(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0046539
(43) 공개일자 2024년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 263/48 (2006.01) *A61K 31/421* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 263/48 (2013.01)
A61K 31/421 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7007717
(22) 출원일자(국제) 2022년08월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/074621
(87) 국제공개번호 WO 2023/019090
국제공개일자 2023년02월16일
(30) 우선권주장
63/231,061 2021년08월09일 미국(US)

(71) 출원인
더 제너럴 하스피탈 코포레이션
미국, 메사추세츠 02114, 보스톤 프룻트 스트리트 55
더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 94607-5200 캘리포니아주 오클랜드 플랭크린 스트리트 1111 12층
(72) 발명자
반 레이엔, 클라우스
미국 02155 매사추세츠 메드포드 펠즈 애비뉴 67
정, 이
미국 02138 매사추세츠 캠브리지 초운시 스트리트 8에이 아파트먼트 46
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

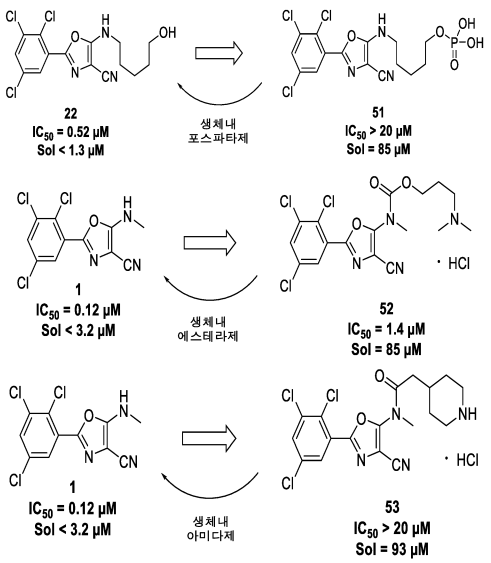
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **12/15-리폭시게나제의 억제제**

(57) 요 약

본 출원은 12/15-LOX 억제제인 옥사졸-함유 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 12/15-LOX가 관련되는 다양한 병태 (예컨대 뇌졸중)를 치료하기 위한 약학적 조성물 및 이들 화합물의 사용 방법이 또한 제공된다.

대 표 도 - 도1



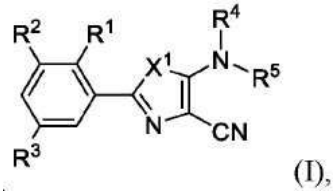
(52) CPC특허분류
A61K 31/422 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/501 (2013.01)
A61P 9/10 (2018.01)
C07D 413/12 (2013.01)
(72) 발명자
홀만, 테오도르
미국 95060 캘리포니아 산타 크루즈 스톡톤 애비뉴 143
존슨, 그레이엄
미국 03269 뉴햄프셔 샌보턴 레이크사이드 드라이브 3
헤어, 로버트 제이슨
미국 12186 뉴욕 부어히스빌 뉴 살렘 사우스 로드 248

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물



(I),

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

식중

X^1은 O 및 S로부터 선택되고;

R^1, R^2, 및 R^3은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4는 H, C_{1-3} 알킬, 및 HO-C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고;

R^5는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $C(O)OR^{a1}$, $C(O)N(R^{a1})_2$, $P(=O)(OR^{a1})_2$, 및 $C(O)R^{b1}$로부터 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 OR^{a1} 및 $OP(=O)(OR^{a1})_2$로부터 선택된 치환체로 각각 임의로 치환되고;

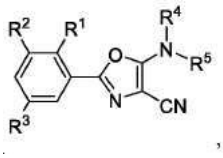
각 R^{a1}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알킬-C_{6-10} 아릴, 및 C_{1-6} 알킬-C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알킬-C_{6-10} 아릴, 및 C_{1-6} 알킬-C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알킬은 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, (C_{1-6} 할로알킬)아미노, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, (C_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 할로알킬)아미노, (C_{6-10} 아릴)아미노, (C_{6-10} 아릴)(C_{1-6} 알킬)아미노, (5-6-원 헤테로아릴)아미노, (5-6-원 헤테로아릴)(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{6-10} 아릴, 4-6 원 헤테로시클로알킬, 5-6-원 헤테로아릴, 및 OR^{a2}로부터 선택된 치환체로 각각 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴, 4-6 원 헤테로시클로알킬, 및 5-6-원 헤테로아릴은 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, 카르복시, 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개 치환체로 각각 임의로 치환되고;

각 R^{a2}는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시-C_{1-3} 알킬, 4-7 원 헤테로시클로알킬-C_{1-3} 알킬, 5-6-원 헤테로아릴옥시-C_{1-3} 알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴 및 5-6-원 헤테로아릴은 할로, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개 치환체로 각각 임의로 치환되고;

R^{b1}은 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, 및 적어도 하나의 N 원자를 포함하는 4-7 원 헤테로시클로알킬 고리로부터 선택된 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식:

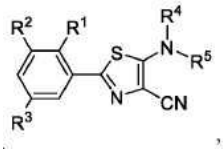


,

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는, 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식:



,

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는, 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, 및 R^3이 각각 할로인, 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 및 R^3이 각각 할로이고;

R^1이 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^3이 각각 할로이고;

R^2가 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7

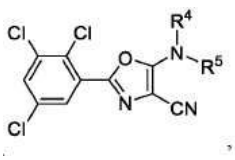
제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2가 각각 할로이고;

R^3이 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 CN으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식:



,

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는, 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 OR^{a1}로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐인, 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 OR^{a1}로 임의로 치환된, C_{2-6} 알키닐인, 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 OR^{a1}로 치환된 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 $OP(=O)(OR^{a1})_2$로 치환된 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{a1}이 H인, 화합물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{a1}이 C_{6-10} 아릴 또는 OR^{a2}로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가 H인, 화합물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 $C(O)OR^{a1}$인, 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, R^{a1}이 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 및 디(C_{1-6} 알킬)아미노로부터 선택된 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 $C(O)R^{b1}$인, 화합물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4가 H, C_{1-3} 알킬, 및 HO-C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고;

R^5가, 이들의 각각이 OR^{a1} 및 $OP(=O)(OR^{a1})_2$로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되는, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및

C_{2-6} 알키닐로부터 선택되고;

각 R^{a1}이 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬이 C_{6-10} 아릴 및 OR^{a2}로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 21

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

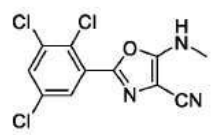
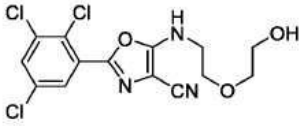
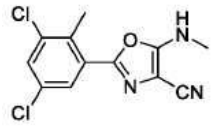
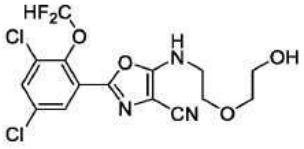
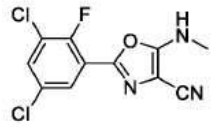
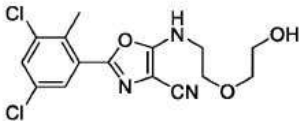
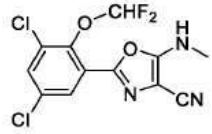
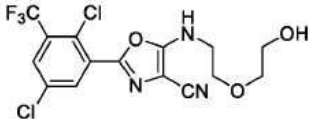
R^4가 $C(O)OR^{a1}$ 및 $C(O)R^{b1}$로부터 선택되고;

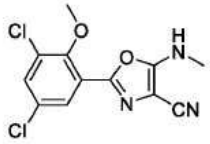
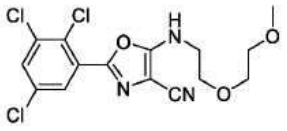
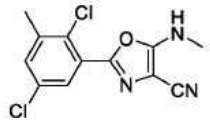
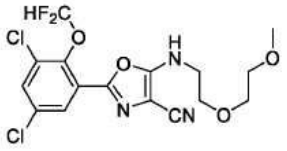
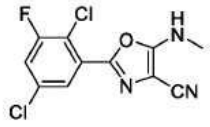
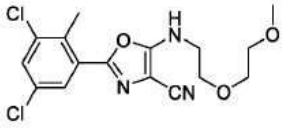
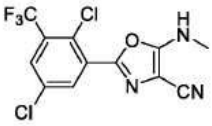
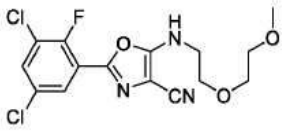
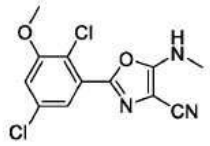
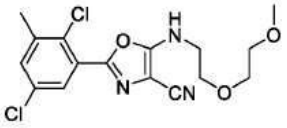
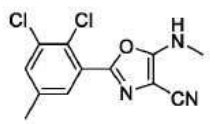
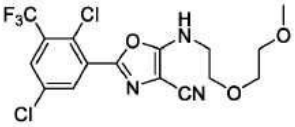
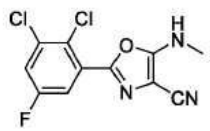
R^5가 C_{1-3} 알킬이고;

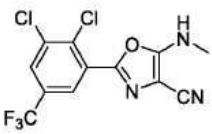
R^{a1}이 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 및 디(C_{1-6} 알킬)아미노로부터 선택된 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

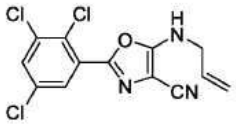
청구항 22

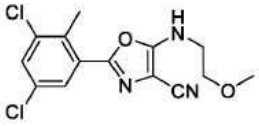
제 1 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 중 어느 하나:

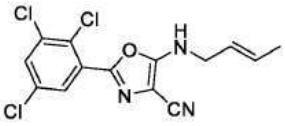









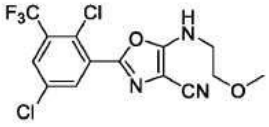














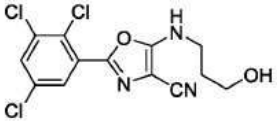


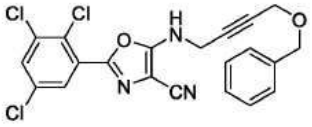


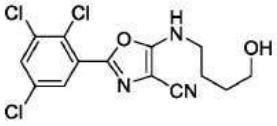


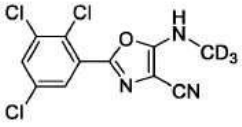


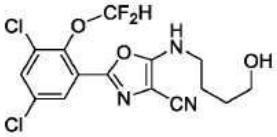


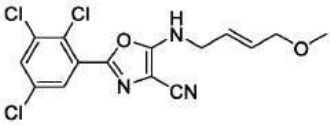


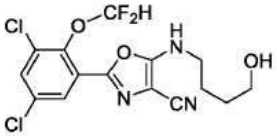


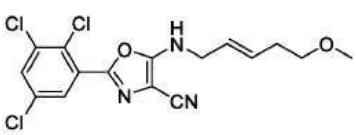


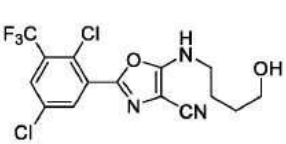


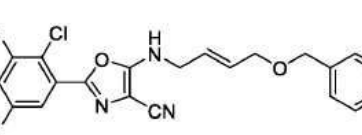


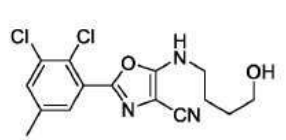


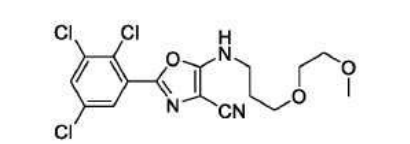


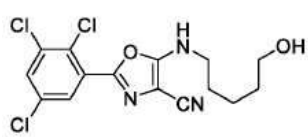


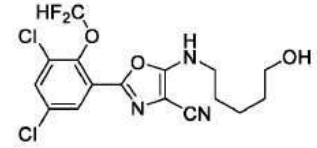


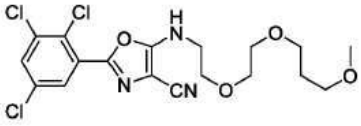


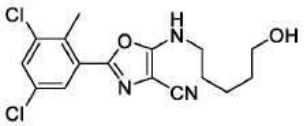


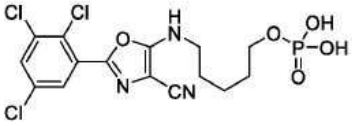


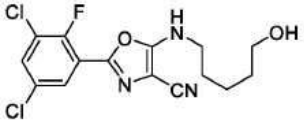


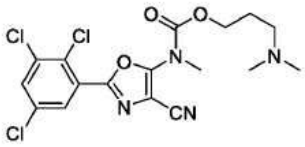


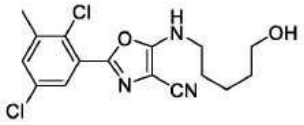


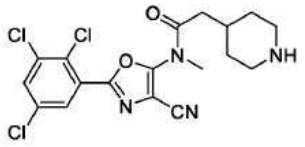


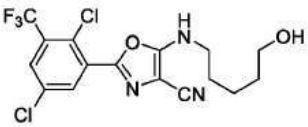


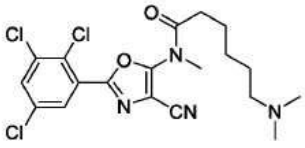


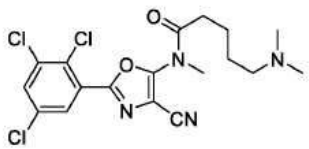


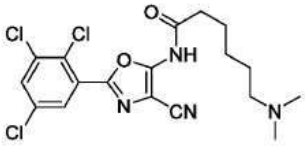


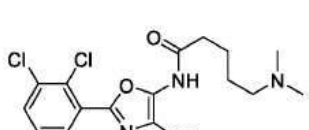


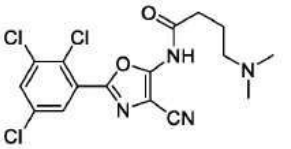


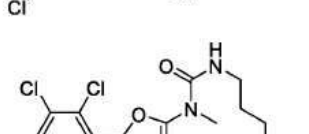


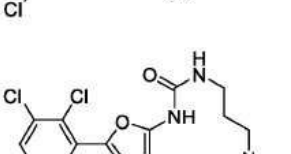


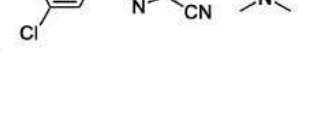


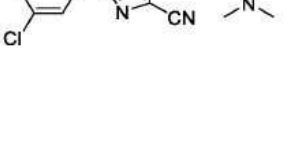


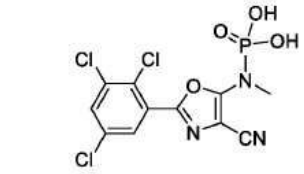


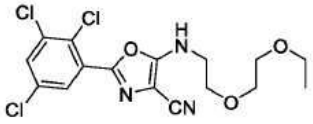


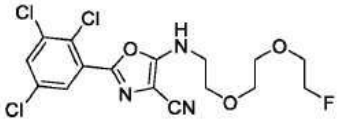


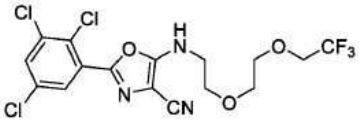


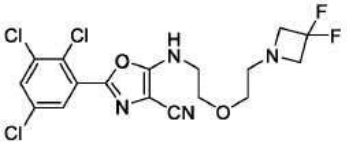


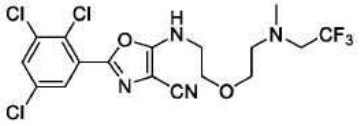


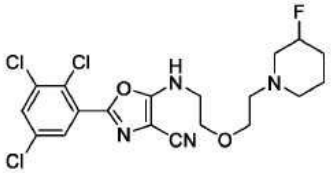


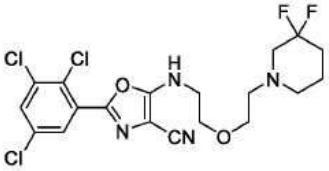


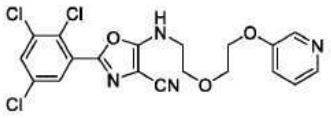


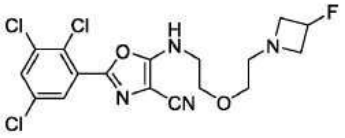


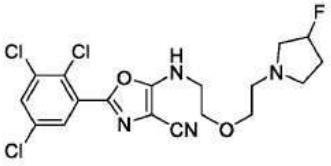


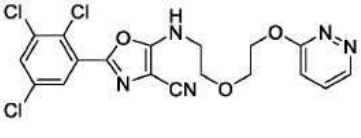


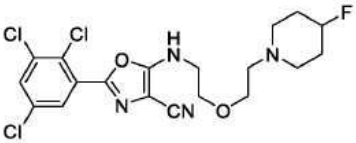


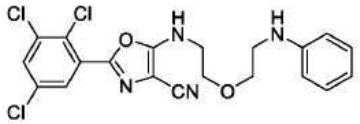


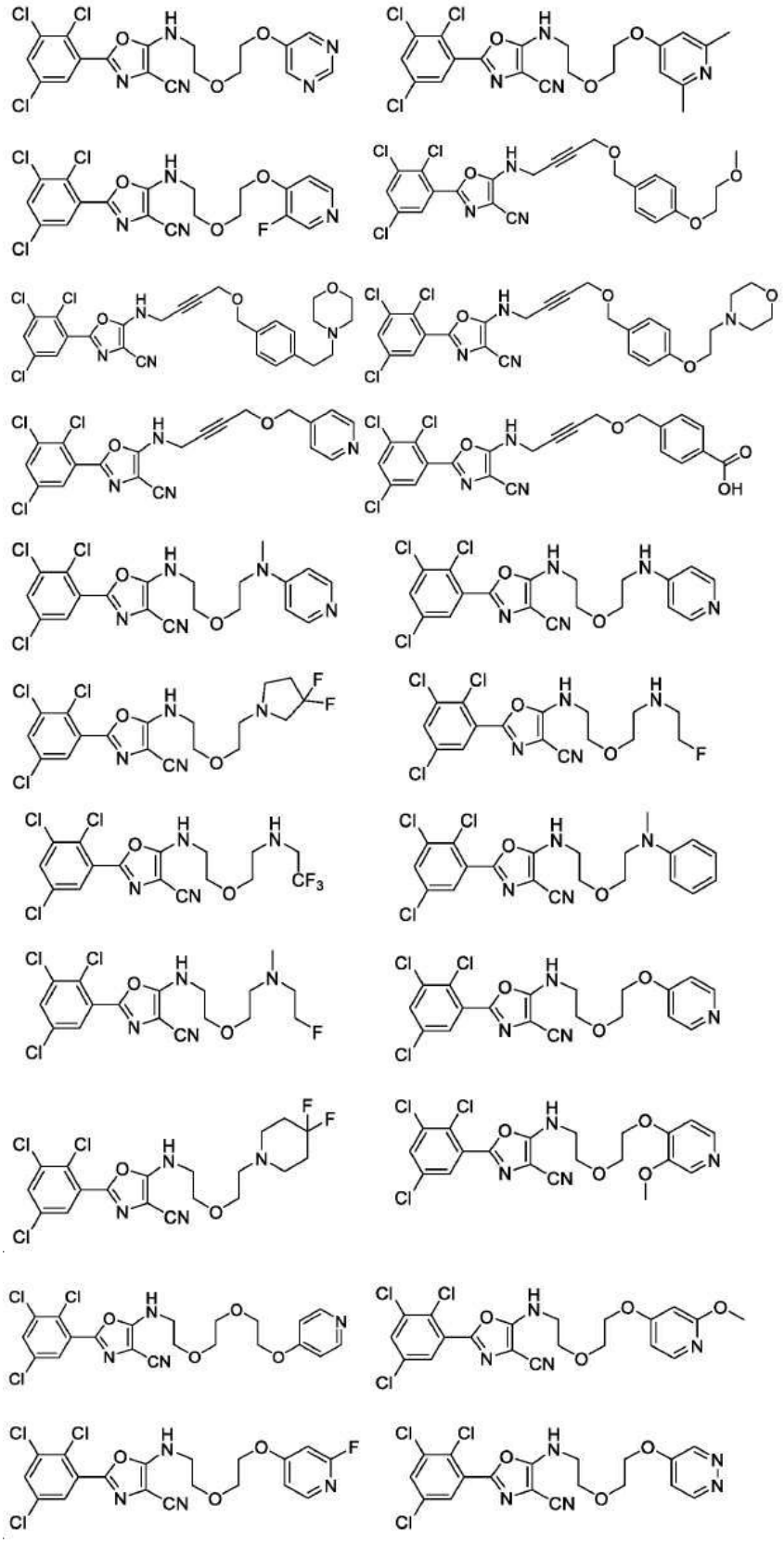












또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 24

12/15-리폭시게나제 (LOX)가 병리학에서 관련되는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적으로 유효량의 제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제 23 항의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 뇌졸중, 당뇨병, 비만, 천식, 사구체신염, 골다공증, 뇌실주위 백질연화증, 소생술을 받은 심장 정지, 죽상동맥경화증, 신경퇴행성 또는 신경염증성 장애 (예를 들면, 파킨슨병, 알츠하이머병, 또는 치매), 암, 뇌 손상, 저산소증 또는 무산소증을 수반하는 질환, 심근 경색, 심혈관계 질환, 심부전 (*예를 들면*, 만성 또는 울혈성 심부전), 허혈 (예를 들면, 뇌 허혈, 망막 허혈, 심근 허혈, 또는 수술후 인지 기능장애), 염증성 질환 (예를 들면, 동맥 염증, 염증성 장 질환, 크론병, 신장병, 천식, 알레르기성 비염, 통풍, 심폐 염증, 류마티스 관절염, 골관절염, 근육 피로, 여드름, 피부염, 또는 건선), 만성 기관지염, 점액 과다분비, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐 섬유증 (화학요법에 의해 유발된 섬유증 포함), 특발성 폐 섬유증, 낭포성 섬유증, 성인 호흡 곤란 증후군, CNS 장애, 정신 장애 (예를 들면, 불안 또는 우울증), 말초 신경병증 (예를 들면, 척수 손상, 두부 손상, 또는 외과적 외상), 동종이식 조직 또는 장기 이식 거부, 자가면역 장애 (예를 들면, 습진), 및 뼈 손실 또는 뼈 형성을 수반하는 장애로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **우선권의 주장**

[0002] 본 출원은, 이의 전체 내용이 참조로 이로써 편입되는, 2021년 8월 9일 출원된, 미국 특허 출원 시리얼 번호 63/231,061에 우선권을 주장한다.

[0003] **연방정부의 후원된 연구 또는 개발**

[0004] 본 발명은 국립 보건원에 의해 수여된 승인 번호 NS106854 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 갖는다.

[0005] **기술 분야**

[0006] 본 발명은 12/15-리폭시게나제 ("12/15-LOX")－또는 이를 인코딩하는 ALOX15 유전자－가 관련되는 질환 및 병태를 치료하거나 예방하는데 유용한 2-(2,3,5-삼치환된 페닐)옥사졸 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] **배경**

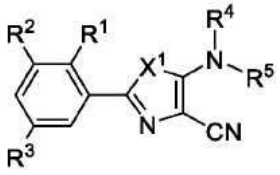
[0008] 현재 인구에 영향을 미치는 수많은 치명적인 질환이 있다. 예를 들어, 뇌졸중은 전 세계적으로 사망률 및 신체 장애의 주요 원인이고 치료 및 뇌졸중후 관리의 경제적 비용이 상당하다. 매년 1,400만 명이 넘는 사람들이 뇌졸중에 의해 감염되고, 600만 명 이상의 뇌졸중 환자들이 이 병태 및 연관된 합병증으로 사망한다.

발명의 내용

[0009] **개요**

[0010] 본 개시내용은, 적어도 부분적으로, 2-(2,3,5-삼치환된 페닐)옥사졸 화합물이 12/15-LOX를 강력하게 억제한다는 인식에 기초한다. 그러므로, 본 개시내용의 화합물은 12/15-LOX가 장애의 병리학에서 관련되는 다양한 장애 (예를 들면, 뇌졸중)를 치료하거나 예방하는데 유리하게는 유용하다.

[0011] 하나의 일반 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물:

[0012]  (I),

[0013] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식중 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 X^1은 본원에 개시된 바와 같다.

[0014] 또 다른 일반 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0015] 더욱 또 다른 일반 양태에서, 본 개시내용은 12/15-리폭시게나제 (12/15-LOX)가 병리학에서 관련되는 질환 또는 장애 (예를 들면, 본원에 기재된 장애 중 어느 하나)를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적으로 유효량의 본원에 기재된 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0016] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 출원이 속하는 당업계에서 숙련가에 의해 흔히 이해된 바와 동일한 의미를 갖는다. 방법 및 물질은 본 출원에서 사용을 위하여 본원에 기재되고; 당업계에서 알려진 다른 적합한 방법 및 물질이 또한 사용될 수 있다. 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적이고 제한하도록 의도되지 않는다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 엔트리, 및 기타 참조 문헌은 그들 전체가 참조로 편입된다. 상충의 경우에, 정의를 포함해서 본 명세서가 지배할 것이다.

[0017] 본 출원의 기타 속성 및 이점은 하기 상세한 설명 및 도면으로부터, 그리고 청구항으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0018] **도면의 설명**

도 1은 전구약물 화합물 51, 52, 53의 그들의 모체 화합물 22, 1, 및 1 각각으로의 생체내 전환을 보여주는 화학 반응식을 나타낸다.

도 2는 화합물 1이, 복강내로 주어진 때 24 시간에 경색 크기를 33.4% 및 37.2%, 각각만큼 감소시키는, 양쪽 수컷 및 암컷 마우스에서 상당한 보호를 제공하였음을 보여주는 막대 그래프를 나타낸다.

도 3은 중수소화된 화합물 44가 화합물 1과 비교하여 유사한 효능을 갖는 것을 보여주는 막대 그래프를 나타낸다.

도 4는 화합물 32가 31.8% 경색 크기 감소를 초래하는 것을 보여주는 막대 그래프를 나타낸다.

도 5는 정맥내 전달후 화합물 52의 효능을 보여주는 막대 그래프를 나타낸다. 화합물 52는 50% 캡티솔에 용해되었고 재관류 직후 40 mg/kg의 투약량으로 정맥내로 주입되었다. 24시간에 31.7% 경색 크기 감소, $p<0.01$.

도 6은 정맥내 전달후 화합물 1의 효능을 보여주는 막대 그래프를 나타낸다. 화합물 1은 10% 솔루톨/90% PEG400에 용해되었고 재관류 2시간 후 40 mg/kg의 투약량으로 정맥내로 주입되었다. 24시간에 34.1% 경색 크기 감소. n=8/그룹, $p<0.01$.

도 7은 재관류 2 시간 후 i.v. 20 mg/kg으로 화합물 1의 투여 후 마우스에서 경색 크기 감소를 보여주는 막대 그래프를 나타낸다.

도 8a는 재관류 2 시간 후 화합물 1 40 mg/kg의 투여 후 마우스에 대하여 가르시아 점수를 보여주는 라인 플롯을 나타낸다. 뇌졸중 후 4 주에, 비히클 치료와 비교하여 68.5% 개선 ($p<0.01$).

도 8b는 재관류 2 시간 후 화합물 1 40 mg/kg의 투여 후 마우스에 대하여 코너 테스트 결과를 보여주는 라인 플롯을 나타낸다. 뇌졸중 후 4 주에, 비히클 치료와 비교하여 75.4% 개선 ($p<0.0001$).

도 8c는 재관류 2 시간 후 화합물 1 40 mg/kg의 투여 후 마우스에 대하여 발 결함 테스트 결과를 보여주는 라인 플롯을 나타낸다. 뇌졸중 후 4 주에, 비히클 치료와 비교하여 77.0% 개선 ($p<0.0001$).

도 8d는 재관류 2 시간 후 화합물 1 40 mg/kg의 투여 후 마우스에 대하여 테이프 제거 테스트 결과를 보여주는 라인 플롯을 나타낸다. 뇌졸중 후 4 주에, 비히클 치료와 비교하여 93.3% 개선 ($p<0.01$).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

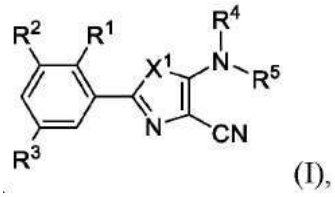
[0019] **상세한 설명**

[0020] 리폭시게나제는 아라키돈산 (AA) 및 관련된 다중불포화된 지방 산을 산화시킬 수 있는 대규모 효소군을 형성한다. 인간에서, 12/15-LOX 이외에도, 다른 구성원은 5-LOX, 혈소판-유형-12-LOX ("P-12-LOX"), 12(R)-LOX, 표피 LOX-3, 및 15-LOX-2를 포함한다. 리폭시게나제 효소의 명명법은 부분적으로 효소의 도움으로 산화되는 AA에서의 탄소 원자에 기초한다. 따라서, 12/15-LOX는 12- 또는 15-히드로퍼옥시에이코사테트라엔산 (12- 또는 15-HPETE), 각각을 형성하는, AA의 양쪽 C12 및 C15 탄소를 산화시킬 수 있다. 12/15-LOX 및 이의 대사산물을 포함하는 리폭시게나제는 수많은 질환 상태와 관련된다.

[0021] 본 개시내용은 2-(2,3,5-삼치환된 페닐)옥사졸 구조적 모이어티를 함유하는 화합물을 제공한다. 이들 화합물은 12/15-LOX와 연관된 병리학적 병태를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 화합물 및 12/15-LOX-연관 병태의 특정 구현예는 본 개시내용에 기재된다. 약학적 조성물, 투약 형태, 및 조합 치료가 또한 기재된다.

[0022] **치료적 화합물**

[0023] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물:

[0024] 
(I),

[0025] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 식중:

[0026] X^1은 O 및 S로부터 선택되고;

[0027] R^1, R^2, 및 R^3은 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0028] R^4는 H, C_{1-3} 알킬, 및 HO-C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고;

[0029] R^5는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $C(O)OR^{a1}$, $C(O)N(R^{a1})_2$, $P(=O)(OR^{a1})_2$, 및 $C(O)R^{b1}$로부터 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 OR^{a1} 및 $OP(=O)(OR^{a1})_2$로부터 선택된 치환체로 각각 임의로 치환되고;

[0030] 각 R^{a1}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알킬-C_{6-10} 아릴, 및 C_{1-6} 알킬-C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{1-6} 알킬-C_{6-10} 아릴, 및 C_{1-6} 알킬-C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알킬은 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, (C_{1-6} 할로알킬)아미노, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, (C_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 할로알킬)아미노, (C_{6-10} 아릴)아미노, (C_{6-10} 아릴)(C_{1-6} 알킬)아미노, (5-6-원 헤테로아릴)아미노, (5-6-원 헤테로아릴)(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{6-10} 아릴, 4-6 원 헤테로시클로알킬, 5-6-원 헤테로아릴, 및 OR^{a2}로부터 선택된 치환체로 각각 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴, 4-6 원 헤테로시클로알킬, 및 5-6-원 헤테로아릴은 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, 카르복시, 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개 치환체로 각각 임의로 치환되고;

[0031] 각 R^{a2}는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시-C_{1-3} 알킬, 4-7 원 헤테로시클로알킬-C_{1-3} 알킬, 5-6-원 헤테로아릴옥시-C_{1-3} 알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴 및 5-

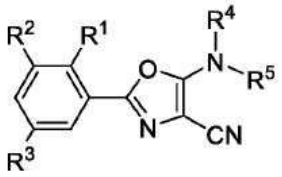
6-원 헤테로아릴은 할로, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개 치환체로 각각 임의로 치환되고;

[0032] R^{b1}은 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, 및 적어도 하나의 N 원자를 포함하는 4-7 원 헤테로시클로알킬 고리로부터 선택된 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0033] 일부 구현예에서, X^1은 O이다.

[0034] 일부 구현예에서, X^1은 S이다.

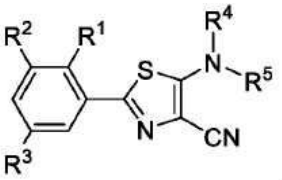
[0035] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식:

[0036] 

,

[0037] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다.

[0038] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식:

[0039] 

,

[0040] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다.

[0041] 일부 구현예에서, R^1은 할로이다. 일부 구현예에서, R^1은 CN이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0042] 일부 구현예에서, R^2는 할로이다. 일부 구현예에서, R^2는 CN이다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-3} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0043] 일부 구현예에서, R^3은 할로이다. 일부 구현예에서, R^3은 CN이다. 일부 구현예에서, R^3은 C_{1-3} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3은 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0044] 일부 구현예에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 할로이다.

[0045] 일부 구현예에서:

[0046] R^2 및 R^3은 각각 할로이고;

[0047] R^1은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 선택된다.

[0048] 일부 구현예에서:

[0049] R^1 및 R^3은 각각 할로이고;

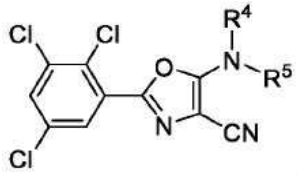
[0050] R^2는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택된다.

[0051] 일부 구현예에서:

[0052] R^1 및 R^2는 각각 할로이고;

[0053] R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 CN으로부터 선택된다.

[0054] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식:

[0055] 

[0056] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다.

[0057] 일부 구현예에서, R^5는 C_{1-3} 알킬이다.

[0058] 일부 구현예에서, R^5는 OR^{a1}로 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다.

[0059] 일부 구현예에서, R^5는 OR^{a1}로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다.

[0060] 일부 구현예에서, R^5는 OR^{a1}로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0061] 일부 구현예에서, R^5는 $OP(=O)(OR^{a1})_2$로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0062] 일부 구현예에서, R^{a1}은 H이다.

[0063] 일부 구현예에서, R^{a1}은 C_{6-10} 아릴 또는 OR^{a2}로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0064] 일부 구현예에서, R^4는 H이다.

[0065] 일부 구현예에서, R^5는 $C(O)OR^{a1}$이다.

[0066] 일부 구현예에서, R^{a1}은 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 및 디(C_{1-6} 알킬)아미노로부터 선택된 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0067] 일부 구현예에서, R^5는 $C(O)R^{b1}$이다.

[0068] 일부 구현예에서:

[0069] R^4는 H, C_{1-3} 알킬, 및 HO-C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고;

[0070] R^5는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로부터 선택되고, 이들의 각각은 OR^{a1} 및 $OP(=O)(OR^{a1})_2$로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되고;

[0071] 각 R^{a1}은 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{6-10} 아릴 및 OR^{a2}로부터 선택된 치환체로 임의로 치환된다.

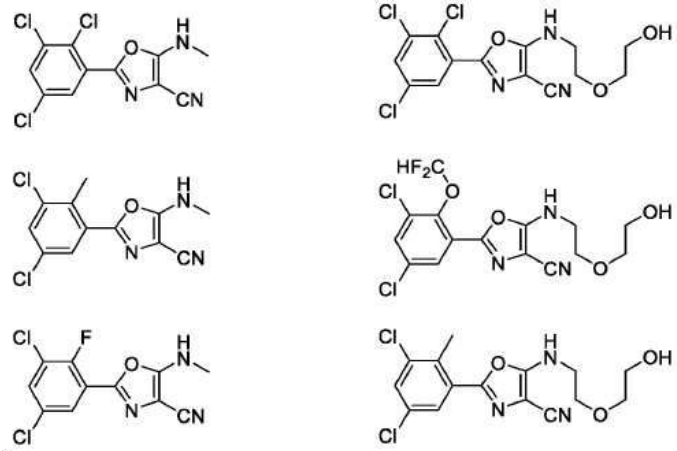
[0072] 일부 구현예에서:

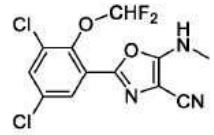
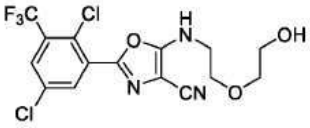
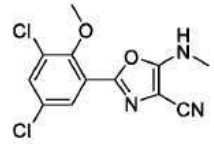
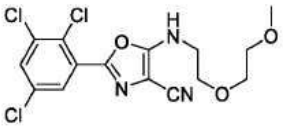
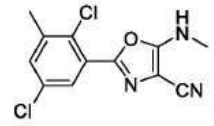
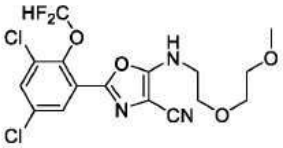
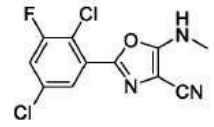
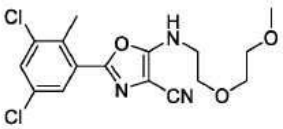
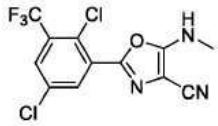
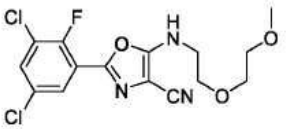
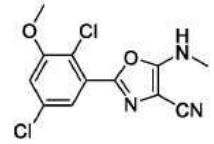
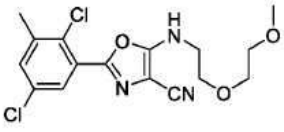
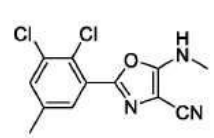
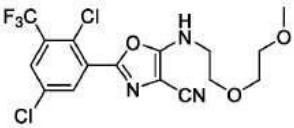
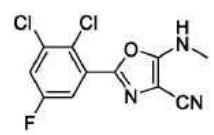
[0073] R^4는 $C(O)OR^{a1}$ 및 $C(O)R^{b1}$로부터 선택되고;

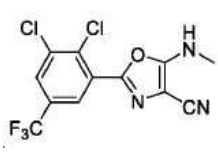
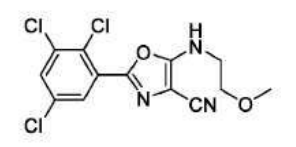
[0074] R^5는 C_{1-3} 알킬이고;

[0075] R^{a1}은 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 및 디(C_{1-6} 알킬)아미노로부터 선택된 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0076] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나:

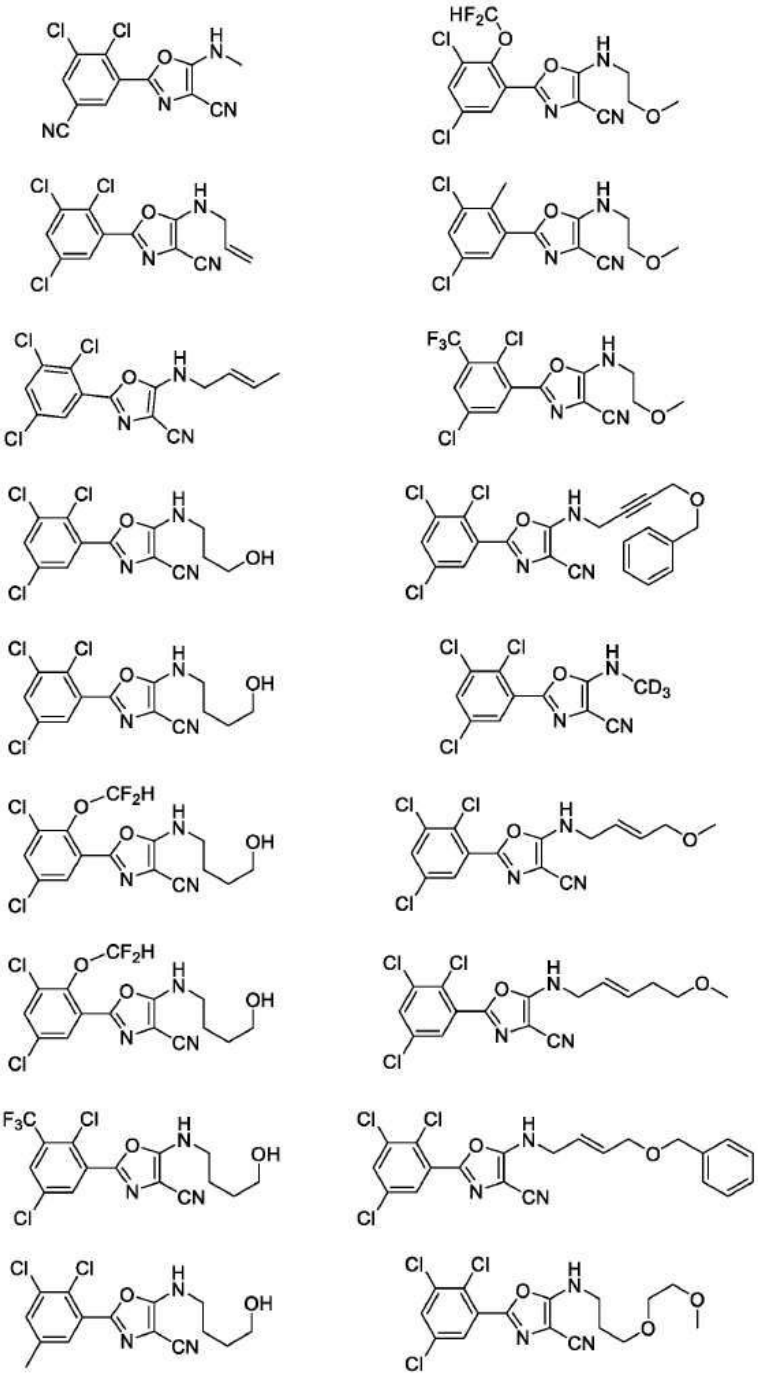
[0077] 

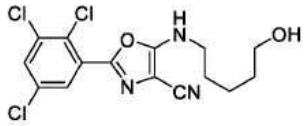
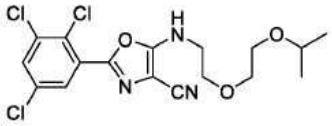
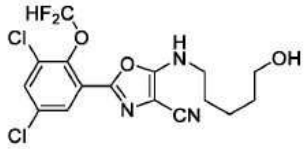
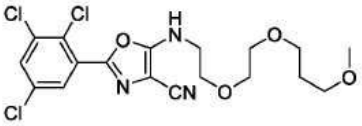
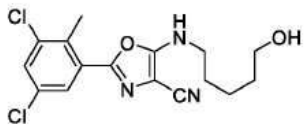
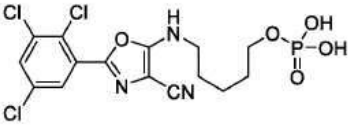
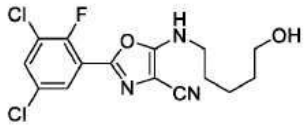
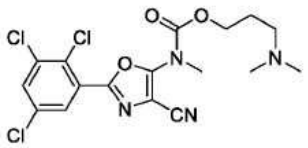
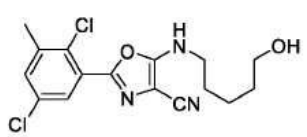



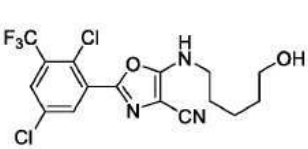
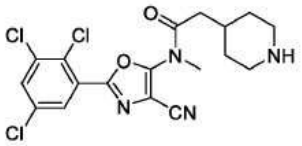
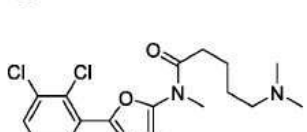
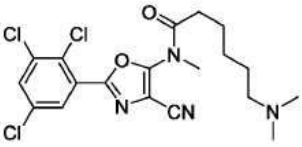
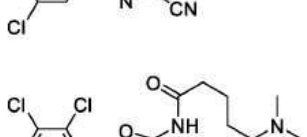
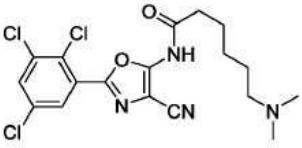
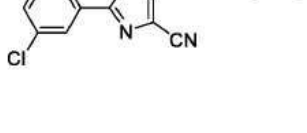
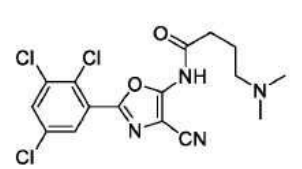
[0078]

[0079]

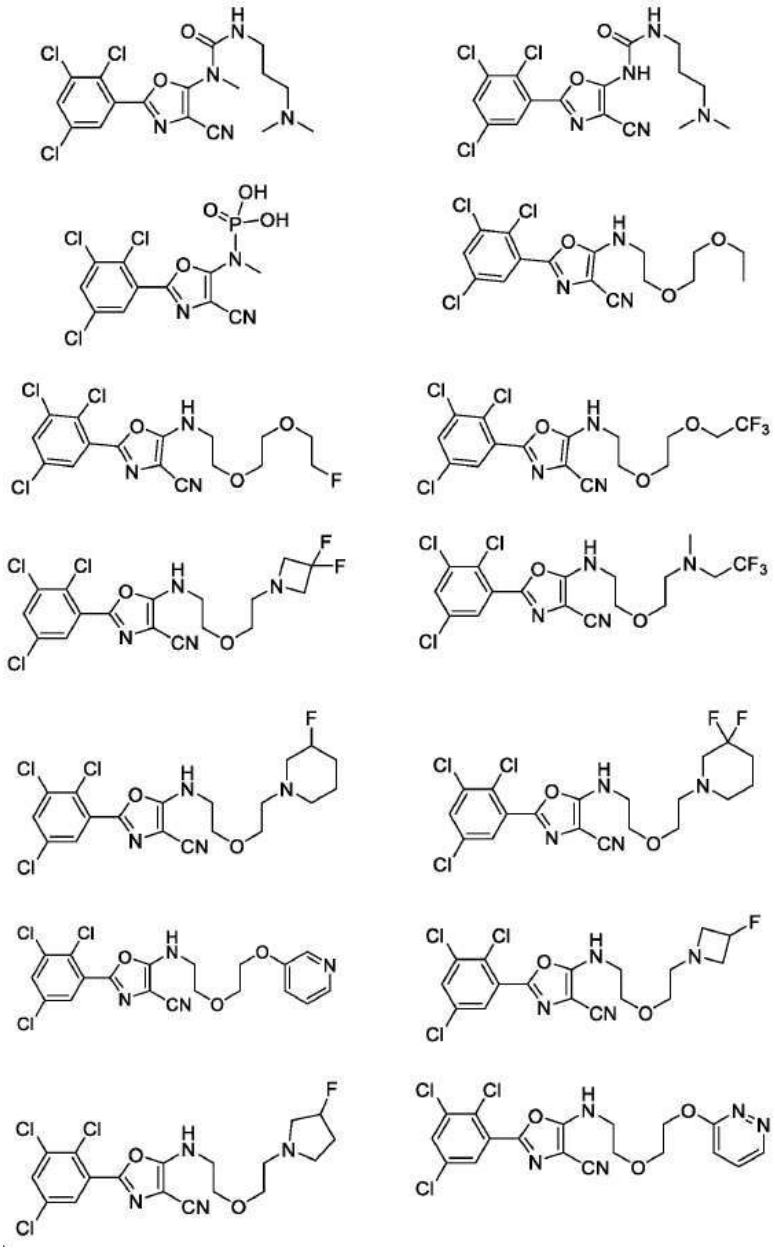


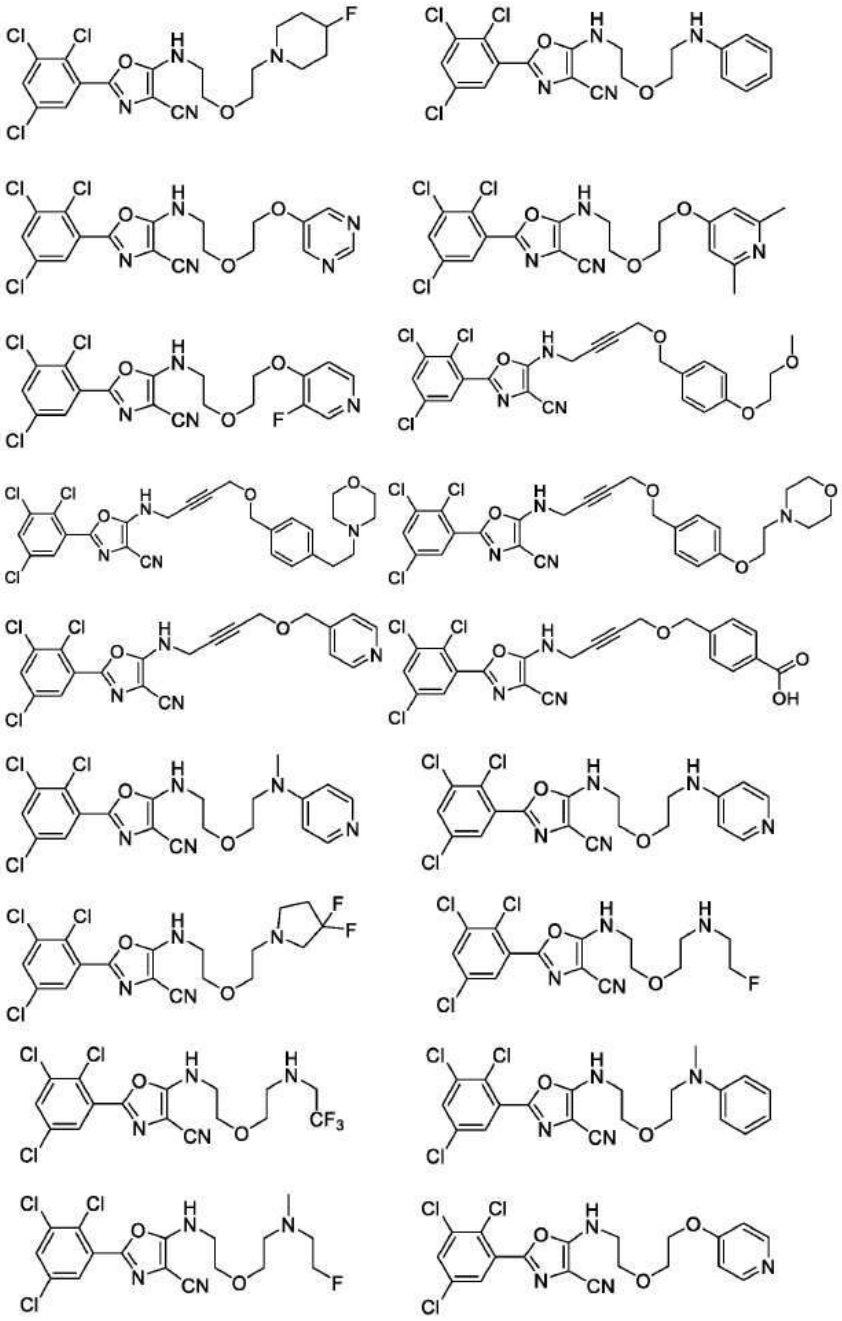
[0080]

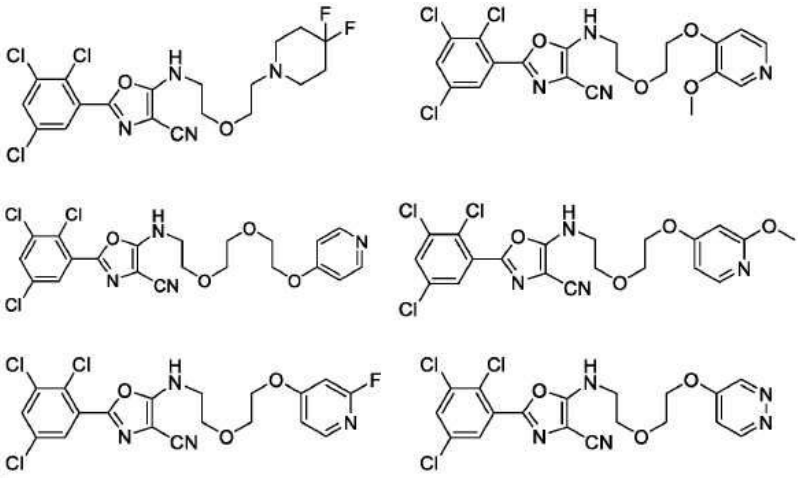









[0081]





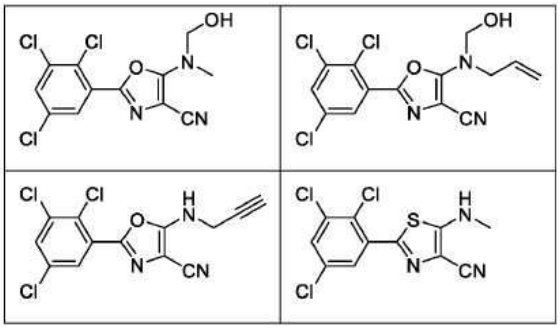
[0082]



[0083]

[0084] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0085] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나:

[0086] 

[0087] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0088] *약학적으로 허용가능한 염*

[0089] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 염은 산과 화합물의 염기성 기, 예컨대 아미노 작용기, 또는 염기와 화합물의 산성 기, 예컨대 카르복실 작용기 사이 형성된다. 또 다른 구현예에 따라, 화합물은 약학적으로 허용가능한 산 부가 염이다.

[0090] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 형성하는데 흔히 이용된 산은 무기 산 예컨대 이황화수소, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산, 뿐만 아니라 유기 산 예컨대 파라-톨루엔술폰산, 살리실산, 타르타르산, 비타르타르산, 아스코르브산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 포름산, 글루탐산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 락트산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 탄산, 숙신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산, 뿐만 아니라 관련된 무기 및 유기 산을 포함한다. 이러한 약학적으로 허용가능한 염은 그래서 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로리드, 브로미드, 요오디드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 술포네이트, 자일렌 술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 만델레이트 및 기타 염을 포함한다. 일 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 미네랄 산 예컨대 염산 및 브롬화수소산으로 형성된 것들, 및 특히 유기 산 예컨대 말레산으로 형성된 것들을 포함한다.

[0091] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 형성하는데 흔히 이용된 염기는 나트륨, 칼륨, 및 리튬을 포함하는, 알칼리 금속의 수산화물; 알칼리토 금속 예컨대 칼슘 및 마그네슘의 수산화물; 기타 금속, 예컨대 알루미늄 및 아연의 수산화물; 암모니아, 유기 아민 예컨대 미치환된 또는 히드록실-치환 모노-, 디-, 또는 트리-알킬아민, 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-OH-(C1-C6)-알킬아민), 예컨대 N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 모르폴린; 티오모르폴린; 피페리딘; 피롤리딘; 및 아미노 산 예컨대 아르기닌, 리신, 및 기타 등등을 포함한다.

[0092] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 실질적으로 단리된다.

[0093] **사용 방법**

[0094] 본 개시내용의 화합물은 12/15-LOX를 유리하게 및 강력하게 억제시킨다. 이로써, 일부 구현예에서, 본 개시내용은 세포에서 12/15-리폭시게나제 (12/15-LOX)를 억제하는 방법으로서, 대상체의 세포를 유효량의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 세포는 *시험관내*, *생체내*, 또는 *생체외* 접촉된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체의 세포에서 12/15-리폭시게나제 (12/15-LOX)를 억제하는 방법으로서, 대상체에게 치료적으로 유효량의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0095] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 12/15-리폭시게나제 (LOX)가 병리학에서 관련되는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, (예를 들면, 치료를 필요로 하는) 대상체에게 치료적으로 유효량의 본 개시내용의 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 이러한 질환 또는 장애의 예는 12/15-LOX의 활성에 의해 악화되는 병태 및 또한 12/15-LOX의 활성에 이의 진행이 연결되는 병태를 포함한다. 임의의 이론에 의한 구속됨 없이, 이러한 병태가 본 개시내용의 화합물에 의해 12/15-LOX를 억제시킴으로써 대상체에서 치료적으로 치료될 수 있는 것으로 믿어진다. 대상체에서 상기언급된 질환 또는 장애의 치료하기 또는 예방하기를 위한 필요성이 내과의사에 의해 질환 또는 장애가 있는 대상체를 진단하는 것에 기초하는 때 대상체는 "치료를 필요로 하는" (즉, 치료가 필요한) 이라고 한다. 대상체를 진단하기 위한 진단적 방법은 숙련된 내과의사에게 즉시 명백할 것이다. 이러한 방법은, 예를 들어, 시각적 관찰, 병력 연구, 및 신체 검사, 뿐만 아니라 다양한 영상 기법 및 실험실 테스트를 포함한다. 예를 들어, 뇌졸중, 뇌 손상, 또는 허혈성 이벤트는 신경영상 (*예를 들면*, 자기 공명 영상, 컴퓨터 단층촬영, 확산 광학 영상, 이벤트-관련 광학 신호, 뇌자도, 양전자 방출 단층촬영, 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영)의 도움으로 진단될 수 있다.

[0096] 수많은 과학 간행물은 12/15-LOX가 다음으로부터 선택된 질환 또는 병태의 병리학에서 관련되는 신뢰할 수 있는 증거를 제공한다: 당뇨병성 망막증, 비-알코올성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알코올성 지방간염 (NASH), 뇌졸중, 당뇨병, 비만, 천식, 사구체신염, 골다공증, 뇌실주위 백질연화증, 소생술을 받은 심장 정지, 죽상동맥경화증, 신경퇴행성 또는 신경염증성 장애 (예를 들면, 파킨슨병, 알츠하이머병, 또는 치매), 암, 뇌 손상, 저산소증 또는 무산소증을 수반하는 질환, 심근 경색, 심혈관계 질환, 심부전 (*예를 들면*, 만성 또는 울혈성 심부전), 허혈 (예를 들면, 뇌 허혈, 망막 허혈, 심근 허혈, 또는 수술후 인지 기능장애), 염증성 질환 (예를 들면, 동맥염증, 염증성 장 질환, 크론병, 신장병, 천식, 알레르기성 비염, 통풍, 심폐 염증, 류마티스 관절염, 골관절염, 근육 피로, 여드름, 피부염, 또는 건선), 만성 기관지염, 점액 과다분비, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐 섬유증 (화학요법에 의해 유발된 섬유증 포함), 특발성 폐 섬유증, 낭포성 섬유증, 성인 호흡 곤란 증후군, CNS 장애, 정신 장애 (예를 들면, 불안 또는 우울증), 말초 신경병증 (예를 들면, 척수 손상, 두부 손상, 또는 외과적 외상), 동종이식 조직 또는 장기 이식 거부, 자가면역 장애 (예를 들면, 습진), 및 뼈 손실 또는 뼈 형성을 수반하는 장애.

[0097] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 뇌졸중을 치료하는 방법으로서, (예를 들면, 치료를 필요로 하는) 대상체에게 치료적으로 유효량의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 뇌졸중은 뇌로의 혈류가 방해되는 때 일어나는 갑작스러운 신경학적 장애이다. 2 종류의 뇌졸중이 있다. 하나는 혈류 차단으로 인한, 급성 허혈성 뇌졸중 (AIS)이라 불린다. AIS는 급성 경색의 증거가 있는 국소 뇌, 척수, 또는 망막 허혈에 의해 야기된 신경학적 기능장애의 에피소드이다. 혈류 중단의 적어도 4개 상이한 원인이 있다: (1) 혈관에서의 혈전; (2) 뇌에서 혈액을 배출하는, 경막 정맥동에서의 혈전; (3) 혈관을 막는 색전; 또는 (4) 혈압에서의 급강하. 뇌졸중 증상은 환자가 초기 부상에서 생존하면 24 시간 넘게 지속할 수 있고 빈번하게 지속한다. 다른 종류의 뇌졸중은 파열하고 주변 뇌 조직으로 출혈하는 약해진 혈관에 의해 야기되는, 출혈성 뇌졸중이라 불린다. 일과성 허혈성 발작 (TIA)은 뇌의 부분으로 혈류에서의 일시적 중단이 손상된 뇌 기능을 초래하지만, 반드시 뇌 조직 부상을 초래하는 것은 아닌, AIS를 흉내내는 병태이다. 임의의 이론에 의한 구속됨 없이, LOX 효소에 의해 AA 대사산물을 생산하는 것을 포함하는, 산화적 스트레스가 허혈성 질환 예컨대 뇌졸중의 병리학에 기여하는 것으로 믿어진다. 수많은 과학 기사는 뇌졸중 동안 및 뇌졸중 후 뉴런 및 뇌혈관계에서 12/15-LOX의 증가된 활성을 입증한다. 임의의 이론에 의한 구속됨 없이, LOX 억제제 화합물이 경색 크기, 누출 또는 혈액 뇌 장벽 및 부종 형성, 그리고 tPA의 주입 이후 출혈성 변환을 감소시키는 것으로 믿어진다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 뇌졸중 (예를 들면, 허혈성 뇌졸중)의 증상을 호전시키는 방법을 제공한다. 이러한 증상의 적합한 예는 얼굴, 팔, 또는 다리에서, 특히 신체의 한쪽에서만 갑작스러운 무감각, 따끔거림, 쇠약, 또는 움직임의 상실; 갑작스런 시력 변화; 갑작스런 말하기 어려움; 간단한 문장을 이해하는데 갑작스런 혼란 또는 어려움; 걷기 또는 균형에 관한 갑작스런 문제, 그리고 과거 두통과 상이한 갑작스런, 심한 두통을 포함한다. 다른 예는 영구적 국소 허혈에서 경색 크기를 줄이는 것을 포함할 수 있다.

[0098] 추가로, 뇌졸중과 관련하여, 본 개시내용의 억제제는 (i) 어느 한쪽 구급차에서 또는 병원에 도착 후 독립형 치료로서; (ii) 급성 뇌졸중 치료를 위하여 FDA에 의해 현재 승인된 유일한 약물인 tPA와 함께; (iii) 스텐트 리트리버를 이용한 혈관내 치료와 함께, 신경 보호를 제공하고 혈관계를 보호하는데 사용될 수 있다. 화합물은 또한 뇌졸중의 출혈성 형태, 예를 들면, 지주막하 출혈 (SAH)을 치료하는데 사용될 수 있다. 화합물은 경구로 또는 비경구 전달에 의해, 예를 들어 정맥내 주사/주입을 통해서 투여될 수 있다. 유사한 방식으로, 화합물은 다른 허혈성 및/또는 리폭시게나제-관련 질환, 예컨대 당뇨병, 당뇨병성 망막병증, 간 질환, 및 암을 치료하기 위

해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0099] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 12/15-LOX 억제제는 출혈성 변환이 있는 뇌졸중을 치료하는데 사용될 수 있다. 출혈성 변환은 허혈의 영역 내부에서 발생하는 출혈을 지칭한다. 예를 들어, 경구 항응고제를 받고 뇌졸중을 경험하는 대상체는 본원에 개시된 12/15-LOX 억제제로 치료될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 12/15-LOX 억제제는 tPA에 아쥬반트로서 투여될 수 있다. 뇌졸중의 치료를 위하여, 본 개시내용에 제공된 12/15-LOX 억제제는 뇌졸중 회복을 돕기 위해 뇌졸중의 초기 또는 뇌졸중 후 수일 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10일, 또는 그 이상) 동안 투여될 수 있다.

[0100] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 뇌실주위 백질연화증 (PVL)을 치료하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적으로 허용가능한 양의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 과학 증거는 PVL 환자들이 또한 증가된 12/15-LOX를 특성화함을 명백하게 보여준다. 뇌실주위 백질연화증은 미숙아에서 뇌성마비의 가장 빈번한 원인이다. 이 초기 신생아 장애는 태아기 또는 신생아기 동안 발생하는 뇌실주위 백질의 고리의 단일 또는 다중 병변의 형성 때문이다. 뇌실주위 백질연화증은 미숙아의 운동 후유증의 대부분을 담당한다.

[0101] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법으로서, (예를 들면, 치료를 필요로 하는) 대상체에게 치료적으로 유효량의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 암의 적합한 예는 전립선암, 위암, 유방암, 췌장암, 결장직장암, 식도암, 및 기도 암종을 포함한다.

[0102] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 질환, 장애, 또는 병태 치료하기 또는 예방하기에 사용을 위한, 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0103] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 질환, 장애, 또는 병태 치료하기 또는 예방하기에 사용을 위한, 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0104] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 어느 하나의 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서, 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0105] **약학적 조성물**

[0106] 본 출원은 또한 유효량의 본 개시내용의 임의의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 약학적 조성물은 본원에 기재된 추가의 치료적 제제 중 어느 하나를 또한 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 출원은 또한 본원에 기재된 추가의 치료적 제제 어느 하나를 포함하는 약학적 조성물 및 투약 형태를 제공한다. 담체(들)는 제형의 다른 재료와 상용성이라는 의미에서 "허용가능"하고, 약학적으로 허용가능한 담체의 경우에서, 약제에 사용된 양으로 이의 수용자에게 해롭지 않다.

[0107] 본 출원의 약학적 조성물에서 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체, 아쥬반트 및 비히클은, 비제한적으로, 이온 교환제, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충액 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 및 양모지를 포함한다.

[0108] 조성물 또는 투약 형태는 적합한 약학적으로 허용가능한 부형제로부터 구성된 나머지와 0.005% 내지 100%의 범위에서 본원에 기재된 화합물 및 치료적 제제 중 어느 하나를 함유할 수 있다. 고려된 조성물은 본원에 제공된 화합물 및 치료적 제제 중 어느 하나 0.001%-100%, 일 구현예에서 0.1-95%, 또 다른 구현예에서 75-85%, 추가 구현예에서 20-80%를 함유할 수 있고, 여기서 나머지는 본원에 기재된 임의의 약학적으로 허용가능한 부형제, 또는 이들 부형제의 임의의 조합으로 구성될 수 있다.

[0109] *투여의 루트 및 투약 형태*

[0110] 본 출원의 약학적 조성물은 임의의 허용가능한 투여의 루트에 적합한 것들을 포함한다. 허용가능한 투여의 루트는, 비제한적으로, 협측, 피부, 자궁경내, 동내, 기관내, 장내, 경막외, 간질, 복내, 동맥내, 기관지내, 수액포

내, 뇌내, 수조내, 관상동맥내, 피내, 관내, 십이지장내, 경막내, 표피내, 식도내, 위내, 치은내, 회장내, 림프내, 골수내, 수막내, 근육내, 비강내, 난소내, 복강내, 전립선내, 폐내, 부비강내, 척수내, 활액막내, 고환내, 척수강내, 관내, 종양내, 자궁내, 혈관내, 정맥내, 비강, 비위, 경구, 비경구, 경피, 경막주위, 직장, 호흡기(흡입), 피하, 설하, 점막하, 국부, 경피, 경점막, 경기관, 요관, 요도 및 질을 포함한다.

[0111] 본원에 기재된 조성물 및 제형은 단위 투약량 형태, 예를 들면, 정제, 서방형 캡슐로, 그리고 리포솜으로 편리하게 제공될 수 있고, 약학의 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (제20판 2000), 참조. 이러한 제조 방법은 재료 예컨대 하나 이상의 보조 재료를 구성하는 담체를 투여되어야 하는 분자와 결합시키기의 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 재료를 액체 담체, 리포솜 또는 미세하게 분할된 고체 담체, 또는 양쪽과 균일하고 긴밀하게 결합시키고, 그 다음, 필요한 경우, 제품을 성형함으로써 제조된다.

[0112] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 및 치료적 제제 중 어느 하나는 경구로 투여된다. 경구 투여에 적합한 본 출원의 조성물은 미리결정된 양 (예를 들면, 유효량)의 활성 재료를 각각 함유하는 별개 단위 예컨대 캡슐, 향낭, 과립 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비-수성 액체에서의 용액 또는 현탁액; 수중유 액체 에멀젼; 유중수 액체 에멀젼; 리포솜에 패키징된; 또는 볼루스, 등으로서 제시될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은, 화합물 흡수의 비율을 유리하게 증가시킬 수 있는, 이러한 현탁액을 함유하는데 유용할 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 흔히 사용되는 담체는 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산 및 전분을 포함한다. 다른 허용가능한 부형제는 다음을 포함할 수 있다: a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 및 아카시아, c) 보습제 예컨대 글리세롤, d) 붕해 제제 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨, e) 용액 지연 제제 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제 예컨대 4차 암모늄 화합물, g) 습윤화 제제 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물. 캡슐 형태로 경구 투여의 경우, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구로 투여되는 경우, 활성 재료는 유화 및 현탁화 제제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미화 및/또는 향미화 및/또는 착색화 제제가 첨가될 수 있다. 경구 투여에 적합한 조성물은 향미화된 베이스, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트에서의 재료를 포함하는 로젠지; 및 불활성 기반으로 활성 재료 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 포함하는 향정을 포함한다.

[0113] 비경구 투여에 적합한 조성물은 항산화제, 완충액, 정균제 및 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액 또는 주입 용액; 및 현탁화 제제 및 증점화 제제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 컨테이너, 예를 들어, 밀봉된 앰풀 및 바이알로 제시될 수 있고, 사용 직전에, 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수, 식염수 (예를 들면, 0.9% 식염수 용액) 또는 5% 덱스트로스 용액의 첨가만을 필요로 하는 동결 건조된 (동결건조된) 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사 용액은, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적합한 분산화 또는 습윤화 제제 및 현탁화 제제를 사용하여 당업계에서 알려진 기법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제조물은 비-독성 비경구로-허용가능한 희석제 또는 용매에서 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액으로, 예를 들어, 1,3-부탄디올내 용액으로서 또한 존재할 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에서 만니톨, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 이외에도, 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁화 매질로서 관례적으로 이용된다. 이 목적을 위하여, 임의의 완하성 고정유는 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 이용될 수 있다. 지방 산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세리드 유도체는 주사가능물의 제조에서 유용하고, 천연 약학적으로-허용가능한 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유가, 특히 그들의 폴리옥시에틸화 버전으로도 마찬가지이다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 장-쇄 알코올 희석제 또는 분산제를 또한 함유할 수 있다.

[0114] 본 출원의 약학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본 출원의 화합물을 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고 그러므로 직장에서 녹아 활성 성분을 방출할 적합한 비-자극 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은, 비제한적으로, 코코아 버터, 밀랍, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0115] 본 출원의 약학적 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학적 제형의 당업계에 잘-알려진 기법에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 기타 적합한 방부제, 생체이용률을 향상시키기 위

한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 당업계에 알려진 기타 가용화 또는 분산화 제제를 이용하여, 식염수 중 용액으로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,803,031, 참조. 비강내 투여를 위한 추가의 제형 및 방법은 Ilium, L., *J Pharm Pharmacol*, 56:3-17, 2004 및 Ilium, L., *Eur J Pharm Sci* 11:1-18, 2000에서 찾아진다.

[0116] 본 개시내용의 국부 조성물은 에어로졸 스프레이, 크림, 에멀젼, 고체, 액체, 분산액, 거품, 오일, 젤, 하이드로겔, 로션, 무스, 연고, 분말, 패치, 포마드, 용액, 펌프 스프레이, 스틱, 물티슈, 비누의 형태, 또는 국부 투여 및/또는 미용 및 피부 관리 제형의 당업계에 흔히 이용된 기타 형태로 제조 및 사용될 수 있다. 국부 조성물은 에멀젼 형태일 수 있다. 본 출원의 약학적 조성물의 국부 투여는 원하는 치료가 국부 적용에 의해 용이하게 접근가능한 영역 또는 기관을 포함하는 때 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 국부 조성물은 본원에 개시된 화합물 및 치료적 제제 중 어느 하나, 및, 비제한적으로, 흡수제, 항-자극제, 항-여드름 제제, 방부제, 항산화제, 착색화 제제/안료, 연화제 (보습제), 유화제, 필름-형성/유지 제제, 향료, 사용하지 않는 각질제거제, 처방 약물, 방부제, 스크럽 제제, 실리콘, 피부-동일/수복 제제, 슬럽 제제, 일광 차단제, 계면활성제/세제 클렌징 제제, 침투 강화제, 및 증점제를 포함하는 하나 이상의 추가의 재료, 담체, 부형제, 또는 희석제의 조합을 포함한다.

[0117] 본 출원의 화합물 및 치료적 제제는 이식가능한 의료 디바이스, 예컨대 보형물, 인공 판막, 혈관 이식편, 스텐트, 또는 카테터를 코팅하기 위하여 조성물에 편입될 수 있다. 적합한 코팅물 및 코팅된 이식가능한 디바이스의 일반 제조는 당업계에 알려지고 미국 특허 번호 6,099,562; 5,886,026; 및 5,304,121에 예시된다. 코팅물은 전형적으로 생체적합성 중합체성 물질 예컨대 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트, 및 이들의 혼합물이다. 코팅물은 임의로 플루오로실리콘, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이들의 조합의 적합한 탑코트에 의해 추가로 피복되어 조성물에서 제어된 방출 특징을 부여할 수 있다. 침습적 디바이스를 위한 코팅물은, 그들 용어가 본원에 사용되는 경우, 약학적으로 허용가능한 담체, 아쥬반트 또는 비히클의 정의 내에서 포함되어야 한다.

[0118] 또 다른 구현예에 따라, 본 출원은, 상기 화합물 또는 치료적 제제가 상기 디바이스로부터 방출되고 치료적으로 활성이도록, 화합물 또는 치료적 제제로 함침되거나 이를 함유하는 이식가능한 약물 방출 디바이스, 또는 본 출원의 화합물 또는 치료적 제제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0119] *투약량 및 용법*

[0120] 본 출원의 약학적 조성물에서, 본 개시내용의 임의의 화합물은 유효량 (*예를 들면*, 치료적으로 유효량)으로 존재한다. 유효 용량은 치료된 질환, 질환의 중증도, 투여의 루트, 대상체의 성별, 연령 및 일반 건강 병태, 부형제 활용, 기타 치료적 치료와 공-활용 예컨대 다른 제제의 사용의 가능성 그리고 치료하는 내과의사의 판단에 따라 다양할 수 있다.

[0121] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 임의의 화합물의 유효량은, 예를 들어, 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg (예를 들면, 약 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 150 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg; 약 0. 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg; 약 0. 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 2 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg; 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg) 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물의 유효량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg이다.

[0122] 전술한 투약량은 일일 기준 (예를 들면, 단일 용량으로서 또는 2개 이상 분할된 용량으로서, 예를 들면, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회) 또는 비-일일 기준 (예를 들면, 격일, 매 2일, 매 3일, 매주 1회, 매주 2회, 매 2주 1회, 한 달에 1회)으로 투여될 수 있다.

[0123] *키트*

[0124] 본 발명은 또한, 본 개시내용의 화합물의 치료적으로 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 함유하는 하나 이상의 컨테이너를 포함하는, 예를 들어, 본원에 지칭된 장애, 질환 및 병태의 치료에서 유용한 약학적 키트를 포함한다. 이러한 키트는, 원하는 경우, 다양한 종래 약학적 키트 성분, 예컨대, 예를 들어, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 가진 컨테이너, 추가의 컨테이너, 등 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 투여되어야 하

는 성분의 수량, 투여를 위한 가이드라인, 및/또는 성분을 혼합하기 위한 가이드라인을 표시하는, 어느 한쪽 삽입물로서 또는 표지로서 사용설명서는 키트에서 또한 포함될 수 있다. 키트는 본원에 기재된 대로 추가의 치료적 제제를 임의로 포함할 수 있다.

[0125] *조합*

[0126] 본 개시내용의 화합물은, 예를 들면, 12/15-LOX-연관 장애의 증상 치료하기 또는 호전시키기에 유용한 적어도 하나의 약물치료 또는 요법과 조합으로 사용될 수 있다. 이러한 약물치료의 적합한 예는 뇌졸중 치료하기에 유용한 다양한 약물치료를 포함한다. 예를 들어, 항혈전 제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염. 항혈전 제제는 하기 3개 하위유형으로 추가로 분할된다: 항응고제, 항혈소판 약물, 및 혈전용해성 약물. 항응고제의 적합한 예는 쿠마린, 헤파린, 와파린, 아세노쿠마롤, 펜프로쿠몬, 아트로멘틴, 페닌디온, 폰다파리눅스, 이드라파리눅스, 직접 인자 Xa 억제제, 직접 트롬빈 억제제, 항트롬빈 단백질 치료제, 바트록소빈, 및 헤멘틴을 포함한다. 항혈소판 약물의 적합한 예는 비가역적 시클로옥시게나제 억제제 (예를 들면, 아스피린 또는 트리플루살), 아데노신 디포스페이트 수용체 억제제 (예를 들면, 클로피도그렐, 프라수그렐, 티카그렐로, 또는 티클로피딘), 포스포디에스테라제 억제제 (예를 들면, 실로스타졸), 당단백질 IIB/IIIA 억제제 (예를 들면, 앱식시맙, 엡티피바타이드, 또는 티로피반), 아데노신 재흡수 억제제 (예를 들면, 디피리다몰), 및 트롬복산 억제제 (예를 들면, 트롬복산 신타제 억제제 또는 트롬복산 수용체 길항제)를 포함한다. 혈전용해성 약물의 적합한 예는 조직 플라스미노겐 활성화제 t-PA (예를 들면, 알테플라제, 레테플라제, 또는 테넥테플라제), 아니스트레플라제, 스트렙토키나제, 및 유로키나제를 포함한다. 허혈성 뇌졸중은 카테터가 혈류 차단 부위에 보내져 혈전을 제거하는, 혈관내 절차에 의해 또한 치료될 수 있다. t-PA는 혈관내 절차 동안 임의로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 추가의 치료적 제제와 동시에 (동일한 약학적 조성물 또는 투약 형태로 또는 상이한 조성물 또는 투약 형태로) 또는 연속해서 (추가의 치료적 제제가 본 개시내용의 화합물의 투여 전 또는 후 별도 약학적 조성물 또는 투약 형태로 투여될 수 있음) 환자에게 투여될 수 있다.

[0127] **정의**

[0128] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약"은 "대략" (예를 들면, 표시된 값의 플러스 또는 마이너스 대략 10%)을 의미한다.

[0129] 본 명세서에서 다양한 위치에, 본 발명의 화합물의 치환체는 그룹으로 또는 범위로 개시된다. 본 발명이 이러한 그룹 및 범위의 구성원의 각각 및 모든 개별 하위조합을 포함하는 것이 구체적으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C_{1-6} 알킬"은 메틸, 에틸, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, 및 C_6 알킬을 개별적으로 개시하도록 구체적으로 의도된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 임의의 화합물 내에서 임의의 알킬기는 적어도 하나의 중수소 ("D") 원자를 함유할 수 있다.

[0130] 본 명세서에서 다양한 위치에 다양한 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 고리가 기재된다. 달리 특정되지 않는 한, 이들 고리는 원자가에 의해 허용된 경우에 임의의 고리 구성원에서 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 예를 들어, 용어 "피리딘 고리" 또는 "피리디닐"은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 또는 피리딘-4-일 고리를 지칭할 수 있다.

[0131] 명확성을 위하여, 별도 구현예의 맥락에서 기재되는 본 발명의 특정 속성이 단일 구현예에서 조합으로 또한 제공될 수 있음이 추가로 이해된다. 반대로, 간략성을 위하여, 단일 구현예의 맥락에서 기재되는 본 발명의 다양한 속성이 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 또한 제공될 수 있다.

[0132] 본원에 사용된 경우에, 어구 "임의로 치환된"은 미치환된 또는 치환된을 의미한다. 치환체는 독립적으로 선택되고, 치환은 임의의 화학적으로 접근가능한 위치에 있을 수 있다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "치환된"은 수소 원자가 제거되고 치환체에 의해 대체됨을 의미한다. 단일 2가 치환체, *예를 들면*, 옥소는 2개 수소 원자를 대체할 수 있다. 주어진 원자에서 치환이 원자가에 의해 제한됨이 이해되어야 한다.

[0133] 정의 전반에 걸쳐, 용어 "C_{n-m}"은 종점을 포함하는 범위를 표시하고, 여기서 n 및 m은 정수이고 탄소의 수를 표시한다. 예는 C_{1-4}, C_{1-6}, 및 기타 등등을 포함한다.

[0134] 본원에 사용된 경우에, 단독으로 또는 다른 용어와 조합으로 이용된 용어 "C_{n-m} 알킬"은 n 내지 m개 탄소를 갖는, 직쇄 또는 분지형일 수 있는 포화된 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 모이어티의 예는, 비제한적으로, 화학 기 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *tert*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸; 고급 동족체 예컨대 2-메틸-1-부틸, *n*-펜틸, 3-펜틸, *n*-헥실, 1,2,2-트리메틸프로필, 및 기타 등등을 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬기는

1 내지 6개 탄소 원자, 1 내지 4개 탄소 원자, 1 내지 3개 탄소 원자, 또는 1 내지 2개 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 임의의 화합물 내에서 임의의 알킬기는 적어도 하나의 중수소 ("D") 원자를 함유할 수 있다.

[0135] 본원에 사용된 경우에, 단독으로 또는 다른 용어와 조합으로 이용된 용어 "C_{n-m} 할로알킬"은, "s"가 알킬기에서 탄소 원자의 수인, 동일하거나 상이할 수 있는 1개 할로겐 원자 내지 2s+1개 할로겐 원자를 갖는 알킬기를 지칭하고, 여기서 알킬기는 n 내지 m개 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 할로알킬기는 단지 플루오르화된다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개 탄소 원자를 갖는다.

[0136] 본원에 사용된 경우에, "C_{n-m} 알케닐"은 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖고 n 내지 m개 탄소를 갖는 알킬기를 지칭한다. 예 알케닐기는, 비제한적으로, 에테닐, *n*-프로페닐, 이소프로페닐, *n*-부테닐, *sec*-부테닐, 및 기타 등등을 포함한다. 일부 구현예에서, 알케닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개 탄소 원자를 함유한다.

[0137] 본원에 사용된 경우에, "C_{n-m} 알키닐"은 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖고 n 내지 m개 탄소를 갖는 알킬기를 지칭한다. 예 알키닐기는, 비제한적으로, 에티닐, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일, 및 기타 등등을 포함한다. 일부 구현예에서, 알키닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개 탄소 원자를 함유한다.

[0138] 본원에 사용된 경우에, 단독으로 또는 다른 용어와 조합으로 이용된 용어 "C_{n-m} 알킬렌"은 n 내지 m개 탄소를 갖는 2가 알킬 연결기를 지칭한다. 알킬렌기의 예는, 비제한적으로, 에탄-1,1-디일, 에탄-1,2-디일, 프로판-1,1-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 부탄-1,4-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-1,2-디일, 2-메틸-프로판-1,3-디일, 및 기타 등등을 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬렌 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 2 내지 3, 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 2개 탄소 원자를 함유한다.

[0139] 본원에 사용된 경우에, 단독으로 또는 다른 용어와 조합으로 이용된 용어 "C_{n-m} 알콕시"는 화학식 -O-알킬의 기를 지칭하고, 여기서 알킬기는 n 내지 m개 탄소를 갖는다. 예 알콕시기는, 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (예를 들면, *n*-프로폭시 및 이소프로폭시), 부톡시 (예를 들면, *n*-부톡시 및 *tert*-부톡시), 및 기타 등등을 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개 탄소 원자를 갖는다.

[0140] 본원에 사용된 경우에, "C_{n-m} 할로알콕시"는 n 내지 m개 탄소 원자를 갖는 화학식 -O-할로알킬의 기를 지칭한다. 예 할로알콕시기는 OCF_3이다. 일부 구현예에서, 할로알콕시기는 단지 플루오르화된다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개 탄소 원자를 갖는다.

[0141] 본원에 사용된 경우에, 용어 "아미노"는 화학식 $-NH_2$의 기를 지칭한다.

[0142] 본원에 사용된 경우에, 용어 "C_{n-m} 알킬아미노"는 화학식 -NH(알킬)의 기를 지칭하고, 여기서 알킬기는 n 내지 m개 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개 탄소 원자를 갖는다. 알킬아미노기의 예는, 비제한적으로, N-메틸아미노, N-에틸아미노, N-프로필아미노 (예를 들면, N-(*n*-프로필)아미노 및 N-이소프로필아미노), N-부틸아미노 (예를 들면, N-(*n*-부틸)아미노 및 N-(*tert*-부틸)아미노), 및 기타 등등을 포함한다.

[0143] 본원에 사용된 경우에, 용어 "디(C_{n-m}-알킬)아미노"는 화학식 $-N(알킬)_2$의 기를 지칭하고, 여기서 2개 알킬기는 각각, 독립적으로, n 내지 m개 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 각 알킬기는 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개 탄소 원자를 갖는다.

[0144] 본원에 사용된 경우에, "할로"는 F, Cl, Br, 또는 I를 지칭한다. 일부 구현예에서, 할로는 F, Cl, 또는 Br이다.

[0145] 본원에 사용된 경우에, "수소," 또는 "H"는 핵에서 단 1개 양성자를 갖는 화학 원소의 임의의 안정한 동위원소를 지칭한다. 이들 동위원소는 수소-1 (핵에서 1개 양성자 및 0개 중성자), 수소-2 (핵에서 1개 양성자 및 1개 중성자를 갖는 중수소, 또는 D로서 또한 알려짐), 및 수소-3 (핵에서 1개 양성자 및 2개 중성자를 갖는 삼중수소, 또는 T로서 또한 알려짐)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 위치가 구체적으로 "D" 또는 "중수소"로서 지정된 경우, 위치는, 0.015% (즉, 중수소의 적어도 50.1% 합체)인, 중수소의 천연 풍부도보다 적어도 3340 배 더 큰 풍부도에서 중수소를 갖는 것으로 이해된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 적어도 3500 (각 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 합체), 적어도 4000 (60% 중수소 합체), 적어도 4500 (67.5% 중수소

합체), 적어도 5000 (75% 중수소), 적어도 5500 (82.5% 중수소 합체), 적어도 6000 (90% 중수소 합체), 적어도 6333.3 (95% 중수소 합체), 적어도 6466.7 (97% 중수소 합체), 적어도 6600 (99% 중수소 합체), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 합체)의 각 지정된 중수소 원자에 대하여 동위원소 농축 인자를 갖는다.

[0146] 본원에 사용된 경우에, "헤테로시클로알킬"은 O, N, 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 고리-형성 헤테로원자를 갖는 비-방향족 단환식 또는 다환식 헤테로사이클을 지칭한다. 단환식 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원 헤테로시클로알킬기가 헤테로시클로알킬에 포함된다. 헤테로시클로알킬기는 스피로사이클을 또한 포함할 수 있다. 예 헤테로시클로알킬기는 피롤리딘-2-온, 1,3-이속사졸리딘-2-온, 피라닐, 테트라히드로푸란, 옥세타닐, 아제티디닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 아제파닐, 벤자자펜, 및 기타 등등을 포함한다. 헤테로시클로알킬기의 고리-형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 1 또는 2개 독립적으로 선택된 옥소 또는 술피도 기 (예를 들면, C(O), S(O), C(S), 또는 $S(O)_2$, 등)에 의해 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 고리-형성 탄소 원자 또는 고리-형성 헤테로원자를 통해서 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬기는 0 내지 3개 이중 결합을 함유한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬기는 0 내지 2개 이중 결합을 함유한다. 시클로알킬 고리에 융합된 (즉, 이와 공동으로 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 아제핀, 등의 벤조 또는 티에닐 유도체가 헤테로시클로알킬의 정의에 또한 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 헤테로시클로알킬기는 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해서 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개 헤테로원자를 갖고 하나 이상의 산화된 고리 구성원을 갖는 단환식 4-6 원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개 헤테로원자를 갖고 하나 이상의 산화된 고리 구성원을 갖는 단환식 또는 이환식 4-10 원 헤테로시클로알킬이다.

[0147] 특정 장소에, 정의 또는 구현예는 특정 고리 (예를 들면, 아제티딘 고리, 피리딘 고리, 등)를 지칭한다. 달리 지시되지 않는 한, 이들 고리는 원자의 원자가가 초과되지 않으면 임의의 고리 구성원에 부착될 수 있다. 예를 들어, 아제티딘 고리는 고리의 임의의 위치에 부착될 수 있는 반면, 피리딘-3-일 고리는 3-위치에 부착된다.

[0148] 용어 "화합물"은 본원에 사용된 경우에 묘사된 구조의 모든 입체이성질체, 기하학적 이성질체, 호변이성질체, 및 동위원소를 포함하도록 의미된다. 하나의 특정한 호변이성질체성 형태로서 명칭 또는 구조에 의해 식별된 본원에 화합물은 달리 특정되지 않는 한 다른 호변이성질체성 형태를 포함하도록 의도된다.

[0149] 본원에 기재된 화합물은 비대칭적일 수 있다 (*예를 들면*, 하나 이상의 입체중심을 가짐). 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 달리 명시되지 않는 한 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학적으로 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학적으로 비활성 출발 물질로부터 광학적으로 활성 형태를 제조하는 방법에 관한 방법은 당업계에, 예컨대 라세미 혼합물의 분해에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해 알려진다. 올레핀, C=N 이중 결합, N=N 이중 결합, 및 기타 등등의 많은 기하학적 이성질체는 본원에 기재된 화합물에서 또한 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체는 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 *시스* 및 *트란스* 기하학적 이성질체는 기재되고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체성 형태로서 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 *(R)*-배열을 갖는다. 일부 구현예에서, 화합물은 *(S)*-배열을 갖는다.

[0150] 본원에 제공된 화합물은 호변이성질체성 형태를 또한 포함한다. 호변이성질체성 형태는 양성자의 동시 이동과 함께 단일 결합의 인접한 이중 결합과의 스와핑에서 비롯한다. 호변이성질체성 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체성 양성자화 상태인 양성자굴성 호변이성질체를 포함한다. 예 양성자굴성 호변이성질체는 케톤 - 에놀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락팀 쌍, 엔아민 - 이민 쌍, 및 양성자가 헤테로환식 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있는 환상 형태, 예를 들어, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸을 포함한다. 호변이성질체성 형태는 평형상태에 있을 수 있거나 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체적으로 잠금될 수 있다.

[0151] 본원에 사용된 경우에, 용어 "세포"는 *시험관내*, *생체외* 또는 *생체내*인 세포를 지칭하도록 의미된다. 일부 구현예에서, *생체외* 세포는 유기체 예컨대 포유동물로부터 절개된 조직 샘플의 부분일 수 있다. 일부 구현예에서, *시험관내* 세포는 세포 배양물에서 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, *생체내* 세포는 유기체 예컨대 포유동물에서 살아있는 세포이다.

[0152] 본원에 사용된 경우에, 용어 "접촉하기"는 *시험관내* 시스템 또는 *생체내* 시스템에서 표시된 모이어티의 화합하

기를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물과 12/15-LOX "접촉하기"는 12/15-LOX를 갖는 개체 또는 환자, 예컨대 인간에게 본 발명의 화합물의 투여, 뿐만 아니라, 예를 들어, 12/16-LOX를 함유하는 세포성 또는 정제된 제조물을 함유하는 샘플에 본 발명의 화합물 도입하기를 포함한다.

[0153] 본원에 사용된 경우에, 교환가능하게 사용된 용어 "개체", "환자", 또는 "대상체"는 포유동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다.

[0154] 본원에 사용된 경우에, 어구 "유효량" 또는 "치료적으로 유효량"은 조사자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 구해지고 있는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의약적 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 지칭한다.

[0155] 본원에 사용된 경우에 용어 "치료하기" 또는 "치료"는 1) 질환 억제하기; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 증후학을 경험하고 있거나 나타내고 있는 개체에서 질환, 병태 또는 장애 억제하기 (즉, 병리학 및/또는 증후학의 추가 발달 막기), 또는 2) 질환 호전시키기; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 증후학을 경험하고 있거나 나타내고 있는 개체에서 질환, 병태 또는 장애 호전시키기 (즉, 병리학 및/또는 증후학 역전시키기)를 지칭한다. 본원에 사용된 경우에, 질환, 병태 또는 장애의 용어 "예방하기" 또는 "예방"은 대상체 또는 대상체의 그룹 (예를 들면, 질환, 병태 또는 장애에 걸리기 쉽거나 취약한 대상체 또는 대상체의 그룹)에서 질환, 병태 또는 장애의 발생의 위험을 감소시키는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 질환, 병태 또는 장애 예방하기는 질환, 병태 또는 장애 및/또는 이의 연관된 증상 획득하기의 가능성을 감소시키는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 질환, 병태 또는 장애 예방하기는 질환, 병태 또는 장애가 발생하는 것을 완전히 또는 거의 완전히 중단시키는 것을 지칭한다.

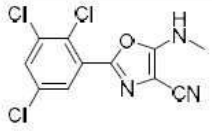
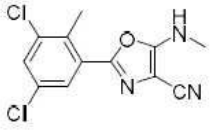
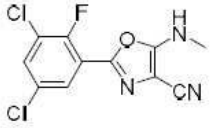
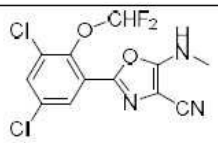
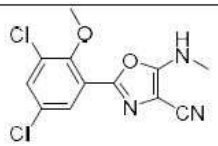
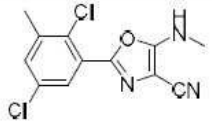
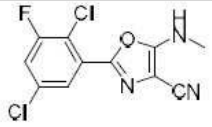
[0156] **실시예**

[0157] **실시예 1 - 12/15-LOX의 억제제로서 예시된 화합물의 생물학적 활성**

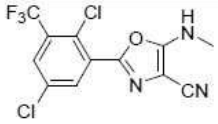
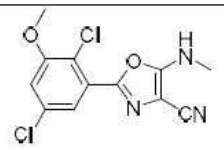
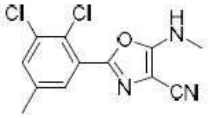
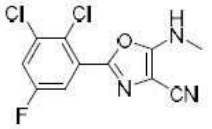
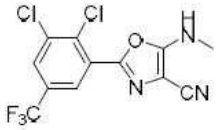
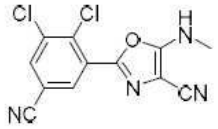
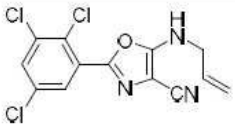
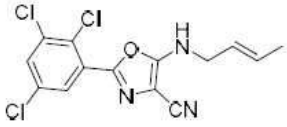
[0158] 검정: 화합물을 DMSO에 용해시키고 IC_{50} 분석 직전에 DMSO 중 10 mM 농도로 희석시킨다. 효소의 억제를 결정하기 위해, 10 μL의 DMSO를 제1 큐벳에 첨가하였고, 10 μL의 테스트 화합물 원액을 제2 큐벳에 첨가하였다. 효소를 그 다음 큐벳에 첨가하였다. IC_{50} 실험을 하기 테스트 화합물 농도: 20, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 및 0.01 μM에 대하여 수행하였다. 테스트 화합물이 0.3 μM보다 더욱 강력하였다면, IC_{50} 결정에서 사용된 농도를 더 낮은 값 예컨대: 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 및 0.001 μM로 이동시켰다. 각 테스트 화합물 농도에 대하여 % 억제를 하기와 같이 계산하였다:

[0159] $$\%\ 억제 = 100 * \left(1 - \frac{억제제\ 비율}{비히클\ 비율}\right)$$

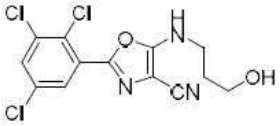
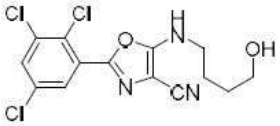
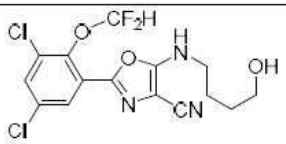
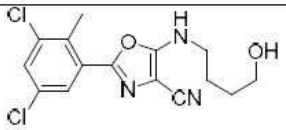
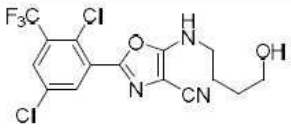
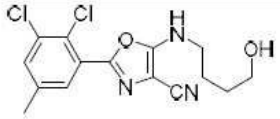
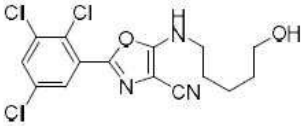
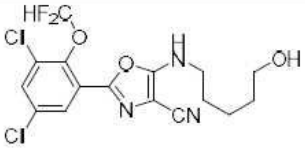
[0160]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
1		0.12	94
2		0.063	85
3		0.33	88
4		0.097	67
5		0.18	92
6		0.18	99
7		>20	37

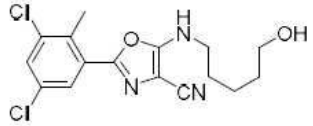
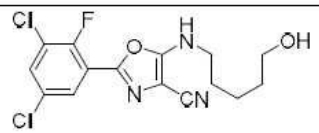
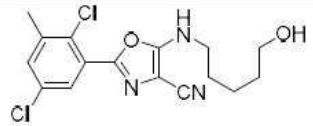
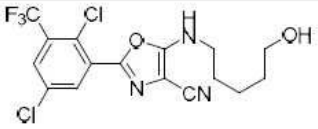
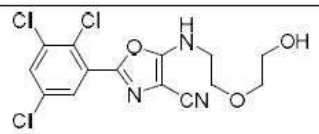
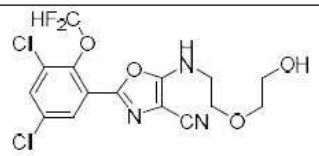
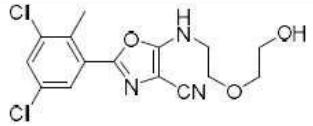
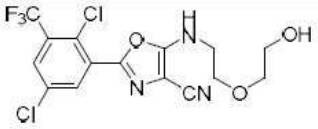
[0161]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
8		0.081	94
9		0.38	71
10		0.38	80
11		0.87	93
12		>20	41
13		1.1	100
14		0.11	88
15		0.17	92

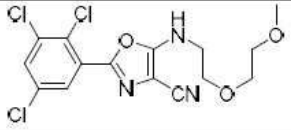
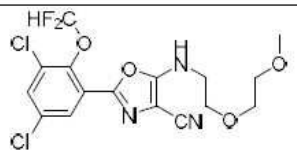
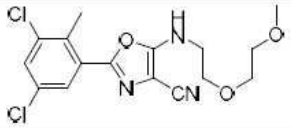
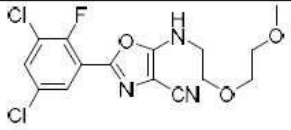
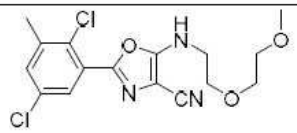
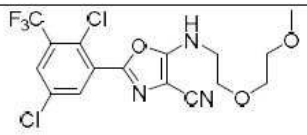
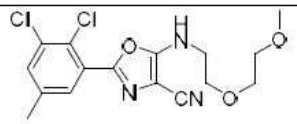
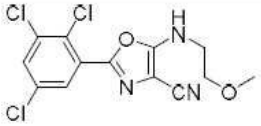
[0162]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
16		4.3	100
17		1.9	100
18		2.0	90
19		0.46	68
20		1.5	97
21		8.0	86
22		0.51	82
23		2.0	97

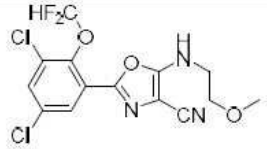
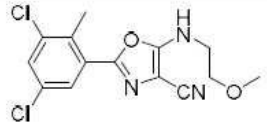
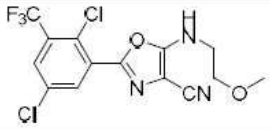
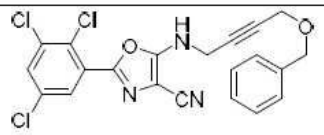
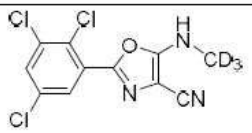
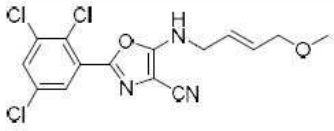
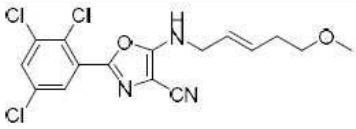
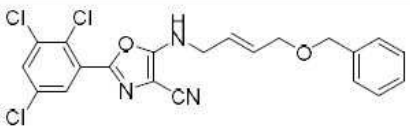
[0163]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
24		0.32	80
25		>20	38
26		0.80	100
27		0.55	70
28		1.5	87
29		3.0	100
30		0.67	100
31		2.4	99

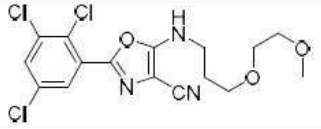
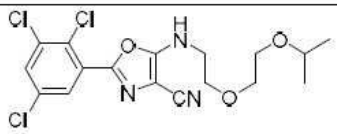
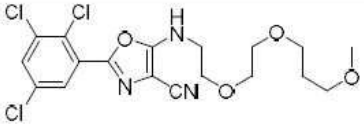
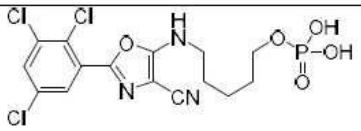
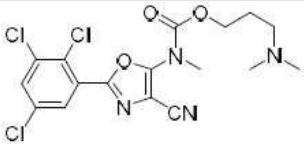
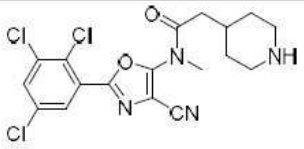
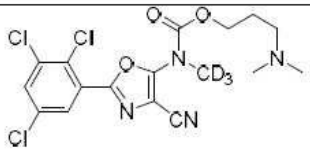
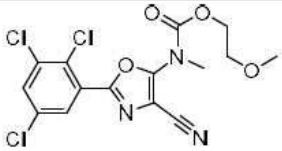
[0164]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
32		0.61	96
33		0.65	100
34		0.18	100
35		3.0	100
36		1.1	100
37		1.8	96
38		6.6	100
39		0.37	100

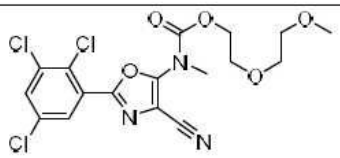
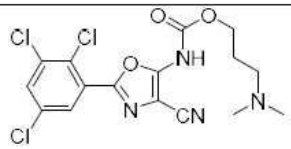
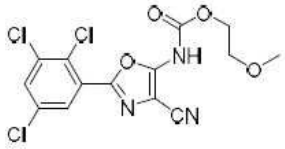
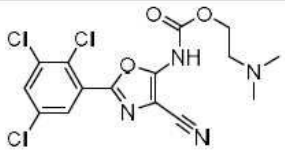
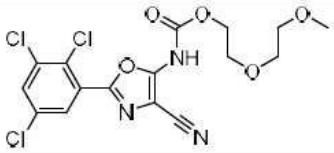
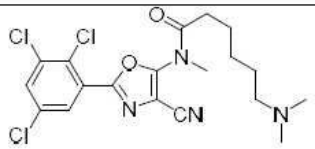
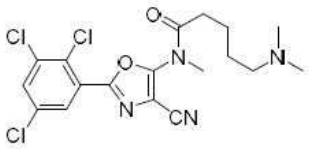
[0165]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
40		0.29	94
41		0.17	89
42		0.35	75
43		0.23	93
44		0.09	91
45		0.19	98
46		0.21	95
47		0.23	98

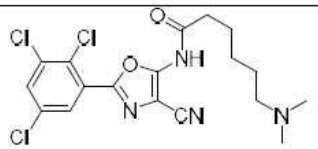
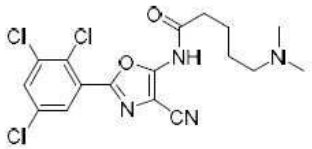
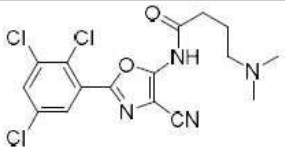
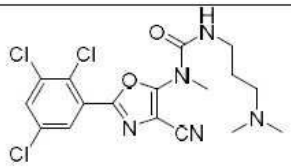
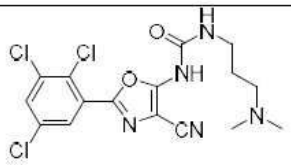
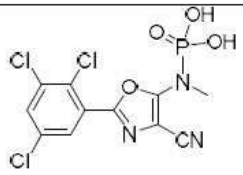
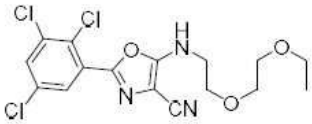
[0166]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
48		0.62	100
49		0.66	95
50		0.89	99
51		>20	n/a
52		1.4	n/a
53		> 20	n/a
54		>20	n/a
55		>20	n/a

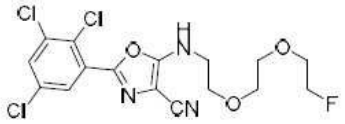
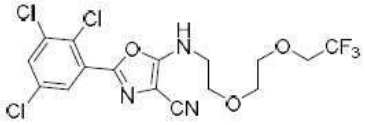
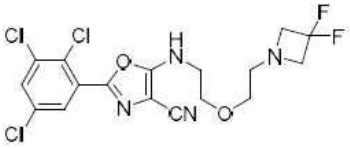
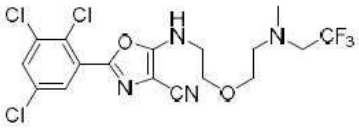
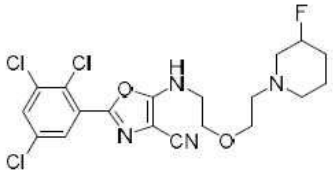
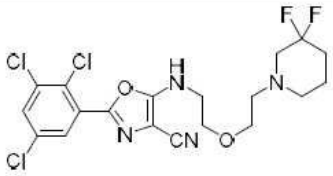
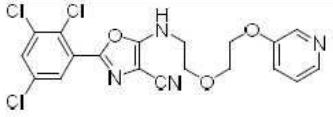
[0167]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
56		>20	n/a
57		>20	n/a
58		>20	n/a
59		>20	n/a
60		>20	n/a
61		>20	n/a
62		8.30	100

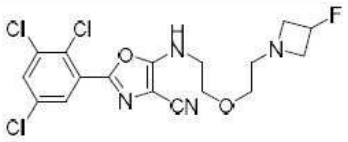
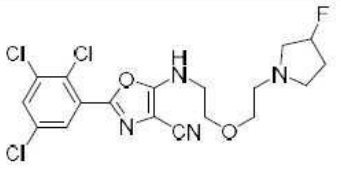
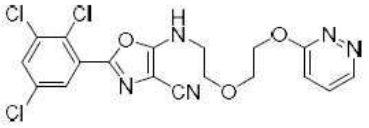
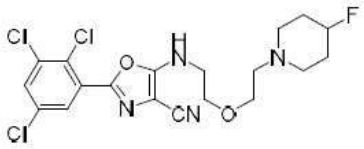
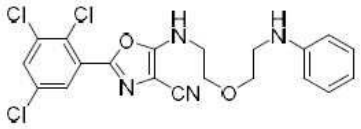
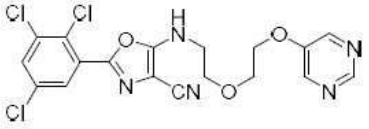
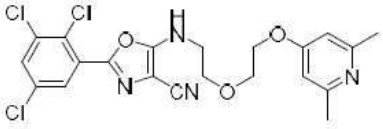
[0168]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
63		>20	n/a
64		>20	n/a
65		>20	n/a
66		>20	n/a
67		>20	n/a
68		>20	n/a
69		0.330	100

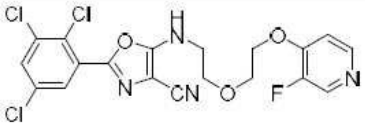
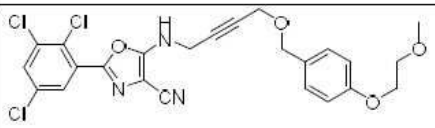
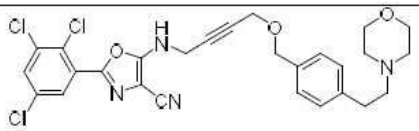
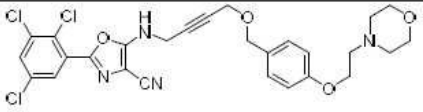
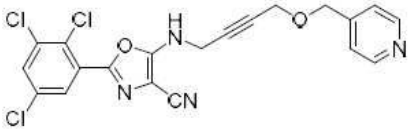
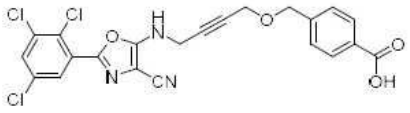
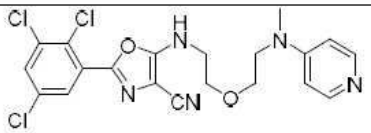
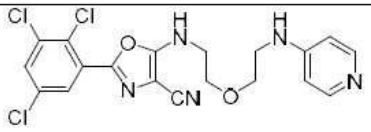
[0169]

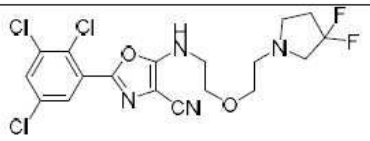
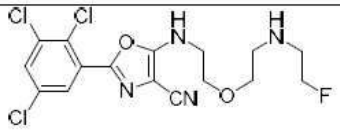
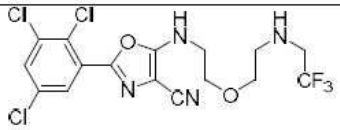
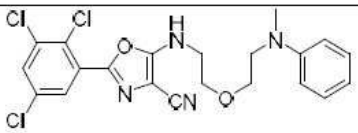
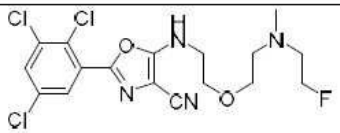
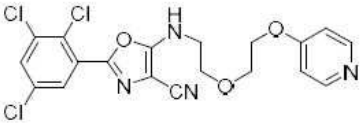
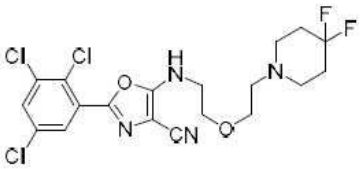
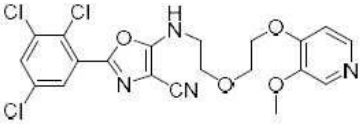
화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
70		1.10	110
71		0.160	95
72		>20	n/a
73		0.470	70
74		>20	n/a
75		1.10	61
76		0.25	74

[0170]

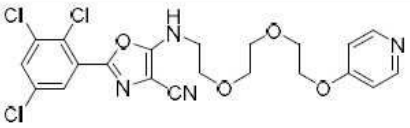
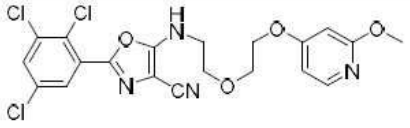
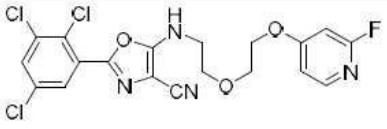
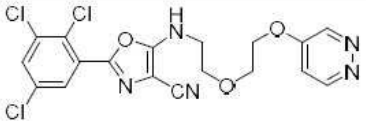
화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
77		>20	n/a
78		>20	49
79		>20	17
80		>20	n/a
81		0.26	95
82		0.36	82
83		0.18	61

[0171]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
84		0.49	68
85		0.082	92
86		0.23	100
87		0.21	94
88		0.081	74
89		1.30	100
90		>20	n/a
91		>20	n/a

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
92		8.80	86
93		4.90	98
94		0.30	77
95		0.26	83
96		4.40	93
97		0.110	68
98		3.1	79
99		1.70	66

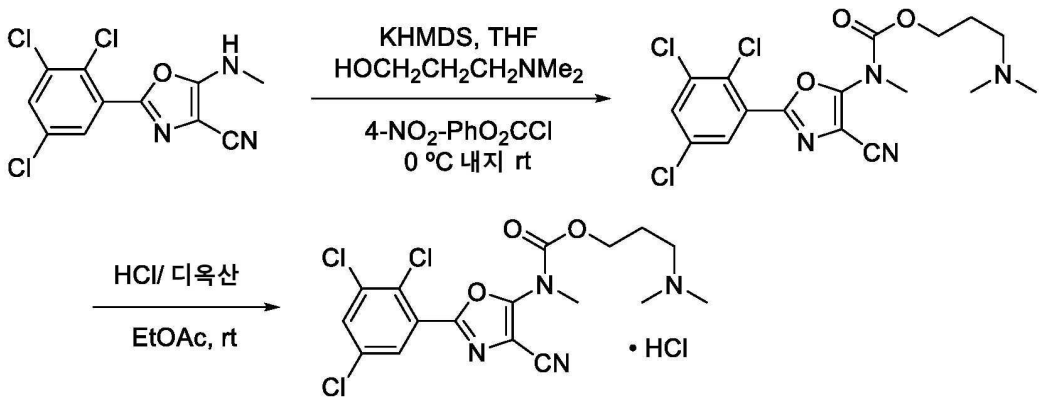
[0172]

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
100		>20	n/a
101		0.072	62
102		0.110	86
103		4.6	73

[0173]

[0174] **실시예 1A - 예시된 화합물의 제조**

[0175] *3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)카르바메이트 히드로클로리드 (화합물 52)의 제조*



[0176]

[0177] *단계 1. 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)카르바메이트.*

[0178] 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDS, 1.8 mL, THF 중 1.0 M 용액, 1.8 mmol, 1.5 당량)를 질소 하에 0 ℃에서 무수 THF (10 mL, 27 부피의 옥사졸) 중 5-(메틸아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (370 mg, 1.2 mmol)의 혼합물에 적가하였고, 그 후 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 별도 플라스크에서, 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDS, 3.1 mL, THF 중 1.0 M 용액, 3.1 mmol, 2.5 당량)를 질소 하에 0 ℃에서 무수 THF (5 mL, 14 부피의 옥사졸) 중 3-디메틸아미노-1-프로판올 (0.36 mL, 3.1 mmol, 2.5 당량)의 혼합물에 적가하였고, 그 후 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 무수 THF (9 mL, 24 부피의 옥사졸) 중 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (493 mg, 2.4 mmol, 2.0 당량)의 용액을 적가하였고, 그 후 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 KHMDS/옥사졸/THF 용액을 그 다음 적가하였고, 그 후 생성된 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하였고 그 다음 총 2시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온시켰다. 혼합물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (80 mL)으로 희석하였고 아세트산에틸 (2 x 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을, 메탄올/아세트산에틸 (0:100에서 60:40의 구배)로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)카르바메이트 (178 mg, 35%)를 무색 오일로서

제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.98-1.88 (m, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 431 $[M + H]^+$.

[0179] *단계 2. 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)카르바메이트 히드로클로리드*

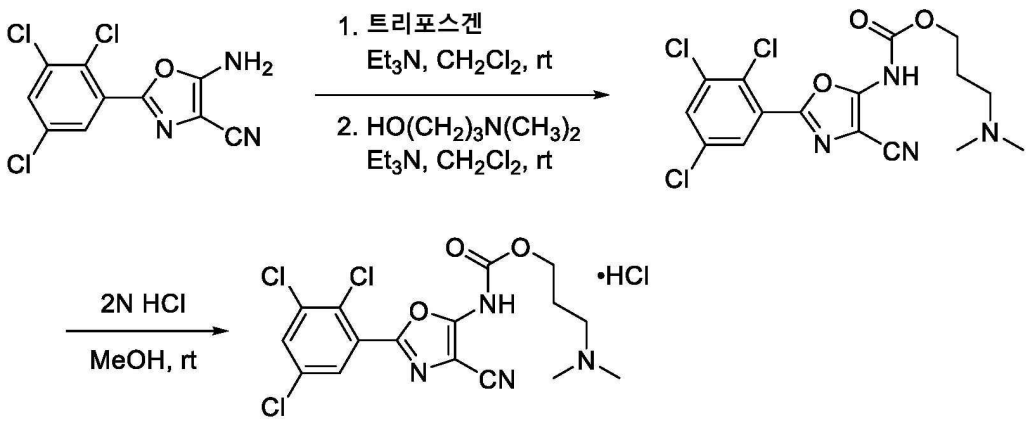
[0180] 염산 (1.6 mL, 디옥산 중 4.0 N 용액, 6.4 mmol, 10 당량)을 질소 하에 실온에서 무수 아세트산에틸 (5.5 mL, 20 부피의 옥사졸) 중 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)카르바메이트 (276 mg, 0.64 mmol)의 용액에 적가하였고, 그 후 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 헵탄 (15 mL)을 첨가하였고 생성된 혼합물을 5 분 동안 교반하였고, 그 후 용매를 감압 하에 제거하여 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)카르바메이트 히드로클로리드 (294 mg, 98%)를 회백색 고체로서 생산하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (br s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.14-2.04 (m, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 431 [유리 염기 M + H]$^+$.

[0181] *하기 화합물을 화합물 52에 대하여 위에 기재된 것과 유사한 방법 및 절차에 따라 제조하였다*

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
54	3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(나프탈렌-1-일)옥사졸-5-일)(메틸-d3)카르바메이트 히드로클로리드	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.11 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 434 $[M + H]^+$
55	2-메톡시에틸 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)카르바메이트	^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 403 $[M + H]^+$
56	2-(2-메톡시에톡시)에틸 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)카르바메이트	^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.36 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 448 $[M + H]^+$

[0182]

[0183] *3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)카르바메이트 히드로클로리드 (화합물 57)의 제조*



[0184]

[0185] *단계 1. 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)카르바메이트*

[0186] 무수 디클로로메탄 (0.8 mL) 중 트리포스겐 (102 mg, 0.35 mmol)의 용액을 질소 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (0.8 mL) 중 5-아미노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (100 mg, 0.35 mmol)의 용액에 적가하였고, 그 후 생성된 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 무수 디클로로메탄 (0.4 mL) 중 트리에틸아민 (0.10 mL, 0.76 mmol)의 용액을 적가하였고, 생성된 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 질소 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (4.0 mL)에 용해시켰다. 3-디메틸아미노프로판-1-올 (60 μL, 0.52 mmol), 이어서 트리에틸아민 (96 μL, 0.69 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하였고 디클로로메탄 (3 × 20mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (2 × 20 mL)으로 세정하였고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0:100에서 10:90의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰고, 이어서 메탄올/디클로로메탄 (2:98에서 15:85의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 제2 정제시켜 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)카르바메이트 (17 mg, 11%)를 회백색 고체 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.11-1.90 (m, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 417 $[M + H]^+$.

[0187] *단계 2. 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)카르바메이트 히드로클로리드*

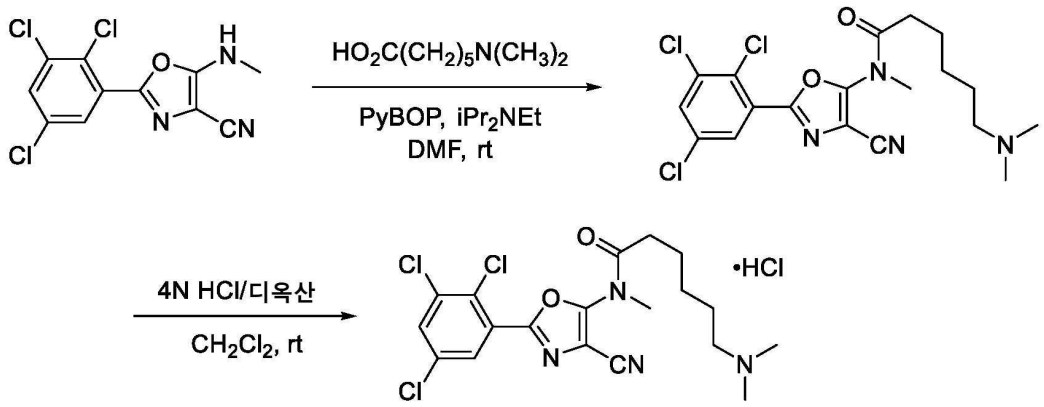
[0188] 2N 염산 (0.10 mL, 0.40 mmol)을 질소 하에 실온에서 메탄올 (1 mL) 중 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)카르바메이트 (17 mg, 0.041 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 무수 아세토니트릴 (2 mL)에 재-용해시켰고 용매를 감압 하에 제거하였고 동결건조시켜 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)카르바메이트 히드로클로리드 (11 mg, 61%)를 담황색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.11-2.01 (m, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 417 $[M + H]^+$.

[0189] *하기 화합물을 화합물 57에 대하여 위에 기재된 것과 유사한 방법 및 절차에 따라 제조하였다*

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
58	2-메톡시에틸 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)카르바메이트	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 2.62-3.58 (m, 2H), 3.29 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 389 $[M + H]^+$
59	2-(디메틸아미노)에틸 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)카르바메이트 히드로클로리드	^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 11.99 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 2H), 3.44-3.43 (m, 2H), 3.22-2.84 (m, 6H) ppm	ESI MS *m/z* 401 $[M - H]^-$
60	2-(2-메톡시에톡시)에틸 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)카르바메이트	^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.39 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 432 $[M - H]^-$

[0190]

[0191] *N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)-N-메틸헥산아미드 히드로클로리드 (화합물 61)의 제조*



[0192]

[0193] *단계 1. N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)헥산아미드*

[0194] PyBOP (134 mg, 0.25 mmol)를 질소 하에 실온에서 무수 DMF (1.6 mL) 중 6-(디메틸아미노)헥산산 (39 mg, 0.25 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 5-(메틸아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (50 mg, 0.16 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (71 μL, 0.41 mmol)을 첨가하였고 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 × 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 중탄산나트륨 용액 (2 × 30mL) 및 포화된 수성 염화나트륨 용액 (3 × 20 mL)으로 세정하였고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 (2:18:80 농축된 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄)/디클로로메탄 (0:100에서 100:0의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰고, 이어서 (2:18:80 농축된 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄)/디클로로메탄 (5:95에서 40:60의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 제2 정제시켜 N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)-N-메틸헥산아미드 (39 mg, 53%)를 황색 고체 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.4

Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H) ppm.

[0195] *단계 2. N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)-N-메틸헥산아미드 히드로클로리드*

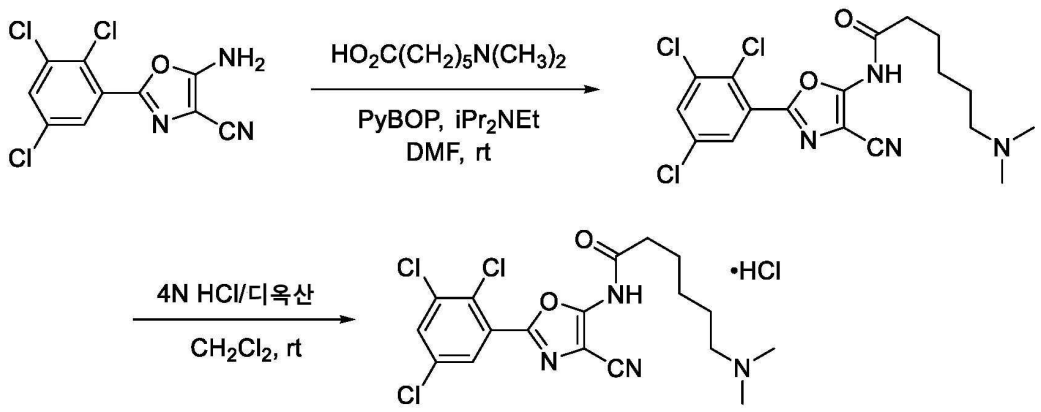
[0196] 염산 (24 μL, 0.096 mmol, 디옥산 중 4N 용액)을 질소 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (2 mL) 중 N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)-N-메틸헥산아미드 (39 mg, 0.088 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 디에틸 에테르 (20 mL)로 분쇄하였다. 고체를 감압 하에 여과에 의해 수집하여 N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)-N-메틸헥산아미드 히드로클로리드 (36 mg, 86%)를 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.5Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 443 $[M + H]^+$.

[0197] *하기 화합물을 화합물 61에 대하여 위에 기재된 것과 유사한 방법 및 절차에 따라 제조하였다*

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
62	N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-5-(디메틸아미노)-N-메틸펜탄아미드 히드로클로리드	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12.59 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 6H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 429 $[M + H]^+$

[0198]

[0199] *N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)헥산아미드 히드로클로리드 (화합물 63)의 제조*



[0200]

[0201] *단계 1. N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)헥산아미드*

[0202] PyBOP (135 mg, 0.26 mmol)를 질소 하에 실온에서 무수 DMF (1.8 mL) 중 6-(디메틸아미노)헥산산 (41 mg, 0.26 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 5-아미노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (50 mg, 0.17 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (75 μL, 0.43 mmol)을 첨가하였고 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 x 30mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 중탄산나트륨 용액 (2 x 30 mL) 및 포화된 수성 염화나트륨 용액 (3 x 20 mL)으로 세정하였고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 (2:18:80 농축된 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄)/디클로로메탄 (0:100에서 100:0의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)헥산아미드 (59 mg, 79%)를 황색 고체 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.58-2.54 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 2H) ppm.

[0203] *단계 2. N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)헥산아미드 히드로클로리드*

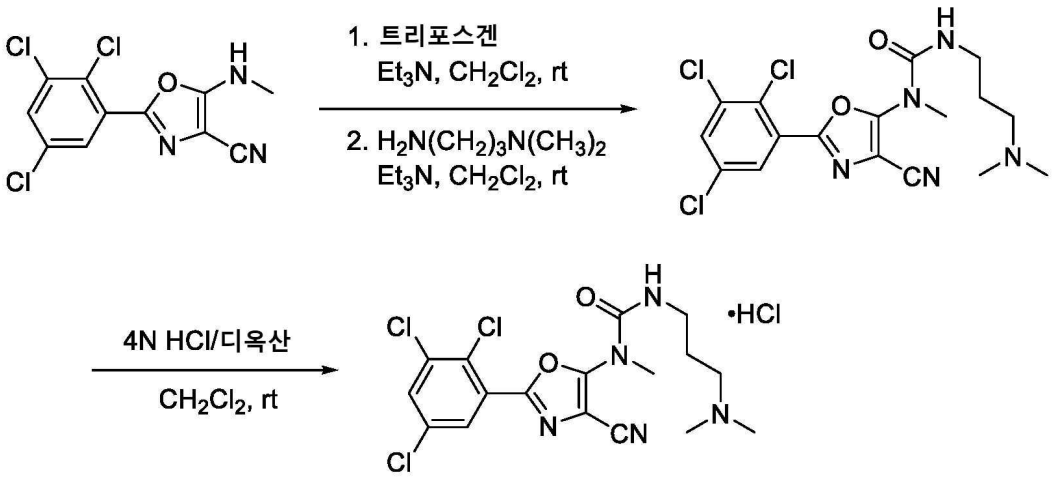
[0204] 염산 (34 μL, 0.14 mmol, 디옥산 중 4N 용액)을 질소 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (2 mL) 중 N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)헥산아미드 (59 mg, 0.14 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 생성된 현탁액을 디에틸 에테르 (10 mL)로 분쇄하였다. 고체를 감압 하에 여과에 의해 수집하여 N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-6-(디메틸아미노)헥산아미드 히드로클로리드 (49 mg, 83%)를 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 429 $[M + H]^+$.

[0205] *하기 화합물을 화합물 63에 대하여 위에 기재된 것과 유사한 방법 및 절차에 따라 제조하였다*

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
64	N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-5-(디메틸아미노)펜탄아미드 히드로클로리드	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.56 (br s, 1H), 11.37 (br s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.05-1.93 (m, 4H) ppm	ESI MS *m/z* 415 $[M + H]^+$
65	N-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-4-(디메틸아미노)부탄아미드 히드로클로리드	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 399 $[M - H]^-$

[0206]

[0207] *1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)-1-메틸우레아 히드로클로리드 (화합물 66)의 제조*



[0208]

[0209] *단계 1. 1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)-1-메틸우레아*

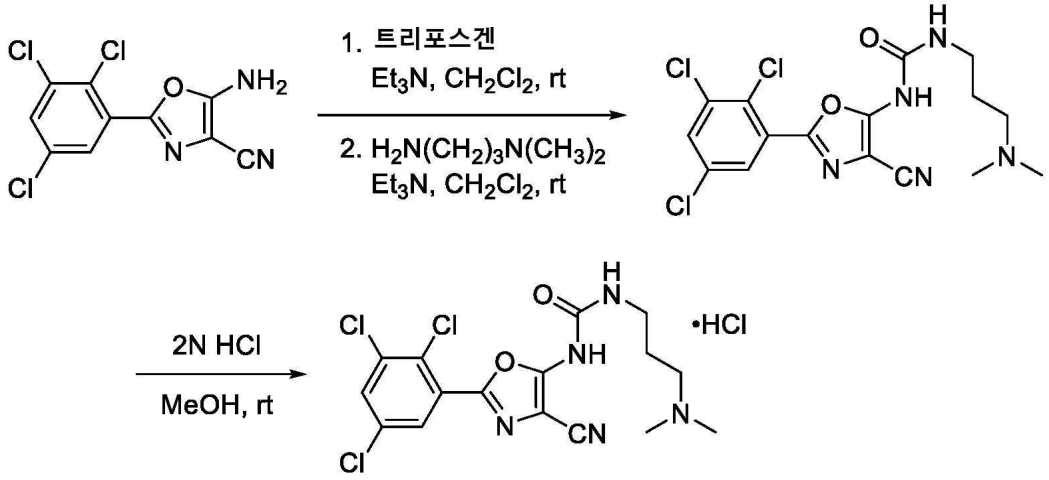
[0210] 무수 디클로로메탄 (0.6 mL) 중 트리포스겐 (983 mg, 0.33 mmol)의 용액을 질소 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (0.6 mL) 중 5-(메틸아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (100 mg, 0.33 mmol)의 용액에 적가하였고, 그 후 생성된 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 무수 디클로로메탄 (0.3 mL) 중 트리에틸아민 (0.10 mL, 0.73 mmol)의 용액을 적가하였고, 생성된 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를

감압 하에 제거하였고 잔류물을 질소 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (4.0 mL)에 용해시켰다. 3-디메틸아미노프로필아민 (83 μL, 0.66 mmol), 이어서 트리에틸아민 (91 μL, 0.66 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하였고 디클로로메탄 (3 × 20mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (2 × 20 mL)으로 세정하였고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 (2:18:80 농축된 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄)/디클로로메탄 (25:75에서 75:25의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰고, 이어서 (2:18:80 농축된 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄)/디클로로메탄 (0:100에서 20:80의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 제2 정제시켜 1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)-1-메틸우레아 (26 mg, 18%)를 황색 고체 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.77-1.66 (m, 2H) ppm.

[0211] *단계 2. 1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)-1-메틸우레아 히드로클로리드*

[0212] 염산 (16 μL, 0.066 mmol, 디옥산 중 4N 용액)을 질소 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (2 mL) 중 1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)-1-메틸우레아 (26 mg, 0.060 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 생성된 현탁액을 디에틸 에테르 (20 mL)로 분쇄하였다. 고체를 감압 하에 여과에 의해 수집하여 1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)-1-메틸우레아 히드로클로리드 (25 mg, 83%)를 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 10.21 (br s, 2H), 8.27-8.16 (m, 2H), 4.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.06-1.95 (m, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 430 $[M + H]^+$.

[0213] *1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아 히드로클로리드 (화합물 67)의 제조*



[0214]

[0215] *단계 1. 1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아*

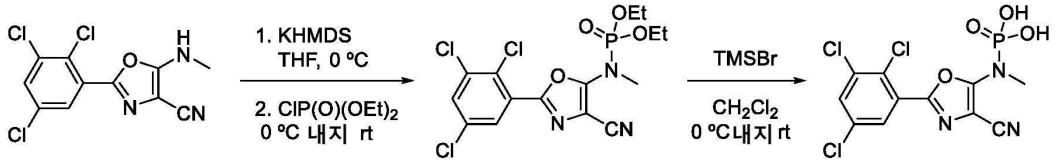
[0216] 무수 디클로로메탄 (0.9 mL) 중 트리포스겐 (103 mg, 0.35 mmol)의 용액을 질소 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (0.9 mL) 중 5-아미노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (100 mg, 0.35 mmol)의 용액에 적가하였고, 그 후 생성된 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 무수 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 트리에틸아민 (0.11 mL, 0.76 mmol)의 용액을 적가하였고, 생성된 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 질소 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (4.0 mL)에 용해시켰다. 3-디메틸아미노프로필아민 (65 μL, 0.52 mmol), 이어서 트리에틸아민 (95 μL, 0.69 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하였고 디클로로메탄 (3 × 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (2 × 20 mL)으로 세정하였고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 (2:18:80 농축된 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄)/디클로로메탄 (0:100에서 50:50의 구배)으로 용리하는,

실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰고, 이어서 (2:18:80 농축된 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄)/디클로로메탄 (0:100에서 50:50의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 제2 정제시켜 1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아 (33 mg, 23%)를 황색 고체 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (br s, 2H), 8.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.82-1.71 (m, 2H) ppm.

[0217] *단계 2. 1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아 히드로클로리드*

[0218] 2N 염산 (45 μL, 0.090 mmol)을 질소 하에 실온에서 메탄올 (2 mL) 중 1-(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)-3-(3-(디메틸아미노)프로필)우레아 (33 mg, 0.080 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 무수 아세토니트릴 (2 mL)에 재-용해시켰고 용매를 감압 하에 제거하였고 동결건조시켜 3-(디메틸아미노)프로필 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)카르바메이트 히드로클로리드 (30 mg, 82%)를 담황색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (br s, 1H), 8.75 (br s, 2H), 8.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 6H), 2.00-1.90 (m, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 416 $[M + H]^+$.

[0219] *(4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)포스포르아미드산 (화합물 68)의 제조*



[0220]

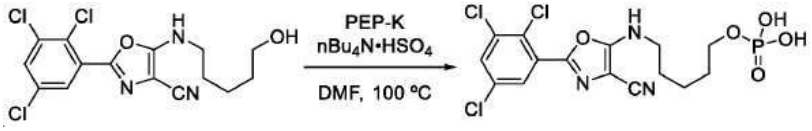
[0221] *단계 1. 디에틸 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)포스포르아미데이트*

[0222] 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDS, 0.94 mL, 0.94 mmol, THF 중 1.0 M 용액, 1.5 당량)를 질소 하에 0 ℃에서 무수 THF (5.7 mL, 30 부피의 옥사졸) 중 5-(메틸아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (190 mg, 0.63 mmol)의 용액에 적가하였고, 그 후 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 디에틸 클로로포스페이트 (0.27 mL, 1.9 mmol, 3.0 당량)를 적가하였고, 그 후 혼합물을 총 2시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (30 mL)에 부었고 아세트산에틸 (2 × 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸/헵탄 (0:100에서 50:50의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 디에틸 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)포스포르아미데이트 (190 mg, 69%)를 황갈색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.35-4.14 (m, 4H), 3.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 1.63 (br s, 1H), 3.40 (t, *J* = 7.02 Hz, 6H) ppm.

[0223] *단계 2. (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)포스포르아미드산*

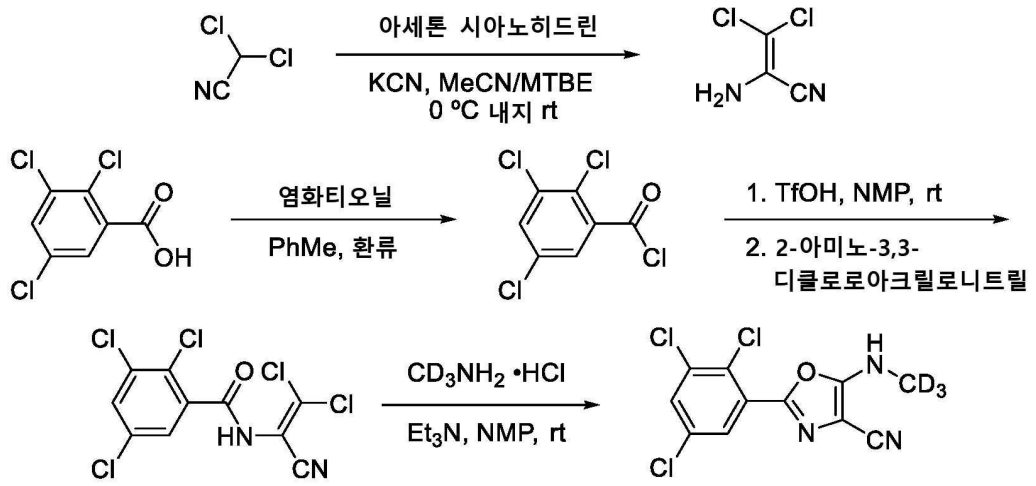
[0224] 브로모트리메틸실란 (0.55 mL, 4.3 mmol, 10.0 당량)을 질소 하에 0 ℃에서 무수 디클로로메탄 (1.9 mL, 10 부피의 포스포르아미데이트) 중 디에틸 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)포스포르아미데이트 (190 mg, 0.43 mmol)의 용액에 적가하였고, 그 후 혼합물을 총 17 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 THF (5 mL)에 용해시켰고, 물 (1 mL)로 처리하였고 2상성 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 아세토니트릴/물 (0:100에서 100:0의 구배)으로 용리하는, 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)(메틸)포스포르아미드산 (71 mg, 43%)을 회백색 고체로서 생산하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.98 (br s, 2H), 2.98 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H) ppm.

[0225] *5-((4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)아미노)펜틸 2수소 포스페이트 (화합물 51)의 제조*

[0226] 

[0227] 무수 DMF (4.1 mL, 21 부피의 옥사졸)를 질소 하에 실온에서 5-((5-히드록시펜틸)-아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (200 mg, 0.54 mmol), 테트라부틸암모늄 비술페이트 (109 mg, 0.32 mmol, 0.60 당량) 및 포스포에놀피루브산 모노칼륨 염 (PEP-K, 646 mg, 3.2 mmol, 6.0 당량)을 함유하는 플라스크에 채웠고, 그 후 혼합물을 6 시간 동안 교반하기 위해 100 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 아세토니트릴/물 (5:95에서 100:0의 구배)로 용리하는, 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 직접적으로 정제시켜 5-((4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)아미노)펜틸 2수소 포스페이트 (154 mg, 63%)를 회백색 고체로서 생산하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.80 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.35 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.65-1.57 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 454 $[M + H]^+$.

[0228] *5-((메틸-d3)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (화합물 44)의 제조*



[0229]

[0230] *단계 1. 2-아미노-3,3-디클로로아크릴로니트릴*

[0231] 디클로로아세토니트릴 (14.6 g, 181.9 mmol)을 광을 배제하기 위해 호일에 랩핑된 2 L 플라스크에서 질소 하에 0 ℃에서 무수 메틸 tert-부틸 에테르 (180 mL) 및 무수 아세토니트릴 (720 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 아세톤 시아노히드린 (18.3 mL, 200.1 mmol) 이어서 시안화칼륨 (236 mg, 3.64 mmol)을 첨가하였고 생성된 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 광을 배제하기 위해 피복된 플라스크에서 메틸 tert-부틸 에테르 (150 mL)와 포화된 수성 중탄산나트륨 용액 (150 mL) 사이 분배하였고 2상성 혼합물을 실온에서 광의 배제 하에 2 시간 동안 교반하였다. 유기 상을 수집하였고 포화된 수성 중탄산나트륨 용액 (3 × 100 mL)으로 세정하였다. 수성 세정물을 그 다음 메틸 tert-부틸 에테르 (2 × 100 mL)로 역-추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 및 활성탄 (6 g)으로 처리하였고 생성된 혼합물을 실온에서 광의 배제 하에 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 셀라이트를 통해서 여과시켰고 여과액 용매를 감압 하에 제거하였다. 건조된 잔류물을 광을 배제하기 위해 피복된 플라스크에서 메틸 tert-부틸 에테르 (100 mL)와 포화된 수성 중탄산나트륨 용액 (100 mL) 사이 재차 분배하였고 2상성 혼합물을 실온에서 광의 배제 하에 2.5 시간 동안 교반하였다. 유기 상을 수집하였고 포화된 수성 중탄산나트륨 용액 (4 × 75 mL)으로 세정하였다. 수성 세정물을 그 다음 메틸 tert-부틸 에테르 (3 × 75 mL)로 역-추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 및 활성탄 (6 g)으로 처리하였고 생성된 혼합물을 실온에서 광의 배제 하에 20 분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 셀라이트를 통해서 여과시켰고 여과액 용매를 감압 하에 광의 배제 하에 제

거하여 2-아미노-3,3-디클로로아크릴로니트릴 (15.3 g, 69%)을 담황색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 3.66 (br s, 2H) ppm.

[0232] *단계 2. 2,3,5-트리클로로벤조일 클로리드*

[0233] 염화티오닐 (5.27 g, 44.3 mmol)을 질소 하에 실온에서 무수 톨루엔 (48 mL) 중 2,3,5-트리클로로벤조산 (2.00 g, 8.87 mmol)의 용액에 부문식 첨가하였고, 그 후 혼합물을 4.5 시간 동안 교반하기 위해 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 톨루엔 (5 mL)으로 3회 반복의 처리를 거쳤고 이어서 감압 하에 용매를 제거하여 2,3,5-트리클로로벤조일 클로리드 (2.16 g, 정량적)를 주황색 왁시 고체로서 생산하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J* = 2.4 H, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H) ppm.

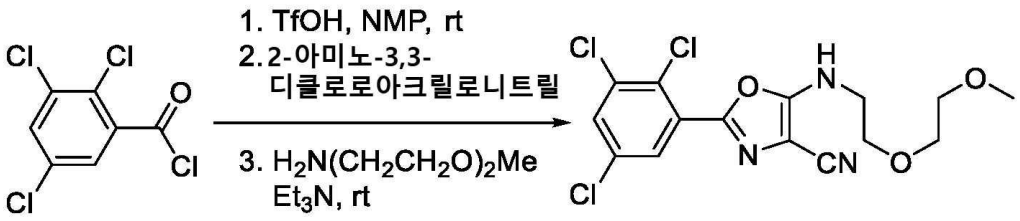
[0234] *단계 3. 2,3,5-트리클로로-N-(2,2-디클로로-1-시아노비닐)벤즈아미드*

[0235] 트리플루오로메탄술폰산 (N-메틸 피롤리디논 중 0.88 M 용액, 52.9 mL, 46.6 mmol)을 광을 배제하기 위해 호일에 랩핑된 플라스크에서 질소 하에 0 ℃에서 무수 N-메틸 피롤리디논 (24 mL) 중 2,3,5-트리클로로벤조일 클로리드 (10.78 g, 44.4 mmol)의 용액에 첨가 깔때기를 통해 천천히 첨가하였다. 2-아미노-3,3-디클로로아크릴로니트릴 (6.68 g, 48.8 mmol)을 부문식 첨가하였고 생성된 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 물 (300 mL)로 희석하였고 생성된 고체를 물 (100 mL)로 세정하면서, 감압 하에 여과에 의해 수집하였다. 고체를 광을 배제하기 위해 호일에 랩핑된 플라스크에서 아세트산에틸 (1.5 L)에 용해시켰고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 2,3,5-트리클로로-N-(2,2-디클로로-1-시아노비닐)벤즈아미드 (14.2 g, 93%)를 황색 고체 (14.2 g, 93%)로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ppm.

[0236] *단계 4. 5-((메틸-d_3)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴*

[0237] 메탄-d_3-아민 히드로클로리드 (0.107 g, 1.52 mmol)를 광을 배제하기 위해 호일에 랩핑된 플라스크에서 질소 하에 실온에서 무수 N-메틸 피롤리디논 (1.10 mL) 중 2,3,5-트리클로로-N-(2,2-디클로로-1-시아노비닐)벤즈아미드 (350 mg, 1.02 mmol)의 용액에 부문식 첨가하였고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 추가의 메탄-d_3-아민 히드로클로리드 (20.0 mg, 0.284 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 추가의 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하였고 생성된 고체를 물 (50 mL)로 세정하면서, 감압 하에 여과에 의해 수집하였다. 고체를 아세트산에틸/헵탄 (0:100에서 30:70의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제시켜 5-((메틸-d_3)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (110 mg, 34%)을 백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H) ppm; ESI MS *m/z* 304 $[M + H]^+$.

[0238] *5-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (화합물 32)의 제조*

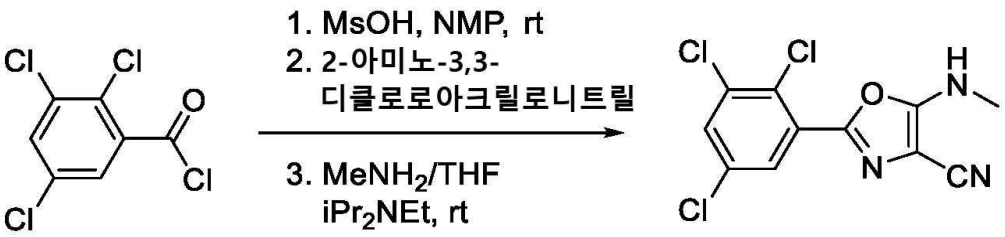


[0239]

[0240] 트리플루오로메탄술폰산 (78 μL, 0.887 mmol)을 광을 배제하기 위해 호일에 랩핑된 플라스크에서 질소 하에 실온에서 무수 N-메틸피롤리디논 (1.0 mL) 중 2,3,5-트리클로로벤조일 클로리드 (216 mg, 0.887 mmol)의 용액에 첨가하였다. 2-아미노-3,3-디클로로아크릴로니트릴 (133 mg, 0.976 mmol)을 부문식 첨가하였고 생성된 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 트리에틸아민 (0.61 mL, 4.43 mmol) 이어서 2-(2-메톡시에톡시)에탄-1-아민 (0.17 mL, 1.33 mmol)을 첨가하였고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였

다. 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 × 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (3 × 20 mL)으로 세정하였고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0:100에서 10:90의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (화합물 32, 99 mg, 28%)을 백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, ⌋ = 2.5 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H) 3.20 (s, 3H) ppm; ESI MS *m/z* 390 $[M + H]^+$.

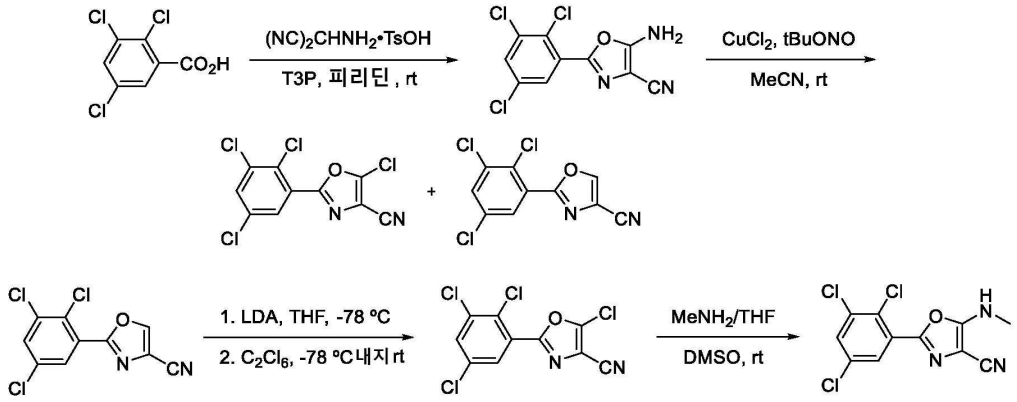
[0241] *5-(메틸아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (화합물 1)의 제조 - 합성 루트 1*



[0242]

[0243] 메탄술폰산 (1.44 mL, 22.2 mmol mmol)을 광을 배제하기 위해 호일에 랩핑된 플라스크에서 질소 하에 실온에서 무수 N-메틸피롤리디논 (24 mL) 중 2,3,5-트리클로로벤조일 클로리드 (5.43 g, 22.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 2-아미노-3,3-디클로로아크릴로니트릴 (3.34 g, 24.4 mmol)을 부문식 첨가하였고 생성된 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시켰고, 그 후 디이소프로필에틸아민 (19.3 mL, 111 mmol) 이어서 메틸아민 (22.2 mL, 44.4 mmol, THF 중 2.0 M 용액)을 첨가하였고, 생성된 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하였고 고체를 감압 하에 여과에 의해 수집하였다. 고체를 30 분 동안 메탄올 (50 mL)로 분쇄하였고, 그 후 고체를 감압 하에 여과에 의해 수집하여 5-(메틸아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (5.27 g, 78%)을 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H) ppm; ESI MS *m/z* 302 $[M + H]^+$.

[0244] *5-(메틸아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (화합물 1)의 제조 - 합성 루트 2*



[0245]

[0246] 아래 기재된 합성 루트는 Rai, G., et al. *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 4035-4048에 기재된다.

[0247] *단계 1. 5-아미노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴*

[0248] 1-프로판포스폰산 무수물 용액 (T3P, 54 mL, 아세트산에틸 중 50% 용액, 93.1 mmol, 2.1 당량)을 질소 하에 실온에서 무수 피리딘 (200 mL, 20 부피의 산) 중 2,3,5-트리클로로벤조산 (10.0 g, 44.3 mmol) 및 아미노말로노니트릴 p-톨루엔술포네이트 (11.8 g, 46.6 mmol, 1.05 당량)의 혼합물에 적가하였고, 그 후 생성된 혼합물을 실온에서 22 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (1.2 L)에 부었고, 20 분 동안 교반하였고 고체를 물 (2 X30 mL)로 세정하면서, 감압 하에 여과에 의해 수집하였고 밤새 고진공 하에 50 ℃에서 건조시켜 5-아미노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (11.04 g, 86%)을 연분홍 고체로서 생산하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.22 (br s, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 288 $[M + H]^+$.

[0249] *단계 2. 5-아미노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴로부터 5-클로로-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴*

[0250] tert-부틸 니트라이트 (1.7 mL, 13.9 mmol, 2.0 당량)를 질소 하에 실온에서 무수 아세토니트릴 (40 mL, 20 부피의 옥사졸) 중 염화구리(II) (1.86 g, 13.9 mmol, 2.0 당량) 및 5-아미노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (2.0 g, 6.9 mmol)의 현탁액에 천천히 적하식 첨가하였고, 그 후 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 1N 염화수소 용액 (100 mL)으로 희석하였고 아세트산에틸 (80 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (60 mL)으로 세정하였고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸/헵탄 (0:100에서 10:90의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-클로로-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (548 mg, 26%)을 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H) ppm; ESI MS *m/z* 307 $[M + H]^+$. 계속된 용리는 담황색 고체로서 부산물 2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (215 mg, 11%)의 단리로 이어졌다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H) ppm; ESI MS *m/z* 274 $[M + H]^+$.

[0251] *단계 2a. 2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴로부터 5-클로로-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴*

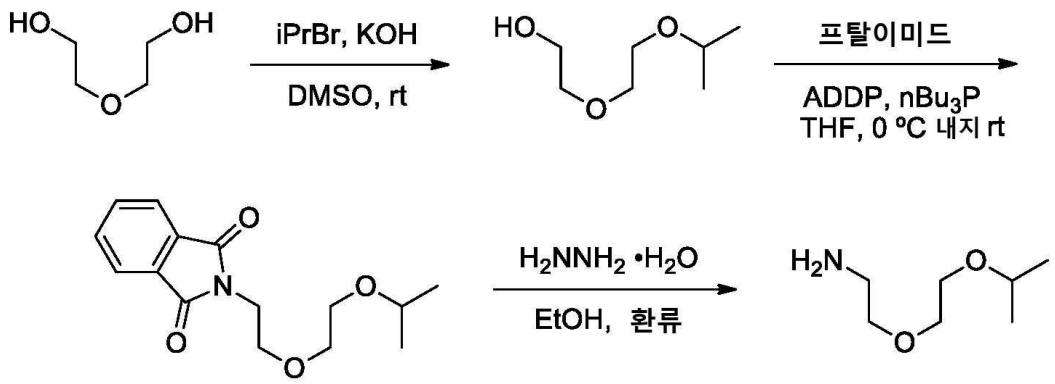
[0252] n-부틸리튬 (1.24 mL, 헥산 중 2.5 M 용액, 3.11 mmol, 1.05 당량)을 질소 하에 -78 ℃에서 무수 THF (20 mL, 25 부피의 옥사졸) 중 2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (810 mg, 2.96 mmol)의 용액에 적가하였고, 그 후 혼합물을 -78 ℃에서 15 분 동안 교반하였다. 고체 헥사클로로에탄 (757 mg, 3.20 mmol, 1.1 당량)을 1 부문으로 첨가하였고, 그 후 혼합물을 총 1 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄 용액 (10 mL)으로 희석하였고 아세트산에틸 (2 × 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸/헵탄 (0:100에서 15:85의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-클로로-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (230 mg, 25%)을 담황색 고체로서 제공하였다.

[0253] *단계 3. 5-(메틸아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴*

[0254] 메틸아민 (8.9 mL, THF 중 2.0 M 용액, 17.8 mmol, 10.0 당량)을 질소 하에 실온에서 무수 DMSO (16 mL, 30 부피의 옥사졸) 중 5-클로로-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (548 mg, 1.80 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 생성된 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)에 부었고 아세트산에틸 (2 × 70 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸/헵탄 (0:100에서 40:60의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-(메틸아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴 (화합물 1, 340 mg, 63%)을 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H) ppm; ESI MS *m/z* 302 $[M + H]^+$.

[0255] *중간체 아민의 제조*

[0256] *2-(2-이소프로폭시에톡시)에탄-1-아민의 제조*



[0257]

[0258] *단계 1. 2-(2-이소프로폭시에톡시)에탄-1-올*

[0259] 디에틸렌 글리콜 (8.63 g, 81.30 mmol)을 질소 하에 실온에서 무수 DMSO (110 mL)와 채웠고 용액을 20 분 동안 교반하였다. 수산화칼륨 (5.02 g, 89.43 mmol) 및 2-브로모프로판 (3.81 mL, 40.62 mmol)을 순차적으로 첨가하였고, 그 후 혼합물을 18 시간 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하였고, 2N HCl (5 mL)로 처리하였고 아세트산에틸 (3 × 80 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (300 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 용매를 감압 하에 제거하여 2-(2-이소프로폭시에톡시)에탄올 (339 mg, 6%)을 담황색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74-3.57 (m, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H) ppm.

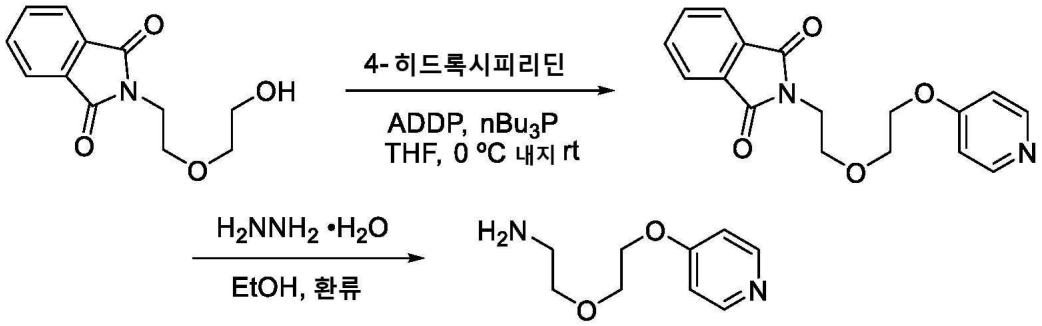
[0260] *단계 2. 2-(2-(2-이소프로폭시에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온*

[0261] 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (638 mg, 2.52 mmol) 및 프탈이미드 (370 mg, 2.74 mmol)를 질소 하에 0 ℃ (얼음/물 중탕)에서 무수 THF (20.8 mL) 중 2-(2-이소프로폭시에톡시)에탄올 (339 mg, 2.29 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였고, 그 후 트리-n-부틸포스핀 (0.68 mL, 2.74 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (60 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸/디클로로메탄 (0:100에서 50:50의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-(2-이소프로폭시에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (471 mg, 74%)을 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86-7.83 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 3H), 3.55-3.51 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H) ppm.

[0262] *단계 3. 2-(2-이소프로폭시에톡시)에탄-1-아민*

[0263] 히드라진 일수화물 (0.11 mL, 3.40 mmol)을 질소 하에 실온에서 에탄올 (15.5 mL) 중 2-(2-(2-이소프로폭시에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (471 mg, 1.70 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 2 시간 동안 교반하기 위해 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 감압 하에 여과시켜 고체 부산물을 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하여 2-(2-이소프로폭시에톡시)에탄아민 (256 mg, >99%)을 무색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61-3.56 (m, 5H), 3.51 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H) ppm.

[0264] *2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에탄-1-아민의 제조*



[0265]

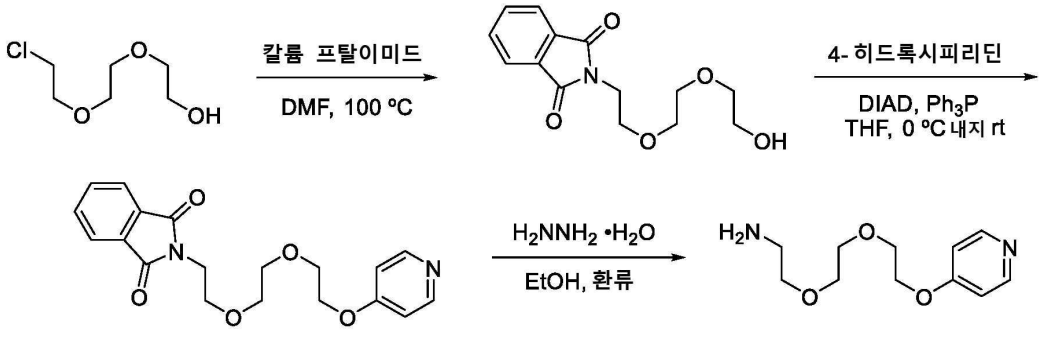
[0266] *단계 1. 2-(2-(3-(피리딘-4-일)프로폭시)에틸)이소인돌린-1,3-디온*

[0267] 4-히드록시피리딘 (1.94 g, 20.41 mmol) 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (6.44 g, 25.51 mmol)을 질소 하에 0 ℃ (얼음/물 중탕)에서 무수 THF (94.4 mL) 중 2-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (4.00 g, 17.00 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였고, 그 후 트리-n-부틸포스핀 (6.37 mL, 25.51 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (60 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시켰고 20 분 동안 0 ℃로 냉각시켰고, 그 후 고체를 감압 하에 여과에 의해 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 메탄올/아세트산에틸 (0:100에서 40:60의 구배)로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-(3-(피리딘-4-일)프로폭시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (1.48 g, 28%)을 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36-8.34 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 6.73-6.71 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 4H) ppm.

[0268] *단계 2. 2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에탄-1-아민*

[0269] 히드라진 일수화물 (0.30 mL, 9.50 mmol)을 질소 하에 실온에서 에탄올 (43 mL) 중 2-(2-(3-(피리딘-4-일)프로폭시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (1.48 g, 4.75 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 1 시간 동안 교반하기 위해 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 감압 하에 여과시켜 고체 부산물을 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0:100에서 4:96의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에탄-1-아민 (189 mg, 22%)을 무색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44-8.42 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H) ppm.

[0270] *2-(2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에탄-1-아민의 제조*



[0271]

[0272] *단계 1. 2-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온*

[0273] 칼륨 프탈이미드 (2.42 g, 13.05 mmol)를 질소 하에 실온에서 무수 DMF (14.5 mL) 중 2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)에탄-1-올 (1.72 mL, 11.86 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 18 시간 동안 교반하기 위해 100 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 고체를 감압 하에 여과에 의해 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 물 (60 mL)로 희석하였고 디클로로메탄 (2 × 40 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (60 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하여 2-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (2.66 g, 80%)을 담황색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.80 (m, 2H), 7.79-7.68 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 6H), 3.55-3.50 (m, 2H) ppm.

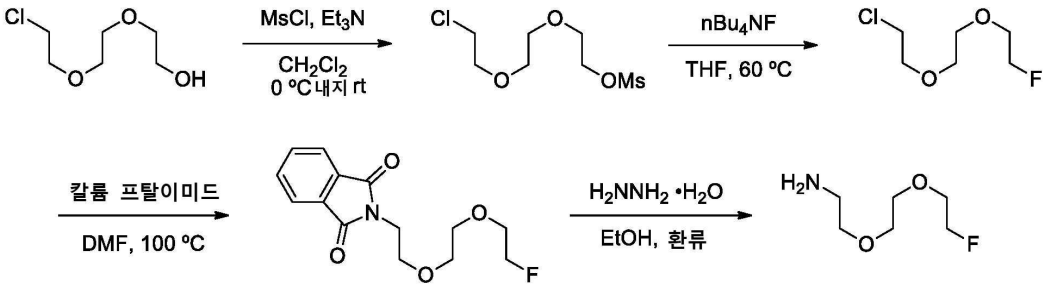
[0274] *단계 2. 2-(2-(2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온*

[0275] 트리페닐포스핀 (2.33 g, 8.92 mmol)을 질소 하에 0 ℃ (얼음/물 중탕)에서 무수 THF (30 mL) 중 2-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (1.66 g, 5.94 mmol), 4-히드록시피리딘 (0.85 g, 8.92 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (1.75 mL, 8.92 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (150 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올/아세트산에틸 (0:100에서 40:60의 구배)로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-(2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (664 mg, 31%)을 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-8.39 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 4H) ppm.

[0276] *단계 3. 2-(2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에탄-1-아민*

[0277] 히드라진 일수화물 (0.12 mL, 3.72 mmol)을 질소 하에 실온에서 에탄올 (20 mL) 중 2-(2-(2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (664 mg, 1.86 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하기 위해 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 감압 하에 여과시켜 고체 부산물을 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0:100에서 100:0의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에탄-1-아민 (174 mg, 41%)을 무색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34-8.32 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 2H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.51 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.4 Hz, 2H) ppm.

[0278] *2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에탄-1-아민의 제조*



[0279]

[0280] *단계 1. 2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)에틸 메탄술포네이트*

[0281] 메탄술포닐 클로리드 (1.84 mL, 23.72 mmol)를 질소 하에 0 ℃ (얼음/물 중탕)에서 무수 디클로로메탄 중 2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)에탄1-올 (1.72 mL, 11.86 mmol) 및 트리에틸아민 (4.93 mL, 35.58 mmol)의 용액에 천천히 적하식 첨가하였고, 그 후 혼합물을 총 3.5 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하였고 유기 층을 수집하였고, 포화된 수성 염화나트륨 용액 (2 × 100 mL)으로 세정하였고,

무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하여 2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)에틸 메탄술포네이트 (2.92 g, >99%)를 무색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40-4.37 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 4H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.08 (s, 3H) ppm.

[0282] *단계 2. 1-클로로-2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에탄*

[0283] 테트라부틸암모늄 플루오리드 (23.72 mL, 23.72 mmol, THF 중 1.0 M 용액)를 질소 하에 실온에서 무수 THF (1.0 mL) 중 2 (2.92 g, 11.86 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 18 시간 동안 교반하기 위해 60 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (25 mL)에 용해시켰고, 물 (2 × 100 mL) 및 포화된 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하여 1-클로로-2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에탄 (1.44 g, 72%)을 호박색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.66-4.47 (m, 2H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 4H), 3.67-3.62 (m, 2H) ppm.

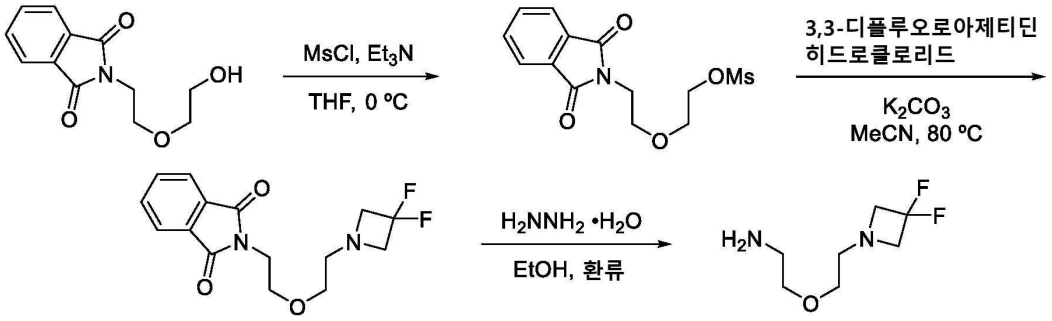
[0284] *단계 3. 2-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온*

[0285] 칼륨 프탈이미드 (1.71 g, 9.26 mmol)를 질소 하에 실온에서 무수 DMF (10.4 mL) 중 1-클로로-2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에탄 (1.44 g, 8.41 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 18 시간 동안 교반하기 위해 100 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 고체를 감압 하에 여과에 의해 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 × 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (60 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하여 2-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (441 mg, 19%)을 호박색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87-7.82 (m, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 4.58-4.39 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 6H) ppm.

[0286] *단계 4. 2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에탄-1-아민*

[0287] 히드라진 일수화물 (0.10 mL, 3.14 mmol)을 질소 하에 실온에서 에탄올 (14 mL) 중 2-(2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (441 mg, 1.57 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 1 시간 동안 교반하기 위해 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 감압 하에 여과시켜 고체 부산물을 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하여 2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에탄-1-아민 (146 mg, 62%)을 무색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.67-4.48 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 6H), 3.52 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H) ppm.

[0288] *2-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에톡시)에탄-1-아민의 제조*



[0289]

[0290] *단계 1. 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에톡시)에틸 메탄술포네이트*

[0291] 트리에틸아민 (0.44 mL, 3.18 mmol) 및 메탄술포닐 클로리드 (0.17 mL, 2.22 mmol)를 질소 하에 0 ℃ (얼음/물 중탕)에서 무수 THF (20 mL) 중 2-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (0.50 g, 2.12 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (75 mL)로 희석하였고, 실온으로 가온시켰고 아세트산에틸 (3 × 75 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액

(2 × 50 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하여 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에톡시)에틸 메탄술포네이트 (0.61 g, 91%)를 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.82 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.79-3.70 (m, 4H), 3.00 (s, 3H) ppm.

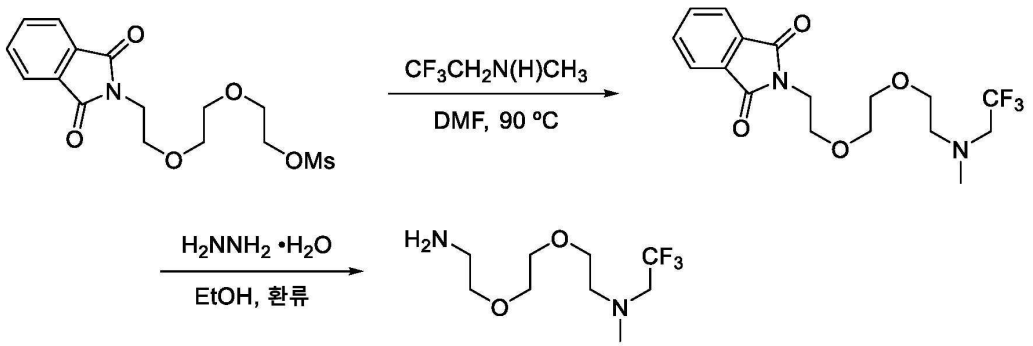
[0292] *단계 2. 2-(2-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온*

[0293] 3,3-디플루오로아제티딘 히드로클로리드 (0.13 g, 1.02 mmol) 및 탄산칼륨 (0.42 g, 3.06 mmol)을 질소 하에 실온에서 밀봉된 반응 용기에서 무수 아세토니트릴 (3.5 mL) 중 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에톡시)에틸 메탄술포네이트 (0.30 g, 0.50 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 용기를 밀봉시켰고 혼합물을 18 시간 동안 교반하기 위해 80 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 고체를 감압 하에 여과에 의해 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 아세트산에틸/헵탄 (0:100에서 50:50의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (194 mg, 73%)을 백색 고체로서 제공하였다: ESI MS *m/z* 311 $[M + H]^+$.

[0294] *단계 3. 2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에탄-1-아민*

[0295] 히드라진 일수화물 (61 μL, 1.05 mmol)을 질소 하에 실온에서 에탄올 (6 mL) 중 2-(2-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (194 mg, 0.63 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 5 시간 동안 교반하기 위해 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 감압 하에 여과시켜 고체 부산물을 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하여 2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에탄-1-아민 (111 mg, 98%)을 회백색 반-고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (t, *J* = 12.1 Hz, 4H), 3.55-3.48 (m, 4H), 3.26 (br s, 2H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H) ppm; ESI MS *m/z* 181 $[M + H]^+$.

[0296] *N-(2-(2-아미노에톡시)에틸)-2,2,2-트리플루오로-N-메틸에탄-1-아민의 제조*



[0297]

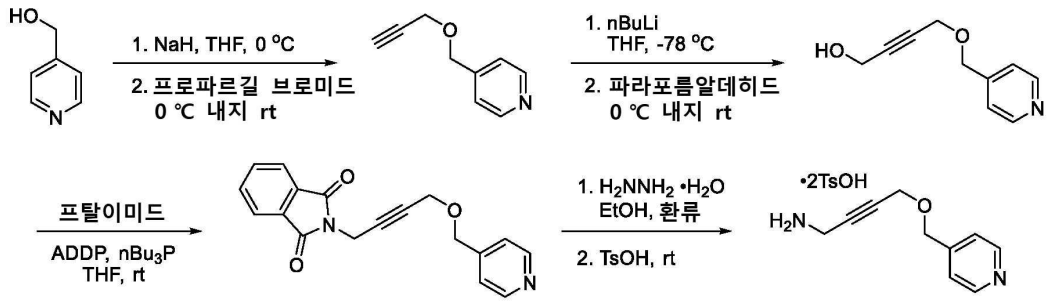
[0298] *단계 1. 2-(2-(2-(메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온*

[0299] *N*-메틸 *N*-트리플루오로에틸아민 (0.50 g, 4.42 mmol)을 질소 하에 실온에서 밀봉된 반응 용기에서 무수 DMF (5.0 mL) 중 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에톡시)에틸 메탄술포네이트 (0.28 g, 0.88 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 용기를 밀봉시켰고 혼합물을 96 시간 동안 교반하기 위해 80 ℃로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 물 (25 mL)로 희석시켰고 아세트산에틸 (3 × 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 10% 수성 염화리튬 용액 (2 × 30 mL) 및 포화된 수성 염화나트륨 용액 (2 × 30 mL)으로 순차적으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸/헵탄 (0:100에서 50:50의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-(2-(메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (174 mg, 59%)을 무색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.81 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.6 Hz, Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.04 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm.

[0300] *단계 2. N-(2-(2-아미노에톡시)에틸)-2,2,2-트리플루오로-N-메틸에탄-1-아민*

[0301] 히드라진 일수화물 (50 μL, 1.05 mmol)을 질소 하에 실온에서 에탄올 (5 mL) 중 2-(2-(2-(메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (174 mg, 0.53 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 4 시간 동안 교반하기 위해 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 감압 하에 여과시켜 고체 부산물을 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하여 *N*-(2-(2-아미노에톡시)에틸)-2,2,2-트리플루오로-*N*-메틸에탄-1-아민 (97 mg, 92%)을 회백색 반-고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.62-3.55 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H),3.12 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.83-2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 3H) ppm.

[0302] *4-(피리딘-4-일메톡시)부트-2-인-1-아민 디토실레이트의 제조*



[0303]

[0304] *단계 1. 4-((프로프-2-인-1-일옥시)메틸)피리딘*

[0305] 수소화나트륨 (1.47 g, 36.6 mmol, 미네랄 오일 중 60% 현탁액)을 질소 하에 0 ℃ (얼음/물 중탕)에서 무수 THF (200 mL) 중 4-피리딘메탄올 (2.00 g, 18.3 mmol)의 용액에 부문식 첨가하였고, 그 후 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 프로파르길 브로미드 (4.0 mL, 36.6 mmol)를 적가하였고, 그 후 혼합물을 총 23 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄 용액 (5 mL) 및 그 다음 물 (300 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (200 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0:100에서 10:90의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-((프로프-2-인-1-일옥시)메틸)피리딘 (1.89 g, 72%)을 주황색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58-8.56 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H) ppm.

[0306] *단계 2. 4-(피리딘-4-일메톡시)부트-2-인-1-올*

[0307] n-부틸 리튬 (6.16 mL, 15.4 mmol, 헥산 중 2.5 M 용액)을 질소 하에 -78 ℃에서 무수 THF (27.8 mL) 중 4-((프로프-2-인-1-일옥시)메틸)피리딘 (1.89 g, 12.8 mmol)의 용액에 적가하였고, 그 후 혼합물을 1 시간 동안 -78 ℃에서 교반하였고 그 다음 0 ℃ (얼음/물 중탕)로 가온하였다. 파라포름알데히드 (0.91 g)를 1 부문으로 첨가하였고, 그 후 혼합물을 총 12 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 반응을 포화된 수성 염화암모늄 용액 (5 mL) 및 그 다음 물 (200 mL)로 퀀칭하였고 아세트산에틸 (3 × 70 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (200 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0:100에서 10:90의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-(피리딘-4-일메톡시)부트-2-인-1-올 (0.99 g, 44%)을 불투명 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) 8.48-8.46 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.18-4.16 (m, 4H) ppm.

[0308] *단계 3. 2-(4-(피리딘-4-일메톡시)부트-2-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온*

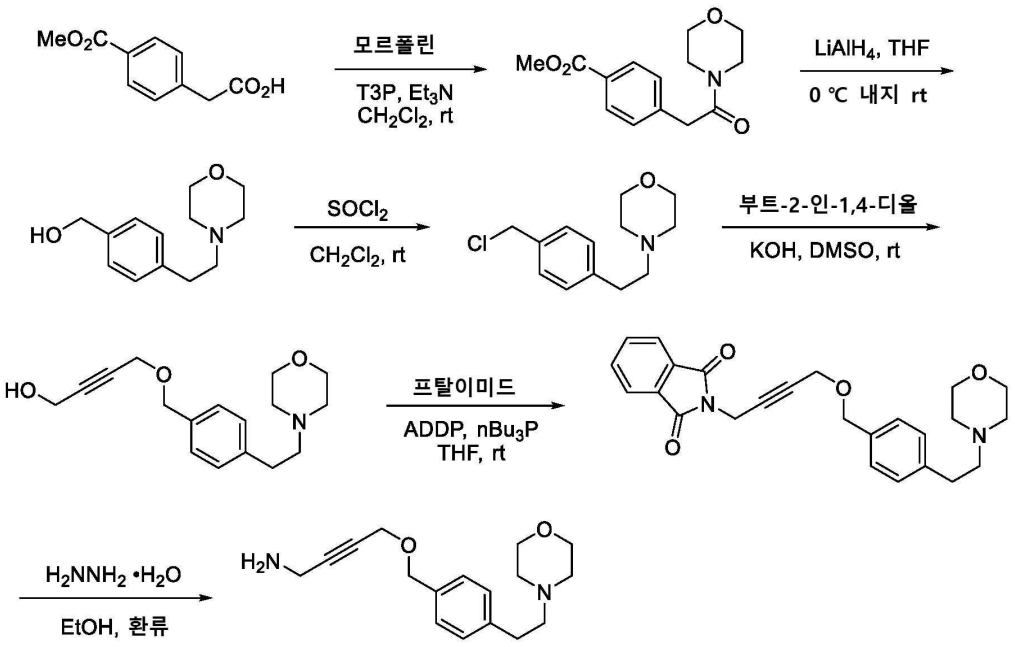
[0309] 트리-n-부틸포스핀 (1.67 mL, 6.70 mmol)을 질소 하에 0 ℃ (얼음/물 중탕)에서 무수 THF (27.9 mL) 중 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (1.55 g, 6.14 mmol), 프탈이미드 (0.90 g, 6.14 mmol) 및 4-(피리딘-4-일메톡

시)부트-2-인-1-올 (0.99 g, 5.58 mmol)의 용액에 적가하였고, 그 후 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 × 70 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸/디클로로메탄 (0:100에서 60:40의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(4-(피리딘-4-일메톡시)부트-2-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (920 mg, 54%)을 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.25 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.51 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 1.8 Hz, 2H) ppm.

[0310] *단계 4. 4-(피리딘-4-일메톡시)부트-2-인-1-아민 디토실레이트*

[0311] 히드라진 일수화물 (0.09 mL, 2.93 mmol)을 질소 하에 실온에서 에탄올 (13 mL) 중 2-(4-(피리딘-4-일메톡시)부트-2-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (448 mg, 1.46 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 1 시간 동안 교반하기 위해 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 감압 하에 여과시켜 고체 부산물을 제거하였다. 여과액을 p-톨루엔술폰산 (505 mg, 2.93 mmol)으로 처리하였고 용매를 감압 하에 제거하여 4-(피리딘-4-일메톡시)부트-2-인-1-아민 디토실레이트 (809 mg, >99%)를 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.54 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 4H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.28 (s, 6H) ppm.

[0312] *4-((4-(2-모르폴리노에틸)벤질)옥시)부트-2-인-1-아민의 제조*



[0313]

[0314] *단계 1. 메틸 4-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)벤조에이트*

[0315] 프로판포스폰산 무수물 (26.1 mL, 43.8 mmol, 아세트산에틸 중 50중량% 용액)을 질소 하에 0 ℃ (얼음/물 중탕)에서 무수 디클로로메탄 (122.3 mL) 중 모르폴린 (3.38 mL, 38.6 mmol), 트리에틸아민 (10.7 mL, 77.1 mmol) 및 2-(4-(메톡시카르보닐)페닐)아세트산 (5.00 g, 25.7 mmol)의 용액에 첨가 깔때기를 통해 적가하였고, 그 후 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 반응을 물 (200 mL)로 희석하였고 디클로로메탄 (3 × 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 중탄산나트륨 용액 (200 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 용매를 감압 하에 제거하여 메틸 4-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)벤조에이트 (6.75 g, >99%)를 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-7.98 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H) ppm.

[0316] *단계 2. (4-(2-모르폴리노에틸)페닐)메탄올*

[0317] 무수 THF (45.6 mL) 중 메틸 4-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)벤조에이트 (3.00 g, 11.40 mmol)의 용액을 질소 하에 0 ℃ (얼음/물 중탕)에서 무수 THF (25 mL) 중 리튬 알루미늄 히드리드 (17 mL, 34.10 mmol, THF 중 2.0 M 용액)의 용액에 첨가 깔때기를 통해 적가하였고, 그 후 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 반응을 2N 수산화나트륨 용액 (0.5 mL)으로 퀀칭하였고 생성된 고체를 감압 하에 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 물 (200 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하여 (4-(2-모르폴리노에틸)페닐)메탄올 (2.81 g, >99%)을 회백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.58-2.47 (m, 6H) ppm.

[0318] *단계 3. 4-(4-(클로로메틸)페네틸)모르폴린*

[0319] 염화티오닐 (0.72 mL, 9.80 mmol)을 질소 하에 실온에서 무수 디클로로메탄 (22.7 mL) 중 (4-(2-모르폴리노에틸)페닐)메탄올 (1.81 g, 8.17 mmol)의 용액에 첨가하였고 혼합물을 40 분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 4-(4-(클로로메틸)페네틸)모르폴린 (2.25 g, >99%)을 담 호박색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.25 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.51 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.33-3.15 (m, 4H), 2.98-2.85 (m, 2H) ppm.

[0320] *단계 4. 4-((4-(2-모르폴리노에틸)벤질)옥시)부트-2-인-1-올*

[0321] 수산화칼륨 (1.16 g, 20.66 mmol)을 질소 하에 실온에서 무수 DMSO (10 mL) 중 1,4-부틴디올 (3.20 g, 18.78 mmol)의 용액에 첨가하였고 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 무수 DMSO (15.3 mL) 중 4-(4-(클로로메틸)페네틸)모르폴린 (2.25 g, 9.39 mmol)의 용액을 첨가하였고 생성된 혼합물을 5.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 × 75 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (150 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0:100에서 10:90의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-((4-(2-모르폴리노에틸)벤질)옥시)부트-2-인-1-올 (1.74 g, 63%)을 무색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.32-4.31 (m, 2H), 4.20-4.19 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 6H) ppm.

[0322] *단계 5. 2-(4-((4-(2-모르폴리노에틸)벤질)옥시)부트-2-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온*

[0323] 트리-n-부틸포스핀 (1.62 mL, 6.48 mmol)을 질소 하에 0 ℃ (얼음/물 중탕)에서 무수 THF (49.1 mL) 중 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (1.50 g, 5.94 mmol), 프탈이미드 (0.87 g, 5.94 mmol) 및 4-((4-(2-모르폴리노에틸)벤질)옥시)부트-2-인-1-올 (1.56 g, 5.40 mmol)의 용액에 적가하였고, 그 후 혼합물을 총 18 시간 동안 교반하면서, 실온으로 천천히 가온하였다. 혼합물을 물 (150 mL)로 희석하였고 아세트산에틸 (3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화된 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세정하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0:100에서 10:90의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(4-((4-(2-모르폴리노에틸)벤질)옥시)부트-2-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (2.79 g, >99%)을 백색 고체로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.87 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 4.52-4.51 (m, 4H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 4H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 6H) ppm.

[0324] *단계 6. 4-((4-(2-모르폴리노에틸)벤질)옥시)부트-2-인-1-아민*

[0325] 히드라진 일수화물 (0.43 mL, 13.34 mmol)을 질소 하에 실온에서 에탄올 (13 mL) 중 2-(4-((4-(2-모르폴리노에틸)벤질)옥시)부트-2-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (2.79 g, 6.68 mmol)의 용액에 첨가하였고, 그 후 혼합물을 1 시간 동안 교반하기 위해 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 감압 하에 여과시켜 고체 부산물을 제거하였다. 여과액 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (10:90에서 30:70의 구배)으로 용리하는, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-((4-(2-모르폴리노에틸)벤질)옥시)부트-2-인

-1-아민 (1.01 g, 53%)을 무색 오일로서 제공하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.48 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 6H) ppm.

[0326] *하기 화합물을 출발 물질로서 중간체 아민을 사용하여 화합물 1에 대하여 위에 기재된 것과 유사한 방법 및 절차 (합성 루트 1 또는 합성 루트 2)에 따라 제조하였다*

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
39	5-((2-메톡시에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.70-3.60 (m, 4H), 3.42 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 346 $[M + H]^+$
50	5-((2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 6H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.20 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 432 $[M - H]^-$
69	5-((2-(2-에톡시에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 404 $[M + H]^+$
70	5-((2-(2-(2-플루오로에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.80 (t, *J*= 6.4 Hz, 1H), 4.70-4.52 (m, 2H), 3.85-3.66 (m, 10H) ppm	ESI MS *m/z* 422 $[M + H]^+$
49	5-((2-(2-이소프로폭시에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.02 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 5H), 3.63-3.60 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 418 $[M + H]^+$

[0327]

[0328]

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
22	5-((5-히드록시펜틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H),7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.60 (quint, J = 7.5 Hz, 2H), 1.45 (quint, J = 7.0 Hz, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 372 $[M - H]^-$
48	5-((4-(2-메톡시에톡시)부틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 4H), 3.37 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.657-1.56 (m, 4H) ppm	ESI MS m/z 416 $[M - H]^-$
16	5-((3-히드록시프로필)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.65 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.75 (quint, J =5.5 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 346 $[M + H]^+$
17	5-((4-히드록시부틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.708 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.63 (quint, J = 7.0 Hz, 2H), 1.50 (quint, J = 6.5 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 360 $[M + H]^+$
28	5-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.74 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.62 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 6H) ppm	ESI MS m/z 376 $[M + H]^+$

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
71	2-(2,3,5-트리클로로페닐)-5-((2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 458 $[M + H]^+$
14	5-(알릴아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.98-5.87 (m, 1H), 5.32-5.18 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 328 $[M + H]^+$
15	(E)-5-(부트-2-엔-1-일아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 3.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.68 (dd, J = 6.3 Hz, 1.3 Hz, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 342 $[M+H]^+$
47	(E)-5-((4-(벤질옥시)부트-2-엔-1-일)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d) δ 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 5.95-5.90 (m, 1H), 5.88-5.83 (m, 1H), 5.50 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.10-4.06 (m, 4H) ppm	ESI MS *m/z* 448 $[M + H]^+$
46	(E)-5-((5-메톡시펜트-2-엔-1-일)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.85-5.78 (m, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.13 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 386 $[M+H]^+$

[0329]

[0330]

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
45	(E)-5-((4-메톡시부트-2-엔-1-일)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.94-5.81 (m, 2H), 5.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.96-3.95 (m, 2H), 3.36 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 370 $[M - H]^-$
11	2-(2,3-디클로로-5-플루오로페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (dd J = 16.0, 2.0 Hz 2H), 2.60 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 286 $[M + H]^+$
2	2-(3,5-디클로로-2-메틸페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (q, J= 5.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J =2.1 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 280 $[M - H]^-$
3	2-(3,5-디클로로-2-플루오로페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 284 $[M - H]^-$
4	2-(3,5-디클로로-2-(플루오로메톡시)페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 73.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 332 $[M - H]^-$
10	2-(2,3-디클로로-5-메틸페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 282 $[M + H]^+$

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
12	2-(2,3-디클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1), 3.00 (d, J = 4.7 Hz, 3H) ppm	ESI MS m/z 334 $[M - H]^-$
13	2-(2,3-디클로로-5-시아노페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 291 $[M - H]^-$
6	2-(2,5-디클로로-3-메틸페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 280 $[M - H]^-$
9	2-(5-클로로-3-메톡시-2-메틸페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (q, J =5.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.99 (d, J = 5 Hz, 3H) ppm	ESI MS m/z 298 $[M + H]^+$
8	2-(2,5-디클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.0 (d, J = 4.9 Hz, 3H) ppm	ESI MS m/z 334 $[M]^-$
5	2-(3,5-디클로로-2-메톡시페닐)-5-(메틸아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (m, 1H), 7.81(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.00 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ppm	ESI MS m/z 298 $[M + H]^+$

[0331]

[0332]

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
19	2-(3,5-디클로로-2-메틸페닐)-5-((4-히드록시부틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.63 (quint, J = 7.0 Hz, 2H), 1.50 (q, J = 6.5 Hz, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 338 $[M - H]^-$
24	2-(3,5-디클로로-2-메틸페닐)-5-((5-히드록시펜틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.34 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.60 (quint, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (quint, J = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (quint, J = 7.5 Hz, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 352 $[M - H]^-$
34	2-(3,5-디클로로-2-메틸페닐)-5-((5-히드록시펜틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.52 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.44-3.342 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 368 $[M - H]^-$
30	2-(3,5-디클로로-2-메틸페닐)-5-((5-히드록시펜틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.5Hz, 2H), 3.54- 3.46 (m, 6H), 2.62 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 354 $[M - H]^-$

[0333]

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
41	2-(3,5-디클로로-2-메틸페닐)-5-((2-메톡시에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.61 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 324 $[M - H]^-$
35	2-(3,5-디클로로-2-플루오로페닐)-5-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.58 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.21 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 372 $[M - H]^-$
25	2-(3,5-디클로로-2-플루오로페닐)-5-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.40 (q, *J* = 6.0Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.60 (quint, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.44 (quint, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 356 $[M - H]^-$
42	2-(2,5-디클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-((2-메톡시에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.04 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.43 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 380 $[M + H]^+$
37	2-(2,5-디클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.20 (t, *J* =5.5 Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.43 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 424 $[M + H]^+$

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
20	2-(2,5-디클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-((4-히드록시부틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 394 $[M + H]^+$
31	2-(2,5-디클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 6H) ppm	ESI MS *m/z* 410 $[M + H]^+$
27	2-(2,5-디클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-((5-히드록시펜틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.75 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H) ppm	ESI MS *m/z* 408 $[M + H]^+$
36	2-(2,5-디클로로-3-메틸페닐)-5-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 370 $[M + H]^+$
26	2-(2,5-디클로로-3-메틸페닐)-5-((5-히드록시펜틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H, 물과 중첩), 3.39 (s, 3H), 1.63-	ESI MS *m/z* 354 $[M + H]^+$

[0334]

[0335]

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
		1.56 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H) ppm	
21	2-(2,3-디클로로-5-메틸페닐)-5-((4-히드록시부틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.57 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 5.64-5.68 (m, 1H), 3.76 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.54 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 340 $[M + H]^+$
38	2-(2,3-디클로로-5-메틸페닐)-5-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.58 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 5.84-5.79 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.59-3.56 (m. 2H), 3.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 370 $[M + H]^+$
23	2-(3,5-디클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)-5-((5-히드록시펜틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* =74.9 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (q, *J* =5.9 Hz, 2H), 3.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 406 $[M + H]^+$
18	2-(3,5-디클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)-5-((4-히드록시부틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* =74.9 Hz, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 3.76 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 4H) ppm	ESI MS *m/z* 392 $[M + H]^+$
29	2-(3,5-디클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)-5-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* =74.9 Hz, 1H), 6.03 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.83-3.65 (m, 8H) ppm	ESI MS *m/z* 406 $[M - H]^-$

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
33	2-(3,5-디클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)-5-((2-(2-메톡시에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 74.9 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 6H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 422 $[M + H]^+$
40	2-(3,5-디클로로-2-(디플루오로메톡시)페닐)-5-((2-메톡시에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 74.9 Hz, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.42 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 378 $[M + H]^+$
72	5-((2-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.58-3.49 (m, 8H), 3.46 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.4 Hz, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 451 $[M + H]^+$
73	5-((2-(2-(메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 4H), 3.18 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 469 $[M - H]^-$

[0336]

[0337]

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
74	5-((2-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.62-4.42 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 4H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H, 용매와 중첩), 2.44-2.24 (m, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.82-1.54 (m, 2H), 1.49-1.29 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 461 $[M + H]^+$
75	5-((2-(2-(3,3-디플루오로피페리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 6H), 2.63 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 479 $[M + H]^+$
76	5-((2-(2-(피리딘-3-일옥시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 453 $[M + H]^+$
77	5-((2-(2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.14-4.95 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 6H), 3.42 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H) ppm	ESI MS m/z 433 $[M + H]^+$

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
78	5-((2-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.18-5.01 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 4H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 1H) ppm	ESI MS m/z 447 [M + H]$^+$
79	5-((2-(2-(피리다진-3-일옥시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.4, 3.8, 1H), 6.86 (dd, J = 9.4,1.7 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 454 [M + H]$^+$
80	5-((2-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 6H), 2.44 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H),1.65-1.57 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 461 [M + H]$^+$
81	5-((2-(2-(페닐아미노)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.56-6.54 (m, 2H), 6.51-6.48 (m, 1H), 5.42 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.17 (q, J = 5.8 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 451 [M + H]$^+$

[0338]

[0339]

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
82	5-((2-(2-(피리미딘-5-일옥시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78-8.76 (m, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.27-4.26 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.5 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 452 $[M - H]^-$
83	5-((2-(2-((2,6-디메틸피리딘-4-일)옥시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, *J* =5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.54 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H) ppm	ESI MS *m/z* 480 $[M]^+$
84	5-((2-(2-((3-플루오로피리딘-4-일)옥시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (q, *J* = 5.6 Hz, 2 Hz, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.84-3.83 (m, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.4Hz, 2H), 3.55 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 470 $[M]^+$
103	5-((2-(2-(피리다진-4-일옥시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* =2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 6.01-5.98 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.88 (t, *J*= 5.0 Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 4H) ppm	ESI MS *m/z* 454 $[M + H]^+$
102	5-((2-(2-((2-플루오로피리딘-4-	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* =	ESI MS *m/z* 471 $[M + H]^+$

[0340]

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
	일)옥시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	2.4 Hz, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H) ppm	
101	5-((2-(2-((2-메톡시피리딘-4-일)옥시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 481 $[M - H]^-$
100	5-((2-(2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.39 (m, 2H), 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 2H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.91 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.77-3.71 (m, 6H), 3.70-3.66 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 497 $[M + H]^+$
99	5-((2-(2-((3-메톡시피리딘-4-일)옥시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.90-5.85 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 481 $[M - H]^-$
98	5-((2-(2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53-6.38 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 6H),	ESI MS *m/z* 479 $[M + H]^+$

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
	트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	2.76- 2.60 (m, 6H), 2.15-1.97 (m, 4H) ppm	
97	5-((2-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 453 $[M + H]^+$
96	5-((2-(2-((2-플루오로에틸)(메틸)아미노)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (dt, J = 42.5, 5 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.63 (dt, J = 27.5, 5.0 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 435 $[M + H]^+$
95	5-((2-(2-(메틸(페닐)아미노)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.54 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 3.51 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 465 $[M + H]^+$
94	2-(2,3,5-트리클로로페닐)-5-((2-(2-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.29 (br s, 1H) ppm	ESI MS *m/z* 456 $[M - H]^-$

[0341]

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
93	2-(2,3,5-트리클로로페닐)-5-((2-(2-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에톡시)에틸)아미노)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 47.5, 5.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.54-3.45 (m, 4H), 2.77 (dt, J = 27.5, 5.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), ppm	ESI MS m/z 421 $[M + H]^+$
92	5-((2-(2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.75-3.49 (m, 6H), 2.86 (t, J = 22.0 Hz, 2H) 2.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.14 (7 중항, J = 7.0 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 465 $[M + H]^+$
91	5-((2-(2-(피리딘-4-일아미노)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.043 (s, 2H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.51 (br s, 1H), 4.27 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 5.5 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 452 $[M + H]^+$

[0342]

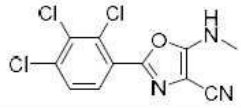
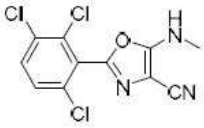
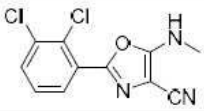
화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
90	5-((2-(2-(메틸(피리딘-4-일)아미노)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76-6.74 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.29 (t, J = 5.0 Hz, 2), 3.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.49 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 5.0 Hz, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 466 $[M + H]^+$
43	5-((4-(벤질옥시)부트-2-인-1-일)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 444 $[M - H]^-$
89	4-(((4-((4-시아노-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-5-일)아미노)부트-2-인-1-일)옥시)메틸)벤조산	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (br s, 1H), 9.15 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 4H) ppm	ESI MS *m/z* 488 $[M - H]^-$
88	5-((4-(피리딘-4-일메톡시)부트-2-인-1-일)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61-8.55 (m, 2H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.34-4.27 (m, 4H) ppm	ESI MS *m/z* 447 $[M + H]^+$
87	5-((4-(피리딘-4-일메톡시)부트-2-인-1-일)아미노)-2-(2,3,5-	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.55(d, J =2.4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 4H), 3.73 (t, J =4.6 Hz,	ESI MS *m/z* 575 $[M + H]^+$

[0343]

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
	트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	4H), 2.80 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H) ppm	
86	5-((4-((4-(2-모르폴리노에톡시)벤질)옥시)부트-2-인-1-일)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.31 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.19 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 6H) ppm	ESI MS m/z 559 $[M + H]^+$
85	5-((4-((4-(2-모르폴리노에틸)벤질)옥시)부트-2-인-1-일)아미노)-2-(2,3,5-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 5.32 (t, J =5.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 4H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.45 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 518 $[M - H]^-$

[0344]

[0345] 실시예 2 - 12/15-LOX의 억제제로서 예시된 화합물의 생물학적 활성

화합물 번호	화합물 구조	h12/15-LOX IC_{50}, μM	최대 % 억제
		>20	49
		>20	32
		0.67	69

[0346]

[0347] 실시예 2A - 실시예 2의 화합물에 대한 분석적 데이터

화합물 번호	명칭	NMR	질량 스펙트럼
31081	5-(메틸아미노)-2-(2,3,4-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.82 (q, J = 8.7 Hz, 7.4 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 300 $[M - H]^-$.
31130	5-(메틸아미노)-2-(2,3,6-트리클로로페닐)옥사졸-4-카르보니트릴	^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.93-4.92 (m, 1H), 3.18 (d, J = 5.3 Hz, 3H) ppm	ESI MS m/z 301 $[M + H]^+$.

[0348]

[0349] **실시예 3 - 예시된 화합물의 수용해도**

[0350]

화합물 번호	Sol, μM
1	+
45	+
46	+
47	+
43	+
16	+++
17	++
22	+
48	+
39	+
28	+++
32	++
49	+
50	+++

[0351] "+" < 10 μM

[0352] "++" 10-20 μM

[0353] "+++" 20-50 μM

[0354] PEG400과 (콜리포(Kolliphor) HS-15로서 또한 알려진) 솔루톨 HS-15의 조합은 테스트된 화합물을 용해시키기 위해 양호한 비히클을 제공하였다. 구체적으로, 10% 솔루톨/90% PEG400을 사용하여 화합물 1, 화합물 44, 및 화합물 32의 20 mg/ml 용액을 제조하였다. 10% 솔루톨/15% H_2O/90% PEG400은 테스트된 화합물의 10 mg/ml 용액으로 이어졌다.

[0355] **실시예 4 - 예시된 화합물의 대사적 안정성**

[0356]

화합물 번호	인간 간 마이크로솜		래트 간 마이크로솜		마우스 간 마이크로솜	
	CL_{int}, μL/분/mg	Extr (E_H), %	CL_{int}, μL/분/mg	Extr (E_H), %	CL_{int}, μL/분/mg	Extr (E_H), %
1	++	**	+	*	++	**
45	++	**	++	**	+++	**
46	++	**	++	**	+++	**
47	+++	**	+++	**	+++	**
43	+++	**	++	**	++	**
16	+	*	++	*	+++	**
17	+	*	+	*	+	*
22	++	**	++	*	+	*
48	++	**	++	**	+++	**
39	++	**	++	**	+++	**
28	++	**	+	*	++	*
32	+	*	+	*	+	*
49	+	*	++	**	++	**
50	++	**	++	**	++	**

"+" < 20 μL/분/mg
"++" 20-100 μL/분/mg
"+++" 100-200 μL/분/mg

"*" < 50 %
"**" 50-100%

[0357] **실시예 5 - 전구약물로서 예시된 화합물의 생물학적 활성**

[0358] 화합물 51은 모체 화합물 22에 대하여 높은 수용해도를 입증하였고, 혈장에서 가수분해되기 쉬웠다. 화합물 52는 IC_{50} = 1.4 μM로, *시험관내* 인간 12/15-LOX에 대한 활성을 놀랍게도 보여주었다. 화합물 52는 50% 캡티솔 용액에서 달성된 27 mg/ml로, 캡티솔에 뛰어난 용해도를 보여준다. 20 mg/ml를 마우스 뇌졸중 모델에서 정맥내 전달을 허용하는, 20% 캡티솔에서 수득하였다. *생체내*, 화합물 52를 모체 분자, 화합물 1로 가공한다 (도 1 참조).

[0359] **실시예 6 - 뇌졸중의 동물 모델에서 예시된 화합물의 평가**

[0360] 중대뇌 동맥 폐쇄 (MCAO)의 필라멘트 모델을 사용하여, 마우스의 실험적 뇌졸중 모델에서 연구를 실행하였다. 복강내 전달을 위하여, 화합물을 DMSO에 용해시켰다. 다수의 예시된 화합물은 40 mg/kg의 투약량으로 주어진 때 경색 크기를 감소시킬 수 있었다. 결과를 도 2-6에 도시한다.

[0361] **실시예 7 - 화합물 1에 대한 시험관내 결과의 요약**

[0362] 인간 12/15-LOX = 0.12 μM (94% 최대).

[0363] 인간 12/15-LOX *E. 콜리* IC_{50} = 0.11 μM (88% 최대).

[0364] 마우스 12/15-LOX *E. 콜리* IC_{50} = 0.18 μM (82% 최대).

[0365] 인간 12/15-LOX HEK EC_{50} = 0.92 μM.

[0366] 마우스 HT22 EC_{50} = 5.0 μM.

[0367] 래트 일차 뉴런 EC_{50} = 9.5 μM.

[0368] 12-LOX, 15-LOX2, 5-LOX, COX-1 및 COX-2 > 400-배.

[0369] **실시예 8 - 마우스 뇌졸중 모델**

[0370] 40 mg/kg 화합물1을 재관류시 i.p. 제공하였다. 경색 크기를 60 분 MCAO 후 24 시간에 측정하였다. 33.4% 경색 크기 감소를 수컷 마우스 (n=9/9)에서 관찰하였고, 한편 37.2% 경색 크기 감소를 암컷 마우스 (n=10/10)에서 관찰하였다.

[0371] 화합물 1을 재관류 2 시간 후 i.v. 제공한 경우, 34.1% 경색 크기 감소를 화합물이 40 mg/kg (n=10/11, $p<0.01$, 도 5b 참조) 투여된 때 관찰하였고, 25.8% 경색 크기 감소를 화합물이 20 mg/kg (n=17/18, $p<0.01$, 도 7 참조) 투여된 때 관찰하였다.

[0372] 장기 성과 실험: 비히클 (10% 솔루톨/90% PEG400)과 비교하여, 단기와 동일하게, 재관류 2 시간 후 I.V. 전달된 40 mg/kg 화합물1. 45마리의 마우스를 수술하였고, 27마리가 생존하였고, 마우스를 30일차에 희생시켰다. 행동적 테스트는 가르시아 점수 (3일차 23.8%, 4주차 68.5%, 도 8a 참조), 코너 테스트 (1주차 68.7%, 4주차 75.4%, 도 8b 참조), 발 결함 테스트 (1주차 61.7%, 4주차 77.0%, 도 8c 참조), 그리드워크 테스트, 접착제 제거 테스트 (1주차 65.6%, 4주차 93.3%, 도 8d 참조), 및 Y 미로 (% 교대, 유의미한 차이 없음, 도 8e 참조; 엔트리 번호; 치료 그룹 사이 차이 없음, 도 8f 참조)를 포함하였다.

[0373] MCAO (실험적 중대뇌 동맥 허혈 및 기능적 회복) 실험: 재관류 2시간 후 복강내로 전달된 40 mg/kg의 화합물, 60분 MCAO, 24시간에 희생, TTC 염색에 의해 결정된 경색 크기.

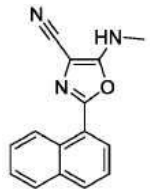
[0374]

화합물 번호	경색 크기 감소
화합물 44	29.6%
화합물 32	31.8%
화합물 52 (50% 캡티솔로 iv 제공됨)	31.7%

[0375] **추가의 실험**

[0376] 지주막하 출혈 후 뇌 손상 치료하기에 관한 (예를 들면, 본원에 논의된 대로 12/15-LOX의 억제제인) 예시된 화합물의 효과를, 예를 들어, 이 전체가 참조로 본원에 편입되는, Gaberel et al, Stroke, 2019, 50, 520-523에 기재된 대로 마우스 모델에서 평가할 수 있다. 지주막하 출혈 (SAH)은 뇌졸중의 파괴적인 형태이다. 실질적 뇌 손상으로 이어질 수 있다. 지주막하 출혈에 관한 12/15-LOX 억제제의 영향을 연구하기 위한 마우스 모델은 C57B16 야생형 마우스 및 Alox15 녹아웃 마우스를 포함한다. 이들 마우스를 직접 혈액 주사 기법을 사용하여 SAH를 거친다. SAH 야생형 마우스에서, 절반은 본 청구항 내에서 12/15-LOX 억제제를 받았고, 절반은 비히클을 받았다. 면역조직화학, 뇌 부종, 혈액-뇌 장벽 누출 및 기능적 성과를 SAH 유도 후 1 및 3일차 평가하였다. 일

반적으로 SAH는 지주막하 혈액에 인접한, 뇌 실질의 대식세포에서 증가된 12/15-LOX로 이어진다. SAH 후 신경세포 사멸을, 12/15-LOX 억제제 화합물 ML351과 비교된 경우에 개선된 효력으로, *Alox15* 녹아웃 마우스에서 그리고 예시된 화합물 (예를 들면, 본원에 화합물 1)로 처리된 야생형 모델에서 감소한다:

[0377] 
(ML351)

[0378] 또한, SAH가 있는 야생형 마우스에서 *Alox15* 유전자 녹아웃 및 억제제 치료는 개선된 행동적 성과로 이어졌다.

[0379] *동물 및 연구 설계*

[0380] 모든 동물 실험을 실험실 동물의 관리 및 사용에 대한 국립보건원 지침에 따라 매사추세츠 종합병원 기관 동물 관리 및 사용 위원회에 의해 승인된 프로토콜에 따라 수행하였다. 양쪽 수술을 실행하는 외과의사, 및 데이터를 평가하는 조사자를, ALOX15 녹아웃 마우스의 기능적 평가를 제외하고, 치료 그룹에 관해 맹검하였다. 이 연구에 관한 보고서는 ARRIVE 가이드라인을 준수한다. 실험을 10 주령 수컷 *ALOX15* 녹아웃 마우스 (n=11, 20-28 g, 현지 사육됨; C57B16 유전적 배경) 및 연령-매칭된 C57B16 야생형 마우스 (n=80, 20-28 g, 잭슨 실험실, Bar Harbor, Maine)에서 수행하였다. 샘플 크기를 하기와 같이 평가하였다: 이전 경험을 기반으로, 마우스 사이 약 35% 변동 계수를 예상한다. 알파=0.05, 베타=0.8을 사용한 검정력 분석은 (우리가 전형적으로 성공적 신경 보호제에 대하여 예상할 수 있는) 약 40-50%의 효과 크기에 대하여, 기능적 테스트 비교에 필요한 최소 n이 16이고, 뇌수 함량 및 혈액 뇌 장벽 투과성 테스트에 대하여, 대략 8임을 시사한다. 여기에서, 그들의 낮은 이용가능성으로 인해, *ALOX15* 녹아웃 마우스를 제외하고, 그룹당 20마리 동물로 약간 증가하였다. 모든 외과적 절차를 위하여, 마우스를 70%/30% NO_2/O_2의 이소플루란 (2%)으로 마취시켰다. 체온을 직장 온도 프로브 및 항온 가열 패드를 사용해 37 ℃로 유지하였다.

[0381] *지주막하 출혈 유도*

[0382] 지주막하 출혈 (SAH)을 전시각교차 수조에 신선한 동맥 혈액의 주사에 의해 유도하였다. 마우스를 정위틀 내에서 배치하였다. 상부 시상동을 피하면서, 전정에 전방 4.5mm 두개골에서 구멍을 뚫었다. 30-게이지 바늘을 두개골 바닥에 닿을 때까지 40° 각도로 5 mm 동안 전진시켰다. 팁이 전시각교차 수조에서 있도록, 0.5-1 mm에서 빼내었다. 동맥 혈액을 25 게이지 바늘을 사용하여 또 다른 마취된 마우스의 좌심실에서 빼내었다. 100 μL의 혈액을 15 초 안에 30 게이지 바늘을 통해서 수동으로 주사하였다. 가짜 동물에 대하여, 바늘을 전시각교차 수조 내에서 삽입하였고, 주사하지 않았다. 모든 동물에 대하여 바늘을 그 다음 제거하였고 상처를 봉합하였다. 동물을 그 다음 회복시켰다. 모든 마우스를 최종 분석에 포함시켰다

[0383] *약물 투여*

[0384] SAH 유도 5 분후, 마우스는 DMSO (비히클) 또는 DMSO에 용해된 테스트 화합물 (예를 들면, ML-351) (테스트 화합물 예컨대 50 mg/kg의 용량을 제공하는, 12.5 mg/ml의 농도에서 ML-351)의 30-게이지 바늘 (120 μL)을 사용하여 단일 복강내 주사를 받았다. 투약량은 마우스에서 국소 허혈의 연구에 따라 선정되었다. 동물을 그 다음 회복시켰다. 치료 그룹에 관해 맹검된 조사자에 의해 주사를 수행하였고, 미리정의된 무작위화 목록을 사용하여 마우스를 치료 그룹으로 할당하였다.

[0385] *행동적 실험*

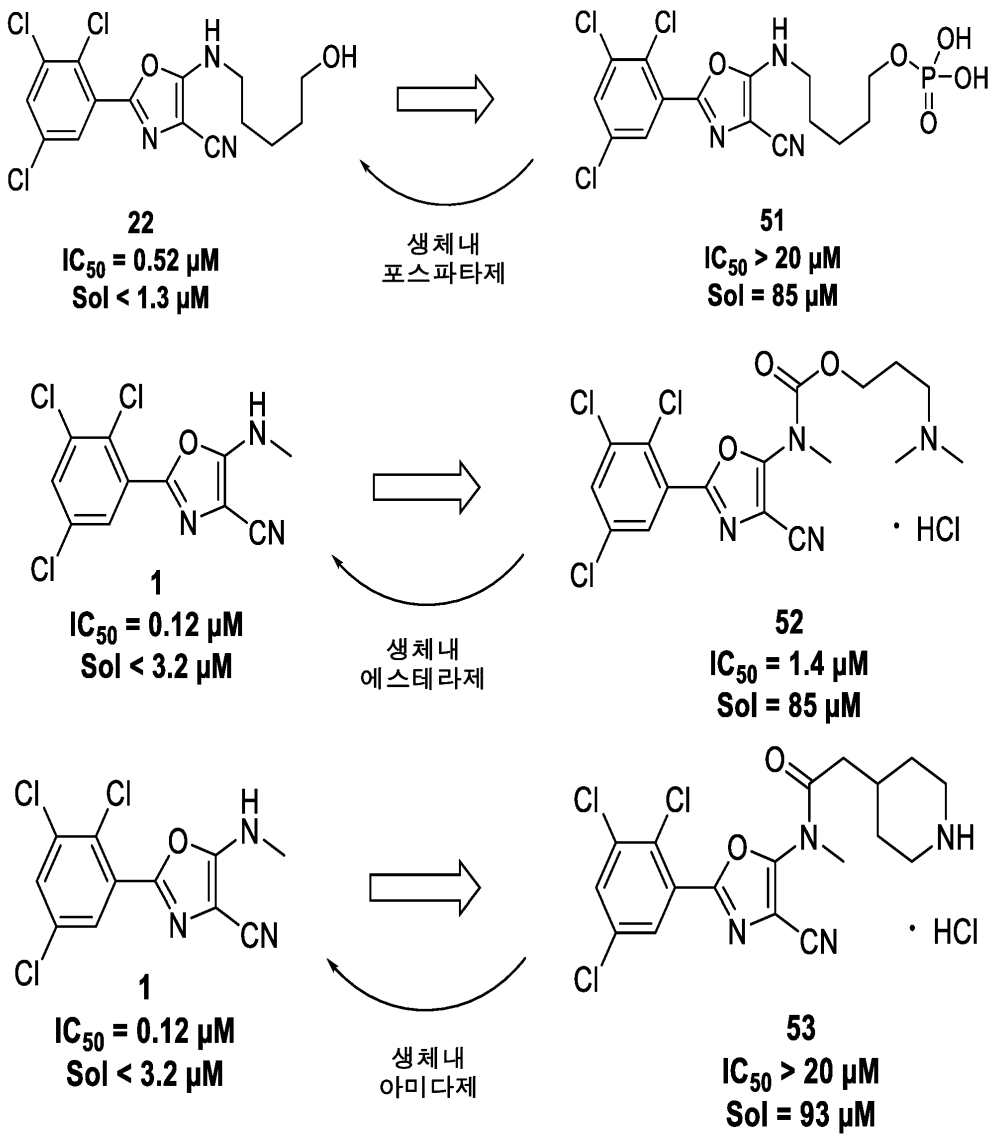
[0386] SAH 유도 24시간후 IHC에 사용된 마우스를 제외하고, 모든 마우스를 4-점 신경점수 척도, 18 점 신경점수 척도를 사용하여 72 시간에, 그리고 자발적 활성을 평가함으로써 평가하였다. 4 점 신경점수 척도를 다음과 같이 정의하였다: 0=명백한 결손 없음; 1=약간의 결손; 2=선회; 3=심하게 선회하거나 전혀 움직임 없음; 또는 4=사망. 18 점 신경점수 척도는 0에서 3.5까지 각각 표시된, 6개 파라미터를 평가하였다. 자발적 운동 활동을 수평 움직임을 계수함으로써 평가하였다. 개방형 플렉시글라스 챔버를 사용하였고, 여기에서 4개 선을 그려 9개 필드를 파악하였다. 마우스를 적응시키기 위해 5 분 동안 챔버에서 배치하였다. 그 다음 비디오를 5 분 동안 녹화하였다. 비디오를 그 다음 치료 그룹에 관해 맹검된 조사자에 의해 분석하였다. 조사자는 5 분 동안 마우스에 의해 탐색된 필드의 수를 수동으로 계수하였다.

[0387] **기타 구현예**

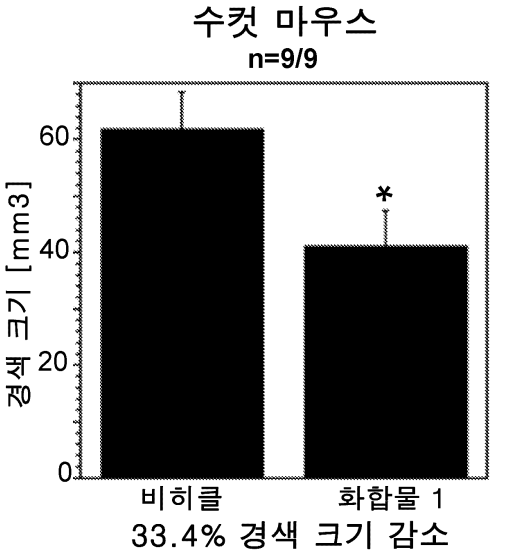
[0388] 본 출원이 이의 상세한 설명과 공동으로 기재된 동안, 상술한 설명이 첨부된 청구항의 범위에 의해 정의되는, 본 출원을 실례하고 이의 범위를 제한하지 않도록 의도됨이 이해되어야 한다. 기타 양태, 이점, 및 변형은 하기 청구항의 범위 내에 있다.

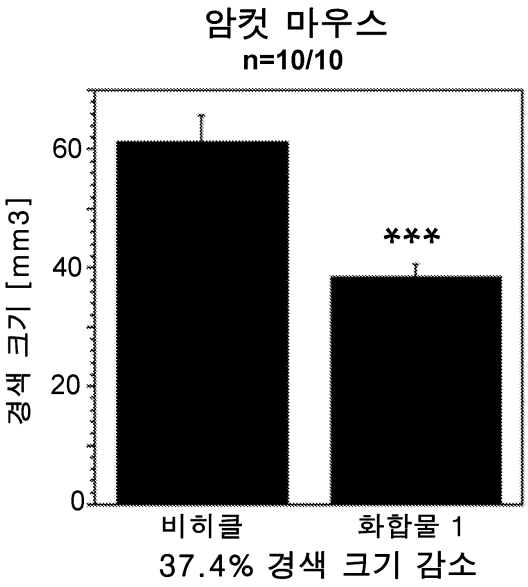
도면

도면1

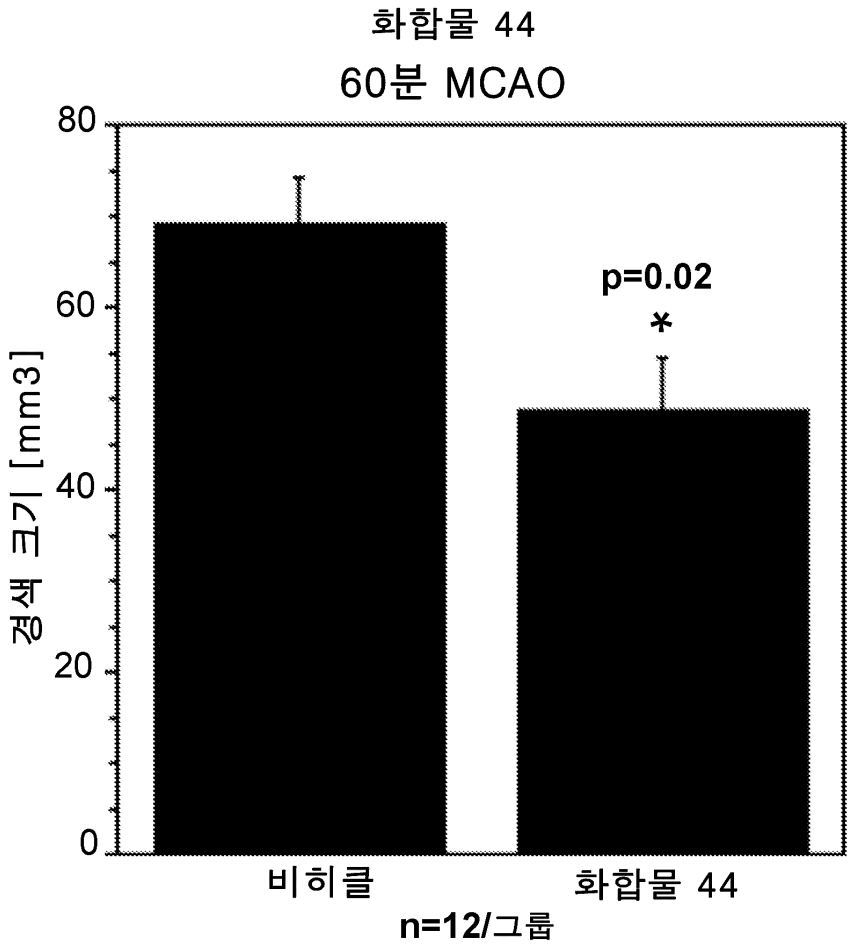


도면2

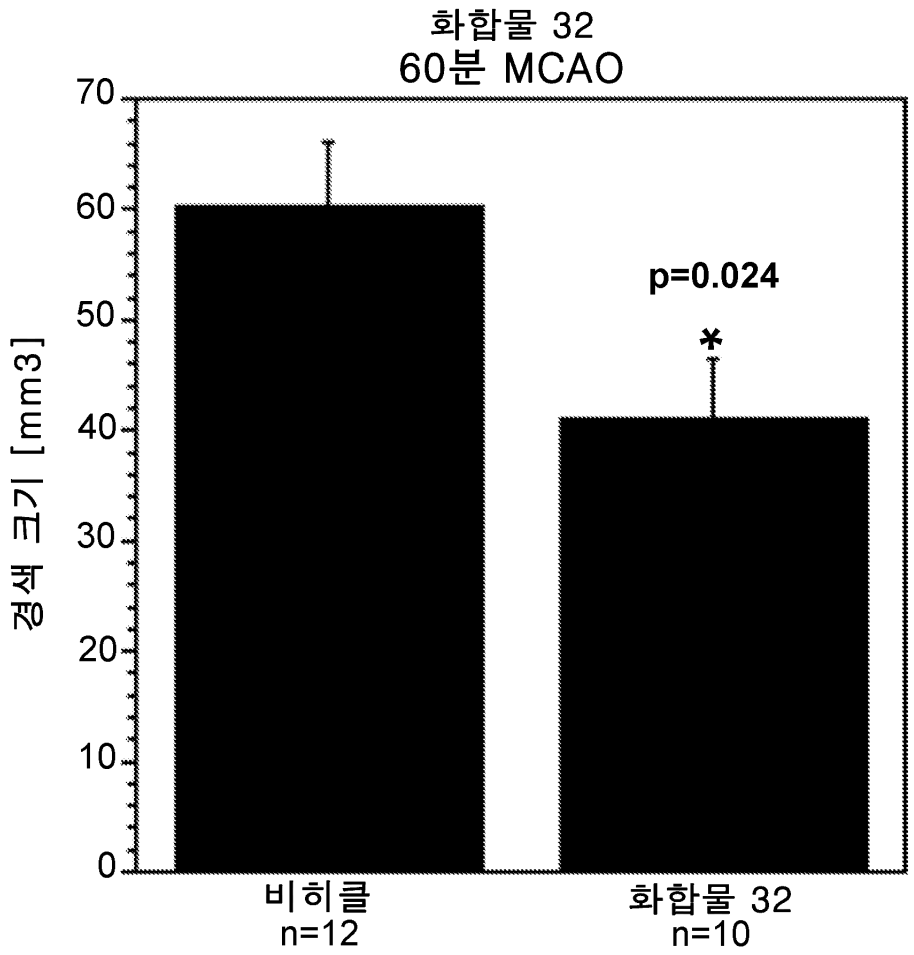

수컷 마우스
n=9/9
경색 크기 [mm3]
60
40
20
0
*
비히클
화합물 1
33.4% 경색 크기 감소


암컷 마우스
n=10/10
경색 크기 [mm3]
60
40
20
0
***
비히클
화합물 1
37.4% 경색 크기 감소

도면3

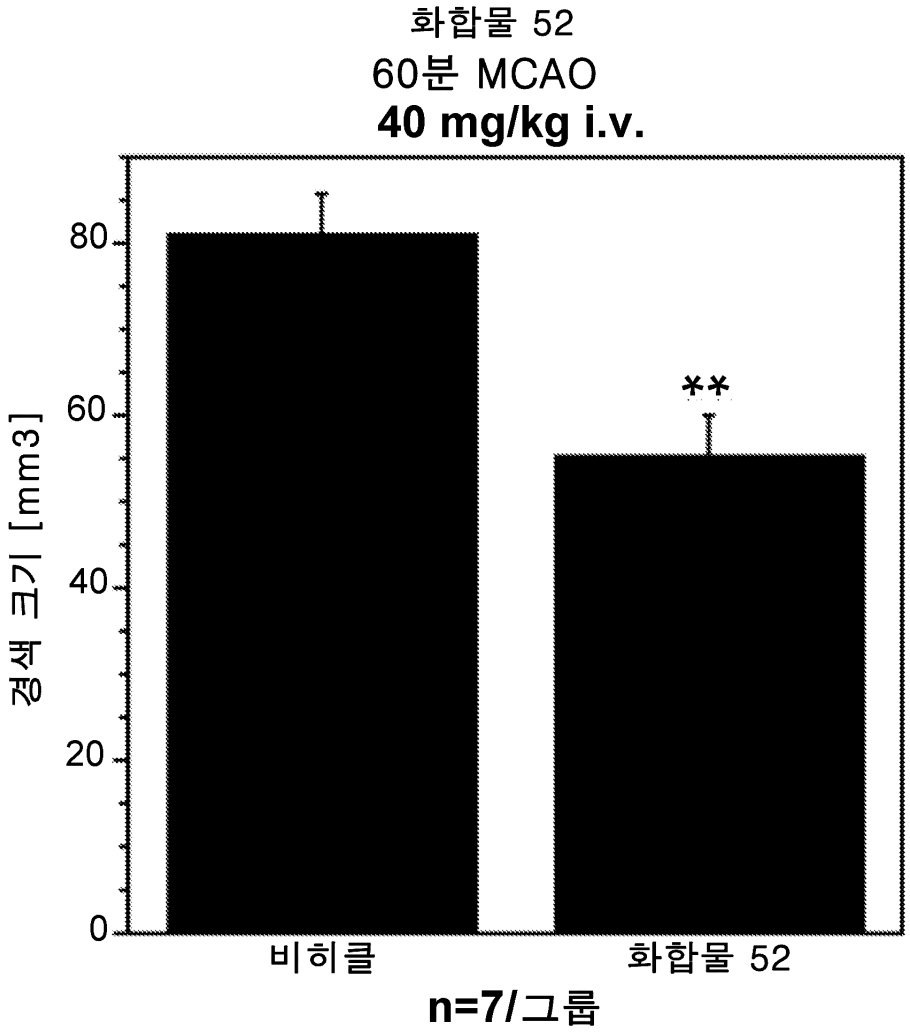


도면4

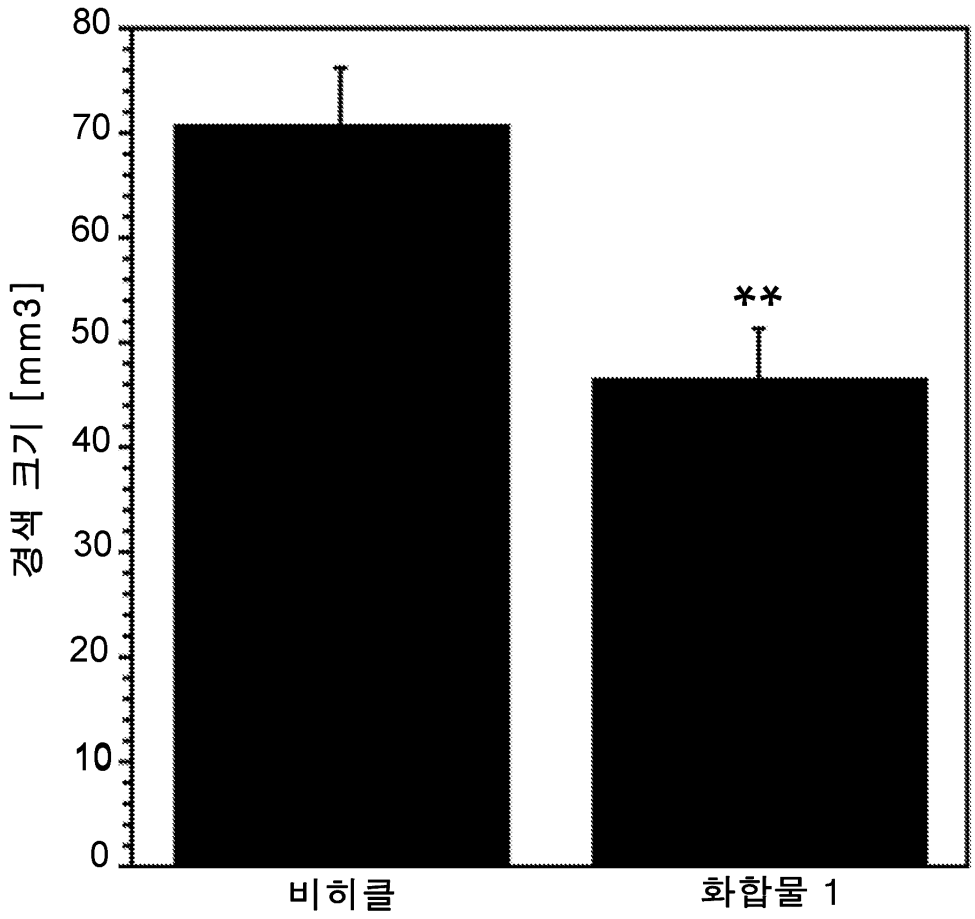


2마리 마우스는 약물 투여 전에 배제하였다

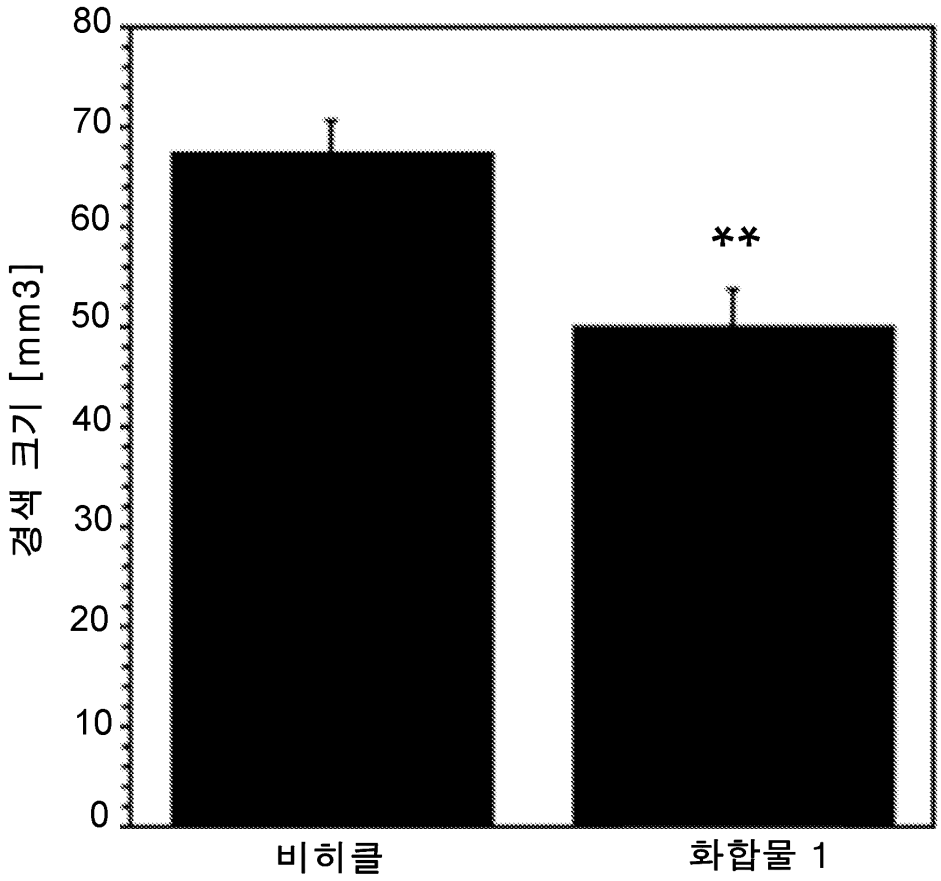
도면5



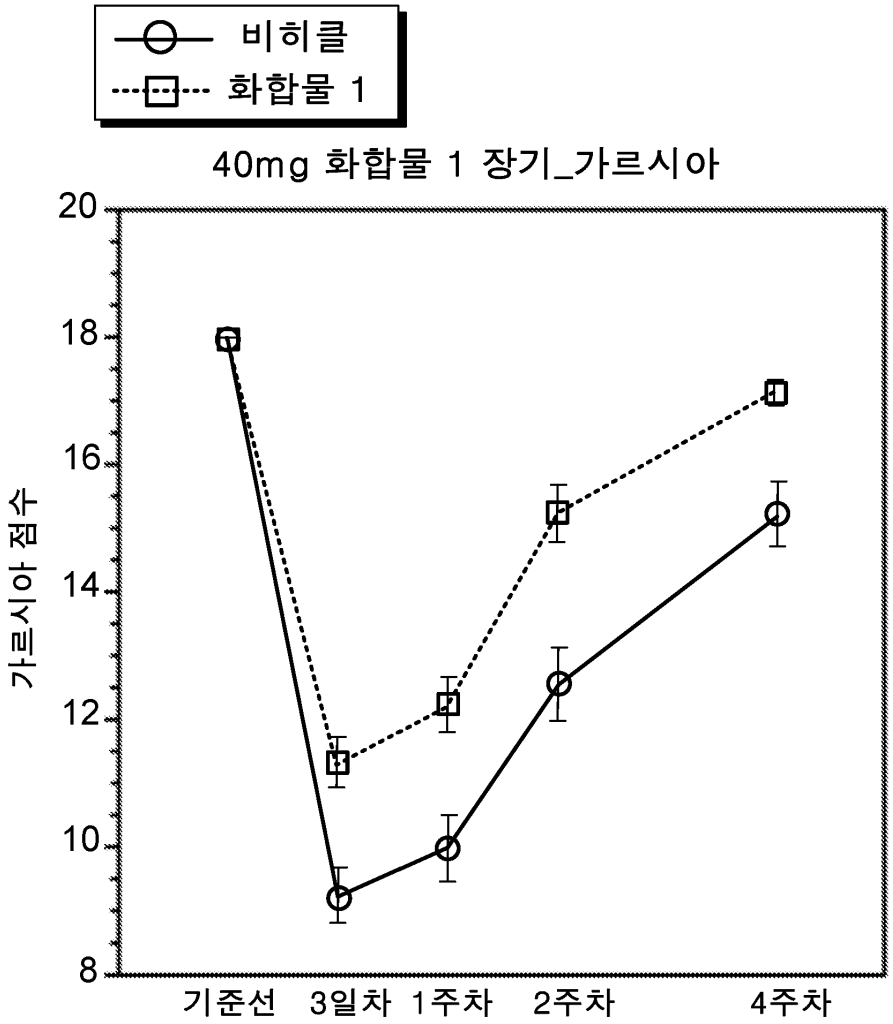
도면6



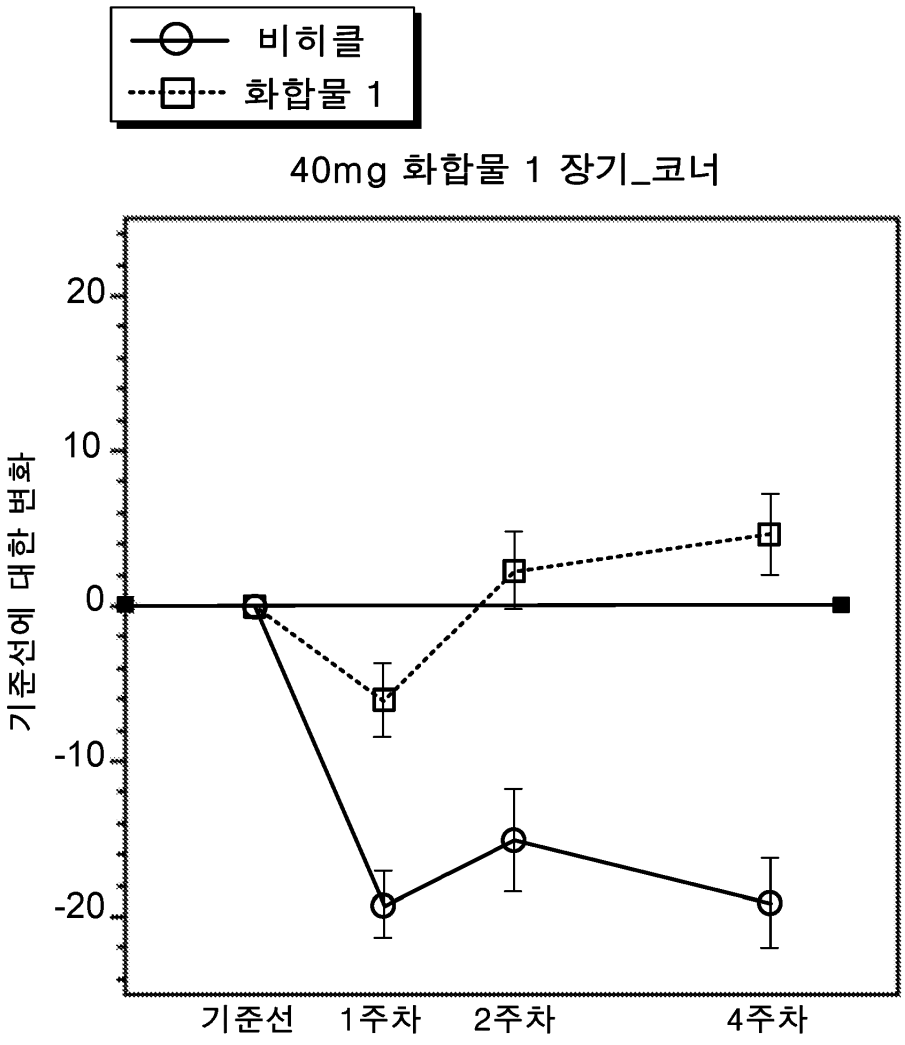
도면7



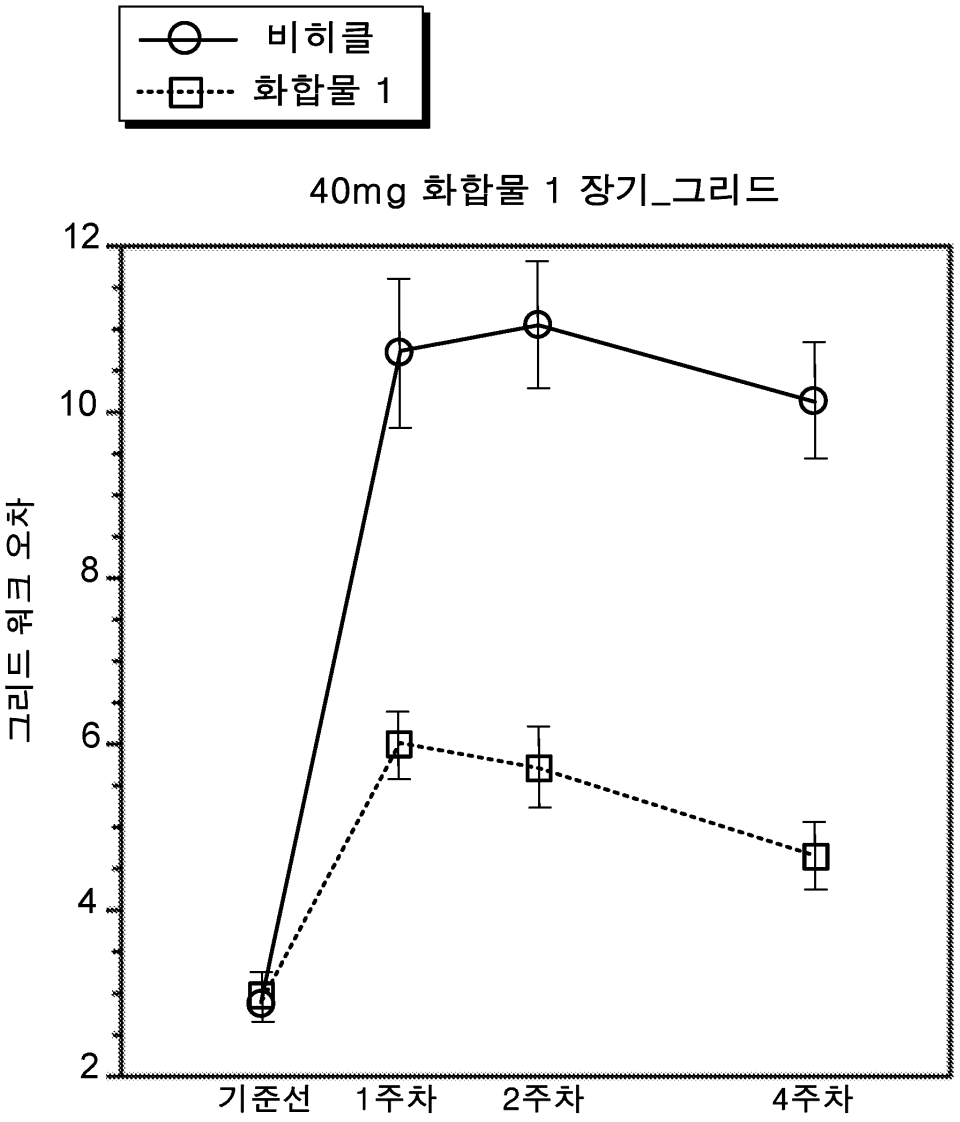
도면8a


비히클
화합물 1
40mg 화합물 1 장기_가르시아
가르시아 점수
20
18
16
14
12
10
8
기준선
3일차
1주차
2주차
4주차

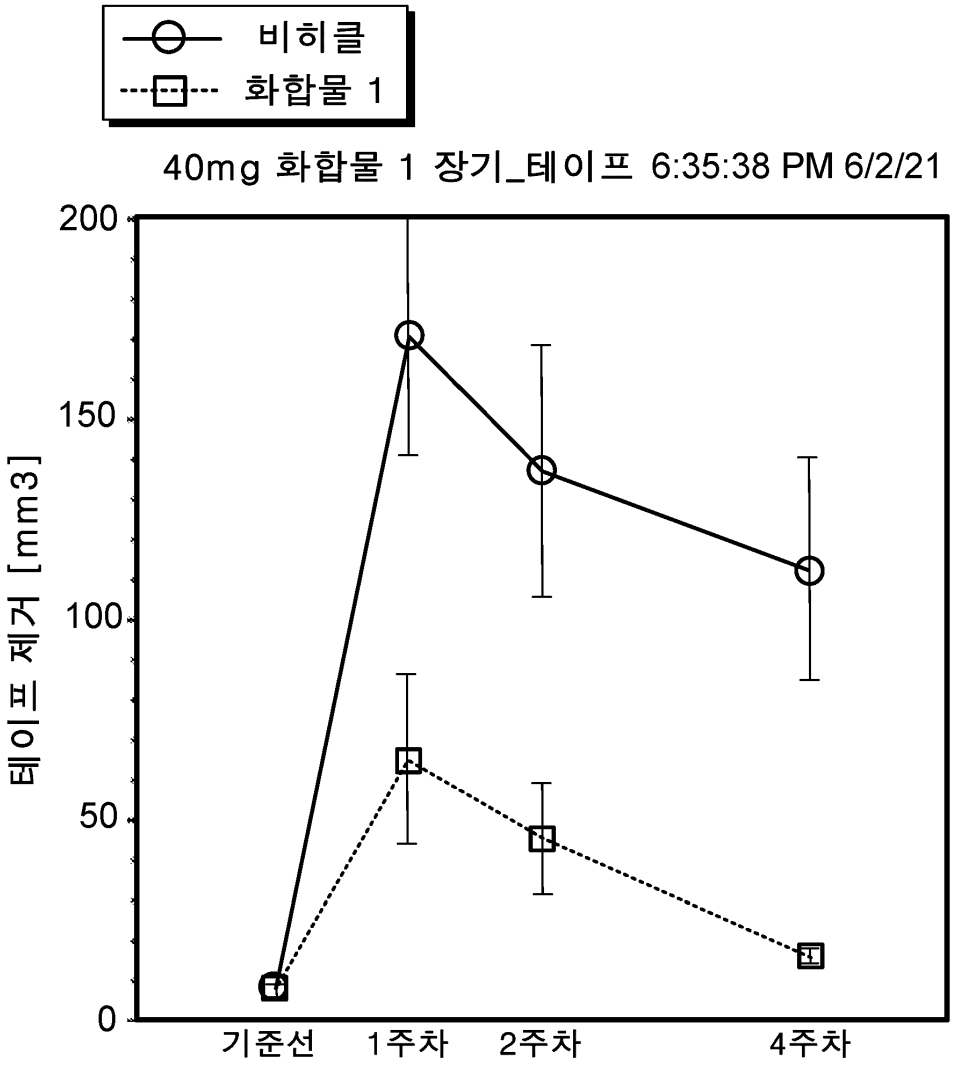
도면8b



도면8c



도면8d


비히클
화합물 1
40mg 화합물 1 장기_테이프 6:35:38 PM 6/2/21
테이프 제거 [mm3]
200
150
100
50
0
기준선
1주차
2주차
4주차