등과 같은 통상적인 방법을 사용함으로써 단리될 수 있다. 화학식 (IV)의 단리된 화합물은 필요 시 크로마토그래피, 재결정 등과 같은 기술로 정제될 수 있다.

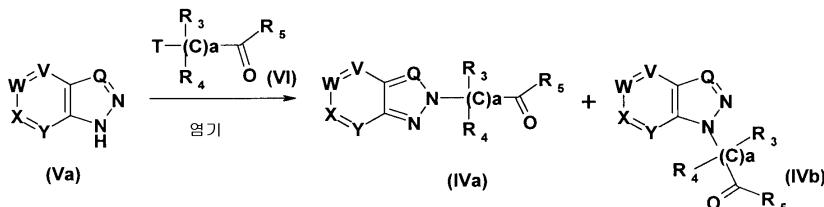
화학식 (Va)의 $2H-NH$ -아릴로-아졸 ($P=N$ 을 갖는 화학식 (V))은, 일반적으로 이들의 호변이성질체 구조 $1H-NH$ -아릴로-아졸 (Vb)로서 나타낸다. 구체적으로 화학식 (Vc)의 $2H$ -벤조트리아졸 및 화학식 (Ve)의 $2H$ -인디아졸은 일반적으로 이들의 다른 호변이성질체, 각각 화학식 (Vd) 또는 (Ve)의 $1H$ -벤조트리아졸 및 화학식 (Vg)의 $1H$ -인디아졸을 나타낸다.

혜테로사이클의 호변이성화에 대한 논의는 ["The Tautomerism of Heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry Supplement 1", eds. Jose Elguero, Claude Marzin, Alan R. Katritzky and Paolo Linda, Academic Press Publishers (1976)]에서 찾을 수 있다.



[0525]

화학식 (Va)의 $1H\text{-MH-아릴로-아졸}$ 을 화학식 (VI)의 화합물로 처리함으로써 화학식 (IVa)의 카르보닐 화합물이 제조되는 경우, 화학식 (IVb)의 위치이성질체 카르보닐 화합물이 또한 보통 수득되었다. 이들은 비제한적으로 순상 또는 역상 실리카 컬럼을 이용한 액체 크로마토그래피 및 결정화와 같은 당업자에게 공지된 정제의 표준 기술에 의해 원하는 화학식 (IVa)의 카르보닐 화합물로부터 분리될 수 있다.



[0527]

상기 화학식 (Va)의 $1H\text{-MH-아릴로-아졸}$ 화합물은 공지된 방법(즉, 화학 문헌에 기재되거나 사용된 이전의 방법)을 적용하거나 개조함으로써 제조될 수 있다.

[0529]

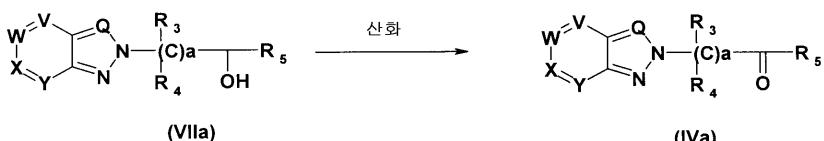
예를 들어, 화학식 (Vd) 또는 (Ve)의 $1H\text{-벤조트리아졸}$ (상기 R_1, R_2, V, W, X, Y, m 및 n 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같음)의 일반적인 제조방법은 [Organic Synthesis, Coll. Vol. 3, p.106 (1955) and in Journal of Heterocyclic Chemistry, volume 22, (1985), pp. 1165-1167]에서 찾을 수 있다. 화학식 (Vd) 또는 (Ve)의 $1H\text{-벤조트리아졸}$ 의 할로겐화는 [R. H. Wiley and K. F. Hussung in Journal of the American Chemical Society, (1957), pages 4395-4400 and by K. Kopanska et al. in Bioorganic & Medicinal Chemistry, volume 13 (2005) page 3601 and in Bioorganic & Medicinal Chemistry, volume 12 (2004), pages 2617-2624]에 의해 기재된 바와 같은 문헌에 기재된 과정을 개조시켜 달성될 수 있다.

[0530]

화학식 (Vg)의 $1H\text{-인다졸}$ (상기 R_1, R_2, V, W, X, Y, m 및 n 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같음)의 일반적인 제조방법은 [R. A. Bartsch and Il-Woo Yang in Journal of Heterocyclic Chemistry, volume 21, (1984), pp. 1063-1164 및 Recently by the team of Valerie Collot and Sylvain Rault in Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, volume 11 (2001), pages 1153-1156 and volume 17 (2007), pages 3177-3180]으로 문헌에 보고되었다.

[0531]

본 발명의 일 구현예에서, 화학식 (IVa)의 카르보닐 화합물(상기 Q는 알콕시메틸렌 ($Q=C\text{-OR}_{13}$) 또는 메틸렌 ($Q=CH$)임)은 화학식 (VIIa)의 알코올 화합물의 산화에 의해 형성된다.

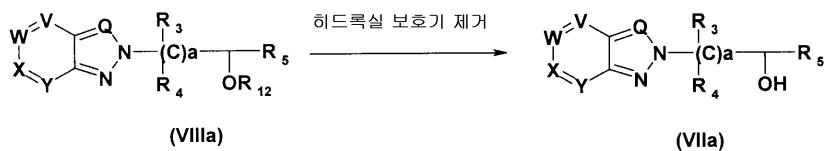


[0532]

이러한 변형은 당업자에게 잘 공지되어 있고 상기 방법의 요약은 ["Comprehensive Organic Transformations" VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pp. 604-614]에서 찾을 수 있다. 예를 들어, 이는 염화 옥살릴을 디메틸서폭시드와 저온에서 반응시키는 것과 같은 디메틸서폭시드계 시약으로 달성될 수 있고, 당업자는 이를 스원(Swern) 산화방법으로서 인정할 것이다. 이는 또한 니트록실 라디칼, 2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-1-옥실 자유 라디칼 (TEMPO)로 달성될 수 있고, 시약 및 소위 데스-마틴 페아이오디난 시약과 같은 초원자가 요오드 시약과 관련될 수 있다 [예, page 1715-1728, "Oxidation or Dehydrogenation of Alcohols to Aldehydes and Ketons" in "March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure (6th Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), page 1448, (2007) 참조]. 상기 반응에 사용되는 용매는, 예를 들어 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등과 같은 에테르, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로겐화 탄화수소를 포함하나 이에 한정되지 않는

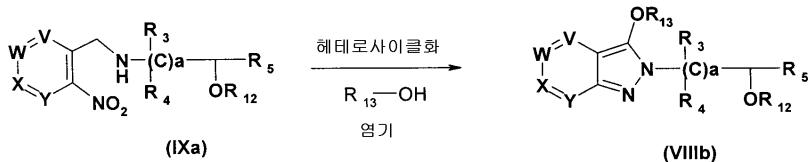
다. 상기 반응 온도는 통상 -78°C 내지 150°C 의 범위, 바람직하게는 -78°C 내지 50°C 의 범위내이고, 반응 시간은 통상 1 내지 72 시간 범위내이다.

- [0534] 본 발명의 다른 구현예에서, 화학식 (VIIa)(상기 Q 는 알콕시메틸렌 ($Q=C-OR_{13}$) 또는 메틸렌 ($Q=CH$)임)의 자유 알코올 화합물은 화학식 (VIIIa)(상기 R_{12} 는 히드록실 보호기임)의 상응하는 보호된 알코올 화합물의 보호기를 제거함으로써 형성된다. 상기 반응에 사용되는 히드록실 보호기는 예를 들어 *para*-메톡시벤질 에테르와 같은 에테르, 및 *tert*-부틸디메틸실릴 에테르와 같은 실릴 에테르를 포함하나 이에 한정되지 않는다 [예, "Protection for the hydroxyl group" pages 16-299 in "Protective Groups in Organic Synthesis (Fourth Edition) eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007)].



- [0535]

- [0536] 본 발명의 다른 구현예에서, 화학식 (VIIIb)의 화합물은 화학식 (IXa)의 화합물을 화학식 R₁₃-OH의 알코올 및 비제한적으로 수산화칼륨, 수산화나트륨 등과 같은 염기로 처리함으로써 형성된다.



- [0537]

- [0538] 3-알콕시-2-치환된 2H-인다졸의 합성이 [Journal of Organic Chemistry, 2006, 71, 2687-2689 (*N*-Bond-Forming Heterocyclization: Synthesis of 3-Alkoxy-2*H*-indazoles" by A.D. Mills, M. Z. Nazer, M. J. Haddadin and M. J. Kurth)] 및 [Journal of Combinatorial Chemistry, 2007, 9, 171-177 ("Synthesis of a Library of 2-Alkyl-3-alkyloxy-2*H*-indazole-6-carboxamides" by A.D. Mills, P. Maloney, E. Hassanein, M. J. Haddadin and M. J. Kurth)]에서와 같은 화학 문헌에 기재되어 있다. 그러나 전술한 간행물 중 어디에도 화학식 (VIIIb)의 화합물의 합성이 기재되어 있지 않다.

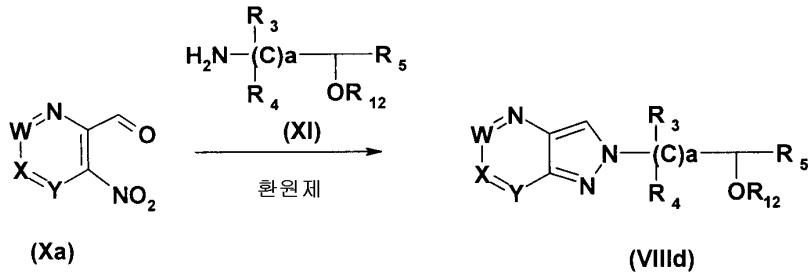
- [0539] 본 발명의 다른 구현예에서, 화학식 (VIIc)의 화합물은 아연과 같은 환원제로 처리될 경우, 화학식 (IXa)의 화합물의 헤테로사이클화에 의해 형성된다.



- [0540]

- [0541] 2-니트로벤질아민 유도체로부터 2-치환된 2H-인다졸의 합성은 [Synlett, 2007, 16, 2509-2512 ("A Novel and Efficient Synthesis of 2-Aryl-2H-indazoles via SnCl₂-Mediated Cyclization of 2-Nitrobenzylamines" by Da-Qing Shi et al)], [Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1973, 3, 319-324 ("Pyrazolopyridines. Part II. Preparation of 3-Substituted 2-Aryl-2H-pyrazole[4,3-*b*]pyridines. Acid-catalysed Cyclisation of 2-Arylamino-methyl-3-nitropyridines by H. E. Foster and J. Hurst)] 및 [Tetrahedron, 1998, 54, 3197-3206 ("2-Substituted Indazoles from Electrogenerated Ortho-nitrosobenzylamines" by B.A. Frontana-Uribe and C. Moinet)]에서와 같은 화학 문헌에 기재되어 있다. 그러나 전술한 간행물 중 어디에도 화학식 (VIIIc)의 화합물의 합성이 기재되어 있지 않다.

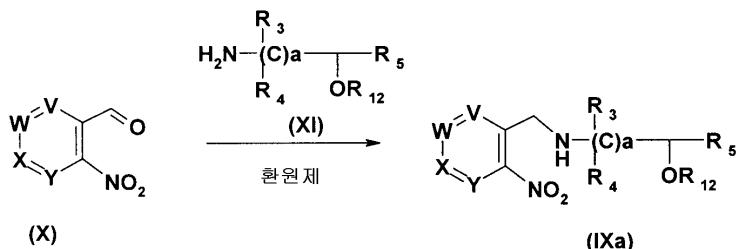
- [0542] 본 발명의 다른 구현예에서, 화학식 (VIIId)의 화합물은 화학식 (Xa)의 알데하이드를 화학식 (XI)의 화합물과 비제한적으로 나트륨 시아노보로하이드라이드, 수소화붕소나트륨, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, L-selectride® (리튬 트리-sec-부틸(하이드리도)보레이트), 데카보레인 등과 같은 환원제의 존재하에서 반응시킴으로써 형성된다.



[0543]

[0544] 상기 반응에 사용되는 용매는 예를 들어 디에틸에테르, 테트라하이드로포란 등과 같은 에테르, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로젠화 탄화수소를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 반응 온도는 보통 -78°C 내지 150°C 의 범위, 바람직하게는 0°C 내지 80°C 의 범위내이고, 반응 시간은 보통 1 내지 72 시간 범위내이다.

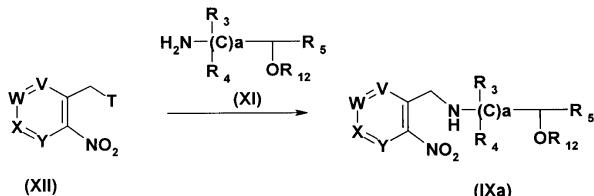
[0545] 본 발명의 다른 구현예에서, 화학식 (IXa)의 화합물은 화학식 (X)의 알데하이드를 화학식 (XI)의 화합물과 비제한적으로 나트륨 시아노보로하이드라이드, 수소화붕소나트륨, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, L-selectride® (리튬 트리-sec-부틸(하이드리도)보레이트), 데카보레인 등과 같은 환원제의 존재하에서 반응시킴으로써 형성된다.



[0546]

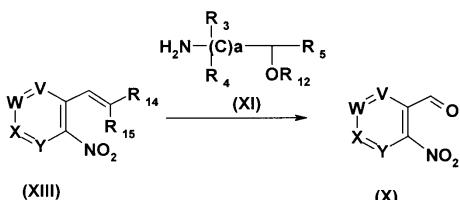
[0547] 이러한 변형은 당업자에게 잘 공지되어 있고, 환원성 아민화로서 공지되어 있으며, 상기 방법의 요약은 ["Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pp. 421-425]에서 찾을 수 있다. 상기 반응에 사용되는 용매는 예를 들어 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등과 같은 에테르, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로젠화 탄화수소를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 반응 온도는 보통 -78°C 내지 150°C 의 범위, 바람직하게는 0°C 내지 80°C 의 범위내이고, 반응 시간은 보통 1 내지 72 시간 범위내이다.

[0548] 대안적으로, 화학식 (IXa)의 화합물은 화학식 (XI)의 화합물을 화학식 (XII)의 화합물로 처리함으로써 제조될 수 있고, 상기 T는 할로겐 원자, 메탄설포닐, 트리플루로메탄설포닐, 톨루엔설포닐 등과 같은 이탈기이다.



[0549]

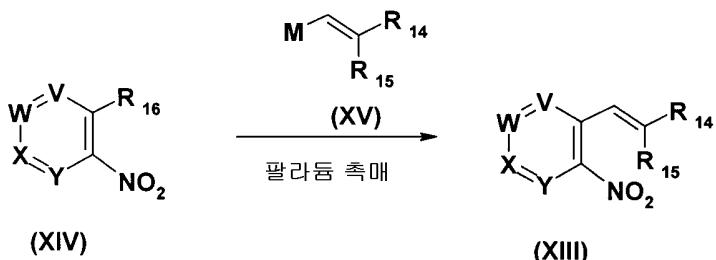
[0550] 시판되지 않을 경우, 화학식 (IXa)의 알데하이드는 화학식 (XIII) 의 화합물의 알켄 부분의 산화적 분리에 의해 제조될 수 있고, 상기 R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 C1-C4 알킬카르보닐 및 C1-C4 알킬에서 선택된다.



[0551]

[0552] 상기 변형은 당업자에게 잘 공지되어 있고, 예를 들어 오존, 과망간산칼륨 및 메타파옥소산 나트륨으로 달성될 수 있다. 상기 과정은 임의로 메틸렌 클로라이드, 디에틸에테르, 클로로포름과 같은 용매에서, 일반적으로 약 -100 내지 약 100 °C 의 온도에서 수행될 수 있다. 상기 방법의 요약은 ["Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pp. 595-596]에서 찾을 수 있다.

[0553] 화학식 (XIII) (상기 R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 C1-C4 알킬카르보닐 및 C1-C4 알킬로부터 선택됨)의 알켄 화합물은, 화학식 (XIV) (상기 R₁₆은 할로겐 원자 또는 트리플루오로메탄설포닐 등)의 화합물과, 화학식 (XV) (상기 M은 트리알킬주석, 보론산 또는 보로네이트 에스테르임)의 화합물, 및 팔라듐 촉매의 결합 반응으로부터 제조될 수 있다.



[0554]

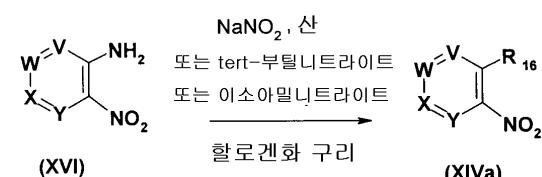
[0555] 화학식 (XV) (상기 M은 트리알킬주석임)의 화합물을 사용하는 상기 변형은 당업자에게 스틸 커플링(Stille coupling)으로서 공지되어 있다. 상기 방법의 설명은 ["March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007) pp. 792-795]에서 찾을 수 있다.

[0556]

상기 반응에 사용되는 용매는 예를 들어 테트라하이드로푸란, 디옥산 등과 같은 에테르, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로겐화 탄화수소, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 용매를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 반응 온도는 보통 0 °C 내지 200 °C 의 범위, 바람직하게는 20 °C 내지 120 °C 의 범위 내이고, 반응 시간은 보통 1 내지 72 시간 범위 내이다.

[0557]

화학식 (XIVa) (이때 R₁₆은 할로겐 원자임)의 화합물은 상응하는 아닐린으로부터 디아조늄 염의 형성 및 할로겐화 구리의 처리를 통해 화학식 (XV)의 화합물으로부터 제조될 수 있다.



[0558]

[0559] 상기 변형은 샌드마이어 반응 (예, "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007) pp. 984-985)으로서 당업자에게 공지되어 있다.

[0560]

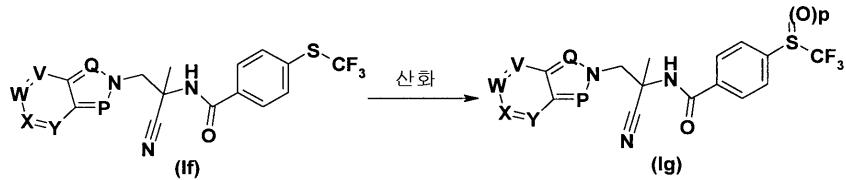
화학식 (Ii) (이때 V는 질소 또는 C-R₈이고, R₁₀은 할로겐이며, R₂ 및 R₁₁은 함께 또는 서로 독립적으로, 할로겐 또는 수소임)의 화합물은 비제한적으로 N-요오드석신이미드, N-브로모석신이미드, N-클로로석신이미드, Selectfluor®[1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스-(테트라플루오로보레이트)] 등과 같은 친전자성 할로겐화제를 사용하여 화학식 (Ig)의 상응하는 전구체 화합물의 할로겐화에 의해 달성될 수 있다.



[0561]

[0562] 화학식 (Ig) (상기 p는 1 또는 2임)의 화합물은 당업계에 공지된 통상적인 산화제를 사용하여 화학식 (If)의

상응하는 전구체 화합물의 산화에 의해 달성될 수 있다.

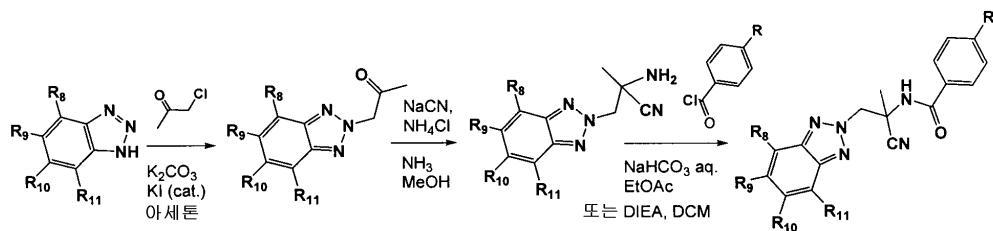


[0563]

[0564] 상기 기재된 방법의 측면에서, 하기 설명이 종래 기술의 당업자에게 명백할 것이다: 사용된 합성 단계의 순서는 가변적일 수 있고, 특히, 특정 기질에 존재하는 기타 관능기의 성질, 주요 중간체의 이용가능성, 및 (있다면) 채택된 보호기 전략 (예를 들어, "Protective Groups in Organic Synthesis (Fourth Edition)", eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007) 참고) 과 같은 요인에 의존할 것이다. 명백하게, 상기 요인은 또한 상기 합성 단계에서 사용을 위한 시약의 선택에 영향을 미칠 수 있을 것이다.

[0565]

실시예 1 내지 10 및 52 내지 58 의 화합물을 하기 일반 반응식에 따라 제조하였다:



최종 생성물

V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = 메틸, 부틸 또는 CH₂OH; R₆ = H

Z = C(O); R₇ = p-페닐-R

[0566]

[0567] 실시예 1. N-[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.001)

[0568]

4-트리플루오로메톡시벤조일 클로라이드 (0.34 g) 를, TEA (0.27 mL)와 혼합된 건조 DCM 중 2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (0.3 g) 용액에 첨가시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반시켰다. 실리카겔을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 실리카겔에 탑재된 생성된 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 햅탄/EA)로 정제시키고, 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(0.3 g, 54%). Rf = 0.7 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]⁺=424. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.74 (s, 3H), 5.39–5.49 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 9.1, 0.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H) and 8.92 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.09 (s, 3F).

[0569]

출발물질, 2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴을 하기와 같이 제조하였다:

[0570]

a. 5-클로로-1H-벤조트리아졸 (8 g), 클로로아세톤 (6.5 mL), 탄산칼륨 (9.5 g) 및 요오드화칼륨 (0.5 g)의 혼합물을 아세톤 (90 mL) 에서 48 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 크로마토그래피 (SiO₂, 햅탄/EA)로 정제된 잔류물을 얻고, 맑은 오일의 1-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온을 수득하였다 [1.8 g, 16%, Rf = 0.6 (1:1 EA/헵탄)]. 두개의 다른 위치이성질체, 1-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-프로판-2-온 [3.8 g, 35%, Rf = 0.45 (1:1 EA/헵탄)] 및 1-(5-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-프로판-2-온 [3.2 g, 29%, Rf = 0.35 (1:1 EA/헵탄)]을 단리시켰다.

[0571]

b. 암모니아를 -78 °C 에서 5 분 동안 메탄올 (50 mL) 에 투입시켰다. 이 용액을 실온으로 가온시키고, 시안화나트륨 (0.7 g), 염화암모늄 (0.9 g) 및 1-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온 (2.25 g)으로 처

리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 일 동안 교반시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 여과하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제된 잔류물을 얻고, 2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴을 엷은 노란색의 고체로 수득하였다 (2.0 g, 79%). $R_f = 0.25$ (1:1 EA/헵탄).

[0572] 실시예 2. N -[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸벤자미드 (화합물 번호 1.002)

4-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.12 g, 71%). $R_f = 0.65$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=408. ^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.75 (s, 3H), 5.40–5.52 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.88–7.93 (m, 2H), 7.99 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.9, 0.6$ Hz, 1H) and 9.04 (s, 1H).

[0574] 실시예 3. N -[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.003)

4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (1.4 g, 75%). $R_f = 0.65$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=440. ^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.74 (s, 3H), 5.39–5.50 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.85–7.92 (m, 4H), 8.01 (dd, $J = 9.1, 0.7$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.9, 0.6$ Hz, 1H) and 9.01 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$): -41.93 (s, 3F).

[0576] 실시예 4. N -[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-페녹시벤자미드 (화합물 번호 1.032)

4-페녹시벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (57 mg, 65%). MS (ES): M/Z [M+H]=432. ^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.74 (s, 3H), 5.40–5.46 (m, 2H), 7.04–7.16 (m, 4H), 7.20–7.27 (m, 1H), 7.42–7.51 (m, 3H), 7.82–7.88 (m, 2H), 7.99–8.05 (m, 1H), 8.12–8.15 (m, 1H,) and 8.74 (s, 1H). 4-페녹시벤조산과 염화옥살릴을 반응시켜 4-페녹시벤조일 클로라이드를 제조하였다.

[0578] 실시예 5. N -[2-(2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.004)

2-아미노-3-(2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.1 g, 51%). $R_f = 0.55$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=390. ^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.75 (s, 3H), 5.39–5.49 (m, 2H), 7.45 (br s, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.94 (br d, $J = 7.5$ Hz, 4H) and 8.93 (s, 1H).

[0580] 1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 [1.9 g, 97%, $R_f = 0.2$ (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다

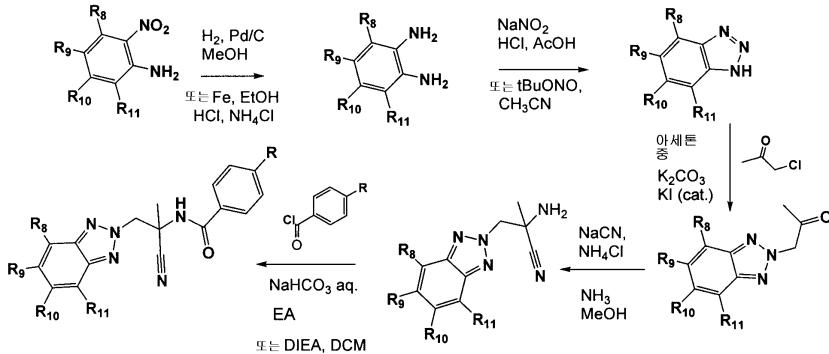
[0581] 실시예 6. N -[2-(2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.005)

[0582] 실시예 5에 기재한 2-아미노-3-(2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.12 g, 59%). $R_f = 0.6$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=406. ^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.75 (s, 3H), 5.39–5.50 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 2H), 7.85–7.95 (m, 6H) and 9.01 (s, 1H).

[0583] 실시예 7. N -[1-시아노-1-메틸-2-(5-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.006)

- [0584] 2-아미노-2-메틸-3-(5-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)프로피오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.09 g, 45%). Rf = 0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=404. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.73 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.34-5.43 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H) and 8.91 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.08 (s, 3F).
- [0585] 5-메틸-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-2-메틸-3-(5-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)프로피오니트릴 [2.1 g, 92%, Rf = 0.2 (1:1 EA/헵탄)] 을 제조하였다.
- [0586] 실시예 8. N-[1-시아노-1-메틸-2-(5-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.007)
- [0587] 실시예 7 에 기재한 2-아미노-2-메틸-3-(5-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)프로피오니트릴 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.12 g, 57%). Rf = 0.65 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=420. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.73 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.34-5.44 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84-7.94 (m, 4H) and 8.91 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -41.94 (s, 3F).
- [0588] 실시예 9. N-[2-(5-클로로-6-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.040)
- [0589] 2-아미노-3-(5-클로로-6-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (90 mg)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (125 mg, 79%). Rf = 0.65 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=438. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.73 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 5.38 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H) and 8.92 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.08 (s, 3F).
- [0590] 6-클로로-5-메틸-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-클로로-6-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 [2.1 g, 92%, Rf = 0.2 (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다.
- [0591] 실시예 10. N-[2-(5-클로로-6-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.041)
- [0592] 2-아미노-3-(5-클로로-6-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (90 mg, 실시예 9 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.1 mL)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (152 mg, 93%). Rf = 0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=454. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.73 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 5.38 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H) and 9.00 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -41.93 (s, 3F).

[0593] 실시예 11 내지 51 의 화합물을 하기 일반 반응식을 따라 제조하였다:



최종 생성물

V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-페닐 -R

[0594]

[0595]

실시예 11. *N-[1-시아노-1-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 1.008)

[0596]

2-아미노-2-메틸-3-(5-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)프로피오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (65 mg, 26%). Rf = 0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=458. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.76 (s, 3H), 5.47-5.57 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H) and 8.91 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -61.17 (s, 3F) and -57.09 (s, 3F).

[0597]

하기와 같이 제조한 5-트리플루오로메틸-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-2-메틸-3-(5-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)프로피오니트릴 [1.2 g, 69%, Rf = 0.35 (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다:

[0598]

a. 메탄올 중 2-니트로-4-트리플루오로메틸아닐린 (12 g)과 목탄상에서 활성화된 팔라듐(0.6 g)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키면서 1 종의 수소 대기하에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 규조토 패드를 통해 여과시키고 여과액을 감압하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 상기 잔류물을 아세트산 (100 mL) 및 물 (15 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시키고 염산 (4 mL) 및 물 (10 mL) 중 아질산나트륨 (4.4 g) 용액을 첨가시켰다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 물로 희석시켰다. 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 건조시켜 회백색 고체를 수득하였다 (8.0 g, 73%).

[0599]

실시예 12. *N-[1-시아노-1-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 1.009)

[0600]

실시예 11 에 기재한 2-아미노-2-메틸-3-(5-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로피오니트릴 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.16 g, 61%). Rf = 0.65 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=474. ¹H NMR: (400 MHz, 크로로포름-d): 1.88 (s, 3H), 5.39 (dd, J = 112.8, 13.7 Hz, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75-7.88 (m, 4H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H) and 8.25 (br s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -63.01 (s, 3F) and -42.23 (s, 3F).

[0601]

실시예 13. *N-[1-시아노-2-(5,6-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 1.010)

[0602]

2-아미노-3-(5,6-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (72 mg, 28%). Rf = 0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=458. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.74 (s, 3H), 5.41-5.51 (m,

2H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.43 (br s, 2H) and 8.92 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.10 (s, 3F).

[0603] 하기와 같이 제조한 5,6-디클로로-1*H*-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 [0.35 g, 79%, $R_f = 0.25$ (1:1 EA/헵탄)]를 제조하였다:

a. 4,5-디클로로벤젠-1,2-디아민 (4.8 g)을 아세트산 (45 mL) 및 물 (15 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시키고, 염산 (2 mL) 및 물 (15 mL) 중 아질산나트륨 (2.8 g) 용액을 첨가시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 물로 희석시켰다. 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 건조시켰다. 생성된 조 생성물을 뜨거운 에탄올에 용해시켰다. 임의 잔류 고체를 여과시키고, 여과액을 냉각시켰다. 여과된 고체를 형성시킨 물의 첨가는, 물로 세척하고 건조시켜 탄 고체를 수득하였다 (2.8 g, 55%).

[0605] 실시예 14. *N*-[1-시아노-2-(5,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.011)

[0606] 실시예 13에 기재한 2-아미노-3-(5,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (90 mg, 34%). MS (ES): M/Z [M+H]=474. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.74 (s, 3H), 5.41-5.51 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 4H), 8.41 (br s, 2H) and 9.00 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -41.94 (s, 3F).

[0607] 실시예 15. *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.012)

[0608] 2-아미노-3-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (83 mg, 33%). $R_f = 0.65$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=458. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.75 (s, 3H), 5.40-5.55 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 8.25$ Hz, 2H), 7.69 (dd, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H) and 8.87 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.19 (s, 3F).

[0609] 5,7-디클로로-1*H*-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 [0.35 g, 63%, $R_f = 0.35$ (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다. 2,4-디클로로-6-나트로아닐린 (12 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 5,7-디클로로-1*H*-벤조트리아졸 (11 g, 99%)을 수득하였다.

[0610] 실시예 16. *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.013)

[0611] 실시예 15에 기재한 2-아미노-3-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (50 mg, 20%). $R_f = 0.7$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=475. NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.75 (s, 3H), 5.40-5.56 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.79-7.95 (m, 4H), 8.10 (m, 1H) and 8.95 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -42.05 (s, 3F).

[0612] 실시예 17. *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]비페닐-4-카르복사미드 (화합물 번호 1.046)

[0613] 실시예 15에 기재한 2-아미노-3-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 및 4-비페닐 카르보닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (32 mg). MS (ES): M/Z [M+H]=450. NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.78 (s, 3H), 5.45 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70-7.78 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H) and 8.83 (s, 1H).

[0614] 실시예 18. *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-*tert*-부틸벤자미드 (화합물 번

호 1.053)

- [0615] 실시예 15 에 기재한 2-아미노-3-(4,6-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 및 4-*tert*-부틸벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (80 mg). MS (ES): M/Z [M+H]=430. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.30 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 5.47 (q, *J*=17.8 Hz, 2H), 5.51 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.70-7.76 (m, 3H), 8.18 (d, *J*=1.5 Hz, 1H) and 8.70 (br s, 1H).
- [0616] 실시예 19. *N*-[2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.014)
- [0617] 2-아미노-3-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.66 g, 82%). Rf =0.7 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=492. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.77 (s, 3H), 5.46-5.67 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.89-7.96 (m, 2H), 8.56 (br s, 1H) and 8.87 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61.07 (s, 3F) and -57.15 (s, 3F).
- [0618] 7-클로로-5-트리플루오로메틸-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 [1.7 g, 89%, Rf =0.35 (1:1 EA/헵탄)] 을 제조하였다. 4-아미노-3-클로로-5-니트로벤조트리플루오라이드 (5 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 7-클로로-5-트리플루오로메틸-1H-벤조트리아졸 (4.6 g, 99%)을 제조하였다.
- [0619] 실시예 20. *N*-[2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.015)
- [0620] 실시예 19 에 기재한 2-아미노-3-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.45 g, 90%). Rf =0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=508. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.77 (s, 3H), 5.49-5.65 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 5H), 8.56 (d, *J*=1.1 Hz, 1H) and 8.95 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61.09 (s, 3F) and -42.03 (s, 3F).
- [0621] 실시예 21. *N*-[1-시아노-2-(5-시아노-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.016)
- [0622] 2-아미노-3-(5-시아노-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.25 g, 45%). Rf =0.45 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=415. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.76 (s, 3H), 5.46-5.59 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.89-7.96 (m, 2H), 8.17 (dd, *J*=8.9, 0.9 Hz, 1H), 8.77 (m, 1H) and 8.93 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57.11 (s, 3F).
- [0623] 5-시아노-1H-벤조트리아졸로 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-시아노-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 [0.85 g, 75%, Rf =0.15 (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다. 4-아미노-3-니트로벤조니트릴 (10 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 5-시아노-1H-벤조트리아졸 (5.7 g, 65%)을 제조하였다.
- [0624] 실시예 22. *N*-[1-시아노-2-(5-시아노-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.017)
- [0625] 실시예 21 에 기재한 2-아미노-3-(5-시아노-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴, 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.46 g, 81%). Rf =0.45 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=431. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.76 (s, 3H), 5.46-5.59 (m, 2H), 7.76 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 7.84-7.93 (m, 4H), 8.18 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.78 (br s, 1H) and 9.01 (br s, 1H). 19F NMR (376 MHz,

DMSO-d₆): -41.93 (s, 3F).

[0626] **실시예 23.** *N-[2-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 1.018)

2-아미노-3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파이트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.41 g, 88%).

Rf = 0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=526. ¹H NMR: (400 MHz, *DMSO-d₆*): 1.79 (s, 3H), 5.61 (dd, *J* = 55.9, 13.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.88-7.91 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H) and 8.98 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *DMSO-d₆*): -57.18 (s, 3F), -61.00 (s, 3F) and -61.59 (s, 3F).

[0628] 5,7-비스(트리플루오로메틸)-2H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파이트릴 [1.5 g, 77%, Rf = 0.3 (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다. 3,5-비스(트리플루오로메틸)-1,2-페닐렌디아민 (5 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 13, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 5,7-비스(트리플루오로메틸)-1H-벤조트리아졸 (5.2 g, 99%)을 제조하였다.

[0629] **실시예 24.** *N-[2-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 1.019)

실시예 23에 기재한 2-아미노-3-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파이트릴, 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.40 g, 83%). Rf = 0.7 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=542. ¹H NMR: (400 MHz, *DMSO-d₆*): 1.79 (s, 3H), 5.62 (dd, *J* = 60.6, 13.3 Hz, 2H), 7.76-7.97 (m, 4H), 8.13 (s, 1H), 8.92 (s, 1H) and 8.97 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *DMSO-d₆*): -61.62 (s, 3F), -61.04 (s, 3F) and -42.10 (s, 3F).

[0631] **실시예 25.** *N-[2-(5-브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 1.020)

2-아미노-3-(5-브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파이트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.36 g, 72%). Rf = 0.65 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=468. ¹H NMR: (400 MHz, *DMSO-d₆*): 1.74 (s, 3H), 5.44 (dd, *J* = 26.8, 13.3 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.96 (dd, *J* = 9.1, 0.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 1.7, 0.5 Hz, 1H) and 8.92 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *DMSO-d₆*): -57.09 (s, 3F).

[0633] 5-브로모-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파이트릴 [1.7 g, 93%, Rf = 0.35 (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다. 4-브로모-1,2-디아미노 벤젠에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 13, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 5-브로모-1H-벤조트리아졸을 제조하였다.

[0634] **실시예 26.** *N-[2-(5-브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 1.021)

실시예 25에 기재한 2-아미노-3-(5-브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파이트릴, 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (0.45 g, 87%). Rf = 0.65 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=484. ¹H NMR: (400 MHz, *DMSO-d₆*): 1.74 (s, 3H), 5.36-5.53 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.84-7.92 (m, 4H), 7.95 (dd, *J* = 9.1, 0.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 1.7, 0.6 Hz, 1H) and 9.00 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *DMSO-d₆*): -41.93 (s, 3F).

[0636] **실시예 27.** *N-[2-(6-클로로-4-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미*

드 (화합물 번호 1.033)

[0637] 2-아미노-3-(6-클로로-4-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (192 mg, 55%). MS (ES): M/Z [M+H]=438. ^1H NMR: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1.74 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.35-5.51 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.88-7.95 (m, 3H) and 8.84 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57.12 (s, 3F).

[0638] 5-클로로-7-메틸-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-4-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (0.4 g, 67%)을 제조하였다. 4-클로로-2-메틸-6-니트로아닐린 (5 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 5-클로로-7-메틸-1H-벤조트리아졸 (4.35 g, 97%)을 제조하였다.

[0639] 실시예 28. *N*-[2-(6-클로로-4-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.034)

[0640] 실시예 27에 기재한 2-아미노-3-(6-클로로-4-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴, 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (233 mg, 64%). MS (ES): M/Z [M+H]=454. ^1H NMR: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1.74 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.44 (dd, *J*=57.5, 13.3 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.79-7.99 (m, 5H) and 8.92 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, *DMSO-d*₆): -42.01 (s, 3F).

[0641] 실시예 29. *N*-[2-(6-클로로-4-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-페녹시벤자미드 (화합물 번호 1.039)

[0642] 2-아미노-3-(6-클로로-4-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (60 mg, 실시예 27에 기재되어 있음) 및 4-페녹시벤조일 클로라이드 (0.067 mL)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (90 mg, 84%). MS (ES): M/Z [M+H]=446. ^1H NMR: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.38 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 5.45 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J*=8.25 Hz, 4H), 7.23 (t, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.45 (t, 2 H), 7.84 (d, *J*=8.79 Hz, 2 H), 7.91 (m, 1H) and 8.68 (s, 1H).

[0643] 4-페녹시벤조산과 염화 옥살릴을 반응시켜 4-페녹시벤조일 클로라이드를 제조하였다.

[0644] 실시예 30. *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-트리플루오로메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.035)

[0645] 2-아미노-3-(5-트리플루오로메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (100 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (140 mg, 85%). MS (ES): M/Z [M+H]=474. ^1H NMR: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1.75 (s, 3H), 5.44 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 5.51 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.06 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H, *J*=9.9 Hz) and 8.89 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57.42 (s, 3F) and -57.11 (s, 3F).

[0646] 5-트리플루오로메톡시-1H-벤조트리아졸 (3.2 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-트리플루오로메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (0.24 g)을 제조하였다. 2-니트로-4-트리플루오로메톡시아닐린 (5 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 5-트리플루오로메톡시-1H-벤조트리아졸 (3.4 g, 74%)을 제조하였다.

[0647] 실시예 31. *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-트리플루오로메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.036)

[0648] 2-아미노-3-(5-트리플루오로메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (100 mg, 실시예 30에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.12 mL)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (142 mg, 83%). MS (ES): M/Z [M+H]=490. ^1H NMR: (400 MHz, *클로로포름-d*): 1.75 (s, 3H), 5.48 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 5.52 (d, *J*

=13.3Hz, 1H), 7.47 (d, J =10.6 Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 4H), 8.05 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H, J =9.3 Hz) and 8.98 (br s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -57.43 (s, 3F) and -41.96 (s, 3F).

[0649] **실시예 32.** *N-[2-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 1.037)

[0650] 2-아미노-3-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (100 mg)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (148 mg, 91%). MS (ES): M/Z [M+H]=492. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.46 (d, J =13.2 Hz, 1H), 5.60 (d, J =13.4Hz, 1H), 7.49 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.56 (s, 1H) and 8.85 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -61.51 (s, 3F) and -57.16 (s, 3F).

[0651] 5-클로로-7-트리플루오로메틸-1H-벤조트리아졸 (2.5 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (0.82 g)을 제조하였다. 2-아미노-5-클로로-3-니트로벤조트리플루오라이드 (5 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 5-클로로-7-트리플루오로메틸-1H-벤조트리아졸 (2.5 g, 55%)을 제조하였다.

[0652] **실시예 33.** *N-[2-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 1.038)

[0653] 2-아미노-3-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (100 mg, 실시예 32에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.12 mL)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (142 mg, 85%). MS (ES): M/Z [M+H]=508. NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.46 (d, J =13.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J =13.3Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 8.57 (s, 1H) and 8.93 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -42.05 (s, 3F) and -61.51 (s, 3F).

[0654] **실시예 34.** *N-[2-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-페녹시벤자미드* (화합물 번호 1.042)

[0655] 2-아미노-3-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (100 mg, 실시예 32에 기재되어 있음) 및 4-페녹시벤조일 클로라이드 (0.10 mL)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (95 mg, 58%). Rf =0.75 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=500. NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.47 (d, J =13.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J =13.3 Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 4H), 7.22 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.57 (s, 1H) and 8.69 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -61.41 (s, 3F).

[0656] 4-페녹시벤조산과 염화 옥살릴을 반응시킴으로써 4-페녹시벤조일 클로라이드를 제조하였다.

[0657] **실시예 35.** *N-[2-(4-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 1.043)

[0658] 2-아미노-3-(4-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (100 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (142 mg, 80%). Rf =0.65 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=424. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.77 (s, 3H), 5.43 (d, J =13.4 Hz, 1H), 5.54 (d, J =13.4Hz, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.50 (d, J =7.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J =6.8 Hz, 1H), 7.91-7.97 (m, 3H) and 8.90 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.12 (s, 3F).

[0659] 7-클로로-1H-벤조트리아졸 (1.0 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (0.3 g)을 제조하였다. 3-클로로-2-니트로아닐린 (5 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 7-클로로-1H-벤조트리아졸 (1.0 g, 23%)을 제조하였다.

[0660] **실시예 36.** *N-[2-(4-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화

합물 번호 1.044)

[0661] 2-아미노-3-(4-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (100 mg, 실시예 35 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.1 mL)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (130 mg, 70%). Rf = 0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=440. NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.75 (s, 3H), 5.43 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.75–7.95 (m, 5H) and 8.97 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -41.98 (s, 3F).

[0662] 실시예 37. N-[2-(4-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-페녹시벤자미드 (화합물 번호 1.045)

[0663] 2-아미노-3-(4-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (100 mg, 실시예 35 에 기재되어 있음) 및 4-페녹시벤조일 클로라이드 (0.10 mL)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (70 mg, 38%). Rf = 0.7 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=432. NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.75 (s, 3H), 5.43 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.04–7.10 (m, 4H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43–7.48 (m, 3H), 7.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H) and 8.73 (s, 1H).

[0664] 4-페녹시벤조산과 염화 옥살릴을 반응시킴으로써 4-페녹시벤조일 클로라이드를 제조하였다.

[0665] 실시예 38. N-[2-(4-브로모-6-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.060)

[0666] 2-아미노-3-(4-브로모-6-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (1.0 g)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (1.5 g, 90%). Rf = 0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=502. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.75 (s, 3H), 5.42 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.20 (d, J=1.6 Hz, 1H) and 8.88 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.1 (s, 3F).

[0667] 7-브로모-5-클로로-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4-브로모-6-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴을 제조하였다. 하기와 같이 제조한 3-브로모-5-클로로-1,2-디아미노벤젠에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 13, 파트 a 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 7-브로모-5-클로로-1H-벤조트리아졸 (7.6 g, 99%) 을 제조하였다:

[0668] a. 아세토니트릴 (200 mL) 중 N-브로모석신이미드 (11.3 g) 및 4-클로로-2-니트로아닐린 (10 g) 의 혼합물을 70 °C 에서 밤새 가열시켰다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 물에 붓고, 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 건조시켰다. 실리카겔에 탑재되어 있는 생성된 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시키고, 노란색 고체로서 2-브로모-4-클로로-6-니트로아닐린을 얻었다 (11.5 g, 79%). Rf = 0.6 (3:7 EA/헵탄).

[0669] b. 에탄올 (10 mL) 중 철 분말(1.1 g) 을 고속 교반시킨 혼탁액에 농축 염산 (2.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 65 °C 에서 가열시켰다. 4 시간 후, 염화암모늄의 25% 수용액을 첨가하고(4 mL), 이어서 에탄올 중 2-브로모-4-클로로-6-니트로아닐린 (1 g)의 용액을 천천히 첨가시켰다. 3 시간 후, 혼합물을 실온에서 냉각시키고, Celite® 여과제를 상기 혼합물에 직접 첨가시켰다. 상기 혼탁액을 Celite® 여과제의 마개를 통해 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, Celite® 여과제의 마개를 통해 여과시켰다. 여과된 용액을 중탄산나트륨의 포화 용액으로 처리시키고, 염수로 세척시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 3-브로모-5-클로로-1,2-디아미노벤젠을 회백색 고체로 수득하였다 (0.86 g, 98%). Rf = 0.25 (3:7 EA/헵탄).

[0670] 실시예 39. N-[1-시아노-1-메틸-2-(4,5,7-트리클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.064)

[0671] 2-아미노-2-메틸-3-(4,5,7-트리클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로파오니트릴 (150 mg) 을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (210 mg,

87%). Rf = 0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=492. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.76 (s, 3H), 5.45 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 7.47 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.81–8.04 (m, 3H) and 8.83 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.1 (s, 3F).

[0672] 4,5,7-트리클로로-1H-벤조트리아졸을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-2-메틸-3-(4,5,7-트리클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로피오니트릴 [1.3 g, Rf = 0.2 (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다. 하기와 같이 제조한 2-니트로-3,4,6-트리클로로아닐린 (6.1 g)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 4,5,7-트리클로로-1H-벤조트리아졸 (4 g, 85%)을 제조하였다:

[0673] a. 2,4,5-트리클로로아닐린 (10 g)을 아세트산 무수물 (50 mL)에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 생성된 고체를 여과시키고, 공기 중에 건조시켜 N-(2,4,5-트리클로로페닐)아세트아미드를 회백색 고체로서 수득하였다 (12 g, 99%). Rf = 0.5 (1:1 EA/헵탄).

[0674] b. 농축 황산 (50 mL) 중 N-(2,4,5-트리클로로페닐)아세트아미드 (12 g) 용액에 0 °C에서, 농축 질산 (8 mL)을 적가시켰다. 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 천천히 가온시켰다. 5시간 후, 혼합물을 얼음 물 (200 mL)에 부었다. 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척시키고, 물과 에탄올의 혼합물로 결정화시켰다. 생성된 고체를 여과시키고, 건조시켜 N-(2-니트로-3,4,6-트리클로로페닐)-아세트아미드를 회색 고체로서 수득하였다 (12 g, 99%).

[0675] c. 디옥산 및 농축 염산 (70 mL) 중 N-(2-니트로-3,4,6-트리클로로페닐)아세트아미드 (7 g) 용액을 밤새 환류로 가열시켰다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 디옥산을 제거하고, 물 (150 mL)로 희석시키고, 중탄산나트륨의 포화 용액으로 중성화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여 감압하에 농축시켜 2-니트로-3,4,6-트리클로로아닐린을 회색 고체로서 수득하였다 (6.1 g, 정량). Rf = 0.6 (3:7 EA/헵탄).

[0676] 실시예 40. N-[1-시아노-1-메틸-2-(4,5,7-트리클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.065)

2-아미노-2-메틸-3-(4,5,7-트리클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로피오니트릴 (150 mg, 실시예 39에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.1 mL)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (200 mg, 80%). Rf = 0.55 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=508. NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.76 (s, 3H), 5.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.83–7.92 (m, 4H), 7.94 (s, 1H) and 8.91 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -42.0 (s, 3F).

[0678] 실시예 41. N-[1-시아노-1-메틸-2-(4,5,7-트리클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-에틸]-4-(1,2,2,2-테트라플루오로에틸)벤자미드 (화합물 번호 1.069)

2-아미노-2-메틸-3-(4,5,7-트리클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로피오니트릴 (35 mg, 실시예 39에 기재되어 있음) 및 4-(1,2,2,2-테트라플루오로에틸)벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 고체로서 단리시켰다 (6.2 mg, 11%). MS (ES): M/Z [M+H]=508. NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.90 (s, 3H), 5.20 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 5.53 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.69 (dq, J = 44.3 Hz, 5.9 Hz, 1H), 7.54 (br.s, 1 H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H) and 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -197.6 – -197.1 (m, 1F), -79.0 (q, J = 5.9 Hz, 3F).

[0680] 4-(1,2,2,2-테트라플루오로에틸)벤조일 클로라이드는 하기와 같이 제조하였다:

[0681] a. THF (40 mL) 중 4-포르밀벤조산 메틸 에스테르 (4 g) 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1 몰, 2.4 mL) 용액을 첨가시키고, 이어서 (트리플루오로메틸)트리메틸실란 (THF 중 2 몰, 13.4 mL) 용액을 첨가시켰다. 물을 첨가시켜 반응물을 퀸치시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 여과액을 감압하에 농축시켜 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제한 잔류물을 얻고, 메틸 4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)벤조에이트 (4.5 g, 78%)를 수득하였다. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 3.86 (s, 3H), 5.30 (m, 1H), 7.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.00

(d, $J=8.4$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -77.0 (d, $J=7.3$ Hz, 3F).

[0682]

b. DCM (9 mL) 중 메틸 4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)벤조에이트 (0.94 g) 의 냉각된 용액에 (디에틸아미노)황 트리플루오라이드 (1.2 mL)를 첨가시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 천천히 가온시켰다. 물을 첨가시키고, 상기 혼합물을 더 많은 DCM 으로 추출하였다. 유기상을 물과 염수로 세척시키고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 여과액을 감압하에 농축시켜 메틸 4-(1,2,2,2-테트라플루오로에틸)벤조에이트 (0.94 g, 99%)를 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.88 (s, 3H), 6.52 (m, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=8.1$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -197.9 (m, 1F), -78.0 (m, 3F)

[0683]

c. 메탄올 및 물 중 수산화리튬 (19 mg) 및 메틸 4-(1,2,2,2-테트라플루오로에틸)벤조에이트 (190 mg)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 6 노르말 염산 용액으로 약간 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 여과액을 감압하에 농축시켜 4-(1,2,2,2-테트라플루오로에틸)벤조산 (86 mg, 48%)을 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6.50 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 13.43 (br. s., 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -199.0 -- 196.4 (m, 1F), -78.0 (m, 3F)

[0684]

d. 염화 옥살릴 (0.13 mL)을 DCM (5 mL) 및 디메틸 포름아미드 (0.2 mL) 중 4-(1,2,2,2-테트라플루오로에틸)벤조산 (96 mg)에 첨가하였다. 실온에서 4 시간 후, 상기 혼합물을 감압하에서 농축시켜 4-(1,2,2,2-테트라플루오로에틸)벤조일 클로라이드를 수득하였다.

[0685]

실시예 42. N -[2-(4-클로로-6-메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.070)

[0686]

2-아미노-3-(4-클로로-6-메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (50 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (87 mg, 88%). MS (ES): M/Z [M+H]=454. ^1H NMR: (400 MHz, 디클로로메탄- d_2): 1.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.11 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H) and 7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 디클로로메탄- d_2): -58.5 (s, 3F).

[0687]

7-클로로-5-메톡시-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4-클로로-6-메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 제조하였다. 3-클로로-1,2-디아미노-5-메톡시벤젠에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 13, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 7-클로로-5-메톡시-1H-벤조트리아졸 (0.8 g)을 제조하였다. 실시예 38, 파트 a에서 4-메톡시-2-니트로아닐린 (16.8 g) 및 N -클로로석신이미드 (15 g)로 시작하고, 파트 b에서 사용된 6-클로로-4-메톡시-2-니트로아닐린 (2.9 g, 14%)을 수득하는 것을 제외하고는 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 3-클로로-1,2-디아미노-5-메톡시벤젠 (1.88 g, 75%)을 제조하였다.

[0688]

실시예 43. N -[2-(4-클로로-6-메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.071)

[0689]

2-아미노-3-(4-클로로-6-메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (50 mg, 실시예 42에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.04 mL)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (45 mg, 51%). MS (ES): M/Z [M+H]=470. ^1H NMR: (400 MHz, 디클로로메탄- d_2): 1.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.11 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2H) and 7.92 (d, $J=8.6$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 디클로로메탄- d_2): -42.8 (s, 3F).

[0690]

실시예 44. N -[1-시아노-2-(5-메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.072)

[0691]

2-아미노-3-(5-메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (150 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (190 mg, 70%). Rf = 0.35 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=420. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.73 (s, 3H), 3.84

(s, 3H), 5.32 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=9.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J=9.3, 0.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.9$ Hz, 2H) and 8.92 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.1 (s, 3F).

[0692] 하기와 같이 제조된 5-메톡시-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 제조하였다:

[0693] a. 아세토니트릴 (20 mL) 중 1,2-디아미노-4-메톡시벤젠 하이드로클로라이드 (2 g)의 용액에 0 °C에서 tert-부틸니트라이트 (1.35 mL)를 적가하였다. 실온에서 4시간 후, 상기 혼합물을 감압하에서 고체 잔류물로 농축시키고, 이를 물 중에 용해시켰다. 수용액을 중탄산나트륨의 포화 용액으로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 여과액을 감압하에 농축시켜 5-메톡시-1H-벤조트리아졸을 회백색 고체 (1.2 g, 85%)로 수득하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=150.

[0694] 실시예 45. *N*-[1-시아노-2-(5-메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.073)

[0695] 2-아미노-3-(5-메톡시-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (120 mg, 실시예 44에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.16 mL)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (150 mg, 66%). Rf = 0.3 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=436. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.73 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.32 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=9.2, 0.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.6$ Hz, 2H) and 9.00 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -41.9 (s, 3F).

[0696] 실시예 46. *N*-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-4-플루오로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.090)

[0697] 2-아미노-3-(5,7-디클로로-4-플루오로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (90 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (65 mg, 44%). Rf = 0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=476. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.76 (s, 3 H), 5.47 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.70 - 8.10 (m, 3H) and 8.86 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -127.6 (d, $J=5.9$ Hz, 1F) and -57.1 (s, 3F).

[0698] 5,7-디클로로-4-플루오로-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5,7-디클로로-4-플루오로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 [1.3 g, Rf = 0.2 (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다. 4,6-디클로로-3-플루오로-2-니트로아닐린에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 5,7-디클로로-4-플루오로-1H-벤조트리아졸 (4 g, 85%)을 제조하였다. 2,4-디클로로-5-플루오로아닐린 (10 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 39, 파트 a, b 및 c에 기재한 바와 유사한 과정을 사용하여 4,6-디클로로-3-플루오로-2-니트로아닐린 (6.1 g)을 제조하였다.

[0699] 실시예 47. *N*-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-4-플루오로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.091)

[0700] 2-아미노-3-(5,7-디클로로-4-플루오로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (90 mg, 실시예 46에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.06 mL)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (95 mg, 62%). Rf = 0.55 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=492. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.76 (s, 3H), 5.47 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.58 - 8.22 (m, 5H) and 8.94 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -127.6 (d, $J=5.3$ Hz, 1F) and -42.0 (s, 3F).

[0701] 실시예 48. *N*-[2-(5-클로로-4,7-디메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.092)

- [0702] 2-아미노-3-(5-클로로-4,7-디메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (120 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (85 mg, 41%). Rf = 0.7 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=452. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.35 (d, J=13.3 Hz, 1H), 5.52 (d, J=13.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 2H) and 8.78 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.2 (s, 3F).
- [0703] 5-클로로-4,7-디메틸-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-클로로-4,7-디메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 [1.3 g, Rf = 0.2 (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다. 4-클로로-3,6-디메틸-2-나트로아닐린을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 5-클로로-4,7-디메틸-1H-벤조트리아졸 (4 g, 85%)을 제조하였다. 4-클로로-2,5-디메틸아닐린 (10 g)에서 시작하는 것을 제외하고는, 실시예 39, 파트 a, b 및 c에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 4-클로로-3,6-디메틸-2-나트로아닐린 (6.1 g)을 제조하였다.
- [0704] 실시예 49. N-[2-(5-클로로-4,7-디메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.093)
- [0705] 2-아미노-3-(5-클로로-4,7-디메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (120 mg, 실시예 48에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.09 mL)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (180 mg, 85%). Rf = 0.7 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=468. NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 5.34 (d, J=13.3 Hz, 1H), 5.54 (d, J=13.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.93 (m, 4H) and 8.86 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -42.1 (s, 3F).
- [0706] 실시예 50. N-[2-(5-브로모-4-플루오로-7-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.094)
- [0707] 2-아미노-3-(5-브로모-4-플루오로-7-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (120 mg)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (130 mg, 68%). Rf = 0.65 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=500. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.75 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.40 (d, J=13.3 Hz, 1H), 5.54 (d, J=13.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 2H) and 8.82 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -122.4 (d, J=5.3 Hz, 1F) and -57.1 (s, 3F).
- [0708] 5-브로모-4-플루오로-7-메틸-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 2-아미노-3-(5-브로모-4-플루오로-7-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 [1.3 g, Rf = 0.2 (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다. 4-브로모-3-플루오로-6-메틸-2-나트로아닐린에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 11, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 5-브로모-4-플루오로-7-메틸-1H-벤조트리아졸 (4 g, 85%)을 제조하였다. 4-브로모-5-플루오로-2-메틸아닐린 (10 g)에서 시작하는 것을 제외하고는, 실시예 39, 파트 a, b 및 c에 기재한 바와 유사한 과정을 사용하여 4-브로모-3-플루오로-6-메틸-2-나트로아닐린 (6.1 g)을 제조하였다.
- [0709] 실시예 51. N-[2-(5-브로모-4-플루오로-7-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.095)
- [0710] 2-아미노-3-(5-브로모-4-플루오로-7-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (120 mg, 실시예 50에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.09 mL)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (175 mg, 88%). Rf = 0.65 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=516. NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.75 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.41 (d, J=13.3 Hz, 1H), 5.56 (d, J=13.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=5.9, 1.1 Hz, 1H), 7.85-7.90 (m, 4H), 8.90 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -122.4 (d, J=5.3 Hz, 1F), -42.0 (s, 3F).
- [0711] 실시예 52. N-[2-(4-브로모-5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미

드 (화합물 번호 1.057)

- [0712] 2-아미노-3-(4-브로모-5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (48 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (43 mg, 56%).
MS (ES): M/Z [M+H]=502. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.75 (s, 3H), 5.42 (d, J =13.4 Hz, 1H), 5.54 (d, J =13.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J =9.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J =8.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J =9.0 Hz, 1H) and 8.88 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.1 (s, 3F).

- [0713] 하기와 같이 제조한 4-브로모-5-클로로-1H-벤조트리아졸 (213 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4-브로모-5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (48 mg)을 제조하였다:

- [0714] a. 아세트산 중 아세트산 나트륨 (1g) 및 5-클로로-1H-벤조트리아졸 (1 g)의 용액에 브롬 (2 g)을 첨가하였다. 실온에서 10 일 후, 혼합물을 티오황산나트륨 포화 용액으로 처리하고, 중탄산나트륨의 포화 용액으로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 여과액을 감압하에 농축시켜 반-분취(semi-preparative) 액체 크로마토그래피로 정제된 잔류물을 얻고, 4-브로모-5-클로로-1H-벤조트리아졸을 회백색 고체 (213 mg, 14%)로서 수득하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=232. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 7.58 (d, J =8.7 Hz, 2H) and 7.91 (d, J =8.7 Hz, 1H).

- [0715] 실시예 53. *N*-[2-(5-클로로-4,7-디브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.083)

- [0716] 2-아미노-3-(5-클로로-4,7-디브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (390 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (530 mg, 90%). MS (ES): M/Z [M+H]=580. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.75 (s, 3 H), 5.43 (d, J=13.3 Hz, 1H), 5.59 (d, J=13.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.84 - 7.96 (m, 2H), 8.04 (s, 1H) and 8.83 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.1 (s, 3F).

- [0717] [K. Kopanska et al. in Bioorganic & Medicinal Chemistry, volume 13 (2005) page 3601 and in Bioorganic & Medicinal Chemistry, volume 12 (2004), pages 2617-2624]의 문헌에 기재된 과정을 개조시킴으로써 하기와 같이 제조된 5-클로로-4,7-디브로모-1H-벤조트리아졸 (4.2 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-클로로-4,7-디브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (440 mg)을 제조하였다:

- [0718] a. 황산 (100 mL) 중 황산은 (19 g) 및 5-클로로-1H-벤조트리아졸 (7.7 g)의 용액에 브롬 (15 mL)을 천천히 첨가하였다. 실온에서 2 일 후, 물을 차가운 혼합물에 천천히 첨가하고, 혼합물을 3 일 동안 실온에서 천천히 교반시켰다. 생성된 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 에틸 아세테이트와 함께 가루로 뿐았다. 유기 여과액을 수집하고, 산성아황산나트륨 포화 용액, 중탄산나트륨 포화 용액, 이어서 물으로 처리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 Celite®의 패드를 통해 여과시키고 여과액을 감압하에 농축시키고, 5-클로로-4,7-디브로모-1H-벤조트리아졸을 고체로서 산출하였다 (11.2 g, 71%). MS (ES): M/Z [M+H]=310. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 8.0 (s, 1H).

- [0719] 실시예 54. *N*-[2-(5-클로로-4,7-디브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.085)

- [0720] 2-아미노-3-(5-클로로-4,7-디브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (44 mg, 실시예 53에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 이용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (15 mg, 22%). MS (ES): M/Z [M-H]=594. NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.75 (s, 3H), 5.43 (d, J=13.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J=13.3 Hz, 1H), 7.88 (q, J=8.5 Hz, 4H), 8.04 (s, 1H) and 8.91 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -42.0 (s, 3F).

- [0721] 실시예 55. *N*-[2-(4-브로모-5,7-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.086)

- [0722] 2-아미노-3-(4-브로모-5,7-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는,

실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (260 mg). MS (ES): M/Z [M+H]=536. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.76 (s, 3H), 5.44 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.84 – 7.99 (m, 3H) and 8.83 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0723] 실시예 15에 기재한 5,7-디클로로-1 H -벤조트리아졸을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 53에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 4,6-디브로모-5,7-디클로로-1 H -벤조트리아졸과 함께 제조한 4-브로모-5,7-디클로로-1 H -벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는, 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4-브로모-5,7-디클로로-2 H -벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴을 제조하였다.

[0724] 실시예 56. N -[2-(4-브로모-5,7-디클로로-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.087)

2-아미노-3-(4-브로모-5,7-디클로로-2 H -벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (110 mg, 실시예 55에 기재되어 있음). MS (ES): M/Z [M+H]=552. NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.75 (s, 3H), 5.44 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 7.75 – 8.04 (m, 5H) and 8.91 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -42.0 (s, 3F).

[0726] 실시예 57. N -[1-시아노-2-(4,6-디브로모-5,7-디클로로-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.088)

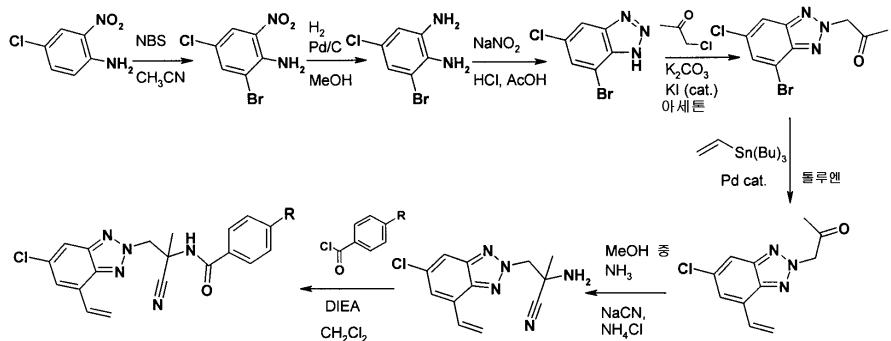
2-아미노-3-(4,6-디브로모-5,7-디클로로-2 H -벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (130 mg). MS (ES): M/Z [M+H]=614. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.75 (s, 3H), 5.45 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) and 8.82 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0728] 실시예 15에 기재한 5,7-디클로로-1 H -벤조트리아졸을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 53에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 실시예 55에 기재한 4-브로모-5,7-디클로로-1 H -벤조트리아졸과 함께 제조한 4,6-디브로모-5,7-디클로로-1 H -벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는, 실시예 1, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4,6-디브로모-5,7-디클로로-2 H -벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴을 제조하였다.

[0729] 실시예 58. N -[1-시아노-2-(4,6-디브로모-5,7-디클로로-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.089)

실시예 57에 기재한 2-아미노-3-(4,6-디브로모-5,7-디클로로-2 H -벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (100 mg). MS (ES): M/Z [M+H]=630. NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.75 (s, 3H), 5.45 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 7.82–7.92 (m, 4H) and 8.90 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -42.0 (s, 3F).

[0731] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 59 및 60의 화합물을 제조하였다:



최종생성물

$V = C-H$; $W = C-Cl$; $X = C-H$; $Y = C-CH=CH_2$;
 $Q = P = N$;
 $R_3 = R_4 = H$; $a = 1$; $R_5 = CH_3$; $R_6 = H$;
 $Z = C(O)$; $R_7 = p$ -페닐-R

[0732]

[0733] 실시예 59. *N*-[2-(6-클로로-4-비닐-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.075)

[0734] 2-아미노-3-(6-클로로-4-비닐-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (2.3 g)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (3.2 g, 80%).
 $R_f = 0.45$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]⁺=450. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.75 (s, 3H), 5.41 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=11.2, 1.2 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J*=17.7, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=17.6, 11.3 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.03 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), and 8.87 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57.1 (s, 3F).

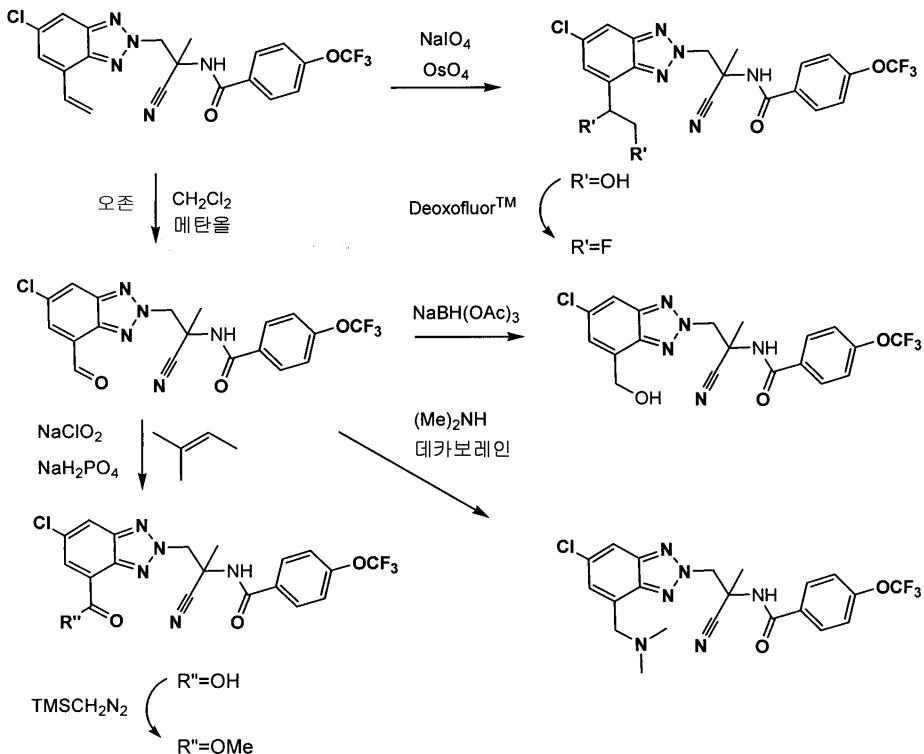
[0735] 1-(6-클로로-4-비닐-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-4-비닐-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 [2.3 g, 97%, $R_f = 0.3$ (1:1 EA/헵탄)]을 제조하였다. 1-(6-클로로-4-비닐-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온 (4 g, 85%)을 하기와 같이 제조하였다:

[0736] a. 1-(4-브로모-6-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온 (3 g), 트리부틸비닐주석 (3.5g) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐 (0.5 g)을 투루엔 (20 mL)에서 50 °C에 밤새 가열시켰다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트에 녹이고 Celite®의 마개를 통해 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시키고 1-(6-클로로-4-비닐-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온을 백색 고체 (2.2 g, 90%)로서 산출하였다. $R_f = 0.5$ (1:1 EA/헵탄). 실시예 38, 파트 a 및 b에 기재한 7-브로모-5-클로로-1*H*-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 1-(4-브로모-6-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온을 제조하였다.

[0737] 실시예 60. *N*-[2-(6-클로로-4-비닐-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.076)

[0738] 상기 실시예 59에 기재한 2-아미노-3-(6-클로로-4-비닐-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (50 mg) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드 (0.05 mL)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (65 mg, 73%). $R_f = 0.5$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]⁺=466. NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.75 (s, 3H), 5.41 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 5.50 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 5.57 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=17.6, 11.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H) and 8.96 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42.0 (s, 3F).

[0739] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 61 내지 67 의 화합물을 제조하였다:



최종생성을

V = C-H; W = C-Cl; X = C-H; Y = C-R₁₁;

R₁₁ = CO₂H, CO₂Me, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, CH(OH)CH₂OH, CHFC₂F

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-페닐-OCF₃

[0740]

[0741]

실시예 61. N-[2-[6-클로로-4-(1,2-디히드록시에틸)-2H-벤조트리아졸-2-일]-1-시아노-1-메틸-에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.077)

[0742]

THF 와 물의 혼합물 (10 대 1) 5 mL 중 N-[2-(6-클로로-4-비닐-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸-에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (0.25 g) 용액에 과요오드산나트륨 (0.24 g, 2.1 당량) 및 물 중 4% 사산화オス뮴 용액 (17 mL, 5 mole %)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 후, 상기 혼합물을 10%의 티오황산나트륨 용액으로 퀸치하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 전조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시키고, 표제 화합물을 부분입체이성질체의 백색 고체 혼합물 (110 mg, 40%)로 산출하였다. Rf = 0.35 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]⁺=484. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.74-1.75 (d, 3H), 3.40 - 3.56 (m, 1H), 3.67 - 3.82 (m, 1H), 4.78 (dt, J=17.3, 6.0 Hz, 1H), 5.01 - 5.12 (m, 1H), 5.35 - 5.43 (m, 1H), 5.43 - 5.51 (m, 1H), 5.61 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.93 (dd, J=8.7, 3.8 Hz, 2H), 7.98 (t, J=2.1 Hz, 1H) and 8.92 (d, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.1 (s, 3F).

[0743]

실시예 62. N-[2-[6-클로로-4-(1,2-디플루오로에틸)-2H-벤조트리아졸-2-일]-1-시아노-1-메틸-에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.078)

[0744]

DCM (3 mL) 중 N-[2-[6-클로로-4-(1,2-디히드록시에틸)-2H-벤조트리아졸-2-일]-1-시아노-1-메틸-에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (50 mg) 용액에 Deoxofluor™[비스(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드] (0.07 mL)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 상기 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시키고 표제 화합물을 부분입체이성질체의 백색 고체 혼합물 (35 mg, 69%)로 산출

하였다. $R_f = 0.7$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=488. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.88 - 1.89 (d, 3H), 4.71 - 5.00 (m, 2H), 5.19 (dd, $J=13.7$, 4.5 Hz, 1H), 5.47 (t, $J=13.9$ Hz, 1H), 5.99 - 6.25 (m, 1H), 7.20 (d, $J=18.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) and 7.90 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -192.2 (s, 1F), -58.1 (s, 3F) and 3.1 (br. s., 1F).

[0745] **실시예 63.** *N*-[2-(6-클로로-4-포르밀-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.079)

DCM 및 메탄올의 3 : 1의 혼합물 35 mL 중 *N*-[2-(6-클로로-4-비닐-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (0.29 g) 용액을 15 분 동안 오존 기체로 처리하였다. 1 시간 동안 -78 °C에서 교반시킨 후, 혼합물을 10 분 동안 산소로 퍼지하고, 디메틸 셀프리드에 이어서 티오황산나트륨의 10% 용액으로 훈치하고, DCM (100 mL)으로 희석시켰다. 혼합물을 분리시키고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)에 의해 정제된 잔류물을 수득하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.23 g, 79%)로서 산출하였다. $R_f = 0.6$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=452. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.58 (s, 3H), 5.24 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.94 (br. s, 1H), 8.00 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.22 (d, $J=1.9$ Hz, 1H) and 10.34 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -58.1 (s, 3F).

[0747] **실시예 64.** *N*-[2-(6-클로로-4-디메틸아미노메틸-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.080)

메탄올 (3 mL) 중 *N*-[2-(6-클로로-4-포르밀-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (0.18 g) 용액에 디메틸아민의 2 몰 메탄올 용액 (0.24 mL)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 교반시킨 후, 테카보레인을 첨가하고 (15 mg), 상기 혼합물을 1 시간 이상 교반시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시키고 표제 화합물을 백색 고체 (100 mg, 52%)로 산출하였다. $R_f = 0.2$ (3:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=481. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.81 (s, 3H), 2.31 (s, 6 H), 3.75 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.81 (d, $J=1.7$ Hz, 1H) and 7.95 (br. d, $J=8.7$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -58.1 (s, 3F).

[0749] **실시예 65.** *N*-[2-(6-클로로-4-히드록시메틸-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.081)

얼음 욕조에서 냉각된 에탄올 (2 mL) 중 *N*-[2-(6-클로로-4-포르밀-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (150 mg) 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.22 g)을 첨가하였다. 실온에서 6 시간 후, 더 많은 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.29 g)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 끊임없이 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 훈치하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)으로 정제된 잔류물을 얻어 표제 화합물을 백색 고체 (100 mg, 67%)로 산출하였다. $R_f = 0.4$ (3:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=454. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.87 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 5.15 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.43 (dt, $J=1.8$, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.80 (d, $J=1.8$ Hz, 1H) and 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -58.1 (s, 3F).

[0751] **실시예 66.** 6-클로로-2-[2-시아노-2-({[4-(트리플루오로메톡시)페닐]카르보닐}아미노)-프로필]-2*H*-벤조트리아졸-4-카르복실산 (화합물 번호 1.082)

[0752] THF (25 mL), t-부탄올 (10 mL) 및 2-메틸-2-부텐의 혼합물 중 *N*-[2-(6-클로로-4-포르밀-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (1.5 g) 용액에 물 (20 mL) 중 인산 이수소나트륨 (1.15g) 및 차아염소산나트륨 (0.9 g)을 적가하였다. 실온에서 4 시간 후, 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 물 (50 mL)로 희석시키고 표준 HCl로 pH 2로 산성화시켰다. 백색 고체를 여과하고, 물로 세척하고 감압하에서 건조시켜 표제 화합물 (1.35 g, 87%) 용액을 얻었다. MS (ES): M/Z [M+H]=468. ^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.72 (s, 3 H), 5.48 - 5.64 (m, 2 H), 7.43 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.83 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.23 (d, $J=1.8$ Hz, 0 H) and 9.41

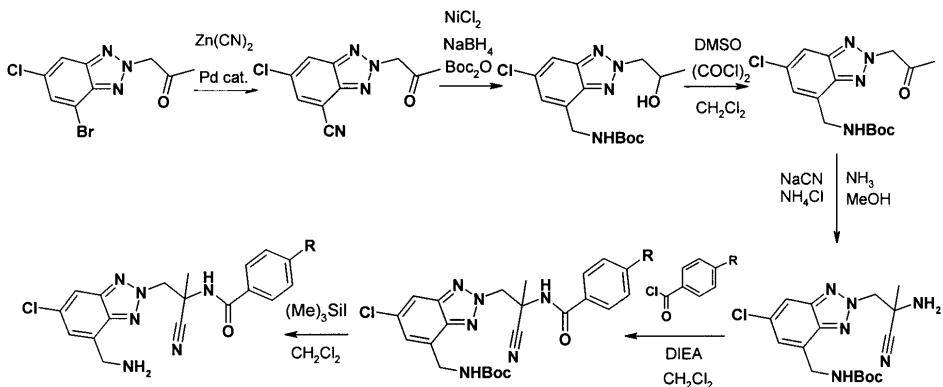
(br. s., 1 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57.1 (s, 3F).

실시예 67. 메틸 6-클로로-2-[2-시아노-2-({[4-(트리플루오로메톡시)페닐]카르보닐}-아미노)프로필]-2H-벤조트리아졸-4-카르복실레이트 (화합물 번호 1.084)

트리메틸실릴디아조메탄의 2 몰 에테르 용액을 THF 및 메탄올 (2 mL)의 10 대 1 의 혼합물에 용해된 6-클로로-2-[2-시아노-2-({[4-(트리플루오로메톡시)페닐]카르보닐}아미노)-프로필]-2H-벤조트리아졸-4-카르복실산 (100 mg)에 첨가하였다. 밤새 실온에 둔 후, 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체 (42 mg, 40%)로 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]⁺=482. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.75 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 5.44 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 5.58 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 8.02 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) and 8.87 (s, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

6-클로로-2-[2-시아노-2-({[4-(트리플루오로메톡시)페닐]카르보닐}아미노)-프로필]-2H-벤조트리아졸-4-카르복실산의 제조는 상기 실시예 66에 기재되어 있다.

실시예 68 의 화합물을 하기 반응식을 따라 제조하였다:



최종생성물

$$V = C-H; W = C-Cl; X = C-H; Y = C-CH_2NH_2;$$

$$Q = P = N;$$

$$R_3 = R_4 = H; a = 1; R_5 = CH_3; R_6 = H;$$

$Z = C(O)$; $R_7 = p$ -페닐-R

실시예 68. N -[2-(4-아미노메틸-6-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (화합물 번호 1.074)

DCM (2 mL) 중 {6-클로로-2-[2-시아노-2-메틸-2-(4-트리플루오로메톡시-벤조일아미노)-에틸]-2H-벤조트리아졸-4-일메틸}-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (100 mg) 용액에 트리메틸실릴 요오드 (0.05 mL)를 첨가하였다. 20 분 후, 상기 혼합물을 메탄올을 퀸치시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (70 mg, 87%)로 얻었다. $R_f = 0.2$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=453. ^1H NMR: (500 MHz, 클로로포름-*d*): 1.86 (s, 3H), 4.21 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1 H), 7.75 (d, $J=1.5$ Hz, 1H) and 7.88 (d, $J=8.7$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57.1 (s, 3F).

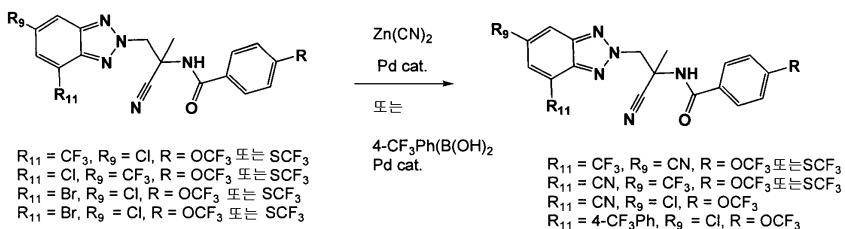
하기와 같이 제조된 [6-클로로-2-(2-옥소프로필)-2H-벤조트리아졸-4-일메틸]-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (0.4 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 제조된 [2-(2-아미노-2-시아노-2-메틸에틸)-6-클로로-2H-벤조트리아졸-4-일메틸]-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (0.28 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 출발물질 {6-클로로-2-[2-시아노-2-메틸-2-(4-트리플루오로메톡시-벤조일아미노)-에틸]-2H-벤조트리아졸-4-일메틸}-카르bam산 tert-부틸 에스테르 [0.25 g, 60%, MS (ES): M/Z [M+H]⁺=553]을 제조하였다.

[0761] a. 1-(4-브로모-6-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온 (3.5 g), 시안화 아연 (2.8 g), 아연 분말 (0.4 g) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (0.62 g)을 탈기된 디메틸아세트아미드 (60 mL) 중에 60 °C에서 가열시켰다. 2시간 교반시킨 후, 혼합물을 물로 희석시켰다. 형성된 고체 잔류물을 여과시키고, 물로 세척하고, 에틸 아세테이트에 녹였다. 유기층을 여과시키고 감압하에 잔류물을 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시키고 6-클로로-2-(2-옥소프로필)-2H-벤조트리아졸-4-카르보니트릴을 백색 고체 (2 g, 70%)로 산출하였다. $R_f = 0.55$ (1:1 EA/헵탄). 실시예 38, 파트 a 및 b에 기재한 7-브로모-5-클로로-1H-벤조트리아졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 1-(4-브로모-6-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온을 제조하였다.

[0762] b. 메탄올 (160 mL) 중 6-클로로-2-(2-옥소프로필)-2H-벤조트리아졸-4-카르보니트릴 용액에 0 °C에서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (7.6 g) 및 염화니켈 헥사수화물 (0.4 g)을 첨가하고, 이어서 수소화붕소나트륨 (5.2)을 1.5시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 추가 1시간 교반시킨 후, 상기 혼합물을 디에틸렌트리아민 (1.8 mL)으로 처리하고, 감압하에 농축시키고, 에틸 아세테이트에 녹이고 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜, [6-클로로-2-(2-히드록시프로필)-2H-벤조트리아졸-4-일메틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 및 데스-할로게노(des-halogeno) 유사물 [2-(2-히드록시프로필)-2H-벤조트리아졸-4-일메틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 함유한 갈색 잔류물 (5.6 g)을 수득하였다. 상기 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0763] c. DCM (20 mL) 중 염화 옥살릴 (0.8 mL) 용액에, 질소 하 -78 °C에서 DCM (10 mL) 중 DMSO (1.2 mL) 용액을 첨가하였다. 10분 교반시킨 후, DCM (5 mL) 중 6-클로로-2-(2-히드록시프로필)-2H-벤조트리아졸-4-일메틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (1.45 g)을 함유한 조 잔류물 용액을 질소 하에서 적가하였다. 30분 교반시킨 후, TEA (5 mL)을 질소 하에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜, [6-클로로-2-(2-옥소프로필)-2H-벤조트리아졸-4-일메틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 노란색 고체 (0.4 g, 30%)로 산출하였다. $R_f = 0.45$ (1:1 EA/헵탄). $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.47 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 4.71 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 5.21 (br. s., 1H), 5.50 (s, 2H), 7.30 (d, $J=0.8$ Hz, 1H) and 7.78 (d, $J=1.3$ Hz, 1H).

[0764] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 69 내지 74의 화합물을 제조하였다:



최종생성물

$V = \text{C-H}$; $W = \text{C-R}_9$; $X = \text{C-H}$; $Y = \text{C-R}_{11}$;

$Q = P = \text{N}$;

$\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$; $a = 1$; $\text{R}_5 = \text{CH}_3$; $\text{R}_6 = \text{H}$;

$Z = \text{C}(\text{O})$; $\text{R}_7 = p$ -페닐 -R

[0765]

[0766] 실시예 69. $N-[1-\text{시아노-2-(4-시아노-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-\text{트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 1.054)

[0767] $N-[2-(4-\text{클로로-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일})-1-\text{시아노-1-메틸에틸]-4-\text{트리플루오로메톡시벤자미드}$ (100 mg, 실시예 19에 기재되어 있음), 시안화 아연 (50 mg), 아연 분말 (10 mg), 2-디-t-부틸포스파노-1,1'-비나프탈 (40 mg) 및 팔라듐 트리플루오로아세테이트 (34 mg)을 탈기된 디메틸아세트아미드 (1 mL)에서 질소 하 100 °C에서 밤새 가열시켰다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시키고, 표제 화합물을 백색 고체 (62 mg, 63%)로 산출하였다. $R_f = 0.6$ (1:1 EA/헵탄). $\text{MS (ES)}: M/Z [M+H]=483$. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.77 (s, 3H), 5.56 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.59 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H)

and 9.02 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): -61.0 (s, 3F) and -57.1 (s, 3F).

[0768] **실시예 70.** N -[1-시아노-2-(4-시아노-6-트리플루오로메틸-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.055)

[0769] N -[2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (100 mg, 실시예 20에 기재되어 있음)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 69에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (52 mg, 53%). $R_f = 0.5$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=499. ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): 1.77 (s, 3H), 5.57 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H) and 9.01 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): -42.0 (s, 3F) and -61.0 (s, 3F).

[0770] **실시예 71.** N -[1-시아노-2-(6-시아노-4-트리플루오로메틸-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.056)

[0771] N -[2-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (100 mg, 실시예 32에 기재되어 있음)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 69에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (44 mg, 45%). $R_f = 0.55$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=483. ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): 1.78 (s, 3H), 5.53 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.85 (s, 1H) and 9.18 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): -61.7 (s, 3F) and -57.2 (s, 3F).

[0772] **실시예 72.** N -[1-시아노-2-(6-시아노-4-트리플루오로메틸-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.066)

[0773] N -[2-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (590 mg, 실시예 33에 기재되어 있음)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 69에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (320 mg, 55%). $R_f = 0.5$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=499. ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): 1.78 (s, 3 H), 5.53 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.79 - 7.91 (m, 4H), 8.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H) and 9.18 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): -42.1 (s, 3F) and -61.7 (s, 3F).

[0774] **실시예 73.** N -[2-(6-클로로-4-시아노-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.067)

[0775] 추가 포스핀 리간드 없이 팔라듐 촉매로서 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (20 mg) 및 실시예 38에 기재한 N -[2-(4-브로모-6-클로로-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (100 mg)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 69에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 가열하였다; 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (70 mg, 79%). $R_f = 0.6$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=449. ^{19}F NMR: (400 MHz, 디클로로메탄- d_2): 1.87 (s, 3H), 5.28 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 3H), 7.85 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.87 - 7.95 (m, 2H) and 8.20 (d, $J=1.7$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 디클로로메탄- d_2): -58.5 (s, 3F).

[0776] **실시예 74.** N -[2-(6-클로로-4-(4-트리플루오로메틸페닐)-2 H -벤조트리아졸-2-일]-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.068)

[0777] 실시예 38에 기재한 N -[2-(4-브로모-6-클로로-2 H -벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (120 mg), 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (20 mg), 비스(디벤질리텐아세톤)팔라듐 (20 mg), 불화칼륨 (42 mg) 및 THF 중 4-트리플루오로메틸페닐 보론산 (45 mg)을 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 표제 화합물 및 출발물질의 1 대 1 혼합물 [110 mg, $R_f = 0.3$ (3:7 EA/헵탄)]을 산출하였다. 상기 혼합물을 반-분취 액체 크로마토그래피 (메탄올/물)로 추가 정제시켰고, 표제 화합물을 순 고체 (35 mg, 26%)로 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=568. ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): 1.74 (s, 3H), 1.84 (s, 1 H), 5.39 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.93 (d,

$J=8.9$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) and 8.23 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$): -61.8 (s, 3F) and -57.3 (s, 3F).

[0778] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 75 내지 84 의 화합물을 제조하였다:



최종생성물

V = C-R₆; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;
Q = P = N;
R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;
Z = C(O); R₇ = p-페닐-R; R = S(O)_nCF₃; n = 0, 1, or 2

[0779]

[0780] **실시예 75.** *N*-[1-시아노-2-(5-시아노-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설피닐벤자미드 (화합물 번호 1.022)

[0781]

3-클로로파벤조산 (77% 순도, 0.13 g)을 0 °C에서 *N*-[1-시아노-2-(5-시아노-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (0.11 g, 실시예 22에 기재되어 있음)의 DCM 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체 (60 mg, 53%)로서 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=447. 1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.77 (s, 3H), 5.44-5.65 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.02-8.07 (m, 4H), 7.94 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H) and 9.10 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$): -74.20 (s, 3F).

[0782]

[0782] **실시예 76.** *N*-[2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설피닐벤자미드 (화합물 번호 1.023)

[0783]

실시예 20에 기재한 *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸벤조트리아졸-2-일)-에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 75에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (60 mg, 53%). MS (ES): M/Z [M+H]=524. 1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.78 (s, 3H), 5.46-5.56 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, $J=0.7$ Hz), 8.01-8.07 (m, 4H), 8.56 (d, $J=0.8$ Hz, 1H) and 9.02 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$): -74.27 (s, 3F) and -61.08 (s, 3F).

[0784]

[0784] **실시예 77.** *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설피닐벤자미드 (화합물 번호 1.024)

[0785]

3-클로로파벤조산 (77% 순도, 0.57 g)을 0 °C에서 *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (0.3 g, 실시예 16에 기재되어 있음)의 DCM 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체 (100 mg, 32%)로 산출하였다. R_f = 0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=490. 1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.76 (s, 3H), 5.39-5.60 (m, 2H), 7.74 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 4H), 8.18 (dd, $J=1.5, 0.9$ Hz, 1H), and 9.04 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$): -74.24 (s, 3F).

[0786]

[0786] **실시예 78.** *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.025)

[0787]

크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제된 실시예 77에 기재한 조 잔류물은 또한 설폰 표제 화합물을 백색 고체 (100 mg, 31%)로 제공하였다. R_f = 0.65 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=506. 1H NMR: (400

MHz, *DMSO-d₆*): 1.76 (s, 3H), 5.51 (dd, *J* =60.1, 13.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 8.12–8.17 (m, 2H), 8.19 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* =8.4 Hz, 2H) and 9.19 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *DMSO-d₆*): -78.70 (s, 3F).

[0788] **실시예 79.** *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-2*H*-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.026)

[0789] 3-클로로파벤조산 (60 mg) 을 0 °C에서 0 °C에 서 3-클로로파벤조산 (60 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반시키고, 더 많은 3-클로로파벤조산 (60 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (*SiO₂*, 헵탄/EA)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체 (42 mg, 79%)로서 수득하였다. *Rf* =0.5 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=506. ¹H NMR: (400 MHz, *DMSO-d₆*): 1.90 (s, 3H), 5.40 (dd, *J* =120.3, 13.8 Hz, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.66 (dd, *J* =9.1, 1.5 Hz, 1H), 8.07–8.14 (m, 2H), 8.16–8.23 (m, 2H) and 8.26 (br s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *DMSO-d₆*): -78.33 (s, 3F) and -63.04 (s, 3F).

[0790] **실시예 80.** *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-시아노-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.027)

[0791] *N*-[1-시아노-2-(5-시아노-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (50 mg, 실시예 22에 기재되어 있음)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 79에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (35 mg, 65%). *Rf* =0.4 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=463. ¹H NMR: (400 MHz, *DMSO-d₆*): 1.76 (s, 3H), 5.44–5.65 (m, 2H), 7.77 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* =8.6 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* =8.4 Hz, 2H), 8.79 (s, 1H) and 9.26 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *DMSO-d₆*): -78.67 (s, 3F).

[0792] **실시예 81.** *N*-[2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.028)

[0793] *N*-[2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (50 mg, 실시예 20에 기재되어 있음) 및 6 배 과량의 3-클로로파벤조산 (77% 순도, 130 mg)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 77에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (35 mg, 66%). *Rf* =0.65 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=540. ¹H NMR: (400 MHz, *DMSO-d₆*): 1.78 (s, 3H), 5.59 (dd, *J* =58.3, 13.3 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.16 (d, *J* =8.58 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H) and 9.17 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *DMSO-d₆*): -78.73 (s, 3F) and -61.08 (s, 3F).

[0794] **실시예 82.** *N*-[2-(2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.029)

[0795] 과요오드산나트륨 (200 mg) 및 염화루테늄 (10 mg)을 아세토니트릴-물 (2:1)의 혼합물 중 *N*-[2-(2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (100 mg, 실시예 6에 기재되어 있음) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 48 시간 교반시키고, 그 결과 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기 여과액을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (*SiO₂*, 헵탄/EA)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체 (50 mg, 46%)로서 산출하였다. *Rf* =0.6 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=438. ¹H NMR: (400 MHz, *DMSO-d₆*): 1.75 (s, 3H), 5.39–5.53 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* =6.6, 3.1 Hz, 2H), 7.95 (dd, *J* =6.6, 3.1 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* =8.6 Hz, 2H), 8.31 (d, *J* =8.4 Hz, 2H) and 9.25 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *DMSO-d₆*): -78.66 (s, 3F).

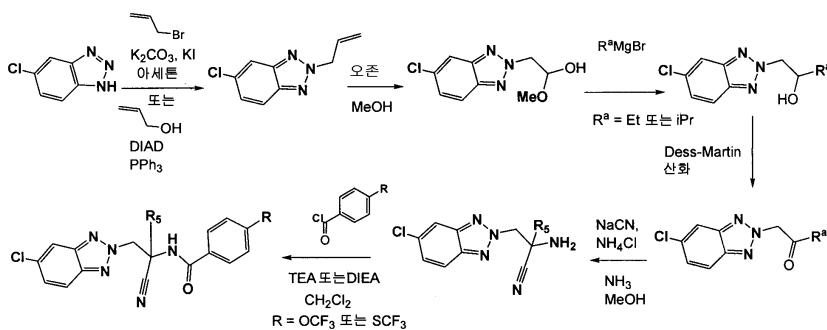
[0796] **실시예 83.** *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-메틸-2*H*-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.030)

[0797] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (50 mg, 실시예 8 에 기재되어 있음)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 79 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (40 mg, 37%). $R_f = 0.6$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=452. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.73 (s, 3H), 5.34–5.47 (m, 2H), 7.30 (dd, $J=8.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) and 9.24 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -78.67 (s, 3F).

[0798] **실시예 84.** *N*-[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.031)

[0799] *N*-[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (50 mg, 실시예 3 에 기재되어 있음)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 79 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (120 mg, 45%). $R_f = 0.6$ (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M+H]=472. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.75 (s, 3H), 5.41–5.52 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.14–8.32 (m, 4H) and 9.25 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -78.67 (s, 3F).

[0800] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 85 내지 88 의 화합물을 제조하였다:



최종생성을

$V = C-H$; $W = C-Cl$; $X = C-H$; $Y = C-H$;
 $Q = P = N$;
 $R_3 = R_4 = H$; $a = 1$; $R_6 = H$;
 $Z = C(O)$; $R_7 = p$ -페닐- $-R$; $R = OCF_3$ or SCF_3

[0801]

[0802] **실시예 85.** *N*-{1-[(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노프로필}-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.047)

[0803] 2-아미노-2-[(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)메틸]부티로니트릴을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 고체로서 단리시켰다. MS (ES): M/Z [M+H]=438. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.29 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.72 – 1.94 (m, $J=14.4, 7.4$ Hz, 1H), 2.29 (m, $J=14.3, 7.4$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J=9.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) and 7.87 (d, $J=1.2$ Hz, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

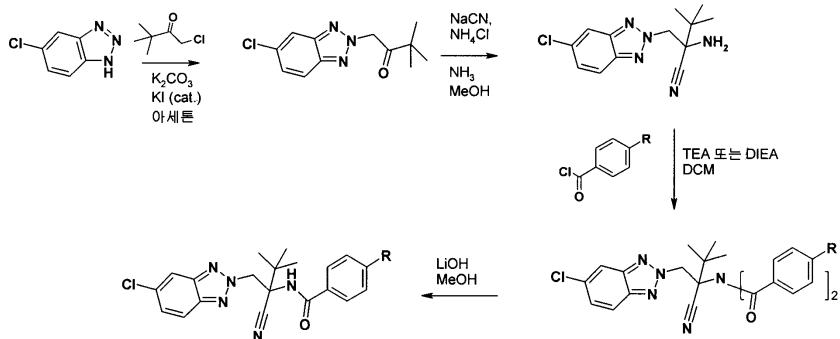
[0804] 하기와 같이 제조된 1-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)부탄-2-온에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-2-[(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)메틸]부티로니트릴을 제조하였다:

[0805] a. THF 중 5-클로로-1H-벤조트리아졸 (1.53 g) 용액을 0 °C 에서 THF 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (2 mL), 트리페닐 포스핀 (2.9 g) 및 알릴 알코올 (1.4 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 0 °C 에서 1 시간 교반시킨 후, 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시켜 2-알릴-5-클로로-2H-벤조트리아졸 (1.02 g, 53%)을 산출하였다. 1-알릴-5-클로로-1H-벤조트리아졸 및 1-알릴-6-클로로-1H-벤조트리아졸의 혼합물을 또한 회수하였다 (0.9 g, 47%). 대안적으로, 3-브로모프로펜을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 a 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-알릴-5-클로로-2H-벤조트리아졸 [4.87 g, 25%, $R_f = 0.4$ (1:3 EA/헵탄)] 을 수득하였다. 유사하게는, 1-알릴-5-클로로-1H-벤조트리아졸 및

1-알릴-6-클로로-1*H*-벤조트리아졸의 혼합물을 또한 회수하였다 [10.81 g, 56%, R_f = 0.2 (1:3 EA/헵탄)].

- [0806] b. DCM 및 메탄올의 혼합물 중에 용해된 2-알릴-5-클로로-2*H*-벤조트리아졸을 30 분 동안 오존 기체로 처리하였다. -78 °C에서 1 시간 교반시킨 후, 혼합물을 10 분간 산소로 펴지하고, 디메틸 살피드에 이어서 티오황산나트륨 10 % 용액으로 퀸치하고, DCM (100 mL)로 희석하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 2-(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메톡시에탄올을 정량적으로 얻었다.
- [0807] c. THF 중 2-(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메톡시에탄올 (300 mg) 용액에 브롬화 에틸 마그네슘 그리나드 시약 (1.6 mL) 2 몰 용액을 질소 하 -78 °C에서 첨가하고, 혼합물을 실온으로 천천히 가온시켰다. 혼합물을 염화암모늄 포화 용액에 이어서 황산마그네슘으로 퀸치하였다. 생성된 고체를 여과시키고, 유기층을 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시키고 1-(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)부탄-2-올 (107 mg)을 산출하였다. R_f = 0.7 (2:1 EA/헵탄).
- [0808] d. DCM 중 1-(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)부탄-2-올을 테스-마틴 퍼아이오디난(Dess-Martin periodinane)과 반응시켰다. 실온에서 교반시킨 후, 상기 혼합물을 감압하에 농축시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시키, 1-(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)부탄-2-온을 산출하였다.
- [0809] **실시예 86.** N-{1-[(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노프로필}-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.048)
- [0810] 실시예 85에 기재한 2-아미노-2-[(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]부티로니트릴 및 4-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 고체로서 단리시켰다. MS (ES): M/Z [M+H]⁺=454. ¹H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.29 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.77 – 1.94 (m, J=14.4, 7.4, 7.4, 7.3 Hz, 1 H), 2.16 – 2.36 (m, J=14.4, 7.4, 7.4, 7.3 Hz, 1 H), 5.23 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 5.47 (d, J=13.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.39 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.73 – 7.79 (m, 2 H), 7.79 – 7.85 (m, 3 H) and 7.87 (dd, J=1.8, 0.7 Hz, 1 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -42.3 (s, 3F).
- [0811] **실시예 87.** N-{1-[(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노-3-메틸부틸}-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.049)
- [0812] 2-아미노-2-[(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-4-메틸펜탄니트릴을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 고체로서 단리시켰다. MS (ES): M/Z [M+H]⁺=466. ¹H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.11 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.79 – 1.90 (m, 1H), 2.05 – 2.21 (m, 2H), 5.27 (d, J=13.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J=13.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=9.1, 1.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.86 (m, 3H) and 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).
- [0813] 1-(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-4-메틸펜탄-2-온에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-2-[(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-4-메틸펜탄니트릴을 제조하였다. 실시예 85, 파트 c에서 브롬화 이소프로필 마그네슘 그리나드 시약을 사용하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-4-메틸펜탄-2-온을 제조하였다.
- [0814] **실시예 88.** N-{1-[(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노-3-메틸부틸}-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.050)
- [0815] 실시예 87에 기재한 2-아미노-2-[(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-4-메틸펜탄니트릴 및 4-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 고체로서 단리시켰다. ¹H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.11 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.78 – 1.91 (m, 1H), 2.06 – 2.21 (m, 2H), 5.27 (d, J=13.8 Hz, 1H), 5.49 (d, J=13.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1 H), 7.40 (dd, J=9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.75 – 7.80 (m, 2H), 7.80 – 7.86 (m, 3 H) and 7.87 (dd, J=1.8, 0.5 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -42.2 (s, 3F).

[0816] 실시예 89 및 90 의 화합물을 하기 반응식을 따라 제조하였다:



최종생성물

V = C-H; W = C-Cl; X = C-H; Y = C-H;
Q = P = N;
R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = t-butyl; R₆ = H;
Z = C(O); R₇ = p-페닐-R

[0817]

[0818]

실시예 89. N-[1-[(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노-2,2-디메틸프로필]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.051)

[0819]

2-아미노-2-[(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)메틸]-3,3-디메틸부티로니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 비스-아미드 유도체 N-[1-[(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노-2,2-디메틸프로필]-4-트리플루오로메톡시-N-(4-트리플루오로메톡시벤조일)-벤자미드를 표제 화합물 대신하여 단리시켰다. MS (ES): M/Z [M+H]⁺=654. 이어서 메탄을 중 수산화리튬으로 처리하고, 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)으로 정제시켜 표제 화합물을 고체로서 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]⁺=466. ¹H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): .17 (s, 9H), 5.34 (d, J=14.1 Hz, 1H), 5.51 (d, J=14.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.38 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=9.1, 0.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=1.8, 0.6 Hz, 1H) and 7.89 (d, J=8.8 Hz, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0820]

실시예 1, 파트 a에서 클로로아세톤 대신에 1-클로로-3,3-디메틸부탄-2-온을 사용하는 것을 제외하고는 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-2-[(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)메틸]-3,3-디메틸부티로니트릴을 제조하였다.

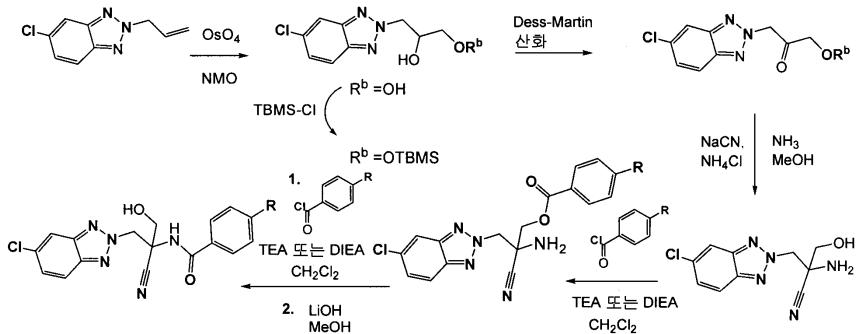
[0821]

실시예 90. N-[1-[(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노-2,2-디메틸프로필]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.052)

[0822]

실시예 89에 기재한 2-아미노-2-[(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)메틸]-3,3-디메틸부티로니트릴 및 4-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 비스-아미드 유도체 N-[1-[(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노-2,2-디메틸프로필]-4-트리플루오로메틸티오-N-(4-트리플루오로메틸티오벤조일)-벤자미드를 표제 화합물 대신 단리시켰다. MS (ES): M/Z [M+H]⁺=686. 이어서, 메탄을 중 수산화리튬으로 처리시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제하여 표제 화합물을 고체로 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]⁺=482. ¹H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.17 (s, 9H), 5.35 (d, J=14.1 Hz, 1H), 5.51 (d, J=14.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.38 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 3H), 7.84 (dd, J=1.8, 0.6 Hz, 1H) and 7.85 - 7.91 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -42.3 (s, 3F).

[0823] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 91 및 92의 화합물을 제조하였다:



최종생성물

V = C-H; W = C-Cl; X = C-H; Y = C-H;

Q = P = N;

R3 = R4 = H; a = 1; R5 = CH2OH; R6 = H;

Z = C(O); R7 = p-페닐-R

[0824]

[0825] 실시예 91. N-[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(히드록시메틸)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.058)

[0826] 2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-(히드록시메틸)프로파이오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 에스테르 유도체 4-트리플루오로메톡시벤조산 2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-시아노프로필 에스테르를 표제 화합물 대신에 단리시켰다. 상기 에스테르를 더 많은 4-트리플루오로메톡시벤조일 클로라이드와 반응시키고, 이어서 메탄올 중 수산화리튬으로 처리하고 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)으로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]⁺=440. ¹H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 3.27 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=11.9, 7.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=11.9, 5.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J=13.9 Hz, 1H), 5.48 (, J=14.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.43 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 3H) and 7.90 (dd, J=1.8, 0.6 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0827]

하기와 같이 제조한 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-(히드록시메틸)프로파이오니트릴을 제조하였다 (tert-부틸디메틸실릴 보호기를 스트레커 반응 조건 하에서 제거하였음):

[0828]

a. 10 대 1의 THF 와 물의 혼합물 (45 mL) 중 실시예 85 파트 a에 기재한 2-알릴-5-클로로-2H-벤조트리아졸 (5.2 g) 용액에 물 (7 mL) 중 4-메틸모르폴린-N-옥시드 50 % 용액을 첨가하고, 이어서 물 중 사산화オス뮴 4% 용액(2 mL) 을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 티오향산나트륨의 10 % 용액으로 훈치하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로판-1,2-디올 (4.8 g, 79%) 을 얻어 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0829]

b. 0 °C에서 DCM 중 3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로판-1,2-디올 (1.09 g) 용액에 이미다졸 (0.65 g) 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (0.8g) 을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 혼합물을 DCM로 희석시키고, 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시켜 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온 (1.5 g, 85%)을 산출하였다. Rf = 0.55 (1:1 EA/헵탄).

[0830]

c. DCM (20 mL) 중 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온 (1.5 g) 을 데스-마틴 퍼아이오디난(2.1 g)과 반응시켰다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제하여 1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-프로판-2-온 (1.2 g)을 산출하였다.

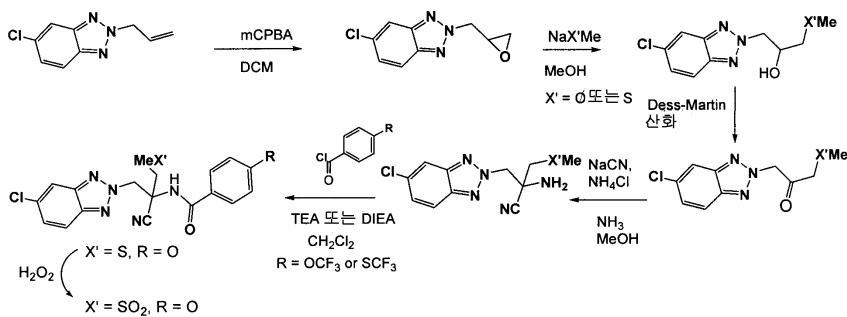
[0831]

실시예 92. N-[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(히드록시메틸)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤

자미드 (화합물 번호 1.059)

[0832] 실시예 91에 기재한 2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-(히드록시메틸)프로피오니트릴 및 4-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 에스테르 유도체 4-트리플루오로메틸벤조산 2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-시아노프로필 에스테르를 표제 화합물 대신에 단리시켰다. 상기 에스테르를 더 많은 4-트리플루오로메틸벤조일 클로라이드와 반응시키고, 이어서 메탄올 중 수산화리튬으로 처리하고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 햅탄/EA)로 정제하여 표제 화합물을 고체로 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=456. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 3.31 (br. s., 1H), 3.94 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=9.1$, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.84 - 7.87 (m, 3H) and 7.90 (dd, $J=1.8$, 0.6 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -42.2 (s, 3F).

[0833] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 93 내지 95의 화합물을 제조하였다:



최종생성을

V = C-H; W = C-Cl; X = C-H; Y = C-H;

Q = P = N;

$R_3 = R_4 = \text{H}$; $a = 1$; $R_5 = \text{CH}_2\text{X}'\text{Me}$; $R_6 = \text{H}$;

Z = C(O); $R_7 = p$ -페닐-R; R = OCF₃ or SCF₃

[0834]

[0835] 실시예 93. N-[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(메틸티오메틸)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.061)

[0836]

2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-(메틸티오메틸)프로피오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 고체로서 단리시켰다. MS (ES): M/Z [M+H]=470. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 2.41 (s, 3H), 3.07 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 5.47 (dd, 2H), 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J=9.1$, 1.8 Hz, 2H) and 7.79 - 7.94 (m, 5 H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0837]

하기와 같이 제조한 1-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-3-(메틸티오)프로판-2-온에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-(메틸티오메틸)프로피오니트릴을 제조하였다:

[0838]

a. DCM (50 mL) 중 실시예 85 파트 a에 기재한 2-알릴-5-클로로-2H-벤조트리아졸 (5.0 g) 용액에 meta-클로로파벤조산 (8.5 g, 55% 순도)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 염기성 알루미나의 마개를 통해 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고 찬류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 햅탄/EA)로 정제시켜 5-클로로-2-옥시라닐메틸-2H-벤조트리아졸 (0.7 g)을 산출하였다. $R_f = 0.55$ (2:1 EA/헵탄).

[0839]

b. 메탄올 (5 mL) 중 5-클로로-2-옥시라닐메틸-2H-벤조트리아졸 (306 mg) 용액에 나트륨 티오메톡시드 (307 mg)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 1-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-3-(메틸티오)프로판-2-온을 얻어 다음의 산화단계에 직접 사용하였다.

[0840]

c. DCM 중 1-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-3-(메틸티오)프로판-2-온 (5 mL) 을 데스-마틴 페아이오디난 (720 mg)과 반응시켰다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 크로마토그래피

(SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제하여 1-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-3-(메틸티오)프로판-2-온 (149 mg, 두 단계에서 40%)을 산출하였다.

[0841] **실시예 94.** *N*-[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(메톡시메틸)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.062)

2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-(메톡시메틸)프로피오니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 고체로서 단리시켰다. MS (ES): M/Z [$\text{M}+\text{H}$]=454. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{Cl}_{\text{2}}\text{CDCl}_3$ - d_6): 3.52 (s, 3H), 3.71 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.37 - 5.47 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.40 (dd, $J=9.1$, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H) and 7.81 - 7.90 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{Cl}_{\text{2}}\text{CDCl}_3$ - d_6): -58.1 (s, 3F).

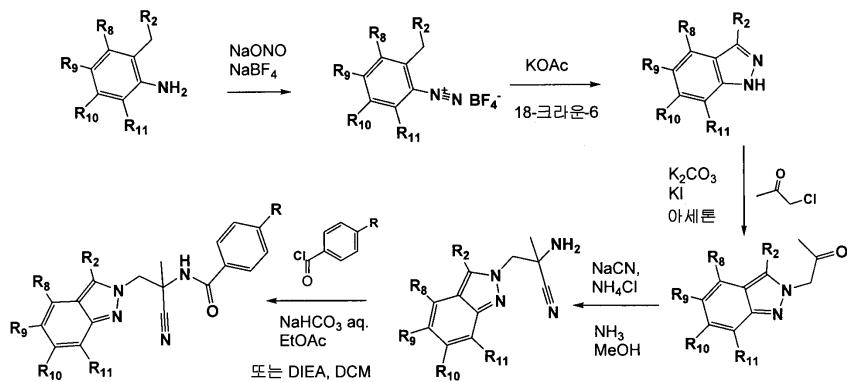
[0843] 1-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-3-메톡시프로판-2-온에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-2-(메톡시메틸)프로피오니트릴을 제조하였다.

[0844] 실시예 93, 파트 b에서 나트륨 메톡시드를 사용하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 c에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-3-메톡시프로판-2-온을 제조하였다.

[0845] **실시예 95.** *N*-[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(메탄설포닐메틸)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.063)

DCM 및 TFA의 혼합물 중 *N*-[2-(5-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(메틸티오메틸)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (36 mg)의 용액에 과산화수소 (물 중 30 중량%) 3 방울을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 표제 화합물을 고체로 수득하였다. MS (ES): M/Z [$\text{M}+\text{H}$]=502. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.03 (s, 3H), 4.13 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 7.43 (dd, $J=9.1$, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.7$, 0.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.81 - 7.90 (m, 2H), 7.91 - 8.00 (m, 2H), 8.05 (dd, $J=1.9$, 0.6 Hz, 1H) and 8.29 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0847] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 96 내지 104의 화합물을 제조하였다:



최종생성물

V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = C-R₂; P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-페닐-R

[0848]

[0849] **실시예 96.** *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-니트로-2H-인다졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.001)

[0850] 2-아미노-2-메틸-3-(5-니트로-2H-인다졸-2-일)프로피오니트릴 (62 mg)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (100 mg, 91%). MS (ES): M/Z [$\text{M}+\text{H}$]=434. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.72 (s, 3H), 5.21 (q, $J=13.7$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H),

8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) and 8.99 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0851] 시판중인 5-니트로-1*H*-인다졸 (7 g), 1/2 몰 당량의 탄산칼륨 (3.1 g), 1 당량의 요오드화칼륨 (9.2 g)에서 시작하고, 상기 반응 혼합물을 가열시키고 아세톤 중에 환류시켜 실시예 1, 파트 a에서 1-(5-니트로-1*H*-인다졸-1-일)프로판-2-온과 함께 1-(5-니트로-2*H*-인다졸-2-일)프로판-2-온 (890 mg, 9.5%)을 단리시키는 것을 제외하고는 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-2-메틸-3-(5-니트로-2*H*-인다졸-2-일)프로피오니트릴 (444 mg)을 제조하였다.

[0852] 실시예 97. *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-니트로-2*H*-인다졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.002)

2-아미노-2-메틸-3-(5-니트로-2*H*-인다졸-2-일)프로피오니트릴 (62 mg, 실시예 96에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (96 mg, 84%). MS (ES): M/Z [M+H]=450. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.72 (s, 3H), 5.22 (q, 2H), 7.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.92-7.97 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H) and 9.07 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -41.9 (s, 3F).

[0854] 실시예 98. *N*-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-2*H*-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.003)

2-아미노-3-(5,7-디클로로-2*H*-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (60 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (80 mg, 78%). MS (ES): M/Z [M+H]=457. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.70 (s, 3H), 5.11 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) and 8.95 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0856] 5,7-디클로로-1*H*-인다졸 (3 g)을 사용하고, 반응 혼합물을 가열시켜 아세톤 중에 환류시켜 실시예 1, 파트 a에서 1-(5,7-디클로로-1*H*-인다졸-1-일)프로판-2-온 (1.2 g, 30%)과 함께 원하는 1-(5,7-디클로로-2*H*-인다졸-2-일)프로판-2-온 (1.7 g, 44%)을 단리시키는 것을 제외하고는 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5,7-디클로로-2*H*-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 제조하였다.

[0857] 6-원 고리 상에 치환된 인다졸의 제조에 대한 문헌에 기재한 과정을 적용시킴으로써 5,7-디클로로-1*H*-인다졸을 제조하였다. [예를 들어, R. A. Bartsch, et al. *J. Heterocycl. Chem.* 1984, 21, 1063 and P. Schumann et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2001, 11, 1153 참조].

[0858] a. 염산 (7.5 mL) 및 물 (7.5 mL)의 혼합물 중 2,4-디클로로-6-메틸아닐린 (5 g)의 혼탁액에 0 °C에서 극소량의 물 중 아질산나트륨 (2 g) 용액을 천천히 첨가하였다. 고체 출발물질이 사라진 후 노란색 혼합물을 수득하였다; 물 (10 mL) 중 나트륨 테트라플루오로보레이트 (4.4 g) 용액을 첨가하였다. 0 °C에서 45 분 교반시킨 후, 형성된 고체를 여과시키고, 차가운 메탄올로 세척하고, 디에틸 에테르로 세척하고 진공하에서 건조시켜 2,4-디클로로-6-메틸벤젠디아조늄 테트라플루오로보레이트 (5.7 g)를 수득하였다.

b. 2,4-디클로로-6-메틸벤젠디아조늄 테트라플루오로보레이트 (5.5 g), 18-크라운-6 (271 mg) 및 아세트산칼륨 (4 g)의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 클로로포름 (60 mL) 중에 교반시켰다. 생성된 조 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 염수로 세척시키고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 5,7-디클로로-1*H*-인다졸을 갈색 고체 (3 g)로 수득하였다.

[0860] 실시예 99. *N*-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-2*H*-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.005)

2-아미노-2-메틸-3-(5,7-디클로로-2*H*-인다졸-2-일)프로피오니트릴 (60 mg, 실시예 98에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (80 mg, 76%). MS (ES): M/Z [M+H]=473. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.70 (s, 3H), 5.11 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.84-7.91 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.54 (s, 1H) and 9.03 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -42.0 (s, 3F).

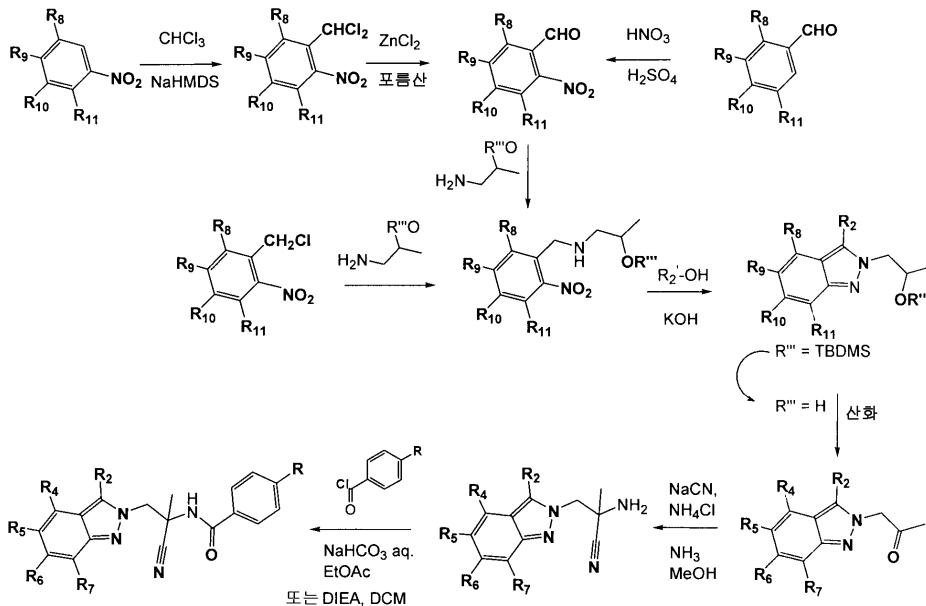
- [0862] **실시예 100.** *N-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-페녹시벤자미드* (화합물 번호 2.004)
- [0863] 2-아미노-2-메틸-3-(5,7-디클로로-2H-인다졸-2-일)프로피오니트릴 (60 mg, 실시예 98 에 기재되어 있음) 및 4-페녹시벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (90 mg, 87%). MS (ES): M/Z [M+H]=465. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.71 (s, 3H), 5.12 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 7.04-7.13 (m, 4H), 7.23 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.85-7.92 (m, 3H), 8.52 (s, 1H) and 8.80 (s, 1H).
- [0864] **실시예 101.** *N-[2-(5-클로로-7-메틸-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.006)
- [0865] 2-아미노-3-(5-클로로-7-메틸-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (58 mg)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (73 mg, 72%). MS (ES): M/Z [M+H]=437. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 5.05 (d, 1H), 5.19 (d, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 8.36 (s, 1H) and 8.89 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).
- [0866] 5-클로로-7-메틸-1H-인다졸 (6.9 g)에서 시작하고, 반응 혼합물을 가열시키고 아세톤 중에 1.5 일 동안 환류시켜 실시예 1, 파트 a에서 1-(5-클로로-7-메틸-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (1.9 g)을 산출하는 것을 제외하고는 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-클로로-7-메틸-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 제조하였다.
- [0867] 4-클로로-2,6-디메틸아닐린 (5 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 98, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 5-클로로-7-메틸-1H-인다졸을 제조하였다.
- [0868] **실시예 102.** *N-[2-(5-클로로-7-메틸-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 2.007)
- [0869] 2-아미노-2-메틸-3-(5-클로로-7-메틸-2H-인다졸-2-일)프로피오니트릴 (58 mg, 실시예 101에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (77 mg, 73%). MS (ES): M/Z [M+H]=453. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 5.05 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.37 (s, 1H) and 8.97 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -42.0 (s, 3F).
- [0870] **실시예 103.** *N-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-3-메틸-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.010)
- [0871] 2-아미노-3-(5,7-디클로로-3-메틸-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (40 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (60 mg, 90%). MS (ES): M/Z [M+H]=471. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.82 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.98 (d, 1H), 5.08 (d, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H) and 9.09 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).
- [0872] 5,7-디클로로-3-메틸-1H-인다졸 (400 mg)에서 시작하고, 반응 혼합물을 가열시켜 아세톤 중에 환류시키고 실시예 1, 파트 a에서 1-(5,7-디클로로-3-메틸-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (140 mg)을 산출하는 것을 제외하고는 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5,7-디클로로-3-메틸-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 제조하였다.
- [0873] 아세토니트릴 (80 mL) 중 *N*-클로로석신이미드 (22 g) 와 6-에틸아닐린 (10 g)의 염소화에 의해 제조된 2,4-디클로로-6-에틸아닐린 (2.9 g)에서 시작하는 것을 제외하고는, 실시예 98, 파트 a 및 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 5,7-디클로로-3-메틸-1H-인다졸을 제조하였다.
- [0874] **실시예 104.** *N-[2-(5,7-디클로로-3-메틸-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드*

드 (화합물 번호 2.011)

[0875] 2-아미노-2-메틸-3-(5,7-디클로로-3-메틸-2H-인다졸-2-일)프로피오니트릴 (40 mg, 실시예 103에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (64 mg, 92%). MS (ES): M/Z [M+H]=487.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.83 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 5.00 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 7.45 (dd, J=1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.91 (dd, J=1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 2H) and 9.16 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -42.0 (s, 3F).

[0876] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 105 내지 131의 화합물을 제조하였다:



V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = C-R₂; P = N;

R₂ = O-C₁-C₄-알킬, O-C₁-C₄-알킬-O-C₁-C₄-알킬, O-C₁-C₄-NH-C₁-C₄-알킬, O-C₁-C₄-N(C₁-C₄-알킬)₂;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-페닐-R

[0877]

[0878] 실시예 105. N-[2-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.008)

[0879] 2-아미노-3-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (40 mg)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (60 mg, 88%). MS (ES): M/Z [M+H]=453. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.71 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 4.76 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 6.87 (dd, J=9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.55 (m, 3H), 7.89 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H) and 8.92 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.1 (s, 3F).

[0880] 하기와 같이 제조된 1-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (462 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (475 mg, 93%)을 제조하였다:

[0881] a. 디옥산 (35 mL) 중 4-클로로-2-나트로벤잘데하이드 (4 g) 용액에, 메탄올 (15 mL) 중 2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)프로필아민 (6.1 g, 1.5 당량)을 첨가하고, 이어서 메탄올 (15 mL) 중 아세트산 (1.9 mL)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, THF (22 mL) 중 나트륨 시아노보로하이드라이드의 1 몰 용액을 첨가하였다. 30 분 후, 반응 혼합물을 물로 퀸치하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 횡산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제

시켜 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-4-클로로-2-나트로벤질)아민 (5.9 g, 77%) 을 산출하였다. 1-아미노프로판-2-올을 2-*tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드 및 DCM 중 이미다졸과 2 시간 동안 실온에서 반응시키고, 이어서 수성 워크업(work up)시켜 2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필아민을 수득하였다.

[0882] b. 메탄올 (30 mL) 중 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-4-클로로-2-나트로벤질)아민 (3 g) 의 교반된 용액에 수산화칼륨 (0.72 g) 을 첨가하였다. 60 °C 에서 밤새 교반시킨 후, 반응 혼합물을 물로 퀸치하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸 (2.2 g, 87%)을 산출하였다.

[0883] c. THF (35 mL) 중 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸 (1 g) 용액에 *tert*-부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1M, 3 mL) 용액을 첨가하였다. 실온에서 1.5 시간 교반시킨 후, 반응 혼합물을 물로 퀸치하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 정량적으로 1-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-프로판-2-올을 고체 (0.85 g)로서 산출하였다.

[0884] d. DCM 중 디메틸 셀록시드 (1 mL) 용액을 -78 °C 에서 DCM 중 염화 옥살릴 (0.6 mL) 용액에 첨가하였다. -78 °C 에서 30 분 동안 교반시킨 후, DCM 중 1-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-프로판-2-올 (0.85 g) 용액을 첨가하였다. -78 °C 에서 30 분 동안 교반시킨 후, 디이소프로필에틸아민 (3.4 mL) 을 첨가하고, 추가 30 분 후, 반응 혼합물을 1.5 시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 감압하에 농축시켰다. 반응 혼합 잔류물을 에틸 아세테이트 및 염수의 혼합물에 녹였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시키고 1-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-프로판-2-온을 고체 (0.46 g, 55%)로서 산출하였다.

[0885] 대안적으로, 파트 a 에 기재한 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-4-클로로-2-나트로벤질)아민을 하기와 같이 제조하였다:

[0886] e. THF 중 2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필아민 (9 당량) 용액에 강하게 교반시키면서 THF 중 4-클로로-2-나트로벤질 클로라이드를 천천히 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 얻고, 디에틸 에테르에서 찢고, 여과시켰다. 에테르 분획을 수집하고, 감압하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제하여 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-4-클로로-2-나트로벤질)아민을 산출하였다.

[0887] 실시예 106. *N*-[2-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.009)

[0888] 2-아미노-3-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파이오니트릴 (40 mg, 실시예 105 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (65 mg, 91%). MS (ES): M/Z [M+H]=469. 1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.71 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 4.76 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 6.87 (dd, $J=9.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 3H), 7.97 (d, 2H) and 9.01 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -41.9 (s, 3F).

[0889] 실시예 107. *N*-[2-(5-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.012)

[0890] 2-아미노-3-(5-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파이오니트릴 (57 mg)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (84 mg, 86%). MS (ES): M/Z [M+H]=453. 1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.70 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.77 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 7.16 (dd, $J=9.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) and 8.92 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0891] 1-(5-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (140 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파이오니트릴 (114 mg, 73%) 을 제조하였다. 실시예 105, 파트 a 에서 5-클로로-2-나트로벤잘데하이드 (2 g) 및 나

트룹 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.4 g) 를 사용하여 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-(*5*-클로로-2-나트로벤질)아민을 산출하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(5-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다 (2.2 g, 56%).

[0892] **실시예 108.** *N*-[2-(5-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.013)

2-아미노-3-(5-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (57 mg, 실시예 107 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (96 mg, 95%). MS (ES): M/Z [M+H]=469. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.70 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 4.77 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 7.16 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.92-8.01 (m, 3H) and 9.00 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -41.9 (s, 3F).

[0894] **실시예 109.** *N*-[2-(5-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.014)

2-아미노-3-(5-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (52 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (85 mg, 97%). MS (ES): M/Z [M+H]=467. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.27 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.52 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 7.16 (dd, J=9.3, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.87 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H) and 8.91 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.1 (s, 3F).

[0896] 1-(5-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (131 mg) 에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (104 mg, 72%) 을 제조하였다. 실시예 105 파트 a 에서 5-클로로-2-나트로벤잘데하이드 (2 g) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.4 g)을 사용하고, 파트 b 에서 메탄올 대신 에탄올을 사용하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(5-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다.

[0897] **실시예 110.** *N*-[2-(5-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.015)

2-아미노-3-(5-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (52 mg, 실시예 109 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (83 mg, 93%). MS (ES): M/Z [M+H]=483. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.26 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.52 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 7.16 (dd, J=9.3, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 3H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 2H) and 8.99 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -42.0 (s, 3F).

[0899] **실시예 111.** *N*-[1-시아노-2-(3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.016)

2-아미노-3-(3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (52 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (140 mg, 77%). MS (ES): M/Z [M+H]=419. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.72 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 4.77 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 6.88 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.7 Hz, 2H) and 8.95 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.1 (s, 3F).

[0901] 1-(3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (138 mg) 에서 시작하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (130 mg, 83%) 을 제조하였다. 실시예 105 파트 a 에서 2-나트로벤잘데하이드 (2.5 g) 로 시작하는 것을 제외하고는, 파트 a 내지

d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 1-(3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다.

[0902] **실시예 112.** *N-[2-[6-클로로-3-(2-메톡시에톡시)-2H-인다졸-2-일]-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드* (화합물 번호 2.017)

2-아미노-3-[6-클로로-3-(2-메톡시에톡시)-2H-인다졸-2-일]-2-메틸프로파오니트릴 (60 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (41 mg, 43%). MS (ES): M/Z [M+H]=497. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.70 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.61 (dd, $J=5.2, 3.7$ Hz, 2H), 4.58 (dd, $J=4.9, 3.9$ Hz, 2H), 4.79 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 6.90 (dd, $J=9.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.53-7.55 (m, 3H), 7.82 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, 2H) and 8.93 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0904] 1-[6-클로로-3-(2-메톡시에톡시)-2H-인다졸-2-일]프로판-2-온 (90 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-[6-클로로-3-(2-메톡시에톡시)-2H-인다졸-2-일]-2-메틸프로파오니트릴 (60 mg, 61%) 을 제조하였다. 실시예 105 파트 b 에서 메탄을 대신에 2-메톡시에탄올을 사용하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 1-[6-클로로-3-(2-메톡시에톡시)-2H-인다졸-2-일]프로판-2-온을 제조하였다.

[0905] **실시예 113.** *N-[2-[6-클로로-3-(2-디메틸아미노에톡시)-2H-인다졸-2-일]-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.018)

2-아미노-3-[6-클로로-3-(2-디메틸아미노에톡시)-2H-인다졸-2-일]-2-메틸프로파오니트릴 (60 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (44 mg, 46%). MS (ES): M/Z [M+H]=510. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.90 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.85 (dd, $J=5.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J=6.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.69 (ddd, $J=10.3, 5.7, 4.9$ Hz, 1H), 4.80 (ddd, $J=10.2, 6.9, 4.7$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=9.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J=1.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=9.0, 0.6$ Hz, 1H) and 9.00 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0907] 1-[6-클로로-3-(2-디메틸아미노에톡시)-2H-인다졸-2-일]프로판-2-온 (150 mg)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-[6-클로로-3-(2-디메틸아미노에톡시)-2H-인다졸-2-일]-2-메틸프로파오니트릴 (127mg, 78%) 을 제조하였다. 실시예 105 파트 b 에서 메탄을 대신에 2-디메틸아미노에탄올을 사용하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-[6-클로로-3-(2-디메틸아미노에톡시)-2H-인다졸-2-일]프로판-2-온을 제조하였다.

[0908] **실시예 114.** *N-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.020)

2-아미노-3-(5,7-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (196 mg)을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (147 mg, 46%). MS (ES): M/Z [M+H]=487. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.96 (s, 3H), 4.42 (s, 3H), 4.53 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.35 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H) and 9.13 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0910] 1-(5,7-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(5,7-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴을 제조하였다. 실시예 105 파트 a 에서 3,5-디클로로-2-니트로벤잘데하이드 (2.1 g) 및 데카보레인 (0.41 g)을 사용하여 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-[3,5-디클로로-2-니트로벤질]아민 (1.2 g, 32%)을 수득하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(4,6-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다. 0 °C 에 30 분 동안 질산 (1.5 mL) 및 황산 (8 mL)의 혼합물에서 3,5-디클로로벤잘데하이드 (2.2 g) 를 질화시켜 3,5-디클로로-2-니트로벤잘데하이드 (2.2 g, 79%)를 제조하였다.

[0911] **실시예 115.** *N-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 2.019)

2-아미노-3-(5,7-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (181 mg, 실시예 114 에 기재되어

있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (161 mg, 51%). MS (ES): M/Z [M+H]=503.

^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름- d): 1.96 (s, 3H), 4.42 (s, 3H), 4.53 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.02-8.09 (m, 2H) and 9.21 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름- d): -42.4 (s, 3F).

[0913] **실시예 116.** *N-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.021)

2-아미노-3-(4,6-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (30 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (45 mg, 92%).

MS (ES): M/Z [M+H]=487. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.75 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 7.17 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) and 8.95 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0915] 1-(4,6-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (170 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4,6-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (60 mg, 32%)을 제조하였다. 실시예 105 파트 a에서 2,4-디클로로-6-나트로벤잘데하이드 (1 g)를 사용하여 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-[2,4-디클로로-6-나트로벤질]아민 (0.6 g, 37%)을 수득하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(4,6-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다. 2,4-디클로로-6-나트로벤잘데하이드 하기와 같이 제조하였다:

a. THF 및 DMF (1:1.5, 100 mL)의 혼합물을 중 1,3-디클로로-5-나트로벤젠 (7.7 g) 및 클로로포름 (4 mL) 용액에 -78°C 에서 THF (7.7 mL) 중 나트륨 헥사메틸디실라잔 (NaHMDS)의 1 몰 용액을 천천히 첨가하였다. 30 분 동안 교반시킨 후, 상기 반응물을 -78°C 에서 염산의 메탄올 용액을 퀼치하고, 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 70%의 1,5-디클로로-2-디클로로메틸-3-나트로벤젠을 함유한 잔류물을 수득하였다.

b. 포름산 (85%) 중 이염화아연 및 1,5-디클로로-2-디클로로메틸-3-나트로벤젠 (5.8 g, 70% 순도)의 혼합물을 14 시간 동안 환류하에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 얻어 물에 부어 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 2,4-디클로로-6-나트로벤잘데하이드를 고체 (2.9 g, 87% 순도)로 산출하였다. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름- d): 7.76 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=1.9$ Hz, 1H) and 10.32 (s, 1H).

[0918] **실시예 117.** *N-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 2.022)

2-아미노-3-(4,6-디클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (30 mg, 실시예 116에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (42 mg, 83%). MS (ES): M/Z [M+H]=503. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.75 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.94 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 2H) and 9.03 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -41.9 (s, 3F).

[0920] **실시예 118.** *N-[2-(6-브로모-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.023)

2-아미노-3-(6-브로모-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (50 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (73 mg, 90%). MS (ES): M/Z [M+H]=497. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.71 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 4.76 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 6.97 (dd, $J=9.0$, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) and 8.92 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0922] 1-(6-브로모-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한

바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-브로모-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 제조하였다. 실시예 105 파트 a에서 4-브로모-2-니트로벤잘데하이드 (5.1 g) 및 데카보레인 (0.81 g)을 사용하여 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-[4-브로모-2-니트로벤질]아민 (3.4 g)을 수득하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 1-(6-브로모-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다.

[0923] 실시예 119. *N*-[2-(6-브로모-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.024)

2-아미노-3-(6-브로모-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (50 mg, 실시예 118에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (80 mg, 96%). MS (ES): M/Z [M+H]=513. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.71 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 4.77 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 6.97 (dd, J=9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 2H), 7.94-7.99 (m, 2H) and 9.00 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -41.9 (s, 3F).

[0925] 실시예 120. *N*-[1-시아노-2-(3-메톡시-6-트리플루오로메틸-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (화합물 번호 2.025)

2-아미노-3-(3-메톡시-6-트리플루오로메틸-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (50 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (62 mg, 77%). MS (ES): M/Z [M+H]=487. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.72 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 4.85 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.08 (dd, J=9.0, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H) and 8.92 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -61.8 (s, 3F) and -57.1 (s, 3F).

[0927] 1-(3-메톡시-6-트리플루오로메틸-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(3-메톡시-6-트리플루오로메틸-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴을 제조하였다. 실시예 105 파트 a에서 2-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤잘데하이드 (1 g)을 사용하여 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-[2-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아민 (0.6 g, 33%)을 수득하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(3-메톡시-6-트리플루오로메틸-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다.

[0928] 실시예 121. *N,N*-[1-시아노-2-(3-메톡시-6-트리플루오로메틸-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.026)

2-아미노-3-(3-메톡시-6-트리플루오로메틸-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (50 실시예 120에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (66 mg, 78%). MS (ES): M/Z [M+H]=503. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.72 (s, 3H), 4.24 (s, 3H), 4.84 (d, J=13.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J=13.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H) and 8.99 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -42.0 (s, 3F) and -61.8 (s, 3F).

[0930] 실시예 122. *N*-[2-(6-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.027)

2-아미노-3-(6-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (113 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (95 mg, 50%). MS (ES): M/Z [M+H]=467. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.58 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.50 (d, J=14.2 Hz, 1H), 4.63-4.81 (m, 2H), 4.83 (d, J=14.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=9.1, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.89-8.02 (m, 2H) and 9.07 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0932] 1-(6-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (210 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트

릴 (221 mg, 95%) 을 제조하였다. 실시예 105 파트 a 에서 4-클로로-2-니트로벤잘데하이드 (21.7 g) 및 데카보레인 (4.2 g)을 사용하고, 파트 b에서 메탄올 대신에 에탄올을 사용하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다.

[0933] 실시예 123. *N-[2-(6-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 2.028)

2-아미노-3-(6-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (108 mg, 실시예 122 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (96 mg, 51%). MS (ES): M/Z [M+H]=483. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.50 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.63-4.81 (m, 2H), 4.83 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=9.1$, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.90-7.99 (m, 2H) and 9.15 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -42.3 (s, 3F).

[0935] 실시예 124. *N-[2-(6-클로로-3-프로폭시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.029)

2-아미노-3-(6-클로로-3-프로폭시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (103 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (104 mg, 54%). MS (ES): M/Z [M+H]=481. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.92-2.03 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.55-4.69 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=9.1$, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.8$, 0.8 Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 1.7$, 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.1$, 0.6 Hz, 1H), 7.90 8.01 (m, 2H) and 9.10 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0937] 1-(6-클로로-3-프로폭시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (205 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-3-프로폭시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (207 mg, 92%) 을 제조하였다. 실시예 105 파트 a 에서 4-클로로-2-니트로벤잘데하이드 (21.7 g) 및 데카보레인 (4.2 g) 을 사용하고, 파트 b 에서 메탄올을 대신하여 n-프로판올을 사용하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-클로로-3-프로폭시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다.

[0938] 실시예 125. *N-[2-(6-클로로-3-프로폭시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 2.030)

2-아미노-3-(6-클로로-3-프로폭시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (104 mg, 실시예 124 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (88 mg, 46%). MS (ES): M/Z [M+H]=497. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.56-4.70 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=9.1$, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.1$, 0.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.91-7.99 (m, 2H) and 9.17 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -42.3 (s, 3F).

[0940] 실시예 126. *N-[2-(6-클로로-3-부톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.031)

2-아미노-3-(6-클로로-3-부톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (88 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (60 mg, 43%). MS (ES): M/Z [M+H]=495. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.51-1.65 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.57-4.73 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=9.1$, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.1$, 0.5 Hz, 1H), 7.91-8.00 (m, 2H) and 9.09 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0942] 1-(6-클로로-3-부톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (79 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-3-부톡시-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴

(88 mg) 을 제조하였다. 실시예 105 파트 a 에서 4-클로로-2-나트로벤잘데하이드 (21.7 g) 및 테카보레인 (4.2 g)을 사용하고, 파트 b 에서 메탄올을 대신하여 n-부탄올을 사용하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-클로로-3-부톡시-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다.

[0943] **실시예 127.** 메틸 2-[2-시아노-2-메틸-2-(4-트리플루오로메톡시벤조일아미노)에틸]-3-메톡시-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (화합물 번호 2.032)

메틸 2-(2-아미노-2-시아노-2-메틸에틸)-3-메톡시-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (88 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (126 mg, 86%). MS (ES): M/Z [M+H]=477. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.72 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.83 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.37 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.93-8.03 (m, 3H), 8.07 (s, 1H) and 8.92 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0945] 메틸 3-메톡시-2-(2-옥소-프로필)-2H-인다졸-6-카르복실레이트에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 메틸 2-(2-아미노-2-시아노-2-메틸에틸)-3-메톡시-2H-인다졸-6-카르복실레이트를 제조하였다. 실시예 105 파트 a 에서 메틸 4-포르밀-3-나트로벤조에이트 (2 g)를 사용하여 메틸 4-{[2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)프로필아미노]-메틸}-3-나트로벤조에이트 (2.83 g, 77%)를 수득하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1 메틸 3-메톡시-2-(2-옥소-프로필)-2H-인다졸-6-카르복실레이트를 제조하였다. 파트 b 의 염기성 산화 단계에서, 원하는 메틸 2-[2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-프로필]-3-메톡시-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (230 mg)을 2-[2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-3-히드록시-2H-인다졸-6-카르복실산 (781 mg)와 함께 단리시켰다.

[0946] **실시예 128.** N-[1-시아노-2-(3-메톡시-6-나트로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.033)

2-아미노-3-(3-메톡시-6-나트로-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (63 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (84 mg, 79%). MS (ES): M/Z [M+H]=464. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.73 (s, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.88 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J=9.3$, 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=1.6$ Hz, 1H) and 8.93 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0948] 1-(3-메톡시-6-나트로-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(3-메톡시-6-나트로-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파오니트릴을 제조하였다. 실시예 105 파트 a 에서 2,4-디나트로벤잘데하이드 (2 g) 를 사용하여 [2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-2,4-디나트로벤질아민 (2.6 g, 64%)을 수득하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 1-(3-메톡시-6-나트로-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다.

[0949] **실시예 129.** N-[2-(6-아미노-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.034)

[0950] 실시예 128 에 기재한 N-[1-시아노-2-(3-메톡시-6-나트로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (30 mg) 및 메탄올 (2 mL) 중 목탄상의 팔라듐의 혼합물을 수소하 실온에서 2.5 시간 동안 교반시켰다.

반응 혼합물을 Celite® 의 마개를 통해 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헬탄/EA) 로 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체 (18 mg, 64%)로서 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=434. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.88 (s, 3H), 4.38 (s, 3H), 4.41 (d, 1H), 4.72 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J=9.0$, 1.8 Hz, 1H), 6.53 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) and 9.43 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.0 (s, 3F).

[0951] **실시예 130.** N-[2-(6-아세틸아미노-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.035)

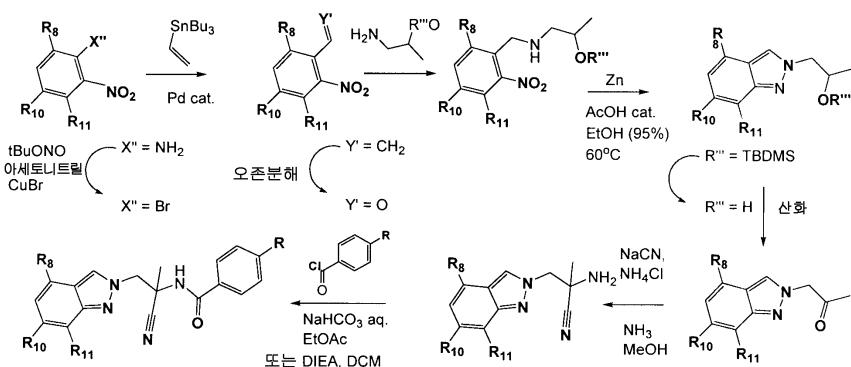
[0952] N-[2-(6-아미노-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (23 mg, 실시예 129 에 기재되어 있음) 및 아세틸 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (8 mg, 32%). MS (ES): M/Z [M+H]=476. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.71 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.71 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 6.88

(dd, $J=9.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.95 (s, 1H) and 9.89 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[0953] **실시예 131.** 메틸 2-[2-시아노-2-메틸-2-(4-트리플루오로메톡시벤조일아미노)에틸]-3-메톡시-2H-인다졸-6-카르복사미드 (화합물 번호 2.036)

[0954] 메탄올 (3 mL) 중 메틸 2-[2-시아노-2-메틸-2-(4-트리플루오로메톡시벤조일아미노)에틸]-3-메톡시-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (50 mg, 실시예 127에 기재되어 있음) 용액을 실온에서 8 일 동안 수산화암모늄 (1.5 mL)으로 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체 (3 mg)로 수득하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=462. ^1H NMR: (400 MHz, 메탄올- d_4): 1.81 (s, 3H), 4.32 (s, 3H), 4.82 (d, 1H), 5.08 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=9.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.9$ Hz, 2H) and 7.99 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4): -59.8 (s, 3F).

[0955] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 132 내지 137의 화합물을 제조하였다:



최종생성물

V = C-R₈; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = C-H; P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-페닐-R

[0956]

[0957] **실시예 132.** N-[2-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.037)

[0958] 2-아미노-3-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파이트릴 (20 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (34 mg, 93%). MS (ES): M/Z [M+H]=423. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름- d): 1.95 (s, 3H), 4.81 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 7.11 (dd, $J=8.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.17 (s, 1H) and 8.49 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름- d): -58.1 (s, 3F).

[0959] 1-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (68 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로파이트릴 (54 mg, 79%)을 제조하였다. 하기와 같이 제조된 2-[2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-2H-인다졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 105 파트 c 및 d에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다:

[0960] a. [2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-4-(클로로-2-나트로벤질)아민 (4.6 g, 실시예 105, 파트 a에 기재되어 있음), 및 에탄올 (95%, 20 mL) 중 아연 (2 g) 및 1 액적의 아세트산의 혼합물을 24 시간 동안 60 °C로 교반시켰다. 반응 혼합물을 Celite ®의 마개를 통해 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 2-[2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-2H-인다졸을 백색 고체 (0.9 g, 22%)로서 회수된 출발물질 (2.2 g, 48%)과 함께 산출하였다.

[0961] **실시예 133.** N-[2-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물

번호 2.038)

- [0962] 2-아미노-3-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (20 mg, 실시예 132 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (37 mg, 98%). MS (ES): M/Z [M+H]=439. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.95 (s, 3H), 4.81 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 7.12 (dd, $J=9.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.0, 1$ H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.18 (s, 1 H) and 8.58 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -42.2 (s, 3F).
- [0963] 실시예 134. *N-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.040)
- [0964] 2-아미노-3-(4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (20 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (31 mg, 91%). MS (ES): M/Z [M+H]=457. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.96 (s, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 7.15 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) and 8.22 (s, 2H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).
- [0965] 1-(4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (146 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (88 mg, 54%) 을 제조하였다. 실시예 116 에 기재한 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-[2,4-디클로로-6-니트로벤질]아민에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 132 파트 a 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 제조한 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-4,6-디클로로-2H-인다졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 105 파트 c 및 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다.
- [0966] 실시예 135. *N-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 2.041)
- [0967] 2-아미노-3-(4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-2-메틸프로피오니트릴 (20 mg, 실시예 134 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (34 mg, 97%). MS (ES): M/Z [M+H]=473. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.96 (s, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 7.15 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.22 (s, 1H) and 8.32 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -42.2 (s, 3F).
- [0968] 실시예 136. *N-[1-시아노-1-메틸-2-(4,6,7-트리클로로-2H-인다졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.048)
- [0969] 2-아미노-2-메틸-3-(4,6,7-트리클로로-2H-인다졸-2-일)프로피오니트릴 (60 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (34 mg, 35%). Rf =0.65 (1:1 EA/헵탄). 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.70 (s, 3 H), 5.12 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 7.47 (s, 1 H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.72 (s, 1H) and 8.92 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -57.1 (s, 3F).
- [0970] 1-(4,6,7-트리클로로-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온 (0.25 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-2-메틸-3-(4,6,7-트리클로로-2H-인다졸-2-일)프로피오니트릴 (0.16 g, 60%) 을 제조하였다. [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-[2-니트로-3,4,6-트리클로로벤질]아민 (2.2 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 132 파트 a 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 제조된 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-4,6,7-트리클로로-2H-인다졸 (1.4 g, 69%)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 105 파트 c 및 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(4,6,7-트리클로로-2H-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다. 하기와 같이 제조하는 2-니트로-3,4,6-트리클로로벤잘데하이드 (3 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 105 파트 a 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-[2-니트로-3,4,6-트리클로로벤질]아민 (2.2 g, 44%) 을 제조하였다:
- [0971] a. 실시예 39 파트 a 내지 c 에 기재한 2-니트로-3,4,6-트리클로로아닐린 (57 g), 및 아세토니트릴 (1 L) 중 브

롬화구리(II) (105 g)의 혼합물에 *tert*-부틸 니트라이트 (90%, 37 mL) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 60 °C로 밤새 가열시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 쟁여낸 Celite®의 마개를 통해 여과시키고 여과액을 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시키고 브로모-3-니트로-1,4,5-트리클로로벤젠 (53 g, 74%)를 산출하였다. $R_f = 0.8$ (1:4 EA/헵탄).

[0972] b. 2-브로모-3-니트로-1,4,5-트리클로로벤젠 (53 g), 트리부틸비닐주석 (58 mL, 62 g) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II), 디클로로메탄 (1:1)의 갖는 착물(14 g) 을 톨루엔 (400 mL) 중 100 °C에서 24 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 (1 L)에서 녹이고, 불화칼륨 (300 mL) 포화 용액으로 밤새 처리하였다. 혼합물을 Celite®의 마개를 통해 여과시키고 유기층을 분리시켜 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시키고 3-니트로-1,2,5-트리클로로-4-비닐벤젠을 백색 고체 (34 g, 78%)로서 산출하였다. $R_f = 0.75$ (1:4 EA/헵탄).

[0973] c. DCM 및 메탄올의 혼합물 (3:1, 300 mL) 중 3-니트로-1,4,5-트리클로로-2-비닐벤젠 (27 g) 을 -78 °C에서 2시간 동안 오존 기체로 처리시켰다. 혼합물을 10 분간 산소로 퍼지시키고, -78 °C에서 디메틸 살피드 (2 mL)을 퀸치하였다. 혼합물을 0 °C로 가온시키고, 티오황산나트륨의 10 % 용액 (200 mL)으로 처리하고 더 많은 DCM으로 회석시켰다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제한 잔류물을 수득하여 2-니트로-3,4,6-트리클로로벤잘데하이드를 백색 고체 (20 g, 74%)로 수득하였다. $R_f = 0.5$ (3:8 EA/헵탄). $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.44 (s, 1H) and 10.17 (s, 1H).

[0974] 실시예 137. *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(4,6,7-트리클로로-2*H*-인다졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.049)

[0975] 2-아미노-2-메틸-3-(4,6,7-트리클로로-2*H*-인다졸-2-일)프로파이오니트릴 (60 mg, 실시예 136에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (40 mg, 40%). $R_f = 0.65$ (1:1 EA/헵탄). $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.70 (s, 3 H), 5.11 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.79–7.80 (m, 4H), 8.73 (s, 1H) and 9.00 (s, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -42.0 (s, 3F).

[0976] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 138 내지 144의 화합물을 제조하였다:



최종생성을

$V = \text{C}-\text{R}_8$; $W = \text{C}-\text{H}$; $X = \text{C}-\text{R}_{10}$; $Y = \text{C}-\text{R}_{11}$;

$Q = \text{C}-\text{R}_2$; $P = \text{N}$;

$\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$; $a = 1$; $\text{R}_5 = \text{CH}_3$; $\text{R}_6 = \text{H}$;

$Z = \text{C}(\text{O})$; $\text{R}_7 = \text{p-페닐-R}$

[0977]

[0978] 실시예 138. *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(3,6,7-트리클로로-2*H*-인다졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.039)

[0979] *N*-[2-(6-클로로-2*H*-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (25 mg, 실시예 132에 기재되어 있음), 및 아세토니트릴 (2 mL) 중 *N*-클로로석신이미드 (50 mg)의 혼합물을 60 °C로 밤새 가열시켰다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 수득하여 다른 이성질체의 30 % 와 함께 70 % 순도로 표제 화합물 (22 mg, 75%)을 산출하였다. MS (ES) : M/Z [M+H]⁺=491. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.96 (s, 3 H), 4.81 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.1, 0.9$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.9$ Hz, 2H)

and 8.92 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0980] **실시예 139.** *N-[2-(3-브로모-6-클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.042)

N-[2-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (25 mg, 실시예 132 에 기재되어 있음), 및 아세토니트릴 (1 mL) 중 *N*-브로모석신이미드 (10 mg) 의 혼합물을 60 °C 로 3.5 시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA) 로 정제한 잔류물을 수득하여 표제 화합물 (12.5 mg, 42%)을 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=501. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.90 (s, 3 H), 4.82 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=9.0$, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) and 8.71 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0982] **실시예 140.** *N-[2-(7-브로모-6-클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.043)

실시예 139 에 기재한 동일한 반응 혼합물에서 표제 화합물 (5 mg, 17%)을 또한 단리시켰다. MS (ES): M/Z [M+H]=501. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.99 (s, 3 H), 4.87 (s, 2H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.31 (s, 1H) and 8.75 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0984] **실시예 141.** *N-[1-시아노-2-(3,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.044)

N-[2-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (50 mg, 실시예 132 에 기재되어 있음), 및 아세토니트릴 (1 mL) 중 *N*-클로로석신이미드 (16 mg) 의 혼합물을 3.5 시간 동안 60 °C로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA) 로 정제시켜 표제 화합물 (46 mg, 85%)을 수득하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=457. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.92 (s, 3 H), 4.80 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=9.0$, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) and 8.65 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0986] **실시예 142.** *N-[1-시아노-2-(6,7-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.045)

실시예 141 에 기재한 동일한 반응 혼합물에서 또한 표제 화합물 (6 mg, 11%)을 단리시켰다. MS (ES): M/Z [M+H]=457. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.99 (s, 3 H), 4.87 (s, 2H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H) and 8.81 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0988] **실시예 143.** *N-[1-시아노-2-(3,7-디브로모-4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.046)

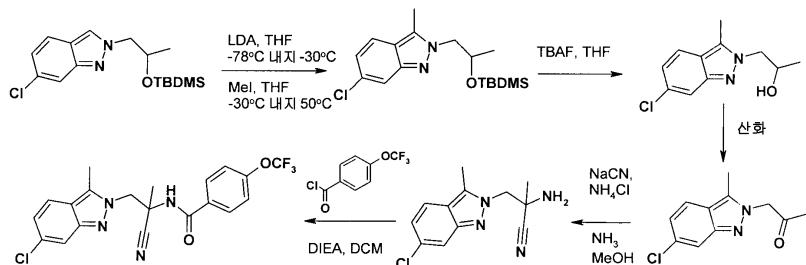
실시예 134 에 기재한 *N-[2-(4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드*, 및 아세토니트릴 중 과량의 *N*-브로모석신이미드의 혼합물을 밤새 60 °C 로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 표제 화합물 (13 mg)을 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=613. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.97 (s, 3 H), 4.75 (br. s, 1 H), 4.88 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) and 8.65 (s, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[0990] **실시예 144.** *N-[2-(7-브로모-6,7-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 2.047)

실시예 143 에 기재한 동일한 반응 혼합물에서 또한 표제 화합물(18 mg)을 단리시켰다. MS (ES): M/Z

[M+Na]_n=557. ¹H NMR: (400 MHz, ¹H NMR, 헥사드로우터븀-^d): 2.00 (s, 3 H), 4.84 – 4.93 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.02 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H) and 8.57 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, ¹H NMR, 헥사드로우터븀-^d): -58.1 (s, 3F).

[0992] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 145 의 화합물을 제조하였다:



[0993]

[0994] 실시예 145. *N*-[2-(6-클로로-3-메틸-2*H*-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.050)

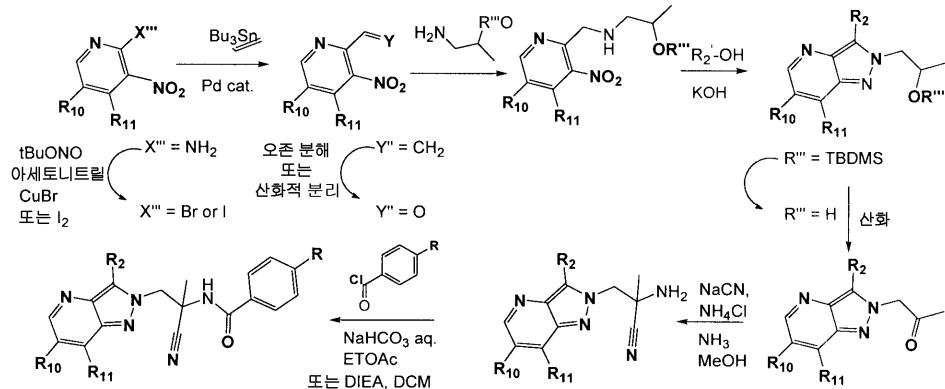
[0995] 2-아미노-3-(6-클로로-3-메틸-2*H*-인다졸-2-일)-2-메틸프로파이트릴 (33 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (31 mg, 52%). ¹H NMR: (400 MHz, ¹H NMR, 헥사드로우터븀-^d): 1.98 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 4.69 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 7.05 (dd, *J*=8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 2H) and 9.19 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, ¹H NMR, 헥사드로우터븀-^d): -58.1 (s, 3F).

[0996] 1-(6-클로로-3-메틸-2*H*-인다졸-2-일)프로판-2-온에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-3-메틸-2*H*-인다졸-2-일)-2-메틸프로파이트릴을 제조하였다. 하기와 같이 제조한 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-3-메틸-2*H*-인다졸에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 105 파트 c 및 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-클로로-3-메틸-2*H*-인다졸-2-일)프로판-2-온을 제조하였다:

[0997] a. THF (3 mL) 중 디이소프로필아민 (0.31 mL) 용액에 -78 °C 에서 n-부틸 리튬 (헥산 중 1.6 몰, 1.26 mL)의 용액을 첨가하였다. -78 °C 에서 30 분 교반시킨 후, THF (3 mL) 중 실시예 132 파트 a 에서 기재한 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-2*H*-인다졸 (469 g) 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 1 시간에 걸쳐 -30 °C 로 가온시켰다. 요오드화메틸 (0.126 mL) 을 -30 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 24 시간 동안 50 °C 로 가열시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀸치하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시켜 원하는 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-3-메틸-2*H*-인다졸 및 출발물질 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-2*H*-인다졸의 혼합물 (1.3:1, 408 mg) 을 산출하였다.

[0998]

하기 일반 반응식을 따라 실시예 146 내지 149 의 화합물을 제조하였다:



최종생성을

 $V = N; W = C-H; X = C-R_{10}; Y = C-R_{11};$ $Q = C-R_2; P = N;$ $R_3 = R_4 = H; a = 1; R_5 = CH_3; R_6 = H;$ $Z = C(O); R_7 = p-\text{페닐}-R$

[0999]

[1000]

실시예 146. *N-[2-(6-클로로-3-메톡시-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 3.001)

[1001]

2-아미노-3-(6-클로로-3-메톡시-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (15 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (24 mg, 82%). MS (ES): M/Z [M+H]=454. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.91 (s, 3H), 4.52 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 3H), 4.85 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) and 8.74 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -58.1 (s, 3F).

[1002]

1-(6-클로로-3-메톡시-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온 (32 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-3-메톡시-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (39 mg)을 정량적으로 제조하였다. 실시예 105 파트 a에서 5-클로로-3-니트로파리딘-2-카르복알데히드 (1.2 g) 및 데카보레이인을 사용하여 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-5-(클로로-3-니트로파리딘-2-일-메틸)아민 (0.4 g, 17%)을 수득하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-클로로-3-메톡시-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온을 제조하였다. 실시예 136 파트 a에서 2-아미노-5-클로로-3-니트로파리딘으로 시작하고, 파트 b에서 시판중인 2-브로모-5-클로로-3-니트로파리딘을 사용하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 c에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 5-클로로-3-니트로파리딘-2-카르복알데히드를 제조하였다. 대안적으로, 물 중 사산화オス뮴의 4% 용액 (2 mL) 및 과요오드산나트륨 (1.2 g)을 사용하여 산화적 분리를, 실시예 61에 기재한 바와 유사한 과정을 따라 오존분해 대신에 파트 c에서 THF와 물의 혼합물 (10:1, 20 mL)에서 수행하여 5-클로로-3-니트로-2-비닐파리딘 (1 g)로부터 5-클로로-3-니트로파리딘-2-카르복알데히드 (0.72 g, 72%)을 산출하였다.

[1003]

실시예 147. *N-[2-(6-클로로-3-메톡시-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드* (화합물 번호 3.002)

[1004]

2-아미노-3-(6-클로로-3-메톡시-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (15 mg, 실시예 146에 기재됨) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (20 mg, 67%). MS (ES): M/Z [M+H]=470. ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.92 (s, 3H), 4.53 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.67 (s, 3H), 4.86 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 3H), 7.93 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J=1.9$ Hz, 1H) and 8.82 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -42.3 (s, 3F).

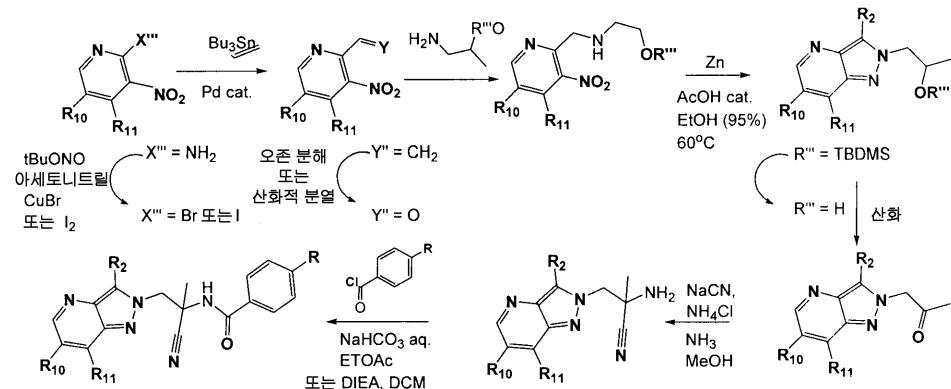
[1005]

실시예 148. *N-[2-(6-브로모-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드* (화합물 번호 3.007)

- [1006] 2-아미노-3-(6-브로모-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (20 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (21 mg, 66%). ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.93 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.51 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 3H), 4.85 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.39 (s, 1H) and 9.03 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -58.1 (s, 3F).
- [1007] 1-(6-브로모-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온 (117 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-브로모-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (20 mg)을 제조하였다. 실시예 105 파트 a에서 5-브로모-4-메틸-3-니트로파리딘-2-카르복알데히드 (5.5 g)을 사용하여 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-[5-브로모-4-메틸-3-니트로파리딘-2-일-메틸]아민 (6 g, 67%)을 수득하는 것을 제외하고는 실시예 105 파트 a 내지 d에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-브로모-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온을 제조하였다. 2-아미노-5-브로모-4-메틸-3-니트로파리딘 (58.6 g)에서 시작하고, 브롬화구리 대신에 실시예 136 파트 a에서 요오드 (64 g)를 사용하여 5-브로모-2-이오도-4-메틸-3-니트로파리딘 (28.7 g, 33%)을 생성시키는 것을 제외하고는 파트 a 내지 c에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 5-브로모-4-메틸-3-니트로-파리딘-2-카르복알데히드를 제조하였다. 실시예 61에 기재한 바와 유사한 과정을 따라 오존분해 대신에 파트 c에서 THF와 물의 혼합물 (10:1, 330 mL) 중에, 물 중 사산화オス뮴 4% 용액 (3 mL) 및 과요오드산나트륨 (23.1 g)을 사용한 산화적 분리를 수행하여, 5-브로모-4-메틸-3-니트로-2-비닐파리딘 (18.8 g)으로부터 5-브로모-4-메틸-3-니트로파리딘-2-카르복알데히드 (11.7 g, 59%)을 산출하였다. 2-아미노-4-메틸-3-니트로파리딘 (101.5 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 38 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 사용하여 2-아미노-5-브로모-4-메틸-3-니트로파리딘 (120.2 g, 85%)을 제조하였다.
- [1008] 실시예 149. *N*-[2-(6-클로로-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 3.008)
- [1009] 2-아미노-3-(6-클로로-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (26 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (17 mg, 38%). ^1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.93 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.51 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 3H), 4.86 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.28 (s, 1H) and 9.05 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -58.1 (s, 3F).
- [1010] 1-(6-클로로-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온 (78 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (26 mg)을 제조하였다. 실시예 105 파트 a에서 5-클로로-4-메틸-3-니트로파리딘-2-카르복알데히드 (1.3 g)을 사용하여 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-[5-클로로-4-메틸-3-니트로파리딘-2-일-메틸]아민 (1.4 g, 57%)을 수득하는 것을 제외하고는 파트 a 내지 d에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-클로로-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온을 제조하였다. 실시예 136 파트 a에서 2-아미노-5-클로로-4-메틸-3-니트로파리딘 (32 g)에서 시작하여 2-브로모-5-클로로-4-메틸-3-니트로파리딘 (25.2 g, 59%)을 생성시키는 것을 제외하고는 파트 a 내지 c에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 5-클로로-4-메틸-3-니트로-파리딘-2-카르복알데히드를 제조하였다. 실시예 61에 기재한 바와 유사한 과정을 따라 오존분해 대신에 파트 c의 THF와 물의 혼합물 (10:1, 60 mL)에서 물 중 사산화オス뮴 4% 용액 (1.5 mL) 및 과요오드산나트륨 (2.5 g)을 사용하는 산화적 분리를 수행하여, 5-클로로-4-메틸-3-니트로-2-비닐파리딘 (2.3 g)으로부터 5-클로로-4-메틸-3-니트로파리딘-2-카르복알데히드 (1.3 g, 56%)을 산출하였다. 2-아미노-4-메틸-3-니트로파리딘 (5 g)에서 시작하고, *N*-브로모석신이미드 대신에 *N*-클로로석신이미드 (5.8 g)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 38 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 2-아미노-5-클로로-4-메틸-3-니트로파리딘 (4.6 g, 75%)을 제조하였다.

[1011]

하기 일반 반응식을 따라 실시예 150 내지 152 의 화합물을 제조하였다:



[1012]

[1013]

실시예 150. *N*-[2-(6-브로모-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 3.009)

[1014]

2-아미노-3-(6-브로모-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파이트릴 (27 mg)을 사용하여, 실시예 1에 기재한 바에서 개조된 과정을 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (5 mg, 11%). MS (ES): M/Z [M+H]⁺=482. ¹H NMR: (400 MHz, *클로로포름-d*): 1.97 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.32 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H) and 8.61 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *클로로포름-d*): -58.1 (s, 3F).

[1015]

1-(6-브로모-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온 (27 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-브로모-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파이트릴 (33 mg)을 제조하였다. 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-브로모-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 105 파트 c 및 d에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-브로모-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온을 제조하였다. 실시예 148에 기재한 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-5-브로모-4-메틸-3-니트로파리딘-2-일-메틸)아민 (1.9 g)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 132 파트 a에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-브로모-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온 (0.14 g, 12%)과 함께 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-브로모-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘 (0.15 g, 9%)을 단리시켰다.

[1016]

실시예 151. *N*-[2-(6-브로모-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 3.023)

[1017]

2-아미노-3-(6-브로모-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파이트릴 (56.7 mg, 실시예 150에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 1에 기재한 과정을 개조시켜 이용함으로써, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (26 mg, 27%). MS (ES): M/Z [M+H]⁺=498. ¹H NMR: (400 MHz, *클로로포름-d*): 1.97 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.82 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.77 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.54 (s, 1H) and 8.61 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, *클로로포름-d*): -42.3 (s, 3F).

[1018]

실시예 152. *N*-[2-(6-클로로-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 3.010)

[1019]

2-아미노-3-(6-클로로-7-메틸-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파이트릴 (32 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (4 mg, 9%). ¹H NMR: (400 MHz, *클로로포름-d*): 1.97 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.83 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.32 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.93 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.44 (s, 1H) and 8.51 (s, 1H). ¹⁹F NMR

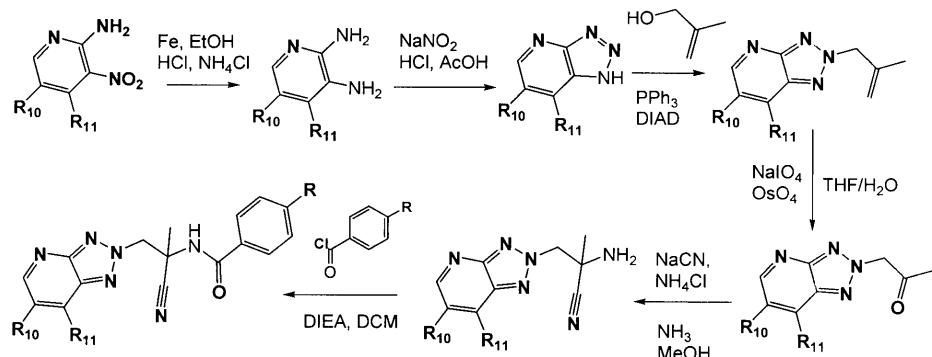
(376 MHz, 클로로포름-*d*): -58.1 (s, 3F).

[1020]

1-(6-클로로-7-메틸-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)프로판-2-온 (35 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-7-메틸-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)-2-메틸프로페오니트릴 (33 mg) 을 제조하였다. 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-7-메틸-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 105 파트 c 및 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-클로로-7-메틸-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)프로판-2-온을 제조하였다. 실시예 149 에 기재한 [2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-5-(클로로-4-메틸-3-니트로피리딘-2-일-메틸)아민 (1.1 g) 을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 132 파트 a 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-클로로-7-메틸-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)프로판-2-올 (0.13 mg, 21%)과 함께 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-7-메틸-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘 (0.13 g, 13%) 을 단리시켰다.

[1021]

하기 일반 반응식을 따라 실시예 153 내지 154 의 화합물을 제조하였다:



최종생성물

V = N; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p- 페닐 -R

[1022]

[1023]

실시예 153. *N*-[2-(6-브로모-7-메틸-2*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 3.003)

[1024]

2-아미노-3-(6-브로모-7-메틸-2*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-2-메틸프로페오니트릴 (60 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (60 mg, 61%). Rf = 0.4 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M-H]⁻=481. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.76 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 5.41 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.6 Hz, 2H) and 8.85 (s, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57.1 (s, 3F).

[1025]

하기와 같이 제조한 1-(6-브로모-7-메틸-2*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)프로판-2-온 (0.25 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-브로모-7-메틸-2*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일)-2-메틸프로페오니트릴 (0.15 g, 55%) 을 제조하였다:

[1026]

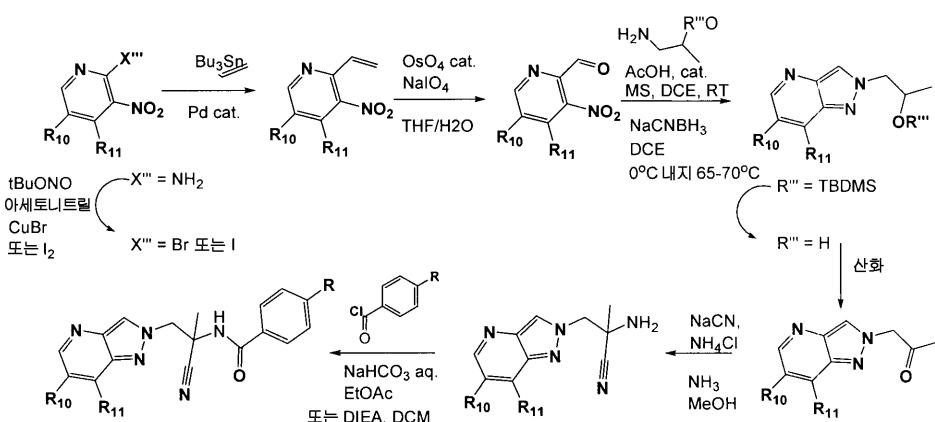
a. THF (80 mL) 중 트리페닐포스핀 (3.7 g) 및 2-메틸-2-프로펜-1-올 (1.4 mL)의 혼합물에 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (DIAD, 2.7 mL)을 적가하였다. 15 분 동안 교반시킨 후, 6-브로모-7-메틸-2*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘 (2.3 g) 을 첨가하고 상기 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 김압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시켜 6-브로모-7-메틸-2-(2-메틸-알릴)-2*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘을 산출하였다. 실시예 148 에 기재한 2-아미노-5-브로모-4-메틸-3-니트로피리딘 (5 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 38 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 제조한 5-브로모-4-메틸피리딘-2,3-디아민 (3.5 g, 80%)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 13 파트 a 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 6-브로모-7-메틸-2*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘 (2.4 g, 74%) 을 제조하였다.

[1027] b. THF 와 물의 혼합물 (8:1, 18 mL) 중 6-브로모-7-메틸-2-(2-메틸-알릴)-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘 (0.9 g) 용액에 과요오드산나트륨 (2 g) 및 물 중 사산화オス뮴 4% 용액 (2 mL, 5 mole %)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 상기 혼합물을 티오황산나트륨의 10 % 용액으로 퀸치하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하였다. 상기 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄/EA)로 정제시켜 1-(6-브로모-7-메틸-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-2-일)프로판-2-온 (0.3 g, 33%)을 산출하였다.

[1028] **실시예 154.** *N*-[2-(6-브로모-7-메틸-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 3.004)

[1029] 2-아미노-3-(6-브로모-7-메틸-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]페리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (90 mg, 실시예 153 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (65 mg, 43%). R_f = 0.4 (1:1 EA/헵탄). MS (ES): M/Z [M-H]⁻=497. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): 1.76 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 5.40 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 7.82- 7.94 (m, 4H), 8.86 (s, 1H) and 8.93 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -42.0 (s, 3F).

[1030] 하기 일반 반응식을 따라 실시예 155 내지 158 의 화합물을 제조하였다:



최종생성물

V = N; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;
Q = C-H; P = N;
R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;
Z = C(O); R₇ = p-페닐 -R

[1031]

[1032] **실시예 155.** *N*-[2-(6-클로로-2H-페라졸로[4,3-b]페리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 3.005)

[1033] 2-아미노-3-(6-클로로-2H-페라졸로[4,3-b]페리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (1.1 g)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (1 g, 49%).

MS (ES): M/Z [M+H]⁻=424. ¹H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d): 1.95 (s, 3H), 4.86 (d, J=14.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J=14.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.88 (d, J =8.7 Hz, 2H), 8.02 (dd, J=2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.42 (d, J =0.8 Hz, 1H) and 8.55 (d, J=2.1 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d): -58.1 (s, 3F).

[1034] 1-(6-클로로-2H-페라졸로[4,3-b]페리딘-2-일)프로판-2-온 (1 g)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1, 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-클로로-2H-페라졸로[4,3-b]페리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (1.1 g, 97%) 을 제조하였다. 하기와 같이 제조한 2-[2-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-2H-페라졸로[4,3-b]페리딘에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 105 파트 c 및 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-클로로-3-메톡시-2H-페라졸로[4,3-b]페리딘-2-일)프로판-2-온을 제조하였다:

[1035] a. 1,2-디클로로에탄 (20 mL) 중 실시예 146 에 기재한 5-클로로-3-니트로페리딘-2-카르복알데히드 (1 g) 용액

에 4 Å 분자체 분말 및 실시예 105 파트 a에 기재한 2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필아민 (1.22 g) 을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.4 g) 및 아세트산 (0.33 mL)을 0 °C 에서 첨가하였다. 1 시간 동안 0 °C 에서 교반시킨 후, 반응 혼합물을 밤새 65 °C로 가열시켰다. 반응 혼합물을 Celite® 의 마개를 통해 여과시키고, 감압하에 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헵탄 /EA) 로 정제시켜 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-클로로-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘 (0.6 g, 37 %)을 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=326. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): -0.37 (s, 3H), -0.09 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.24 (d, J=6.1 Hz, 3H), 4.21 – 4.31 (m, 1H), 4.33 – 4.38 (m, 1 H), 4.40 – 4.47 (m, 1H), 8.00 (dd, J=2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J=0.7 Hz, 1H) and 8.48 (d, J=2.1 Hz, 1H).

[1036] **실시예 156.** *N*-[2-(6-클로로-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 3.006)

2-아미노-3-(6-클로로-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (35 mg, 실시예 155 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (13 mg, 20%). MS (ES): M/Z [M+H]=440. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.96 (s, 3H), 4.86 (d, J=14.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J=14.0 Hz, 1H), 7.71–7.83 (m, 2H), 7.83–7.92 (m, 2H), 8.02 (dd, J=2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1 H), 8.43 (d, J=0.7 Hz, 1H) and 8.56 (d, J=2.1 Hz, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -42.2 (s, 3F).

[1038] **실시예 157.** *N*-[2-(6-브로모-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 3.011)

2-아미노-3-(6-브로모-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (156 mg)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (133 mg, 48%). MS (ES): M/Z [M+H]=468. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.93 (s, 3H), 4.84 (d, J=14.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J=14.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.82–7.90 (m, 2H), 7.99 (s, 1 H), 8.20 (dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H) and 8.61 (d, J=2.0 Hz, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -58.1 (s, 3F).

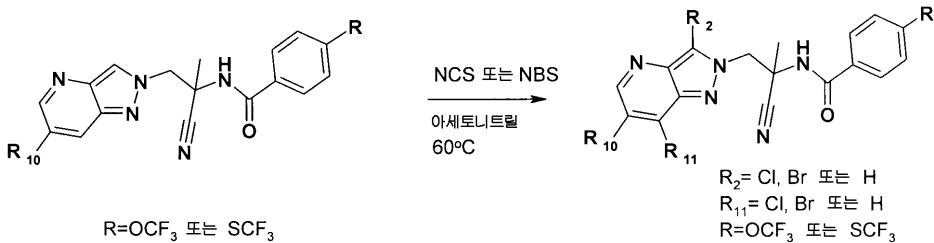
[1040] 1-(6-브로모-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온 (471 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 1 파트 b 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 2-아미노-3-(6-브로모-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (416 mg, 80%) 을 제조하였다. 5-브로모-3-나트로파리딘-2-카르복알데히드 (462 mg)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 155 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 제조한 2-[2-(*tert*-부틸디메틸실라닐옥시)프로필]-6-브로모-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘 (289 mg, 39%)에서 시작하는 것을 제외하고는 실시예 105 파트 c 및 d 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 1-(6-브로모-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)프로판-2-온을 제조하였다. 2-아미노-5-브로모-3-나트로파리딘 (50 g)에서 시작하고 브롬화구리 대신에 실시예 136 파트 a에서 요오드 (69.9 g)를 사용하여 5-브로모-2-이오도-3-나트로파리딘을 노란색 고체(27.4 g, 36%)로 생성시키는 것을 제외하고는 파트 a 내지 c 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여 5-브로모-3-나트로파리딘-2-카르복알데히드를 제조하였다. 실시예 61 에 기재한 바와 유사한 과정을 따라 오존분해 대신에 파트 c 의 THF 와 물의 혼합물 (10:1, 390 mL)에서 물 중 사산화オス뮴 4% 용액 (4 mL) 및 과요오드산나트륨 (6.7 g)을 사용한 산화적 분리를 수행하여, 5-브로모-3-나트로파리딘-2-카르복알데히드를 5-브로모-3-나트로-2-비닐파리딘 (6 g)으로부터 탄 고체로서 (3.8 g, 62%) 산출하였다.

[1041] **실시예 158.** *N*-[2-(6-브로모-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 3.012)

2-아미노-3-(6-브로모-2*H*-파라졸로[4,3-*b*]파리딘-2-일)-2-메틸프로파오니트릴 (223 mg 실시예 157 에 기재되어 있음) 및 4-트리플루오로메틸티오벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재한 바와 유사한 과정을 이용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 단리시켰다 (145 mg, 38%). MS (ES): M/Z [M+H]=484. 1H NMR: (400 MHz, 클로로포름-*d*): 1.95 (s, 3H), 4.86 (d, J=14.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J=14.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.84–7.90 (m, 2H), 8.11 (s, 1 H), 8.22 (dd, J=2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J=0.8 Hz, 1H) and 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1H). 19F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*): -42.2 (s, 3F).

[1043]

하기 일반 반응식을 따라 실시예 159 내지 160 의 화합물을 제조하였다:



최종생성물

$V = \text{N}; W = \text{C}-\text{H}; X = \text{C}-\text{R}_{10}; Y = \text{C}-\text{R}_{11};$

$Q = \text{C}-\text{R}_2; P = \text{N};$

$\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}; a = 1; \text{R}_5 = \text{CH}_3; \text{R}_6 = \text{H};$

$Z = \text{C}(\text{O}); \text{R}_7 = p\text{-페닐 } -\text{R}$

[1044]

[1045]

실시예 159. N -[1-시아노-2-(3,6-디클로로-2H-피라졸로[4,3-b]파리딘-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (화합물 번호 3.017)

[1046]

N -[2-(6-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (실시예 155 에 기재됨, 134 mg), 및 아세토니트릴 (3.5 mL) 중 N -클로로석신이미드 (51 mg)의 혼합물을 60 °C 로 밤새 가열시켰다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체 (129 mg, 89%)를 산출하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=458. ^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.78 (s, 3H), 5.10 – 5.20 (m, 2H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) and 8.99 (s, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[1047]

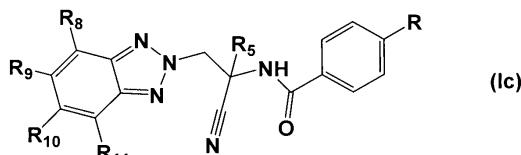
실시예 160. N -[2-(3-브로모-6-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (화합물 번호 3.019)

[1048]

N -[2-(6-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (실시예 155 에 기재됨, 134 mg) 및 아세토니트릴 (3.5 mL) 중 N -브로모석신이미드 (68 mg)의 혼합물을 60 °C 로 밤새 가열시켰다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 헵탄/EA)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체 (125 mg, 80%)로서 수득하였다. MS (ES): M/Z [M+H]=502. ^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.78 (s, 3H), 5.10 – 5.22 (m, 2H), 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=1.9$ Hz, 1H) and 9.00 (s, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$): -57.1 (s, 3F).

[1049]

[표 1]



$V = \text{C}-\text{R}_6; W = \text{C}-\text{R}_9; X = \text{C}-\text{R}_{10}; Y = \text{C}-\text{R}_{11};$

$Q = P = \text{N};$

$\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{R}_6 = \text{H}; a = 1; \text{R}_5 = \text{CH}_3;$

$Z = \text{C}(\text{O}); \text{R}_7 = p\text{-페닐 } -\text{R}$

[1050]

화합물 #	R	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
1.001	OCF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.002	CF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.003	SCF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.004	OCF ₃	Me	H	H	H	H
1.005	SCF ₃	Me	H	H	H	H
1.006	OCF ₃	Me	H	Me	H	H
1.007	SCF ₃	Me	H	Me	H	H
1.008	OCF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.009	SCF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.010	OCF ₃	Me	H	Cl	Cl	H
1.011	SCF ₃	Me	H	Cl	Cl	H
1.012	OCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.013	SCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.014	OCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.015	SCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.016	OCF ₃	Me	H	CN	H	H

[1051]

1.017	SCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.018	OCF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	H
1.019	SCF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	H
1.020	OCF ₃	Me	H	Br	H	H
1.021	SCF ₃	Me	H	Br	H	H
1.022	SOCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.023	SOCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.024	SOCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.025	SO ₂ CF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.026	SO ₂ CF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.027	SO ₂ CF ₃	Me	H	CN	H	H
1.028	SO ₂ CF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.029	SO ₂ CF ₃	Me	H	H	H	H
1.030	SO ₂ CF ₃	Me	H	Me	H	H
1.031	SO ₂ CF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.032	OPh	Me	H	Cl	H	H
1.033	OCF ₃	Me	Me	H	Cl	H
1.034	SCF ₃	Me	Me	H	Cl	H
1.035	OCF ₃	Me	H	OCF ₃	H	H
1.036	SCF ₃	Me	H	OCF ₃	H	H
1.037	OCF ₃	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.038	SCF ₃	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.039	OPh	Me	Me	H	Cl	H
1.040	OCF ₃	Me	H	Cl	Me	H
1.041	SCF ₃	Me	H	Cl	Me	H
1.042	OPh	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.043	OCF ₃	Me	Cl	H	H	H
1.044	SCF ₃	Me	Cl	H	H	H
1.045	OPh	Me	Cl	H	H	H
1.046	Ph	Me	Cl	H	Cl	H
1.047	OCF ₃	Et	H	Cl	H	H
1.048	SCF ₃	Et	H	Cl	H	H
1.049	OCF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H
1.050	SCF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H
1.051	OCF ₃	t-Bu	H	Cl	H	H
1.052	SCF ₃	t-Bu	H	Cl	H	H
1.053	t-Bu	Me	Cl	H	Cl	H
1.054	OCF ₃	Me	CN	H	CF ₃	H
1.055	SCF ₃	Me	CN	H	CF ₃	H

[1052]

1.056	OCF ₃	Me	CF ₃	H	CN	H
1.057	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	H
1.058	OCF ₃	CH ₂ OH	H	Cl	H	H
1.059	SCF ₃	CH ₂ OH	H	Cl	H	H
1.060	OCF ₃	Me	Br	H	Cl	H
1.061	OCF ₃	CH ₂ SMe	H	Cl	H	H
1.062	OCF ₃	CH ₂ OMe	H	Cl	H	H
1.063	OCF ₃	CHOSO ₂ Me	H	Cl	H	H
1.064	OCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.065	SCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.066	SCF ₃	Me	CF ₃	H	CN	H
1.067	OCF ₃	Me	CN	H	Cl	H
1.068	OCF ₃	Me	p-Ph-CF ₃	H	Cl	H
1.069	CHFCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.070	OCF ₃	Me	Cl	H	OMe	H
1.071	SCF ₃	Me	Cl	H	OMe	H
1.072	OCF ₃	Me	H	OMe	H	H
1.073	SCF ₃	Me	H	OMe	H	H
1.074	OCF ₃	Me	CH ₂ NH ₂	H	Cl	H
1.075	OCF ₃	Me	Vinyl	H	Cl	H
1.076	SCF ₃	Me	Vinyl	H	Cl	H
1.077	OCF ₃	Me	CH(OH)CH ₂ OH	H	Cl	H
1.078	OCF ₃	Me	CH(F)CH ₂ F	H	Cl	H
1.079	OCF ₃	Me	포르밀	H	Cl	H
1.080	OCF ₃	Me	CH ₂ NMe ₂	H	Cl	H
1.081	OCF ₃	Me	CH ₂ OH	H	Cl	H
1.082	OCF ₃	Me	CO ₂ H	H	Cl	H
1.083	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	Br
1.084	OCF ₃	Me	CO ₂ Me	H	Cl	H
1.085	SCF ₃	Me	Br	Cl	H	Br
1.086	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	Cl
1.087	SCF ₃	Me	Br	Cl	H	Cl
1.088	OCF ₃	Me	Br	Cl	Br	Cl
1.089	SCF ₃	Me	Br	Cl	Br	Cl
1.090	OCF ₃	Me	F	Cl	H	Cl
1.091	SCF ₃	Me	F	Cl	H	Cl
1.092	OCF ₃	Me	Me	Cl	H	Me
1.093	SCF ₃	Me	Me	Cl	H	Me
1.094	OCF ₃	Me	F	Br	H	Me

[1053]

1.095	SCF ₃	Me	F	Br	H	Me
-------	------------------	----	---	----	---	----

[1054]

특히 관심있는 화학식 (Ic)의 화합물은 하기와 같다:

[1055]

N-[2-(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.001)

[1056]

N-[2-(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸벤자미드 (화합물 번호 1.002)

[1057]

N-[2-(5-클로로-2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.003)

[1058]

N-[2-(2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.004)

[1059]

N-[2-(2*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.005)

[1060]

N-[1-시아노-1-메틸-2-(5-메틸-2*H*-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.006)

[1061]

N-[1-시아노-1-메틸-2-(5-메틸-2*H*-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.007)

N-[1-시아노-1-메틸-2-(5-메틸-2*H*-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.007)

- [1063] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.008)
- [1064] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.009)
- [1065] *N*-[1-시아노-2-(5,6-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.010)
- [1066] *N*-[1-시아노-2-(5,6-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.011)
- [1067] *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.012)
- [1068] *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.013)
- [1069] *N*-[2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.014)
- [1070] *N*-[2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.015)
- [1071] *N*-[1-시아노-2-(5-시아노-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.016)
- [1072] *N*-[1-시아노-2-(5-시아노-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.017)
- [1073] *N*-[2-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.018)
- [1074] *N*-[2-(4,6-비스(트리플루오로메틸)-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.019)
- [1075] *N*-[2-(5-브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.020)
- [1076] *N*-[2-(5-브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.021)
- [1077] *N*-[1-시아노-2-(5-시아노-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설피닐벤자미드 (화합물 번호 1.022)
- [1078] *N*-[2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설피닐벤자미드 (화합물 번호 1.023)
- [1079] *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설피닐벤자미드 (화합물 번호 1.024)
- [1080] *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.025)
- [1081] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.026)
- [1082] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-시아노-2H-벤조트리아졸-2-일)-에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.027)
- [1083] *N*-[2-(4-클로로-6-트리플루오로메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.028)

- [1084] *N*-[2-(2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.029)
- [1085] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.030)
- [1086] *N*-[2-(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸설포닐벤자미드 (화합물 번호 1.031)
- [1087] *N*-[2-(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-페녹시벤자미드 (화합물 번호 1.032)
- [1088] *N*-[2-(6-클로로-4-메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.033)
- [1089] *N*-[2-(6-클로로-4-메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.034)
- [1090] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-트리플루오로메톡시-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.035)
- [1091] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-트리플루오로메톡시-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.036)
- [1092] *N*-[2-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.037)
- [1093] *N*-[2-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.038)
- [1094] *N*-[2-(6-클로로-4-메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-페녹시벤자미드 (화합물 번호 1.039)
- [1095] *N*-[2-(5-클로로-6-메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.040)
- [1096] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(5-메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.041)
- [1097] *N*-[2-(6-클로로-4-트리플루오로메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-페녹시벤자미드 (화합물 번호 1.042)
- [1098] *N*-[2-(4-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.043)
- [1099] *N*-[2-(4-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.044)
- [1100] *N*-[2-(4-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-페녹시벤자미드 (화합물 번호 1.045)
- [1101] *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]비페닐-4-카르복사미드 (화합물 번호 1.046)
- [1102] *N*-{1-[(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노프로필}-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.047)
- [1103] *N*-{1-[(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노프로필}-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.048)
- [1104] *N*-{1-[(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노-3-메틸부틸}-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.049)
- [1105] *N*-{1-[(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노-3-메틸부틸}-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.050)
- [1106] *N*-{1-[(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노-2,2-디메틸프로필}-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.051)

- [1107] *N*-{1-[5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)메틸]-1-시아노-2,2-디메틸프로필}-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.052)
- [1108] *N*-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-tert-부틸벤자미드 (화합물 번호 1.053)
- [1109] *N*-[1-시아노-2-(4-시아노-6-트리플루오로메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.054)
- [1110] *N*-[1-시아노-2-(4-시아노-6-트리플루오로메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.055)
- [1111] *N*-[1-시아노-2-(6-시아노-4-트리플루오로메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.056)
- [1112] *N*-[2-(4-브로모-5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.057)
- [1113] *N*-[2-(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(히드록시메틸)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.058)
- [1114] *N*-[2-(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(히드록시메틸)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.059)
- [1115] *N*-[2-(4-브로모-6-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.060)
- [1116] *N*-[2-(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(메틸티오메틸)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.061)
- [1117] *N*-[2-(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(메톡시메틸)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.062)
- [1118] *N*-[2-(5-클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-(메탄설포닐메틸)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.063)
- [1119] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(4,5,7-트리클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.064)
- [1120] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(4,5,7-트리클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.065)
- [1121] *N*-[1-시아노-2-(6-시아노-4-트리플루오로메틸-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.066)
- [1122] *N*-[2-(6-클로로-4-시아노-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.067)
- [1123] *N*-{2-[6-클로로-4-(4-트리플루오로메틸페닐)-2-*H*-벤조트리아졸-2-일]-1-시아노-1-메틸에틸}-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.068)
- [1124] *N*-[1-시아노-1-메틸-2-(4,5,7-트리클로로-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-에틸]-4-(1,2,2,2-테트라플루오로에틸)벤자미드 (화합물 번호 1.069)
- [1125] *N*-[2-(4-클로로-6-메톡시-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.070)
- [1126] *N*-[2-(4-클로로-6-메톡시-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.071)
- [1127] *N*-[1-시아노-2-(5-메톡시-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.072)
- [1128] *N*-[1-시아노-2-(5-메톡시-2-*H*-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호

1.073)

[1129] *N*-[2-(4-아미노메틸-6-클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.074)

[1130] *N*-[2-(6-클로로-4-비닐-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.075)

[1131] *N*-[2-(6-클로로-4-비닐-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.076)

[1132] *N*-{2-[6-클로로-4-(1,2-디히드록시에틸)-2H-벤조트리아졸-2-일]-1-시아노-1-메틸-에틸}-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.077)

[1133] *N*-{2-[6-클로로-4-(1,2-디플루오로에틸)-2H-벤조트리아졸-2-일]-1-시아노-1-메틸-에틸}-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.078)

[1134] *N*-[2-(6-클로로-4-포르밀-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.079)

[1135] *N*-[2-(6-클로로-4-디메틸아미노메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.080)

[1136] *N*-[2-(6-클로로-4-히드록시메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.081)

[1137] 6-클로로-2-[2-시아노-2-({[4-(트리플루오로메톡시)페닐]카르보닐}아미노)-프로필]-2H-벤조트리아졸-4-카르복실산 (화합물 번호 1.082)

[1138] 메틸 6-클로로-2-[2-시아노-2-({[4-(트리플루오로메톡시)페닐]카르보닐}아미노)프로필]-2H-벤조트리아졸-4-카르복실레이트 (화합물 번호 1.084)

[1139] *N*-[2-(5-클로로-4,7-디브로모-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.085)

[1140] *N*-[2-(4-브로모-5,7-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.086)

[1141] *N*-[2-(4-브로모-5,7-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.087)

[1142] *N*-[1-시아노-2-(4,6-디브로모-5,7-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.088)

[1143] *N*-[1-시아노-2-(4,6-디브로모-5,7-디클로로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.089)

[1144] *N*-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-4-플루오로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.090)

[1145] *N*-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-4-플루오로-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.091)

[1146] *N*-[2-(5-클로로-4,7-디메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.092)

[1147] *N*-[2-(5-클로로-4,7-디메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 1.093)

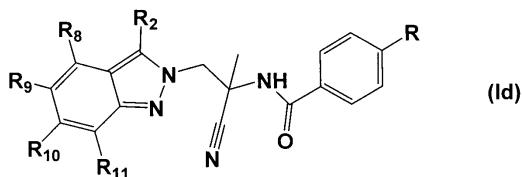
[1148] *N*-[2-(5-브로모-4-플루오로-7-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 1.094)

[1149] *N*-[2-(5-브로모-4-플루오로-7-메틸-2H-벤조트리아졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자

미드 (화합물 번호 1.095).

[1150] 번호 1.001 내지 1.095 는 이후 증명 및 참조를 위해 상기 화합물에 배속된다.

[1151] [표 2]



V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = C-R₂; P = N;

R₃ = R₄ = R₆ = H; a = 1; R₅ = CH₃;

Z = C(O); R₇ = p- 폐닐 -R

[1152]

화합물 #	R	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
2.001	OCF ₃	H	H	NO ₂	H	H
2.002	SCF ₃	H	H	NO ₂	H	H
2.003	OCF ₃	H	H	Cl	H	Cl
2.004	OPh	H	H	Cl	H	Cl
2.005	SCF ₃	H	H	Cl	H	Cl
2.006	OCF ₃	H	H	Cl	H	Me
2.007	SCF ₃	H	H	Cl	H	Me
2.008	OCF ₃	OMe	H	H	Cl	H
2.009	SCF ₃	OMe	H	H	Cl	H
2.010	OCF ₃	Me	H	Cl	H	Cl
2.011	SCF ₃	Me	H	Cl	H	Cl
2.012	OCF ₃	OMe	H	Cl	H	H
2.013	SCF ₃	OMe	H	Cl	H	H
2.014	OCF ₃	OEt	H	Cl	H	H
2.015	SCF ₃	OEt	H	Cl	H	H
2.016	OCF ₃	OMe	H	H	H	H
2.017	OCF ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	H	H	Cl	H
2.018	OCF ₃	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	H	Cl	H
2.019	SCF ₃	OMe	H	Cl	H	Cl
2.020	OCF ₃	OMe	H	Cl	H	Cl
2.021	OCF ₃	OMe	Cl	H	Cl	H
2.022	SCF ₃	OMe	Cl	H	Cl	H
2.023	OCF ₃	OMe	H	H	Br	H
2.024	SCF ₃	OMe	H	H	Br	H
2.025	OCF ₃	OMe	H	H	CF ₃	H
2.026	SCF ₃	OMe	H	H	CF ₃	H
2.027	OCF ₃	OEt	H	H	Cl	H

[1153]

2.028	SCF ₃	OEt	H	H	Cl	H
2.029	OCF ₃	O-n-Pr	H	H	Cl	H
2.030	SCF ₃	O-n-Pr	H	H	Cl	H
2.031	OCF ₃	O-n-Bu	H	H	Cl	H
2.032	OCF ₃	OMe	H	H	CO ₂ Me	H
2.033	OCF ₃	OMe	H	H	NO ₂	H
2.034	OCF ₃	OMe	H	H	NH ₂	H
2.035	OCF ₃	OMe	H	H	NHAc	H
2.036	OCF ₃	OMe	H	H	CONH ₂	H
2.037	OCF ₃	H	H	H	Cl	H
2.038	SCF ₃	H	H	H	Cl	H
2.039	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	Cl
2.040	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	H
2.041	SCF ₃	H	Cl	H	Cl	H
2.042	OCF ₃	Br	H	H	Cl	H
2.043	OCF ₃	H	H	H	Cl	Br
2.044	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	H
2.045	OCF ₃	H	H	H	Cl	Cl
2.046	OCF ₃	Br	Cl	H	Cl	Br
2.047	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	Br
2.048	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	Cl
2.049	SCF ₃	H	Cl	H	Cl	Cl
2.050	OCF ₃	Me	H	H	Cl	H

[1154]

특히 관심있는 화학식 (Id)의 화합물은 하기와 같다:

- [1155] N-[1-시아노-1-메틸-2-(5-나트로-2H-인다졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.001)
- [1156] N-[1-시아노-1-메틸-2-(5-나트로-2H-인다졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.002)
- [1157] N-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.003)
- [1158] N-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-페녹시벤자미드 (화합물 번호 2.004)
- [1159] N-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.005)
- [1160] N-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.006)
- [1161] N-[2-(5-클로로-7-메틸-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.007)
- [1162] N-[2-(5-클로로-7-메틸-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.008)
- [1163] N-[2-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.009)
- [1164] N-[2-(6-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.010)
- [1165] N-[1-시아노-2-(5,7-디클로로-3-메틸-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.011)
- [1166] N-[2-(5,7-디클로로-3-메틸-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.012)
- [1167] N-[2-(5-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.013)
- [1168] N-[2-(5-클로로-3-메톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.014)
- [1169] N-[2-(5-클로로-3-에톡시-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.015)

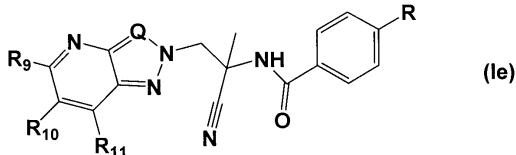
2.014)

- [1170] $N-[2-(5\text{-클로로}-3\text{-에톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메틸티오벤자미드}$ (화합물 번호 2.015)
- [1171] $N-[1\text{-시아노}-2\text{-(3\text{-메톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.016)
- [1172] $N\{2-[6\text{-클로로}-3\text{-(2\text{-메톡시에톡시})}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일}]-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}\}-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.017)
- [1173] $N\{2-[6\text{-클로로}-3\text{-(2\text{-디메틸아미노에톡시})}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일}]-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}\}-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.018)
- [1174] $N-[1\text{-시아노}-2\text{-(5,7\text{-디클로로}-3\text{-메톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메틸티오벤자미드}$ (화합물 번호 2.019)
- [1175] $N-[1\text{-시아노}-2\text{-(5,7\text{-디클로로}-3\text{-메톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.020)
- [1176] $N-[1\text{-시아노}-2\text{-(4,6\text{-디클로로}-3\text{-메톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.021)
- [1177] $N-[1\text{-시아노}-2\text{-(4,6\text{-디클로로}-3\text{-메톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메틸티오벤자미드}$ (화합물 번호 2.022)
- [1178] $N-[2-(6\text{-브로모}-3\text{-메톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.023)
- [1179] $N-[2-(6\text{-브로모}-3\text{-메톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메틸티오벤자미드}$ (화합물 번호 2.024)
- [1180] $N-[1\text{-시아노}-2\text{-(3\text{-메톡시}-6\text{-트리플루오로메틸}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.025)
- [1181] $N-[1\text{-시아노}-2\text{-(3\text{-메톡시}-6\text{-트리플루오로메틸}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메틸티오벤자미드}$ (화합물 번호 2.026)
- [1182] $N-[2-(6\text{-클로로}-3\text{-에톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.027)
- [1183] $N-[2-(6\text{-클로로}-3\text{-에톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메틸티오벤자미드}$ (화합물 번호 2.028)
- [1184] $N-[2-(6\text{-클로로}-3\text{-프로폭시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.029)
- [1185] $N-[2-(6\text{-클로로}-3\text{-프로폭시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메틸티오벤자미드}$ (화합물 번호 2.030)
- [1186] $N-[2-(6\text{-클로로}-3\text{-부톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.031)
- [1187] 메틸 $2-[2\text{-시아노}-2\text{-메틸}-2\text{-(4\text{-트리플루오로메톡시벤조일아미노)에틸}]-3\text{-메톡시}-2H\text{-인다졸}-6\text{-카르복실레이트}$ (화합물 번호 2.032)
- [1188] $N-[1\text{-시아노}-2\text{-(3\text{-메톡시}-6\text{-니트로}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.033)
- [1189] $N-[2-(6\text{-아미노}-3\text{-메톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.034)
- [1190] $N-[2-(6\text{-아세틸아미노}-3\text{-메톡시}-2H\text{-인다졸}-2\text{-일})-1\text{-시아노}-1\text{-메틸에틸}]-4\text{-트리플루오로메톡시벤자미드}$ (화합물 번호 2.035)

- [1191] 메틸 2-[2-시아노-2-메틸-2-(4-트리플루오로메톡시벤조일아미노)에틸]-3-메톡시-2H-인다졸-6-카르복사미드 (화합물 번호 2.036)
- [1192] N-[2-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.037)
- [1193] N-[2-(6-클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.038)
- [1194] N-[1-시아노-1-메틸-2-(3,6,7-트리클로로-2H-인다졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.039)
- [1195] N-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.040)
- [1196] N-[1-시아노-2-(4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.041)
- [1197] N-[2-(3-브로모-6-클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.042)
- [1198] N-[2-(7-브로모-6-클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.043)
- [1199] N-[1-시아노-2-(3,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.044)
- [1200] N-[1-시아노-2-(6,7-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.045)
- [1201] N-[1-시아노-2-(3,7-디브로모-4,6-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.046)
- [1202] N-[2-(7-브로모-6,7-디클로로-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.047)
- [1203] N-[1-시아노-1-메틸-2-(4,6,7-트리클로로-2H-인다졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.048)
- [1204] N-[1-시아노-1-메틸-2-(4,6,7-트리클로로-2H-인다졸-2-일)에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드 (화합물 번호 2.049)
- [1205] N-[2-(6-클로로-3-메틸-2H-인다졸-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드 (화합물 번호 2.050)
- [1206] 번호 2.001 내지 2.050 은 이후 증명 및 참조를 위해 상기 화합물에 배속된다.

[1207]

[표 3]

 $V = N; W = C-R_9; X = C-R_{10}; Y = C-R_{11};$ $Q = C-R_2; P = N;$ $R_3 = R_4 = R_6 = H; a = 1; R_5 = CH_3;$ $Z = C(O); R_7 = p\text{-}페닐 -R$

화합물 #	R	Q	R_9	R_{10}	R_{11}
3.001	OCF_3	$C-OMe$	H	Cl	H
3.002	SCF_3	$C-OMe$	H	Cl	H
3.003	OCF_3	N	H	Br	Me
3.004	SCF_3	N	H	Br	Me
3.005	OCF_3	$C-H$	H	Cl	H
3.006	SCF_3	$C-H$	H	Cl	H
3.007	OCF_3	$C-OMe$	H	Br	Me
3.008	OCF_3	$C-OMe$	H	Cl	Me
3.009	OCF_3	$C-H$	H	Br	Me
3.010	OCF_3	$C-H$	H	Cl	Me
3.011	OCF_3	$C-H$	H	Br	H
3.012	SCF_3	$C-H$	H	Br	H
3.013	OCF_3	$C-H$	H	Cl	Cl
3.014	SCF_3	$C-H$	H	Cl	Cl
3.015	OCF_3	$C-H$	H	Br	Cl
3.016	SCF_3	$C-H$	H	Br	Cl
3.017	OCF_3	$C-Cl$	H	Cl	H

[1208]

3.018	SCF_3	$C-Cl$	H	Cl	H
3.019	OCF_3	$C-Br$	H	Cl	H
3.020	SCF_3	$C-Br$	H	Cl	H
3.021	OCF_3	$C-H$	H	Cl	Br
3.022	SCF_3	$C-H$	H	Cl	Br
3.023	SCF_3	$C-H$	H	Br	Me

[1209]

특히 관심있는 화학식 (Ie)의 화합물을 하기와 같다:

[1210]

 $N-[2-(6-클로로-3-메톡시-2H-피라졸로[4,3-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드$ (화합물 번호 3.001)

[1211]

 $N-[2-(6-클로로-3-메톡시-2H-피라졸로[4,3-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드$ (화합물 번호 3.002)

[1212]

 $N-[2-(6-브로모-7-메틸-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드$ (화합물 번호 3.003)

[1213]

 $N-[2-(6-브로모-7-메틸-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드$ (화합물 번호 3.004)

[1214]

 $N-[2-(6-브로모-7-메틸-2H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드$ (화합물 번호 3.005)

[1215]

 $N-[2-(6-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시벤자미드$ (화합물 번호 3.006)

[1216]

 $N-[2-(6-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오벤자미드$ (화합물 번호 3.007)

[1217]

 $N-[2-(6-브로모-3-메톡시-7-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]파리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시$

벤자미드 (화합물 번호 3.007)

- [1218] *N*-[2-(6-클로로-3-메톡시-7-메틸-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (화합물 번호 3.008)
- [1219] *N*-[2-(6-브로모-7-메틸-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (화합물 번호 3.009)
- [1220] *N*-[2-(6-클로로-7-메틸-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (화합물 번호 3.010)
- [1221] *N*-[2-(6-브로모-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (화합물 번호 3.011)
- [1222] *N*-[2-(6-브로모-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오 벤자미드 (화합물 번호 3.012)
- [1223] *N*-[2-(6-브로모-7-메틸-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메틸티오 벤자미드 (화합물 번호 3.023)
- [1224] *N*-[1-시아노-2-(3,6-디클로로-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (화합물 번호 3.017)
- [1225] *N*-[2-(3-브로모-6-클로로-2*H*-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-2-일)-1-시아노-1-메틸에틸]-4-트리플루오로메톡시 벤자미드 (화합물 번호 3.019)

[1226] 번호 3.001 내지 3.012, 3.017, 3019 및 3.023 이후 증명 및 참조를 위해 상기 화합물에 배속된다.

실시예의 사용방법

[1228] 방법 A: 해몬쿠스 콘토르투스(*Haemonchus contortus*)에 대한 화합물의 활성을 시험하기 위한 스크리닝 방법.

20 마리의 L1 해몬쿠스 콘토르투스 유충을 DMSO 중 시험 화합물 및 영양 배지를 함유하는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 첨가하였다. 마이크로타이터 플레이트를 L1 유충이 성장하게 하는 27 °C에 유지시켰다. L3 단계로의 성공적인 성장을 측정하기 위해 4 일째 분석을 수행하였다. 시험 화합물이 없고 DMSO에 노출된 유충을 대조군으로 하였다. 화합물 번호 1.002, 1.005, 1.006, 1.008, 1.009, 1.010, 1.011, 1.014, 1.017, 1.018, 1.025, 1.031, 1.045, 1.054, 1.055, 1.061, 1.076, 1.079, 1.081, 1.084, 2.004, 2.010, 2.020, 2.033, 3.003 및 3.004은 4 일째 평가에서 시험 농도 0.15 ppm으로 90% 이상의 운동성 저해를 나타내었다. 화합물 번호 1.003, 1.007, 1.011, 1.015, 1.032, 1.038, 1.042, 1.043, 1.047, 1.048, 1.056, 1.057, 1.060, 1.066, 1.067, 1.070, 1.071, 1.075, 1.078, 2.001, 2.002, 2.003, 2.005, 2.006, 2.007, 2.013, 2.015, 2.016, 2.021, 3010 및 3.019는 4 일째 평가에서 시험 농도 0.04 ppm으로 90% 이상의 운동성 저해를 나타내었다. 화합물 번호 1.001, 1.012, 1.020, 1.021, 1.033, 1.034, 1.037, 1.039, 1.044, 1.085, 1.089, 1.091, 1.092, 1.093, 2.012, 2.014, 2.027, 2.028, 2.039, 3.005, 3.007, 3.008 및 3.017은 4 일째 평가에서 시험 농도 0.01 ppm으로 90% 이상의 운동성 저해를 나타내었다. 화합물 번호 1.064, 1.065, 1.069, 1.083, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.094, 1.095, 2.008, 2.009, 2.023, 2.024, 2.025, 2.026, 2.037, 2.038, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 2.045, 2.046, 2.047, 2.048, 2.049, 2.050, 3.001, 3.002, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012 및 3.023은 4 일째 평가에서 시험 농도 0.0025 ppm으로 90% 이상의 운동성 저해를 제공하였다.

[1230] 방법 B: 모래쥐 (*Meriones unguiculatus*) 중 인비보 해몬쿠스 콘토르투스에 대한 화합물의 활성을 시험하기 위한 스크리닝 방법.

5 주령 이상의 모래쥐를 면역반응을 억제시키고, 약 1000 피포(ensheathed) 해몬쿠스 콘토르투스 제3령 유충에 인위적으로 감염시켰다. 감염 6 일 후, 구강용 위관영양법(oral gavage)으로 모래쥐에게 2 부 DMSO 및 1 부 폴리에틸렌 글리콜 (PEG400)의 혼합물에 100 mg/kg의 투여량으로 용해시키고, 10 내지 1 mg/kg의 투여량으로 순수 폴리에틸렌 글리콜 (PEG400)에 용해시킨 시험 화합물을 처리하였다. 모래쥐(jird)를 대조군으로 제공되는 플라시보 (2 부 DMSO 및 1 부 PEG400 또는 순수 PEG400)로만 처리하였다. 9 일째 (처리 후 3 일), 모래쥐를 안락사시키고, 위에서 기생충의 회수를 위해 부검하였다. 대조군의 기생충의 평균 수와 비교하여 각 시험군에서 기생충의 수의 평균 감소율 %로서 효능을 계산하였다. 본 스크린에서는, 선충류 체내 침입에

대한 유의한 감소는 화합물, 특히 표 1, 2 및 3 의 화합물로 달성되었다. 화합물 번호 1.001, 1.008, 1.012, 1.013 및 1.014 는 구강용 위관영양법에 의해 100 mg/kg의 투여량의 시험 물질로 처리된 모래쥐에 선충류 체내 침입의 95 % 이상의 감소를 나타내었다. 화합물 번호 1.012, 1.033, 1.064, 2.008, 2.037, 2.038, 2.040, 2.041, 3.001 는 구강용 위관영양법에 의해 10 mg/kg의 투여량의 시험 물질로 처리된 모래쥐에 선충류 체내 침입의 95 % 이상의 감소를 나타내었다. 화합물 번호 1.094, 2.048, 3.001, 3.007 및 3.009 는 구강용 위관영양법에 의해 1 mg/kg의 투여량의 시험 물질로 처리된 모래쥐에 선충류 체내 침입의 95 % 이상의 감소를 나타내었다. 화합물 번호 3.005, 3.006, 3.011, 3.012, 3.017 및 3.019 는 구강용 위관영양법에 의해 0.5 mg/kg의 투여량의 시험 물질로 처리된 모래쥐에 선충류 체내 침입의 95 % 이상의 감소를 나타내었다.

[1232]

방법 C: 크테노세팔리데스 펠리스(*Ctenocephalides felis*) 에 대한 화합물의 활성을 시험하기 위한 스크리닝 방법

[1233]

3 내지 5 일령 크테노세팔리데스 펠리스(*Ctenocephalides felis*) 성체 (50)를 시험 케이지로 흡입시켰다. 자가 밀봉 플렉서블 필름으로 한쪽 말단이 밀봉되어 분리된 유리 실린더를 시험 케이지의 상부, 벼룩이 필름을 관통하여 유리 실린더의 내용물을 먹을 수 있을 만한 위치에 위치시켰다. 시험 화합물을 DMSO 에 용해시키고, 유리 실린더내에 놓여진 소과 혈액에 첨가하였다. DMSO 처리된 혈액을 대조군으로 제공하였다. 벼룩을 20-22 °C, 상대 습도 40-60% 에 유지시킨 반면, 처리된 혈액은 37 °C, 상대습도 40-60% 에 유지시켰다. 처리된 혈액은 알 및 분편 물질이 벼룩 케이지 안에서 축적되는 시간 중 6 일 동안 매일 처리된 혈액이 변화하였다. 6 일째, 각 케이지의 내용물을 관찰하고, 모래, 뺑은 고양이 사료 및 건조한 소과 혈액으로 이루어진 애벌레 음식물을 함유한 접시에 놓았다. 접시를 28 °C 에서, 상대습도 82% 로 11 일 동안 유지시켰다. 번데기를 체에 치고, 중량을 재고, 추가 5 일 동안 통제된 조건으로 되돌려 놓고, 그후 성체 우화를 평가하였다. 번데기 중량 및 성체 우화를 대조군과 비교하였다. 화합물 번호 1.012, 1.013, 1.020, 1.034, 1.064 및 3.005 는 시험 농도 100 ppm 으로 번데기 중량 80% 이상 감소를 나타냈다. 화합물 번호 2.048 은 시험 농도 25 ppm 으로 번데기 중량 80 % 이상 감소를 나타냈다.

[1234]

방법 D: 사상모양성충(*Trichostrongylus colubriformis*) 에 대한 화합물의 활성을 시험하기 위한 스크리닝 방법

[1235]

20 마리의 L1 사상모양성충 유충을 DMSO 중 시험 화합물 및 영양 배지를 함유하는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 첨가하였다. 마이크로타이터 플레이트를 L1 유충이 성장하게 하는 27 °C 에 유지시켰다. L3 단계로의 성공적인 성장을 측정하기 위해 4 일째 분석을 수행하였다. 시험 화합물이 없고 DMSO 에 노출된 유충을 대조군으로 하였다. 화합물 번호 1.008, 1.014, 1.042, 1.047, 1.048, 1.073, 2.001, 2.003 및 2.020 은, 4 일째 평가에서 시험 농도 0.15 ppm 으로 90% 이상의 운동성 억제를 나타냈다. 화합물 번호 1.001, 1.003, 1.007, 1.011, 1.037, 1.038, 1.043, 1.056, 1.066, 1.070, 1.071, 2.012 및 2.016 은, 4 일째 평가에서 시험 농도 0.04 ppm 으로 90% 이상의 운동성 억제를 나타냈다. 화합물 번호 1.012, 1.020, 1.021, 1.033, 1.034, 1.039, 1.064, 1.065, 2.008, 2.009 및 3.005 는 4 일째 평가에서 시험 농도 0.01 ppm 으로 90% 이상의 운동성 억제를 나타냈다. 화합물 번호 1.094, 2.040, 2.048, 2.049, 3.006, 3.009, 3.011 및 3.012 는 4 일째 평가에서 시험 농도 0.0025 ppm 으로 90% 이상의 운동성 억제를 나타냈다.

[1236]

방법 E: 양에서 해몬쿠스 콘토르투스(*Haemonchus contortus*), 오스테르타기아 시르콤신타(*Ostertagia circumcincta*), 트리코스트론길루스 어세이(*Trichostrongylus axei*), 트리코스트론길루스 콜루브리포르미스(*Trichostrongylus colubriformis*), 쿠페리아 쿠르티세이(*Cooperia curticei*), 및 네마토디루스 바터스(*Nematodirus battus*) 에 대한 화합물의 활성을 시험하기 위한 스크리닝 방법.

[1237]

-28 일에 오스테르타기아 시르콤신타 (~3,000 감염 L3 / 동물), -25 일에 해몬쿠스 콘토르투스 (~2,000 감염 L3 / 동물), -23 일에 네마토디루스 바터스 (~3,000 감염 L3 / 동물) 및 트리코스트론길루스 어세이 (~3,000 감염 L3 / 동물), 및 -21 일에 쿠페리아 쿠르티세이 (~3,000 감염 L3 / 동물) 및 트리코스트론길루스 콜루브리포르미스 (~3,000 감염 L3 / 종류 / 동물) 의 감염 3rd 단계 유충 (L3) 으로 양을 구강 공격하였다. 접종 계획을 설계하여 선충류가 0 일에 성체 단계가 될 것으로 예상하였다. 시험 화합물을 100 mg/mL 의 농도로 DMSO/옥수수 오일 (1:1) 의 혼합물에 용해시켰다. 0 일에 구강투여로 한번에 모든 처리를 하였다. 회생 15 일째 제4위, 소장 및 대장(맹장 포함)을 제거하였다. 10% (제4위 및 소장 수, 제4위 담금) 또는 20% 일정량 (대장 수) 으로 선충류 수를 계산하였다. 모든 선충류는 분화되거나, 종 당 총수에 대한 회수 위치 (성체 암컷, 4단계 유충)에 근거한 종에 배속된다. 대조군의 회수된 기생충의 평균 수와 비교하여 각 시험군에서 기생충의 평균 수가 감소한 평균% 로서 효능을 계산하였다. 본 스크린에서는, 선충류 체내 침입에 대한 유

의한 감소는 화학식 (I)의 화합물, 특히 표 1, 2 및 3 의 화합물로 달성되었다. 화합물 번호 1.012 및 1.013 은 30 mg/kg 의 투여량으로 선충류 감염에서 90 % 이상 감소를 나타내었다.

[1238] 게다가, 화합물 번호 1.064, 1.094, 2.048, 3.005, 3.009 및 3.011 은 1 또는 3 mg/kg 만큼 적은 투여량으로, 1 종 이상의 시험한 선충류에 대해 >90% 효능을 나타내었다. 예를 들어, 화합물 3.009 는 3 mg/kg 의 투여량으로 트리코스트론길루스에 대해 >95% 효능을 나타내고, 화합물 번호 1.064, 1.094 및 2.048 은 3 mg/kg 의 투여량으로 해몬쿠스, 오스테르타기아, 및 트리코스트론길루스에 대해 >95% 효능을 나타내고, 화합물 번호 3.005 및 3.011 은 1 mg/kg 만큼 적은 투여량으로 상기 기생충에 대해 95 % 이상의 효능을 갖는다.

[1239] 방법 F: 심장사상충(*Dirofilaria immitis*)의 미크로필라리아에 대한 화합물의 활성을 시험하기 위한 스크리닝 방법

[1240] 400 내지 600 마리의 심장사상충의 미크로필라리아를 DMSO 중 시험 화합물 및 완충액을 함유하는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 첨가하였다. 마이크로타이터 플레이트를 5% 의 CO₂ 를 함유한 환경에서 한 27 °C 에 유지시켰다. 미크로필라리아의 생존을 측정하기 위해 24 시간째 분석을 수행하였다. 시험 화합물이 없고 DMSO 에 노출된 미크로필라리아를 대조군으로 하였다. 화합물 번호 1.003, 1.012, 1.013, 1.064, 1.086, 1.087, 1.090, 1.094, 2.043, 2.046, 2.047, 2.048, 2.049, 3.005, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012, 3.017, 3.019 및 3.023 은 시험 농도 50 ppm 으로 90% 이상의 운동성 저해를 나타냈다.

[1241] 본 발명의 각종 구현예를 상세하게 기재함으로써, 본 발명의 취지 또는 범위로부터의 이탈 없이 본 발명의 명백한 다수 변형이 가능함에 따라 상기 단락에 의해 정의된 본 발명이 상기 상세한 설명에 설정된 특정 상세로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.