

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.⁷
C07D 295/18
C07D 207/28(11) 공개번호 10-2005-0065620
(43) 공개일자 2005년06월29일(21) 출원번호 10-2005-7006954
(22) 출원일자 2005년04월22일
번역문 제출일자 2005년04월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/011848
국제출원일자 2003년10월24일(87) 국제공개번호 WO 2004/037796
국제공개일자 2004년05월06일

(30) 우선권주장 0224917.5 2002년10월25일 영국(GB)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35(72) 발명자 볼부크, 비르기트
독일 79576 바일 암 라인 보텐세스트라쎄 23
에더, 외르크
독일 79618 라인펠덴 쾰비켄 덴 베헨 4
행, 리차드
프랑스 에프-68220 헤젠하임 패시쥐 데 라 폴링 19
레페즈, 라스줄로
스위스 체하-4106 테르빌 오브 뎀 피흐텐라인 7
슬라프바흐, 아힘
독일 79539 뢰라흐 휘네르베르그백 8
벨흐리, 루돌프
스위스 체하-4056 바젤 세인트 요한스-포르스타트 90(74) 대리인 장수길
김영

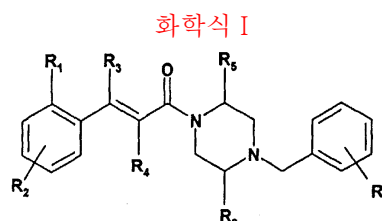
심사청구 : 없음

(54) 1-(4-벤질-피페라진-1-일)-3-페닐-프로페논 유도체

명세서

본 출원은, 케모킨 수용체 1 (Chemokine Receptor 1; CCR-1)의 안타고니스트인 1-(4-벤질-피페라진-1-일)-3-페닐-프로페논 유도체, 및 염증 질환을 비롯하여, 단핵구 및 T-세포의 이동 및 활성화와 관련된 질환 또는 장애의 치료에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

따라서, 본 출원은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.



식 중에서,

R_1 은 $-X-R_{10}$, $-X-(R_{10})_2$ 또는 $-NR_{11}R_{12}$ 이며, 여기서

X는 N, C, O 또는 S로부터 선택된 1개의 원자를 포함하는 링커(linker), 또는 2개, 3개 또는 4개의 원자를 포함하는쇄이며, 여기서 상기 링커가 2개 이상의 C 원자를 포함하는 경우, 이 링커는 하나 이상의 C=C 또는 C≡C 결합을 포함할 수 있고; 여기서 임의의 상기 원자는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 황 아미노로부터 선택된 2개 이하의 임의의 치환체를 가지고;

R_{10} 은 수소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환체이고;

R_{11} 및 R_{12} 각각은, R_1 이 임의로 치환될 수 있는 헤테로시클로알킬기 또는 헤테로아릴기가 되도록 함께 연결된 저급 알킬기를 나타내고;

R_2 및 R_7 은 수소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며 페닐 고리에 부착된 하나 이상의 치환체, 또는 비시클릭 고리 시스템을 형성하는 치환체 (나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔과 같이 이 치환체가 부착되어 있는 페닐 고리는 이중고리의 일부를 형성함)를 나타내고;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소, 시아노, 할로, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 수소, 시아노, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

상기 및 본 명세서에 다른 곳에서 하기 용어는 하기 의미를 갖는다.

유기 라디칼 또는 화합물과 관련한 용어 "저급"은 7개 이하의 탄소 원자를 갖는 분지이거나 또는 비분지일 수 있는 화합물 또는 라디칼을 의미한다.

저급 알킬기는 분지 또는 비분지이고, 1개 내지 7개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 저급 알킬은 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, n-펜틸, t-부틸, n-헵틸을 나타낸다. 저급 알킬은 수소, 시아노, 할로, 니트로, 아미노, 옥시, 알콕시에 의해 임의로 치환될 수 있다.

저급 알케닐기는 분지 또는 비분지이고, 2개 내지 7개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고, 하나 이상의 이중 결합을 함유한다. 저급 알케닐은 수소, 시아노, 할로, 니트로, 아미노에 의해 임의로 치환될 수 있다. 저급 알케닐은 예를 들어 에테닐, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜트-1,4-디에닐을 나타낸다.

저급 알키닐기는 분지 또는 비분지이고, 2개 내지 7개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고, 하나 이상의 삼중 결합을 함유한다. 저급 알키닐은 수소, 시아노, 할로, 니트로, 아미노에 의해 임의로 치환될 수 있다. 저급 알키닐은 예를 들어 에티닐, 프로프-1-이닐, 부트-1-이닐, 펜트-1-이닐, 펜트-3-이닐을 나타낸다.

아미노는 라디칼 $-NH_2$ 및 $=NH$ 을 나타내며, 예를 들어 저급 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있다.

아릴은 카르보시클릭 아릴 및 헤테로시클릭 아릴을 나타낸다.

카르보시클릭 아릴은 6개 내지 18개의 고리 원자를 함유하는 방향족 시클릭 탄화수소를 나타낸다. 카르보시클릭 아릴은 모노-, 비- 또는 트리시클릭이다. 카르보시클릭 아릴은 예를 들어 페닐, 나프틸, 비페닐을 나타낸다. 카르보시클릭 아릴은 4개 이하의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다.

카르보닐은 라디칼 $-C(O)-$ 를 나타낸다.

시아노 또는 니트릴은 라디칼 $-CN$ 을 나타낸다.

시클로알킬은 3개 내지 12개의 고리 원자, 바람직하게는 3개 내지 7개의 고리 원자를 함유하는 시클릭 탄화수소를 나타내고, 모노-, 비- 또는 트리시클릭일 수 있으며, 스피로를 포함한다. 시클로알킬은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 나타낸다. 시클로알킬은 임의로 치환될 수 있다.

할로는 클로로, 플루오로 또는 브로모를 나타내고, 요오도 일 수도 있다.

헤테로시클릭 아릴은 5개 내지 18개의 고리 원자를 함유하는 방향족 시클릭 탄화수소를 나타내며, 여기서 하나 이상, 바람직하게는 1개 내지 3개의 고리 원자는 O, N 또는 S로부터 선택되는 헤테로원자이다. 이는 모노- 또는 비시클릭일 수 있다. 헤테로시클릭 아릴은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클릭 아릴은, 예를 들어 피리딘, 인도일, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 푸라닐, 피롤릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐을 나타낸다.

헤테로시클로알킬은 3개 내지 18개의 고리 원자, 바람직하게는 3개 내지 7개의 고리 원자를 함유하는 모노-, 비- 또는 트리시클릭 탄화수소를 나타내고, O, N 또는 S로부터 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다. 헤테로시클로알킬은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클로알킬은 예를 들어 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 인돌리닐메틸, 이미다졸리닐메틸 및 2-아자-비시클로[2.2.2]옥타닐을 나타낸다.

니트로는 라디칼 $-\text{NO}_2$ 를 나타낸다.

옥소는 치환체 $=\text{O}$ 를 나타낸다.

옥시는 라디칼 $-\text{O}-$ 를 나타내고, $-\text{OH}$ 를 포함한다.

황은 라디칼 $-\text{S}-$, $-\text{S}-$ 및 $>\text{S}<$ 를 나타낸다.

카르보시클릭 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릭 아릴, 헤테로시클로알킬에 대한 임의의 치환체는 하기의 R_{10} 에 대한 임의의 치환체에 대해 정의되는 바와 같다.

X에 대한 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아미노, 황, 술폰, 술폰으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1개 내지 3개의 치환체이며;

여기서, 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있다.

R_{10} 에 대한 임의의 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있으며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있다.

R_2 및 R_7 에 대한 임의의 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있으며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있다.

R_3 및 R_4 에 대한 임의의 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있으며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있다.

R_5 및 R_6 에 대한 임의의 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 히드록시, 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 이미노, 옥심으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며;

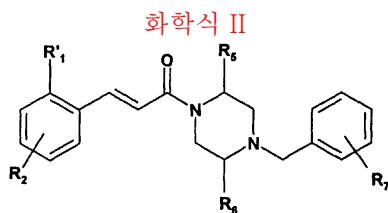
여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 히드록시, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있으며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있다.

바람직한 실시양태에서, 본 발명은 또한 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.



식 중에서,

R'_1 은 $-X'-R'_{10}$ 이며, 여기서 X'은, 임의로 치환될 수 있는 $-N-C-N-$, $-N-C-$, $-N-S-$, $-N-S-N-$, $-C-N-$, $-S-N-$, $-C\equiv C-$, $-C=C-$, $-N-C-S-$, $-C-$, $-S-N-S-R'_{10}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 링커이며,

R_2 , R_5 , R_6 및 R_7 는 상기에서 정의된 바와 같다.

바람직하게는 R'_{10} 은 수소, 할로, 또는 임의로 치환될 수 있는 카르보닐, 아미노, 헤테로시클로알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이다.

R'_1 이 $-N-C-N-R'_{10}$ 인 경우, C 원자는 바람직하게는 옥소, $=N-C\equiv N$ 또는 $=C-NO_2$ 에 의해 치환된다.

R'_1 이 $-N-C-N-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 바람직하게는 수소이다.

R'₁이 -N-C-N-R'₁₀인 경우, R'₁₀은 바람직하게는 수소에 의해 임의로 치환될 수 있다.

X'이 -N-C-N-인 경우의 R₁'의 예로는 우레아 또는 N-시아노-구아니딘이 있다.

R'₁이 -N-C-R'₁₀ 또는 -C-N-R'₁₀인 경우, C 원자는 옥소에 의해 치환된다.

R'₁이 -N-C-R'₁₀ 또는 -C-N-R'₁₀인 경우, R'₁₀은 임의로 치환될 수 있는 메틸, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리노이다.

R'₁이 -N-C-R'₁₀ 또는 -C-N-R'₁₀인 경우, R'₁₀은 수소, 메틸, 벤질, 아세틸, 옥소, 디메틸아미노, 이소프로필, 히드록시, 포름산 에틸 에스테르에 의해 치환된다.

X'이 -N-C- 또는 -C-N-인 경우의 R₁의 예로는 아세트아미드, N-메틸-아세트아미드, N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트아미드, N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-아세트아미드, 4-포르밀아미노-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르가 있다.

R'_1 이 $-N-S-R'_{10}$ 또는 $\begin{array}{c} R'_1 \\ | \\ R'_{10}-S-N-S-R'_{10} \end{array}$ 인 경우, S 원자 또는 원자들은 바람직하게는 옥소에 의해 2회 치환된다.

R'₁이 -N-S-R'₁₀ 또는 $\text{R}'_{10}\text{-S}-\underset{\text{N}}{\underset{\text{N}}{\text{S}}}\text{-R}'_{10}$ 인 경우, R'₁₀은 바람직하게는 임의로 치환될 수 있는 메틸, 이미다졸릴, 티아졸릴이다.

R'_1 이 $-N-S-R'_{10}$ 또는 $R'_{10}-S-N-S-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 바람직하게는 수소, 메틸, 아세트아미딜에 의해 임의로 치환될 수 있다.

X'이 -N-S-R'₁₀ 또는 $\text{R}'_{10}\text{-S-N-S-R}'_{10}$ 인 경우의 R'₁의 예로는 N-메탄술포닐-메탄술폰아미드가 있다.

R'₁이 -N-S-N-R'₁₀인 경우, 바람직하게는 S 원자는 옥소에 의해 2회 치환되고, N 원자는 독립적으로 메틸에 의해 임의로 치환될 수 있다.

R'₁이 -N-S-N-R'₁₀인 경우, R'₁₀은 수소 또는 임의로 치환될 수 있는 메틸이다.

R'₁이 -N-S-N-R'₁₀인 경우, R'₁₀은 바람직하게는 수소에 의해 임의로 치환될 수 있다.

X'이 -N-S-N-인 경우의 R₁'의 예로는 아미노술폰산 아마이드 및 술폰산 디메틸아מיד가 있다.

R'₁이 -C≡C-R'₁₀인 경우, R'₁₀은 바람직하게는 임의로 치환될 수 있는 메틸, 이소프로필 또는 피페리딘일이다.

R'₁이 -C≡C-R'₁₀인 경우, R'₁₀은 바람직하게는 수소 또는 아민에 의해 임의로 치환될 수 있다.

X'이 $\text{—C}\equiv\text{C—}$ 인 경우의 R₁'의 예로는 1-메틸-4-에티닐-피페리딘-4-올, 4-에티닐-피페리딘-4-올, 3,3-디메틸-부트-1-이닐, 3-디메틸아미노프로프-1-이닐, 3-히드록시-3-메틸부트-1-이닐, 4-히드록시-4-에티닐-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르가 있다.

R'_1 이 $-C=C-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 바람직하게는 임의로 치환될 수 있는 피페리디닐이다.

R'₁이 -C=C-R'₁₀인 경우, R'₁₀은 바람직하게는 히드록시, 메틸에 의해 임의로 치환될 수 있다.

X'이 $-C=C-$ 인 경우의 R₁'의 예로는 4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일-비닐이 있다.

R'₁이 -N-C-S-R'₁₀인 경우, 바람직하게는 C 원자는 에 의해 치환된다.

R'₁이 -N-C-S-R'₁₀인 경우, R'₁₀은 바람직하게는 임의로 치환될 수 있는 메틸이다.

R'_1 이 $-N-C-S-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 바람직하게는 수소에 의해 임의로 치환될 수 있다.

X' 이 $-N-C-S-$ 인 경우의 R'_1 의 예로는 메틸티오- N' -시아노 티오우레아 또는 메틸티오- N' -(모르폴린-4-일-메틸렌아민)-티오우레아가 있다.

R'_1 이 $-C-R'_{10}$ 인 경우, C 원자는 옥소에 의해 임의로 치환될 수 있다.

R'_1 이 $-C-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 3-옥사-1-아자-스피로[4.4]노난-2-온, 히드록시, 임의로 치환될 수 있는 피롤리디닐, 모르폴리노, 피페라지닐, 포름산 메틸 에스테르, [1,2,4]트리아졸, 이미다졸리디닐, 테트라졸릴, $-N(CH_3)-OCH_3$ 또는 메톡시이다.

R'_1 이 $-C-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 수소, 옥소, 메틸, 아세틸, 이소프로필, 메톡시, 히드록시, 포름산 메틸 에스테르, 디메틸아미노 또는 에타논에 의해 임의로 치환될 수 있다.

X' 이 $-C-$ 인 경우의 R'_1 의 예로는 [1,2,4]트리아졸-1-일메틸, 피롤리딘-2-온-메틸, 모르폴린-4-일메틸, 아세트산 메틸 에스테르가 있다.

R'_{10} 에 대한 임의의 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체는 수소, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 카르보닐, 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 또는 임의로 치환될 수 있는 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체, 예를 들어 1개 내지 6개의 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있다.

여기서, 상기 치환체는 본원에서 상기 정의된 바와 같거나 또는 바람직하게는

저급 알킬은 메틸, 에틸, 이소-프로필, t-부틸이고;

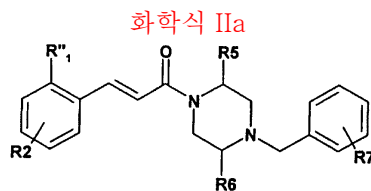
저급 알케닐은 에테닐이고;

저급 알키닐은 에티닐, 프로프-1-이닐, 부트-1-이닐이고;

헤테로시클릭 아릴은 트리아졸릴이고;

헤테로시클로알킬은 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐이다.

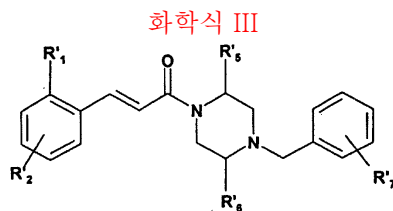
추가적 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 또한 화학식 IIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.



식 중에서,

R'_1 은 $-NR''_{11}R''_{12}$ 이며, 여기서 $-NR''_{11}R''_{12}$ 은 집합적으로 저급 알킬기에 의해 1회 또는 2회 임의로 치환될 수 있는 이미다졸리디닐-2,4-디온을 나타낸다.

추가적 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 또한 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.



식 중에서,

R'₁은 상기에서 정의된 바와 같고;

R'₂ 및 R'₇은 수소, 시아노, 할로, 부타디에닐, 메톡시, 에톡시, 2-메톡시에톡시, 모르폴리노, 트리플루오로메톡시, 2-메틸프로폭시, 2-프로폭시이며;

R'₅ 및 R'₆는 독립적으로 수소 및 저급 알킬, 아세틸로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, 상기 치환체는 본원의 상기에서 정의된 바와 같거나, 바람직하게는 저급 알킬은 메틸이다.

특히, 본 발명은

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-N'-시아노구아니딘

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-아세트아미드

(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아

(5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-N,N-디메틸술포아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-메탄술포아미드

1-아세틸-피페리딘-4-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아미드

1-메틸-1H-이미다졸-4-술포산(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아미드

N-[5-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐)-페닐]술포아미드

2-옥소-이미다졸리딘-1-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아미드

N-(4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-메틸티오-N'-시아노 티오우레아

N-(4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-술포닐우레아

(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아

(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2S,5R)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아세트아미드

(5-클로로-2-[(E)-3-[(2S,5R)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아
N-(5-클로로-2-[(E)-3-[-4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아세트아미드
(5-클로로-2-[(E)-3-[-4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아
(E)-3-[4-클로로-2-(4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)에티닐]-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논
(E)-3-[4-클로로-2-(4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)에티닐]-페닐]-1-[(S)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논
(E)-3-[4-클로로-2-[(E)-2-(4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)-비닐]-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논
(E)-3-[4-클로로-2-[(E)-2-(4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)-비닐]-페닐]-1-[(S)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논
4-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)에티닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
(E)-3-[4-클로로-2-(4-히드록시피페리딘-4-일)에티닐]-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논
(E)-3-[2-(3-아미노-3-메틸부트-1-이닐)-4-클로로페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논
(E)-3-[4-클로로-2-(3-디메틸아미노프로프-1-이닐)-페닐]-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논
(E)-3-[4-클로로-2-(3-히드록시-3-메틸부트-1-이닐)-페닐]-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논
N-(3-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-나프탈렌-2-일)-아세트아미드
(3-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-나프탈렌-2-일)-우레아
N-(3-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-나프탈렌-2-일)-N'-시아노구아니딘
N-(4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-N'-시아노구아니딘
N-(4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아세트아미드
N-(6-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-7-일)-아세트아미드
(6-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-7-일)-우레아
N-(7-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-6-일)-아세트아미드
2-디메틸아미노-N-(7-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-6-일)-아세트아미드
N-(7-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-6-일)-메탄술폰아미드
N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-시아노구아니딘
N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-2-디메틸아세트아미드
N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-메탄술폰아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-메톡시페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-메톡시페닐)-메탄술폰아미드

N-[5-클로로-2-[(E)-3-(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-(2-메톡시에톡시)-페닐]-아세트아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-모르폴린-4-일-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-2-에틸-4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-2-에틸-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-우레아.

N-(5-클로로-4-에톡시-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

(5-클로로-4-에톡시-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-우레아

N-(5-클로로-4-에톡시-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드

5-옥소-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-4-에톡시-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-메탄술폰아미드

(5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-우레아

5-옥소-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

N-(2-[(E)-3-[(R)-2-아미노메틸-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-5-클로로-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-((S)-1-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

N-(2-[(E)-3-[(S)-2-아세틸-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-5-클로로-페닐)-아세트아미드

N-{5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-{1-[히드록시이미노]-에틸}-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-아세트아미드

N-(2-[(E)-3-[(2S,5S)-2-벤질옥시메틸-4-(4-플루오로-벤질)-5-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-5-클로로-페닐)-아세트아미드

(S)-1-아세틸-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아미드

(S)-1-이소프로필-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아미드

(R)-1-이소프로필-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-4-메톡시-페닐)-아미드

(2S,4R)-1-아세틸-4-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-4-메톡시-페닐)-아미드

(E)-3-(4-클로로-2-모르폴린-4-일메틸-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

1-(5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤질)-피롤리딘-2-온

(E)-3-(4-클로로-2-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

(E)-3-[4-클로로-2-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

(E)-3-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-4-클로로-페닐]-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

(E)-3-[4-클로로-2-(4-이소프로필-피페라진-1-일메틸)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

1-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤질)-3-옥사-1-아자-스피로[4.4]노난-2-온

3-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤질)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

3-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤질)-1-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

(E)-3-[4-클로로-2-(5-메틸-테트라졸-1-일메틸)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤조산 메틸 에스테르

(5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-페닐)-아세트산 메틸 에스테르

5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤조산

5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤조산

(E)-3-[4-클로로-2-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-N-이소프로필-벤즈아미드

5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤즈아미드

N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤즈아미드

4-(5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤조일아미노)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르

(2S,4R)-1-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤조일)-4-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르

(E)-3-[4-클로로-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-카르보닐)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

(E)-3-[4-클로로-2-((S)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-카르보닐)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

(E)-3-[2-(4-아세틸-피페라진-1-카르보닐)-4-클로로-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

N-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(4-클로로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(3-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(2,4-디플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(4-시아노-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-우레아

N-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드

(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-우레아

N-(5-클로로-4-시아노-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드

(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아

N-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-이소부톡시-페닐)-아세트아미드

N-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-이소프로폭시-페닐)-아세트아미드

3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-이미다졸리딘-2,4-디온

3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-1,3-디아자-스피로[4.4]노난-2,4-디온

3-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-1,3-디아자-스피로[4.5]데칸-2,4-디온

3-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

모르폴린-4-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-4-메톡시-페닐)-아미드

피롤리딘-1-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-4-메톡시-페닐)-아미드

5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

(E)-3-[2-(4-아세틸-피페라진-1-카르보닐)-4-클로로-5-메톡시-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 포함한다.

상기 열거된 바와 같은 화학식 I, II 및 III의 화합물은 이후부터 본 발명의 작용제(Agent of the Invention)로 나타낸다.

본 발명의 산성 작용제의 제약상 허용되는 염은 염기와 함께 형성된 염, 즉 양이온성 염, 예컨대 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 나트륨 염, 리튬 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염 뿐만 아니라, 암모늄 염, 예컨대 암모늄 염, 트리메틸-암모늄 염, 디에틸암모늄 염, 및 트리스-(히드록시메틸)-메틸암모늄 염이다.

이와 유사하게, 염기성 기, 예컨대 피리딘, 피페라지닌, 피페리디닐이 구조의 일부를 구성한다면, 산 부가 염, 예컨대 무기산, 유기 카르복실산 및 유기 술폰산, 예를 들어 염산, 메탄술폰산, 말레산의 염도 또한 가능하다.

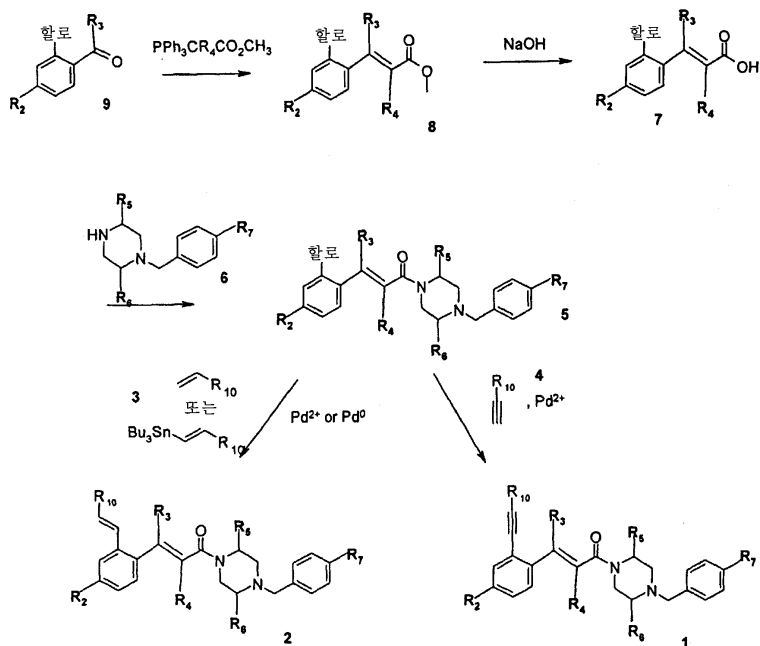
본 발명의 작용제는 또한 광학 이성질체의 형태로 존재할 수 있다 (예를 들어, 이후 실시예에 기재된 바와 같음). 따라서, 본 발명은 달리 명시하지 않는다면 개별 이성질체 형태 뿐만 아니라, 그의 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물과 같은 혼합물도 포함한다. 편리하게는, 본 발명은 화학식 I의 화합물을, 예를 들어 단일 이성질체 형태의 90% 이상, 또는 바람직하게는 95% 이상을 차지하는 정제된 이성질체 형태로 포함한다.

여기서, 본 발명의 작용제가 상기한 바와 같이 이성질체 형태로 존재하는 경우, 개별 이성질체는 통상적인 방식으로, 예를 들어 광학 활성 출발 물질을 사용하거나, 또는 예를 들어 통상적인 크로마토그래피 기술을 이용함으로써 최초로 수득된 혼합물을 분리하여 수득할 수 있다.

유리 히드록실기를 포함하는 본 발명의 작용제는 또한 제약상 허용되며 생리학상 분해가능한 에스테르의 형태로 존재할 수 있고, 이들은 본 발명의 범위에 포함된다. 상기 제약상 허용되는 에스테르는 바람직하게는 전구약물(prodrug) 에스테르 유도체이며, 이들은 생리적 조건하에서 가용매분해 또는 분해에 의해, 유리 히드록실기를 포함하는 본 발명의 상응하는 작용제로 전환될 수 있다. 제약상 허용되는 적합한 전구약물 에스테르는 카르복실산, 카르복산 모노에스테르 또는 카르복산으로부터 유도된 것들, 유리하게는 임의로 치환될 수 있는 저급 알칸산 또는 아릴카르복실산으로부터 유도된 에스테르이다.

본 발명의 작용제는 하기에 정의된 바와 같은 방법으로 제조할 수 있다.

방법 A

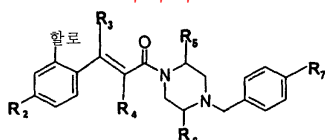


화학식 1의 화합물은, 예를 들어 디글림(diglyme)과 같은 불활성 용매 중 팔라듐 아세테이트와 같은 적합한 촉매의 존재 하에서, 유리하게는 승온, 예를 들어 140 °C에서 화학식 4의 화합물을 화학식 5의 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 4



화학식 5

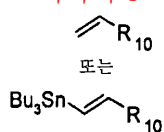


식 중에서,

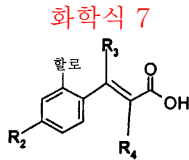
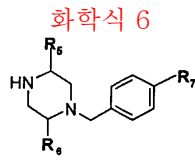
기호는 상기에서 정의된 바와 같다.

화학식 2의 화합물은, 예를 들어 디글림과 같은 불활성 용매 중 팔라듐 아세테이트와 같은 적합한 촉매의 존재하에서, 유리하게는 승온, 예를 들어 140 °C에서 화학식 3의 화합물을 화학식 5의 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

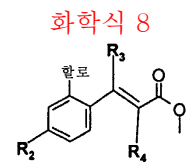
화학식 3



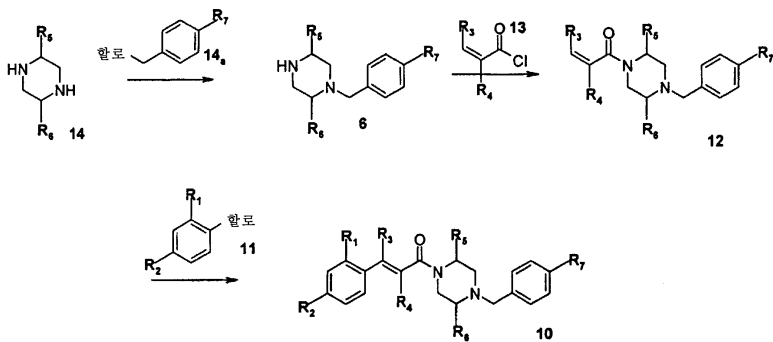
화학식 5의 화합물은, 예를 들어 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 화학식 6의 화합물을 화학식 7의 화합물로 처리함으로써 제조할 수 있다.



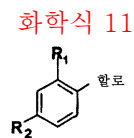
화학식 7의 화합물은, 예를 들어 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에, 유리하게는 승온, 예를 들어 환류 온도에서 화학식 9의 화합물을 화학식 $\text{PPh}_3\text{CR}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ 의 화합물로 처리함으로써 화학식 8의 화합물을 수득한 후, 이를 예를 들어 메탄올과 같은 불활성 용매 중에 수산화나트륨과 같은 염기로 처리함으로써 가수분해하여 화학식 7의 화합물을 수득하는 방법으로 제조할 수 있다.



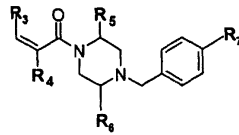
방법 B



화학식 10의 화합물은, 예를 들어 팔라듐 아세테이트와 같은 촉매 및 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에, 바람직하게는 DMF와 같은 불활성 용매 중에서 화학식 11의 화합물을 화학식 12의 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.



화학식 12

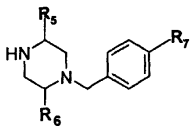


화학식 12의 화합물은, 화학식 13의 화합물을 화학식 6의 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 13

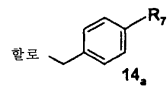


[화학식 6]

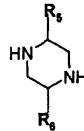


화학식 6의 화합물은, WO 0236581에 기재된 방법에 따라 화학식 14a의 화합물을 화학식 14의 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

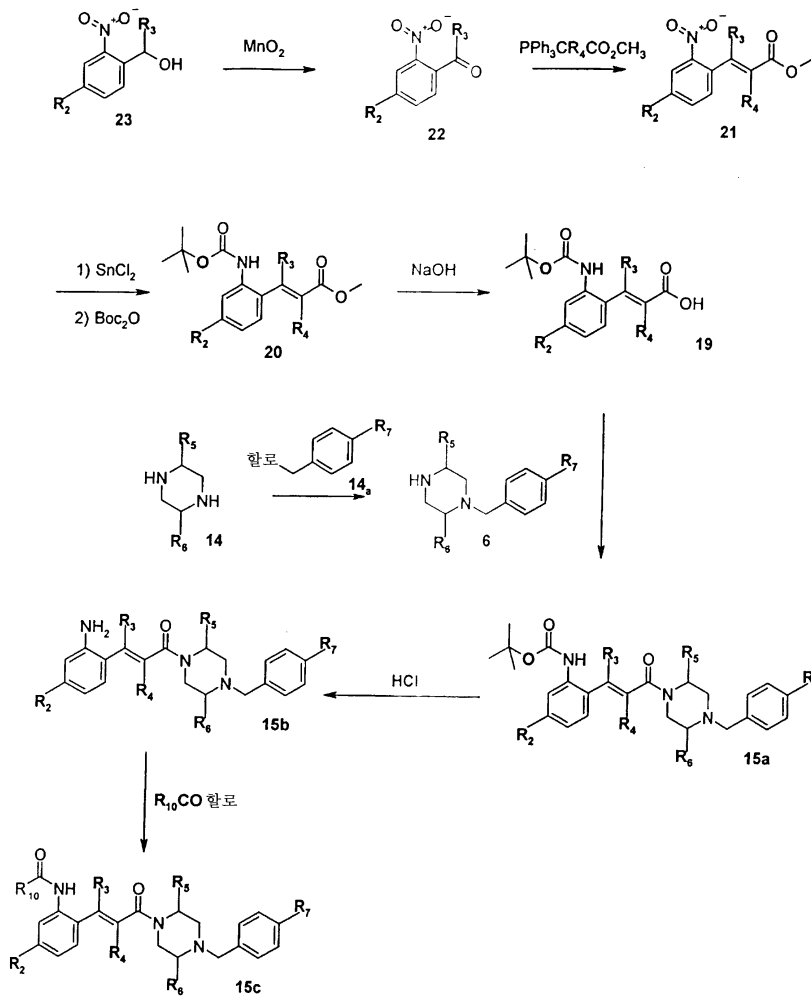
화학식 14a



화학식 14

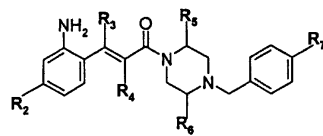


방법 C



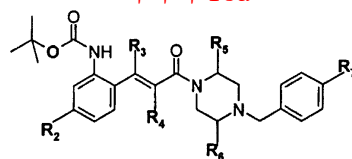
화학식 15c의 화합물은, NH₂ 또는 EDCI.HCl과 같은 적합한 커플링제의 존재하에, 유리하게는 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 화학식 15b의 화합물을 카르복실산 또는 활성화된 카르복실산, 예를 들어 R₁₀COCl 또는 R₁₀COOH와 같은 적합한 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 15b



화학식 15b의 화합물은, 예를 들어 HCl을 사용하는 산성 조건하에서 화학식 15a의 화합물의 아미노기를 탈보호시킴으로써 제조할 수 있다.

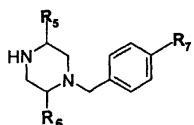
화학식 15a



화학식 15a의 화합물은, 예를 들어 EDCI.HCl과 같은 적합한 커플링제의 존재하에 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 화학식 19의 화합물을 화학식 6의 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

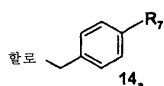


[화학식 6]

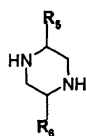


화학식 6의 화합물은, WO 0236581에 기재된 방법에 따라 화학식 14a의 화합물을 화학식 14의 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

[화학식 14a]



[화학식 14]



화학식 19의 화합물은, 예를 들어 수산화나트륨의 존재하에 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서, 유리하게는 승온, 예컨대 50 °C에서 화학식 20의 화합물을 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다.

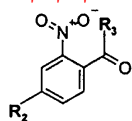


화학식 20의 화합물은, 화학식 21의 화합물을 예를 들어 HCl과 같은 산의 존재하에 에탄올과 같은 불활성 용매 중 SnCl₂와 같은 적합한 환원제로 환원시킨 후에 Boc₂O로 처리하고, 이어서 THF와 같은 불활성 용매 중에서, 유리하게는 승온, 예를 들어 환류 온도에서 Ac₂O로 처리함으로써 제조할 수 있다.



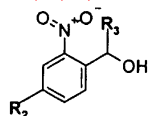
화학식 21의 화합물은, 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에, 유리하게는 승온, 예를 들어 환류 온도에서 화학식 22의 화합물을 $\text{PPh}_3\text{CR}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ 로 처리함으로써 제조할 수 있다.

화학식 22



화학식 22의 화합물은, 예를 들어 MnO_2 와 같은 적합한 산화제의 존재하에서 화학식 23의 화합물을 산화시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 23



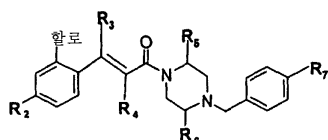
추가 실시양태에서, 본 발명은 또한 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

A) 예를 들어 디글림과 같은 불활성 용매 중 팔라듐 아세테이트와 같은 적합한 촉매의 존재하에서, 유리하게는 승온, 예를 들어 140°C 에서 화학식 4의 화합물을 화학식 5의 화합물과 커플링시킴으로써 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 제조하는 방법.

[화학식 4]



[화학식 5]

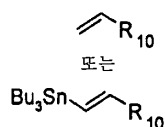


식 중에서,

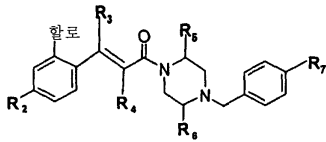
기호는 상기에서 정의된 바와 같다.

B) 예를 들어 디글림과 같은 불활성 용매 중 팔라듐 아세테이트와 같은 적합한 촉매의 존재하에서, 유리하게는 승온, 예를 들어 140°C 에서 화학식 3의 화합물을 화학식 5의 화합물과 커플링시킴으로써 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 제조하는 방법.

[화학식 3]

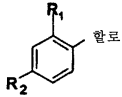


[화학식 5]

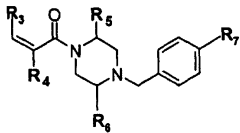


C) 예를 들어 팔라듐 아세테이트와 같은 적합한 촉매 및 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에, 바람직하게는 DMF와 같은 불활성 용매 중에서 화학식 11의 화합물을 화학식 12의 화합물과 커플링시킴으로써 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 제조하는 방법.

[화학식 11]

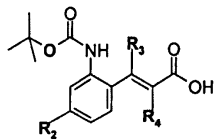


[화학식 12]

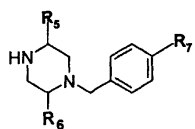


D) 예를 들어 EDCI.HCl과 같은 적합한 커플링제의 존재하에 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 화학식 19의 화합물을 화학식 6의 화합물과 커플링시킴으로써 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

[화학식 19]



[화학식 6]



실험부

약어:

Ac₂O: 아세트산 무수물

BOC: tert-부틸옥시카르보닐

DCC: 디시클로헥실-카르보디이미드

DCM: 디클로로메탄

DMAF: 디메틸-피리딘-4-일-아민

DME: 1,2-디메톡시에탄

DMF: N,N-디메틸 포름아미드

EDCI: (3-디메틸아미노-프로필)-에틸-카르보디이미드 히드로클로라이드

HCl: 염산

HOBt: 벤조트리아졸-1-올

NaOH: 수산화나트륨

NEt₃: 트리에틸아민

TBME tert-부틸-메틸에테르

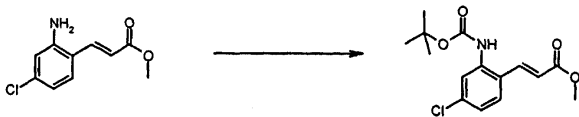
TFA: 트리플루오로-아세트산

THF: 테트라히드로푸란

실시예

실시예 1: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-N'-시아노구아니딘

a) (E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르



THF (63 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (문헌 [Carling, Robert W.; et al. J. Med. Chem. (1993), 36(22), 3397-408]) (3.3 g, 15.6 mmol)를 (BOC)₂O (6.8 g, 31.2 mmol)와 합하고, 4시간 동안 환류시켰다. THF를 증발시키고, 제2 분량의 (BOC)₂O (6.8 g, 31.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100 °C로 18시간 동안 가열하였다. TBME/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (4.6 g; 94%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.46 (s, 9H); 3.72 (s, 3H); 6.58 (d, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 9.33 (bs, 1H, NH).

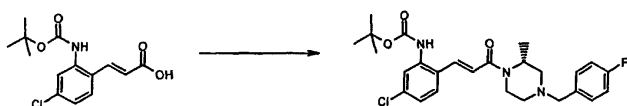
MS (m/z) EI: 311 (M⁺, 20); 238 (10); 255 (20); 180 (70); 152 (65).

b) (E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산



(E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (4.6 g, 14.7 mmol)를 MeOH (300 ml) 중에 용해시키고, 2N NaOH (11 ml, 22 mmol) 및 물 (147 ml)을 첨가하고, 50 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 투명한 반응 혼합물을 약 150 ml로 농축하고, pH 3으로 산성화시키고, TBME로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 산 (3.8 g, 87%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

c) 5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-카르바미산 tert-부틸 에스테르



(E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 (743 mg, 2.5 mmol) 및 (R)-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸피페라진 (Hilger, Christoph-Stephan et al., WO 0236581) (520 mg, 2.5 mmol)을 CH₂Cl₂ (25 ml) 중에 용해시키고, EDCI.HCl (480 mg, 2.5 mmol)과 합하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/헥산 25/75에서 35/65로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.0 g; 81%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.26 (d, 3H); 1.45 (s, 9H); 1.98 (dt, 1H); 2.13 (dd, 1H); 2.67 (d, 1H); 2.82 (d, 1H); 3.13 (bt, 1H); 3.43 (d, 1H); 3.52 (d, 1H); 4.13 (bd, 1H); 4.53 (bs, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.12 (dd, 2H); 7.19 (dd, 1H); 7.35 (dd, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.81 (bs, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 488.2 (MH⁺, 100).

d) (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논



5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-카르바미산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 2.05 mmol)를 EtOH (4 ml) 및 농축 HCl (4 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액으로 처리하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (630 mg, 80%)을 황색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.25 (bs, 3H); 1.95 (bs, 1H); 2.10 (bs, 1H); 2.68 (d, 1H); 2.83 (d, 1H); 3.10 (bs, 1H); 3.43 (d, 1H); 3.53 (d, 1H); 4.20 (bd, 1H); 4.60 (bd, 1H); 5.75 (s, 2H, NH₂); 6.55 (dd, 1H); 6.73 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.18 (dd, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.63 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 388.2 (MH⁺, 100).

e) N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-N'-시아노구아니딘



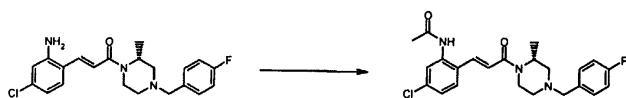
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (116 mg, 0.3 mmol) 및 NaN(CN)₂ (178 mg, 2 mmol)를 에톡시에탄올 (3 ml) 중에서 가열 환류시켰다. 2N HCl (1 ml)을 5분 이내에 적가하고, 반응 혼합물을 추가 5분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/MeOH/농축 NH₃ 95/4.5/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 30%)을 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.28 (bs, 3H); 1.99 (bs, 1H); 2.10 (bs, 1H); 2.68 (d, 1H); 2.85 (d, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.43 (d, 1H); 3.55 (d, 1H); 4.20 (bd, 1H); 4.60 (bd, 1H); 5.78 (s, 1H, NH); 7.16-7.28 (m, 4H); 7.33-7.42 (m, 2H); 7.47 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.98 (s, 2H, NH₂).

MS (m/z) ES⁺: 455.2 (MH⁺, 100).

[α]_D²⁰ = -66.2°; c = MeOH 중 0.5

실시예 2: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-아세트아미드



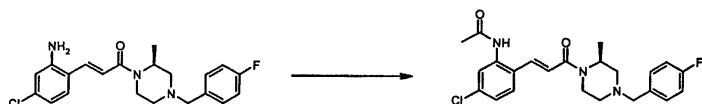
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (78 mg, 0.2 mmol), NEt_3 (202 mg, 2 mmol) 및 Ac_2O (204 mg, 2 mmol)를 THF (4 ml) 중에 8시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{농축 NH}_3$ 97/2.7/0.3)를 통해 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 70%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 ; 100 $^\circ\text{C}$): 1.28 (bs, 3H); 1.97 (bs, 1H); 2.10 (bs, 1H); 2.11 (s, 3H); 2.68 (d, 1H); 2.85 (d, 1H); 2.98 (bs, 1H); 3.43 (d, 1H); 3.55 (d, 1H); 4.20 (bd, 1H); 4.58 (bd, 1H); 7.17-7.22 (m, 3H); 7.30 (dd, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 9.92 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES^+ : 430.2 (MH^+ , 100).

$[\alpha]_D^{25} = -61.0^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 3: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-아세트아미드



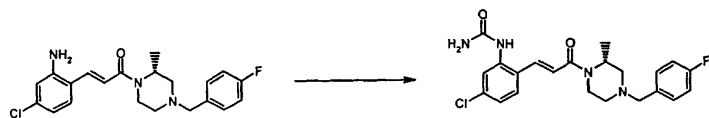
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(S)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (상기의 R-거울상이성질체와 유사하게 제조됨) (78 mg, 0.2 mmol), NEt_3 (202 mg, 2 mmol) 및 Ac_2O (204 mg, 2 mmol)를 THF (4 ml) 중에 8시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{농축 NH}_3$ 97/2.7/0.3)를 통해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 58%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 ; 120 $^\circ\text{C}$): 1.30 (d, 3H); 2.06 (dt, 1H); 2.10 (s, 3H); 2.20 (dd, 1H); 2.70 (dd, 1H); 2.85 (dd, 1H); 3.20 (dt, 1H); 3.48 (d, 1H); 3.56 (d, 1H); 4.15 (bd, 1H); 4.55 (bs, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.11 (dd, 2H); 7.23 (dd, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.59 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 9.38 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES^+ : 430.2 (MH^+ , 100).

$[\alpha]_D^{25} = +56.4^\circ$; c = MeOH 중 0.5.

실시예 4: (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아



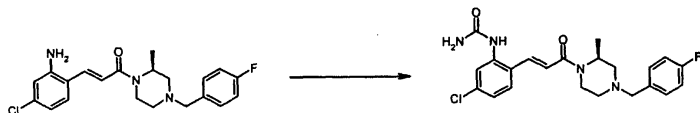
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (100 mg, 0.26 mmol) 및 NaOCN (34 mg, 0.504 mmol)을 HOAc (5 ml) 및 물 (10 ml)중에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N NaOH 상에 붓고, EtOAc 로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{농축 NH}_3$ 95/4.5/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (70 mg, 63%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.29 (bd, 3H); 1.85-2.20 (bm, 2H); 2.68 (d, 1H); 2.83 (d, 1H); 3.10 (bm, 1H); 3.43 (bt, 1H); 3.53 (bt, 1H); 4.20 (bd, 1H); 4.60 (bd, 1H); 6.28 (s, 2H, NH₂); 7.08 (dd, 1H); 7.12-7.21 (m, 3H); 7.38 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.40 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 431.2 (MH⁺, 100).

[α]_D = -64.6 °; c = MeOH 중 0.5

실시예 5: (5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아



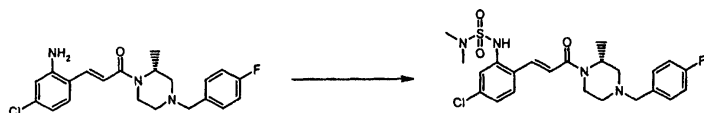
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(S)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (상기의 R-거울상이성질체와 유사하게 제조됨) (100 mg, 0.26 mmol) 및 NaOCN (53 mg, 0.75 mmol)을 HOAc (5 ml) 및 물 (10 ml) 중에 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시키고, 고체를 TBME로부터 재결정화하여 표제 화합물 (70 mg; 63%)을 무색 결정으로 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.20 (bd, 3H); 1.85-2.20 (bm, 2H); 2.68 (d, 1H); 2.83 (d, 1H); 3.10 (bm, 1H); 3.43 (bd, 1H); 3.53 (bd, 1H); 4.20 (bd, 1H); 4.60 (bd, 1H); 6.28 (s, 2H, NH₂); 7.08 (dd, 1H); 7.12-7.21 (m, 3H); 7.38 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.38 (s, 1H).

MS (m/z) AP⁺: 431.2 (MH⁺, 90); 388.2 (50); 251.2 (100).

[α]_D = +63.6 °; c = MeOH 중 0.5

실시예 6: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-N,N-디메틸술포아미드



(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (50 mg, 0.13 mmol) 및 N,N-디메틸술포아미드 (83 ml, 0.77 mmol)를 피리딘 (2 ml) 중에 용해시키고, 12시간 동안 50 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 2N NaOH 중에 용해시키고, TBME로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (아세톤/헥산 2/8에서 3/7로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 15%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.27 (bs, 3H); 1.98 (bs, 1H); 2.12 (bs, 1H); 2.67 (bd, 1H); 2.72 (s, 6H); 2.85 (bd, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.44 (bd, 1H); 3.55 (bd, 1H); 4.22 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 7.15-7.25 (m, 3H); 7.32 (bs, 1H); 7.38-7.43 (m, 3H); 7.90 (d, 1H); 7.93 (bs, 1H); 9.80 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 495.2 (MH⁺, 100).

실시예 7: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]페닐)-메탄술포아미드



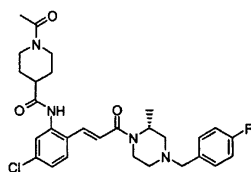
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (100 mg, 0.26 mmol) 및 NEt_3 (0.22 ml, 1.54 mmol)을 THF (4 ml) 중에 용해시키고, 교반하면서 MeSO_2Cl (60 ml, 0.77 mmol)로 실온에서 10분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 물 중에 용해시키고, TBME로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME)를 통해 정제하여 디술폰아미드 중간체 (120 mg)를 무색 발포체로서 수득하였다. 후자를 EtOH (4.5 ml) 중에 용해시키고, 2N NaOH (4.5 ml)로 실온에서 2분 동안 처리하였다. 혼합물을 물 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME/MeOH 10/0에서 TBME/MeOH 9/1로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 38%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6): 1.28 (bs, 3H); 1.98 (bs, 1H); 2.11 (bs, 1H); 2.68 (d, 1H); 2.85 (d, 1H); 3.03 (bs, 1H); 3.05 (s, 3H); 3.45 (d, 1H); 3.55 (d, 1H); 4.20 (bd, 1H); 4.60 (bd, 1H); 7.15-7.23 (m, 3H); 7.36-7.43 (m, 4H); 7.82 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 9.76 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES^+ : 466.2 (MH^+ , 80).

$[\alpha]_D^{25} = -50.0$ 0; c = MeOH 중 0.5

실시예 8: 1-아세틸-피페리딘-4-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-페닐)-아미드



DMF 10 ml 중의 1-아세틸피페리딘-4-카르복실산 0.10 g (0.58 mmol), (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 0.25 g (0.64 mmol), EDCI 0.13 g (0.70 mmol) 및 HOBt 0.095 g (0.70 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후에 수득한 조 생성물을 RP-HPLC로 정제하여 목적하는 아미드 68 mg (22%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.24 (br s, 3H), 1.45 (qd, 1H), 1.59 (qd, 1H), 1.78-2.15 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.50-2.74 (m, 4H), 2.81 (d, 1H), 3.08 (td, 1H), 3.42 및 3.52 (AB-Sys., 2H), 3.87 (d, 1H), 4.05-4.70 (m, 3H), 7.16 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 9.84 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z: 541 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

실시예 9: 1-메틸-1H-이미다졸-4-술폰산(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-페닐)-아미드

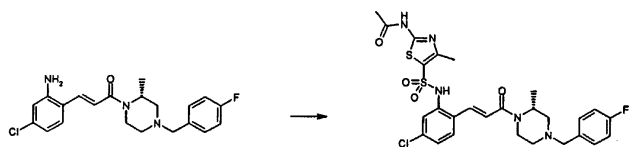


(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (100 mg, 0.26 mmol)을 피리딘 (6 ml) 중에 용해시키고, 교반하면서 0 °C에서 1-메틸이미다졸-4-술폰닐클로라이드 (51 mg, 0.284 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 증발시키고, 반응 혼합물을 정제용 HPLC로 정제하였다 (워터스 엑스테라(Waters XTerra), H_2O -아세토니트릴 구배 20-100%). 수율: 32 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 , 396 K): 1.28 (d, 3H); 2.02 (td, 2H); 2.18 (dd, 1H); 2.68 (bd, 1H); 3.16 (td, 1H); 3.48 (q, 2H); 3.66 (s, 3H); 4.1 (bd, 1H); 4.5 (bm, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.08 (m, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.32 (m, 3H); 7.55(s, 1H); 7.58(d, 1H); 7.64(s, 1H); 7.66(s, 1H); 9.8 (NH, 1H)

MS (m/z) ES^+ : 532.1 (MH^+ , 100%).

실시예 10: N-[5-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-페닐)티아졸-2-일]-아세트아미드

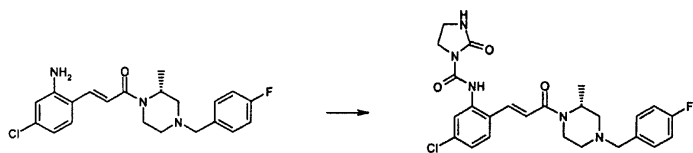


(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (99.69 mg, 0.26 mmol)을 피리딘 (6 ml) 중에 용해시키고, 교반하면서 0 °C에서 2-아세트아미도-4-메틸-5-티아졸술폰닐클로라이드 (72 mg, 0.283 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 증발시키고, 반응 혼합물을 정제용 HPLC (워터스 엑스테라, H₂O-아세트니트릴 구배 20-100%)로 정제하였다. 수율: 46 mg.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆, 396): 1.28 (d, 3H); 2.02 (td, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.18 (dd, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.68 (bd, 1H); 2.82 (m, 1H, +H₂O); 4.8 (q, 2H); 4.08 (bd, 1H); 4.48 (bm, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.05 (m, 2H); 7.12 (m, 1H); 7.2-7.4 (m, 3H); 7.6(d, 1H); 7.77 (d, 1H)

MS (m/z) ES⁺: 606.02 (MH⁺).

실시예 11: 2-옥소-1-이미다졸리딘-1-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-페닐)-아미드



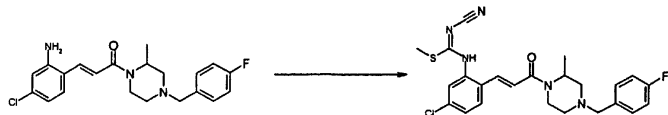
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (100.08 mg, 0.387 mmol)을 디클로로메탄 (5 ml) 중에 용해시키고, 교반하면서 2-옥소-1-이미다졸리딘카르보닐클로라이드 (89.8 mg, 0.580 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 형성된 결정질 생성물을 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 진공하에서 건조시켰다. 수율: 172 mg (88 %). 융점: 275-277 °C (보정하지 않음)

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆, 396[K]): 1.38 (d, 3H); 2.6 (bs, 1H); 2.78 (bs, 1H); 2.92 (m, 1H); 3.18 (bs, 1H); 3.41 (m, 3H); 3.8 (m, 2H); 3.98 (bd, 2H); 4.25 (d, 1H); 4.68 (bs, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.12 (m, 3H); 7.46 (bs, 1H); 7.58 (m, 3H); 7.65 (d, 1H); 8.0 (d, 1H); 10.58 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 500.2 (MH⁺, 58%); 173.1 (100%)

MS (m/z) ES⁻: 498.2 (M-H, 13%); 534.2 (100%, M+Cl⁻); 612.3 (8%, M+CF₃CO₂⁻)

실시예 12: N-(4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-메틸티오-N'-시아노 티오우레아

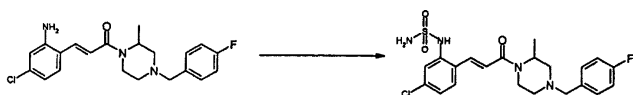


THF (5 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (200 mg, 0.51 mmol) (라세미체; 라세미 1-(4-플루오로벤질)-3-메틸피페라진 (Bolos, Jordi et al. J.Med.Chem. (1996), 39(15), 2962-2970)으로부터 상기의 R-거울상이성질체와 유사하게 제조됨)을 교반하면서 NaH (미네랄 오일 중 55%, 40 mg, 0.8 mmol)로 실온에서 처리하고, 이어서 디메틸-N-시아노티오이미노카르보네이트 (113 mg, 0.77 mol)로 40 분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에서 12시간 동안 환류시키고, NH₄Cl-용액 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH 100/0에서 98/2로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (150 mg, 60%)을 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.27 (bs, 3H); 1.98 (bs, 1H); 2.12 (bs, 1H); 2.66 (bs, 3H); 2.68 (bd, 1H); 2.84 (bd, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.45 (d, 1H); 3.55 (bd, 1H); 4.22 (bs, 1H); 4.55 (bs, 1H); 7.18 (t, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.36-7.53 (m, 5H); 8.03 (d, 1H); 10.42 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 486.3 (M⁺, 100).

실시예 13: N-(4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-술폰닐 우레아



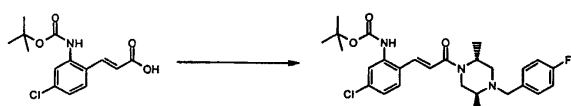
톨루엔 (0.5 ml) 중 포름산 (10 μ l, 0.26 mmol; 2시간 동안 B₂O₃로 미리 건조시킨 보다 큰 배치로부터)을 톨루엔 (0.25 ml) 중 클로로술폰닐-이소시아네이트 (22 ml, 0.26 mmol)의 용액에 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 12시간 동안 정치시키고, 40 °C로 5분 동안 가열하고, 이어서 0 °C로 냉각시킨 다음, (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (200 mg, 0.51 mmol)(라세미체; 라세미 1-(4-플루오로벤질)-3-메틸피페라진 (Bolos, Jordi et al. J.Med.Chem. (1996), 39(15), 2962-2970)로부터 상기의 R-거울상이성질체와 유사하게 제조됨)을 톨루엔 (0.5 ml) 중에 첨가하고, 이어서 1N NaOH (0.26 ml; 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 물 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (정제용 HPLC, 엑스테라, RP18, 7 μ m, 아세토니트릴/물 이어서 8/2에서 10/0으로의 EtOAc/헥산 상의 SiO₂)를 통해 정제하여 무색의 유리질을 수득하고, 이를 TBME/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (19 mg; 16%)을 무색의 결정으로 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.28 (bs, 3H); 1.88-2.16 (bm, 2H); 2.68 (d, 1H); 2.83 (d, 1H); 2.97 (bs, 1H); 3.43 (d, 1H); 3.55 (d, 1H); 4.20 (bd, 1H); 4.55 (bd, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.16 (bs, 2H, NH₂); 7.18 (t, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.39 (dd, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 9.30 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 467.2 (MH⁺, 100).

실시예 14: (5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아

a) (5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-카르바미산 tert-부틸 에스테르

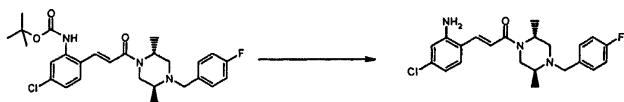


(E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 (595 mg, 2.0 mmol) 및 (2S,5R)-1-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진 (Mavunkel, Babu J. et al., WO 00/71535) (445 mg, 2.0 mmol)을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, EDCI.HCl (384 mg, 2.0 mmol)과 합하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/헥산 2/8)를 통해 정제하여 표제 화합물 (830 mg, 81%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 0.95 (bs, 3H); 1.25 (bs, 3H); 1.50 (s, 9H); 2.30 (m, 1H); 2.55-2.80 (bm, 2H); 3.05 (bs, 1H); 3.45 (bd, 1H); 3.64 (bd, 1H); 4.05 (bs, 1H); 4.55 (bs, 1H); 7.09-7.20 (m, 3H); 7.15 (dd, 1H); 7.39-7.42 (m, 2H); 7.45 (bs, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 9.25 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 502.3 (MH⁺, 100); 446.2 (90).

b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-프로페논



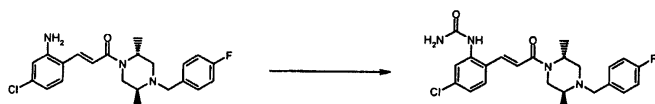
(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (830 mg, 1.65 mmol)를 EtOH (7 ml) 중에 용해시키고, 농축 HCl (7 ml)로 실온에서 30분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3 용액 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , EtOAc/헥산 7/3에서 6/4로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (600 mg, 90%)을 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6): 0.95 (bd, 3H); 1.23 (bd, 3H); 2.25 (d, 1H); 2.55-2.70 (m, 2H); 3.03 (bs, 1H); 3.45 (d, 1H); 3.63 (d, 1H); 4.05 bs, 1H); 4.55 (bs, 1H); 5.73 (s, 2H, NH₂); 6.57 (dd, 1H); 6.75 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.18 (t, 2H); 7.41 (dd, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.68 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 402.2 (MH⁺, 100).

$[\alpha]_D^{25} = -100.2^\circ$; c = MeOH 중 1.0

실시예 15: (5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아



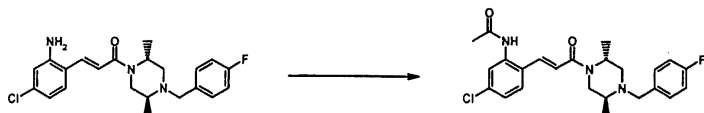
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-프로페논 (101 mg, 0.25 mmol) 및 NaOCN (34 mg, 0.504 mmol)을 HOAc (5 ml) 및 물 (10 ml) 중에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3 용액 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME/MeOH/농축 NH_3 97/2.7/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 54%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6 ; 120 $^\circ\text{C}$): 1.01 (d, 3H); 1.30 (d, 3H); 2.33 (dd, 1H); 2.78 (dd, 1H); 3.05 (m, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.51 (d, 1H); 3.66 (d, 1H); 4.00 (d, 1H); 4.52 (bm, 1H); 5.86 (bs, 2H, NH₂); 7.00 (d, 1H); 7.05-7.14 (m, 3H); 7.41 (dd, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.07 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ESI⁺: 445.2 (MH⁺, 100).

$[\alpha]_D^{25} = -85.4^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 16: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아세트아미드



(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-프로페논 (101 mg, 0.25 mmol), NEt_3 (252 mg, 2.5 mmol) 및 Ac_2O (225 mg, 2.5 mmol)를 THF (5 ml) 중에 5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME/MeOH/ NH_3 97/2.7/0.3)를 통해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 90%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

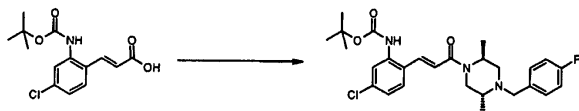
¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 0.95 (bs, 3H); 1.28 (bs 3H); 2.12 (s, 3H); 2.28 (d, 1H); 2.64 (bs, 1H); 3.05(bs, 1H); 3.30 (bs, 1H); 3.50 (d, 1H); 3.65 (d, 1H); 4.05 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 7.18 (t, 3H); 7.30 (dd, 1H); 7.42 (dd, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 9.92 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES+: 444.2 (MH⁺, 100).

[α]_D²⁰ = -87.0°; c = MeOH 중 0.5

실시예 17: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2S,5R)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸-피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아세트아미드

a) (5-클로로-2-[(E)-3-[(2S,5R)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르



(E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 (595 mg, 2.0 mmol) 및 (2R,5S)-1-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진 (Mavunkel, Babu J. et al., WO 00/71535) (445 mg, 2.0 mmol)을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, EDCI.HCl (384 mg, 2.0 mmol)과 합하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/헥산 2/8)를 통해 정제하여 표제 화합물 (840 mg, 81%)을 무색 발포체를 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 0.95 (bs, 3H); 1.25 (bs, 3H); 1.50 (s, 9H); 2.30 (m, 1H); 2.55-2.80 (bm, 2H); 3.05 (bs, 1H); 3.45 (bd, 1H); 3.64 (bd, 1H); 4.05 (bs, 1H); 4.55 (bs, 1H); 7.09-7.20 (m, 3H); 7.15 (dd, 1H); 7.39-7.42 (m, 2H); 7.45 (bs, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 9.25 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES+: 502.2 (MH⁺, 100); 446 (80).

[α]_D²⁰ = +73.0°; c = MeOH 중 1.0

b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(2S,5R)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-프로페논



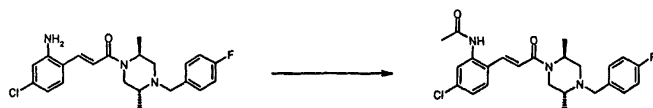
(5-클로로-2-[(E)-3-[(2S,5R)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (830 mg, 1.65 mmol)를 EtOH (7 ml) 중에 용해시키고, 농축 HCl (7 ml)로 실온에서 30분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/헥산 7/3에서 6/4로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (580 mg, 87%)을 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 0.95 (bd, 3H); 1.23 (bd, 3H); 2.25 (d, 1H); 2.55-2.70 (m, 2H); 3.03 (bs, 1H); 3.45 (d, 1H); 3.63 (d, 1H); 4.05 bs, 1H); 4.55 (bs, 1H); 5.73 (s, 2H, NH₂); 6.57 (dd, 1H); 6.75 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.18 (t, 2H); 7.41 (dd, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.68 (d, 1H).

MS (m/z) ES+: 402.2 (MH⁺, 100).

[α]_D²⁰ = +95.0°; c = MeOH 중 1.0

c) N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2S,5R)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아세트아미드



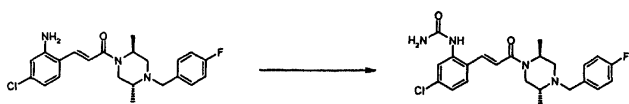
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(2S,5R)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-프로페논 (101 mg, 0.25 mmol), NEt_3 (252 mg, 2.5 mmol) 및 Ac_2O (255 mg, 2.5 mmol)를 THF (5 ml) 중에 5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME)를 통해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 90%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6): 0.95 (bs, 3H); 1.28 (bs 3H); 2.12 (s, 3H); 2.28 (d, 1H); 2.64 (bs, 1H); 3.05(bs, 1H); 3.30 (bs, 1H); 3.50 (d, 1H); 3.65 (d, 1H); 4.05 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 7.18 (t, 3H); 7.30 (dd, 1H); 7.42 (dd, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 9.92 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES+: 444.2 (MH+, 100).

$[\alpha]_D^{25} = +87.0^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 18: (5-클로로-2-[(E)-3-[(2S,5R)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아



(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(2S,5R)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-프로페논 (101 mg, 0.25 mmol) 및 NaOCN (34 mg, 0.504 mmol)을 HOAc (5 ml) 및 물 (10 ml) 중에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3 용액 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME/MeOH/농축 NH_3 97/2.7/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 70%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

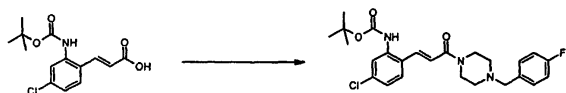
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 ; 120 $^\circ\text{C}$): 1.01 (d, 3H); 1.30 (d, 3H); 2.33 (dd, 1H); 2.78 (dd, 1H); 3.05 (m, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.51 (d, 1H); 3.66 (d, 1H); 4.00 (d, 1H); 4.52 (bm, 1H); 5.86 (bs, 2H, NH₂); 7.00 (d, 1H); 7.05-7.14 (m, 3H); 7.41 (dd, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.07 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES: 445.2 (MH+, 100).

$[\alpha]_D^{25} = +86.2^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 19: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아세트아미드

a) (5-클로로-2-[(E)-3-[(4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-카르바미드 tert-부틸 에스테르



(E)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-클로로페닐)-아크릴산 (150 mg, 0.5 mmol), 1-(4-플루오로벤질)-피페라진 (98 mg, 0.5 mmol) 및 EDCI.HCl (96 mg, 0.5 mmol)을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 크로마토그래피 (SiO_2 , EtOAc)를 통해 정제하여 표제 화합물 (150 mg, 63%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.48 (s, 9H); 2.38 (bd, 4H); 3.51 (s, 2H); 3.60 (bs, 2H); 3.71 (bs, 2H); 7.13-7.21 (m, 3H); 7.26 (dd, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.48 (bs, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 9.23 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁻: 472.2 (M-H, 100).

b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-프로페논

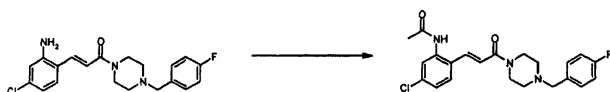


(5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (330 mg, 0.7 mmol)를 EtOH (7 ml) 중에 용해시키고, 농축 HCl (7 ml)로 실온에서 30분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (240 mg, 91%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 2.38 (bs, 4H); 3.51 (s, 2H); 3.59 (bs, 2H); 3.68 (bs, 2H); 5.75 (s, 2H, NH₂); 6.55 (dd, 1H); 6.73 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.18 (t, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.64 (d, 1H);

MS (m/z) ES⁻: 372.2 (M-H, 100).

c) N-(5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아세트아미드

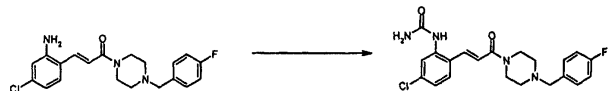


(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-프로페논 (75 mg, 0.2 mmol), NEt₃ (202 mg, 2.0 mmol) 및 Ac₂O (204 mg, 2.0 mmol)를 THF (4 ml)중에 6시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/MeOH/농축 NH₃ 95/4.5/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 48%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 2.11 (s, 3H); 2.40 (bs, 4H); 3.53 (s, 2H); 3.60 (bs, 2H); 3.70 (bs, 2H); 7.15-7.25 (m, 3H); 7.30 (dd, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 9.89 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 416.2 (MH⁺, 100).

실시예 20: (5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-우레아



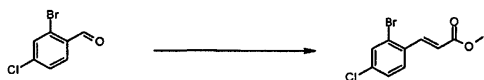
(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-프로페논 (80 mg, 0.215 mmol) 및 NaOCN (29 mg, 0.43 mmol)을 HOAc (5 ml) 및 물 (10 ml) 중에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N NaOH 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/MeOH/농축 NH₃ 95/4.5/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 50%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 2.40 (m, 4H); 3.52 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 3.70 (s, 2H); 6.26 (s, 2H, NH₂); 7.08 (dd, 1H); 7.13-7.20 (m, 3H); 7.36 (dd, 2H); 7.68 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.41 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES+: 417.2 (MH⁺, 100).

실시예 21: (E)-3-[4-클로로-2-(4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일에틸닐)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논

a) (E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르

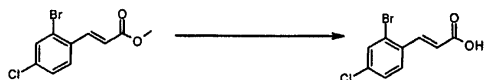


2-브로모-4-클로로벤즈알데히드 (Boegesoe, Klaus P. et al., J. Med. Chem. (1983), 26(7), 935-47) (6.3 g, 28.7 mmol) 및 메톡시카르보닐메틸렌트리페닐포스포란 (10.5 g, 31.6 mmol)를 톨루엔 (143 ml) 중에 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 5/95)를 통해 정제하여 표제 화합물 (4.8 g, 61%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 3.50 (s, 3H); 6.48 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.72 (d, 1H).

MS (m/z) EI: 276 (M⁺, 20); 245 (20); 195 (100); 136 (55), 99 (50), 74 (80).

b) (E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-아크릴산

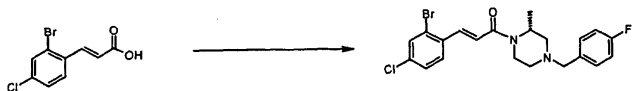


(E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (6.8 g, 17.4 mmol)를 MeOH (175 ml) 중에 용해시키고, 2N NaOH (13 ml; 26 mmol) 및 물 (87 ml)로 50 °C에서 1시간 동안 처리하였다. 혼합물을 2N HCl (15 ml)로 산성화시키고, TBME로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 화합물을 고체로서 수득하였으며, 이를 TBME/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (4.4 g, 90%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 6.62 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 12.8 (bs, 1H).

MS (m/z) ES-: 261 (M-H, 100).

c) (E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]프로페논



(E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-아크릴산 (3.9 g, 15 mmol), EDCI.HCl (2.87 g, 15 mmol) 및 (R)-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸피페라진 (Hilger, Christoph-Stephan et al., WO 0236581) (3.12 g, 15 mmol)을 CH₂Cl₂ (150 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/헥산 3/7)를 통해 정제하여 표제 화합물 (5.3 g, 78%)을 황색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.26 (bs, 3H); 1.86-2.20 (bd, 2H); 2.65 (d, 1H); 2.82 (d, 1H); 2.98 (d, 1H); 3.42 (d, 1H); 3.53 (d, 1H); 4.08-4.20 (bd, 1H); 4.43-4.68 (bd, 1H); 7.17 (t, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.37 (dd, 2H); 7.53 (dd, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 8.03 (d, 1H);

MS (m/z) AP+: 453.1 (100); 451.1 (MH⁺, 80).

d) (E)-3-[4-클로로-2-(4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일에티닐)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논



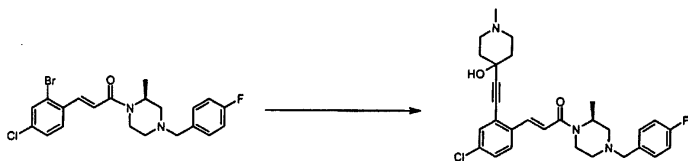
(E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]프로페논 (200 mg; 0.44 mmol)을 디글림 (1.5 ml) 중에 용해시키고, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (62 mg; 0.088 mmol) 및 DIPEA (2 ml)에 이어, 4-에티닐-1-메틸피페리딘-4-올 (연구용 라이브러리(Exploratory Library); 124 mg; 0.88 mmol), CuI (68 mg; 0.35 mmol) 및 Cs_2CO_3 (290 mg; 0.88 mmol)를 첨가하고, 130 °C로 25분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, TBME 중에 용해시키고, 여과하고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; TBME/MeOH/농축 NH_3 95/5/0.5)를 통해 정제하여 황색 발포체 230 mg을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC (엑스테라, RP18, 7 μm , 아세토니트릴/물)를 통해 정제하여 표제 화합물 (175 mg; 78%)을 담황색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 ; 120 °C): 1.32 (d, 3H); 1.84 (bt, 2H); 1.94 (bd, 2H); 2.08 (bt, 1H); 2.22 (bd, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.38 (bt 2H); 2.60 (bs, 2H); 2.70 (bd, 1H); 2.85 (bd, 1H); 3.20 (bt, 1H); 3.47 (d, 1H); 3.56 (d, 1H); 4.13 (bd, 1H); 4.54 (bs, 1H); 5.06 (bs, 1H, OH); 7.12 (t, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.38 (bt, 2H); 7.43 (bs, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.81 (bs, 1H).

MS (m/z) ES+: 510.3 (MH^+ , 100).

$[\alpha]_D^{20} = -50.1^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 22: (E)-3-[4-클로로-2-(4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일에티닐)-페닐]-1-[(S)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논



상기의 R-거울상이성질체와 유사하게 제조하여 표제 화합물 (88 mg, 78%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

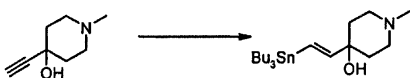
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 ; 120 °C): 1.32 (d, 3H); 1.84 (bt, 2H); 1.94 (bd, 2H); 2.08 (bt, 1H); 2.22 (bd, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.38 (bt 2H); 2.60 (bs, 2H); 2.70 (bd, 1H); 2.85 (bd, 1H); 3.20 (bt, 1H); 3.47 (d, 1H); 3.56 (d, 1H); 4.13 (bd, 1H); 4.54 (bs, 1H); 5.06 (bs, 1H, OH); 7.12 (t, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.38 (bt, 2H); 7.43 (bs, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.81 (bs, 1H).

MS (m/z) ES+: 510.3 (MH^+ , 100).

$[\alpha]_D^{20} = +53.3^\circ$; c = MeOH 중 0.5.

실시예 23: (E)-3-[4-클로로-2-[(E)-2-(4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)-비닐]-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논

a) 1-메틸-4-((E)-2-트리부틸스타나닐-비닐)-피페리딘-4-올

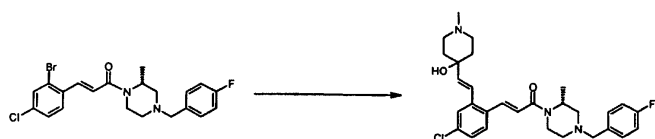


4-에티닐-1-메틸피페리딘-4-올 (연구용 라이브러리; 3.34 g; 24 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (337 mg; 0.48 mmol) THF (100 ml) 중에 용해시키고 교반하고, Bu_3SnH (7.6 ml; 28.8 mmol)를 3분 이내에 적가하면서 수조에서 18 °C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, SiO_2 의 컬럼 상에 바로 붓고, 크로마토그래피 ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0.5)하여 표제 화합물 (3.45 g; 33%)을 녹색 오일로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6): 0.88 (m, 15H); 1.30 (m, 6H); 1.40 (m, 2H); 1.50 (m, 6H); 1.60 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.27 (bt, 2H); 2.40 (m, 2H); 4.33 (s, 1H, OH); 6.03 (d, 1H); 6.11 (d, 1H).

MS (m/z) ES+: 432 (MH+, 100).

b) (E)-3-[4-클로로-2-[(E)-2-(4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)-비닐]-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논



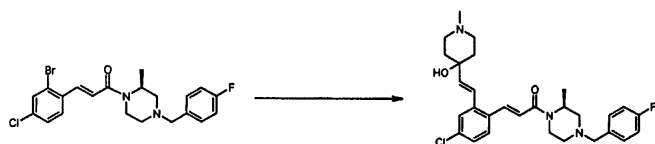
(E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]프로페논 (200 mg; 0.44 mmol) 및 1-메틸-4-((E)-2-트리부틸스타나닐-비닐)-피페리딘-4-올 (370 mg, 0.88 mmol)을 디글림 (5 ml) 중에 용해시키고, 140 °C로 가열하였다. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (400 mg; 1.77 mmol)을 디글림 (26 ml) 중에 용해시키고, 교반하면서 15분 이내에 적가하였다. 반응 혼합물을 140 °C에서 5분 동안 가열하고, 여과하고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; TBME/MeOH/농축 NH_3 90/10/1에서 80/20/2로)를 통해 정제하여 갈색 발포체 230 mg을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (엑스테라, RP18, 7 μm , 아세토니트릴/물)를 통해 추가 정제하여 표제 화합물 (43 mg; 19%)을 담황색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 ; 120 °C): 1.32 (d, 3H); 1.62 (bd, 2H); 1.78 (bt, 2H); 2.08 (bt, 1H); 2.21 (bd, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.40-2.51 (m, 4H); 2.70 (bd, 1H); 2.86 (bd, 1H); 3.21 (bt, 1H); 3.48 (d, 1H); 3.57 (d, 1H); 4.14 (bd, 1H); 4.16 (bs, 1H, OH); 4.53 (bs, 1H); 6.29 (d, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.39 (dd, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.71 (d, 1H).

MS (m/z) ES+: 512.3 (MH+, 100).

$[\alpha]_D^{25} = -48.0^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 24: (E)-3-[4-클로로-2-[(E)-2-(4-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)-비닐]-페닐]-1-[(S)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논



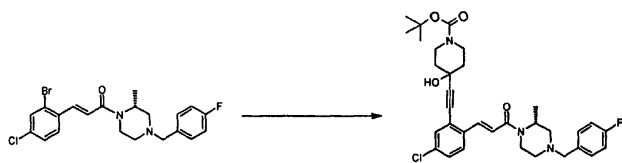
상기의 R-거울상이성질체와 유사하게 제조하고 정제하여 표제 화합물 (49 mg, 29%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 ; 120 °C): 1.32 (d, 3H); 1.62 (bd, 2H); 1.78 (bt, 2H); 2.08 (bt, 1H); 2.21 (bd, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.40-2.51 (m, 4H); 2.70 (bd, 1H); 2.86 (bd, 1H); 3.21 (bt, 1H); 3.48 (d, 1H); 3.57 (d, 1H); 4.14 (bd, 1H); 4.16 (bs, 1H, OH); 4.53 (bs, 1H); 6.29 (d, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.39 (dd, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.71 (d, 1H).

MS (m/z) ES+: 512.3 (MH+, 100).

$[\alpha]_D^{25} = +47.4^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 25: 4-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐에틸닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



(E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]프로페논 (200 mg; 0.44 mmol)을 디글림 (1.5 ml) 중에 용해시키고, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (62 mg; 0.088 mmol) 및 DIPEA (2 ml)에 이어, 4-에틸닐-1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-4-올 (Kath, John Charles et al., WO 0044728) (150 mg, 0.66 mmol), CuI (68 mg; 0.35 mmol) 및 Cs_2CO_3 (290 mg; 0.88 mmol)를 첨가하고, 130 °C로 25분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, TBME 중에 용해시키고, 여과하고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; 아세톤/헥산 2/8에서 3/7로)를 통해 정제하여 황갈색 발포체 174 mg을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (엑스테라, RP18, 7 μm , 아세토니트릴/물)를 통해 추가 정제하여 표제 화합물 (106 mg; 39%)을 담황색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 ; 120 °C): 1.30 (d, 3H); 1.44 (s, 9H); 1.71-1.78 (m, 2H); 1.90-1.97 (m, 2H); 2.07 (bt, 1H); 2.22 (dd, 1H); 2.70 (bd, 1H); 2.82 (bd, 1H); 3.21 (bt, 1H); 2.28-3.37 (m, 2H); 3.48 (d, 1H); 3.56 (d, 1H); 3.63-3.71 (m, 2H); 4.14 (bd, 1H); 4.55 (bs, 1H); 5.34 (s, 1H, OH); 7.12 (dd, 2H); 7.21 (d, 1H); 7.35-7.45 (m, 3H); 7.51 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.80 (s, 1H);

MS (m/z) ES+: 596.2 (MH⁺, 100).

$[\alpha]_D^{25} = -42.6^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 26: (E)-3-[4-클로로-2-(4-히드록시피페리딘-4-일에틸닐)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논



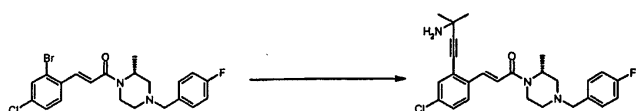
4-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로프-에닐]-페닐에틸닐)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (80 mg, 0.13 mmol)를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (4 ml; 1/1) 중에 용해시키고, 0 °C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, TBME 중에 용해시키고, 2N NaOH로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 표제 화합물 (63 mg, 95%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6): 1.25 (bs, 3H); 1.58 (bt, 2H); 1.85 (bd, 2H); 1.95 (bs, 1H); 2.07 (bs, 1H); 2.61-2.72 (m, 3H); 2.79-2.90 (m, 3H); 3.31 (bs, 1H); 3.41 (d, 1H); 3.52 (d, 1H); 4.18 (bs, 1H); 4.56 (bs, 1H); 5.61 (s, 1H, OH); 7.16 (t, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.46-7.50 (m, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.00 (d, 1H).

MS (m/z) ES+: 496.2 (MH⁺, 100).

$[\alpha]_D^{25} = -47.7^\circ$; c = 0.5 in MeOH.

실시예 27: (E)-3-[2-(3-아미노-3-메틸부트-1-에닐)-4-클로로페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논



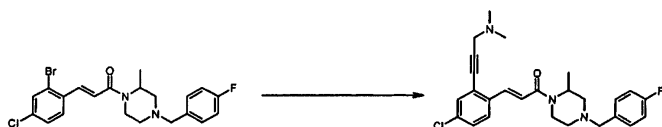
(E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]프로페논 (200 mg; 0.44 mmol)을 디글림 (1.5 ml) 중에 용해시키고, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (62 mg; 0.088 mmol) 및 DIPEA (2 ml)에 이어, 1,1-디메틸프로파르길-아민 (0.5 ml, 4.4 mmol), CuI (68 mg; 0.35 mmol) 및 Cs_2CO_3 (290 mg; 0.88 mmol)를 첨가하고, 130 °C로 25분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, TBME 중에 용해시키고, 여과하고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; TBME/MeOH/농축 NH_3 95/5/5)를 통해 정제하여 황갈색 발포체를 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (엑스테라, RP18, 7 μm , 아세토니트릴/물)를 통해 추가 정제하여 표제 화합물 (156 mg; 78%)을 담황색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6): 1.23 (bs, 3H); 1.41 (s, 6H); 1.96 (bs, 1H); 2.07 (bs, 1H); 2.14 (bs, 2H, NH₂); 2.65 (bd, 1H); 2.82 (bd, 1H); 3.10 (m, 1H); 3.42 (d, 1H); 3.52 (d, 1H); 4.20 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 7.17 (t, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.45 (m, 2H); 7.86 (d, 1H); 7.98 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 454.3 (MH⁺, 100).

$[\alpha]_D^{25} = -59.9^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 28: (E)-3-[4-클로로-2-(3-디메틸아미노프로프-1-이닐)-페닐]-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논

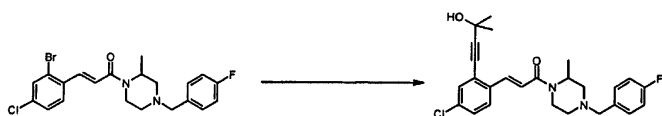


(E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (라세미 1-(4-플루오로벤질)-3-메틸피페라진 (Bolos, Jordi et al. J.Med.Chem. (1996), 39(15), 2962-2970)를 사용하여 상기 기재된 R-거울상이성질체와 유사하게 제조됨) (100 mg, 2.2 mmol)을 디글림 (2.0 ml) 중에 용해시키고, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (31 mg; 0.044 mmol) 및 DIPEA (3 ml)에 이어, 1-디메틸아미노-2-프로판 (0.26 ml, 2.2 mmol), CuI (34 mg; 0.17 mmol) 및 Cs_2CO_3 (145 mg; 0.44 mmol)를 첨가하고, 130 °C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, TBME 중에 용해시키고, 여과하고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; TBME/MeOH/농축 NH_3 97/3/0.3)를 통해 정제하여 황갈색 발포체를 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (엑스테라, RP18, 7 μm , 아세토니트릴/물)를 통해 추가 정제하여 표제 화합물 (42 mg; 42%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6 , 120 °C): 1.30 (d, 3H); 2.07 (dt, 1H); 2.20 (dd, 1H); 2.32 (s, 6H); 2.70 (d, 1H); 2.85 (bd, 1H); 3.20 (dt, 1H); 3.48 (d, 1H); 3.55 (s, 2H); 3.57 (d, 1H); 4.13 (bd, 1H); 4.53 (bs, 1H); 7.12 (t, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.35-7.45 (m, 3H); 7.50 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.83 (s, 1H);

MS (m/z) ES⁺: 454.3 (MH⁺, 100).

실시예 29: (E)-3-[4-클로로-2-(3-히드록시-3-메틸부트-1-이닐)-페닐]-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논



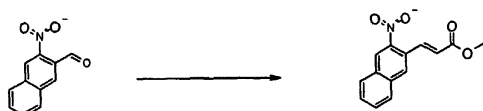
(E)-3-(2-브로모-4-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]프로페논 (라세미 1-(4-플루오로벤질)-3-메틸피페라진 (Bolos, Jordi et al. J.Med.Chem. (1996), 39(15), 2962-2970)을 사용하여 상기 R-거울상이성질체와 유사하게 제조됨) (100 mg, 2.2 mmol)을 디글림 (2.0 ml) 중에 용해시키고, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (31 mg; 0.044 mmol) 및 DIPEA (3 ml)에 이어, 2-메틸-3-부틴-2-올 (0.22 ml, 2.6 mmol), CuI (34 mg; 0.17 mmol) 및 Cs_2CO_3 (145 mg; 0.44 mmol)를 첨가하고, 130 °C로 15분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 TBME 중에 용해시키고, 여과하고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; TBME/헥산 1/1에서 1/0로; 이어서, 제2 컬럼 아세톤/헥산 3/7)를 통해 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 60%)을 무색 발포체를 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.27 (bs, 3H); 1.52 (s, 6H); 1.97 (bs, 1H); 2.12 (bs, 1H); 2.68 (d, 1H); 2.83 (d, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.45 (d, 1H); 3.54 (d, 1H); 4.20 (bs, 1H); 4.59 (bs, 1H); 5.59 (d, 1H, OH); 7.18 (t, 2H); 7.33-7.41 (m, 3H); 7.48-7.51 (m, 2H); 7.87 (d, 1H); 8.00 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 455.3 (MH⁺, 50); 437.3 (100).

실시예 30: N-(3-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-나프탈렌-2-일)-아세트아미드

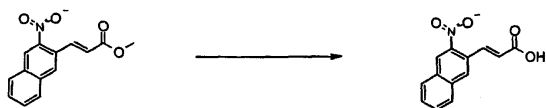
a) (E)-3-(니트로나프탈렌-2-일)-아크릴산 메틸 에스테르



3-니트로나프탈렌-2-카르보알데히드 (Kienzle, Frank. Helv. Chim. Acta (1980), 63(8), 2364-9.) (1.3 g; 6.46 mmol) 및 메톡시카르보닐메틸렌트리페닐포스포란 (2.37 g, 7.1 mmol)을 톨루엔 (32 ml) 중에 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 아세톤/헥산 10/90)를 통해 정제하여 표제 화합물을 무색 결정으로서 수득하였으며, 이를 TBME/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (1.3 g, 78%)을 수득하였다.

MS (m/z) EI: 257 (M⁺, 15); 211 (100; 180 (20); 139 (25); 115 (40).

b) (E)-3-(니트로나프탈렌-2-일)-아크릴산

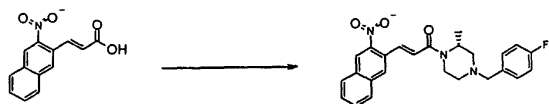


(E)-3-(니트로나프탈렌-2-일)-아크릴산 메틸 에스테르 (1.3 g, 5.05 mmol)를 MeOH (50 ml) 중에 용해시키고, 2N NaOH (3.8 ml; 7.6 mmol) 및 물 (25 ml)로 50 °C 1시간 동안 처리하였다. 혼합물을 2N HCl (4.2 ml; 8.33 mmol)로 산성화시키고, 물 (100 ml)을 첨가하고, 여과하여 목적하는 산 (1.05 g; 80%)을 황색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 6.61 (d, 1H); 7.72-7.82 (m, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 12.80 (s, 1H).

MS (m/z) EI: 243 (M⁺, 20); 197 (100); 170 (10); 152 (20); 115 (40).

c) (E)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-(3-니트로나프탈렌-2-일)-프로페논

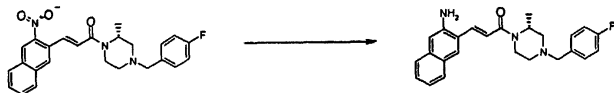


(E)-3-(니트로나프탈렌-2-일)-아크릴산 (900 mg, 3.7 mmol) 및 EDCI.HCl (710 mg, 3.7 mmol) 및 (R)-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸피페라진 (Hilger, Christoph-Stephan et al., WO 0236581) (770 mg, 3.7 mmol)을 DMF (18 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.1 g, 69%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.20-1.38 (bs, 3H); 1.88-2.22 (bs, 2H); 2.67 (d, 1H); 2.85 (d, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.42 (d, 1H); 3.53 (d, 1H); 4.23 (bs, 1H); 4.61 (bs, 1H); 7.17 (t, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.73 (t, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.80 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 434 (MH⁺, 100), 257 (20).

d) (E)-3-(3-아미노나프탈렌-2-일)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]프로페논

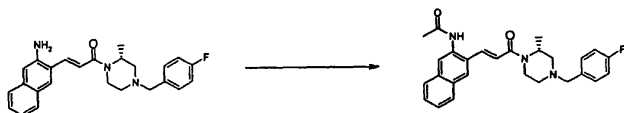


(E)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-(3-니트로나프탈렌-2-일)-프로페논 (1.1 g 2.55 mmol) 을 EtOH (26 ml) 중에 용해시키고, 농축 HCl (2.6 ml)을 SnCl₂ (2.42 g, 12.75 mmol)와 함께 50 °C에서 5분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 2N Na₂CO₃ 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축 NH₃ 95/4.5/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (850 mg, 82%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.20-1.38 (bs, 3H); 1.88-2.22 (bs, 2H); 2.67 (d, 1H); 2.85 (d, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.42 (d, 1H); 3.53 (d, 1H); 4.23 (bs, 1H); 4.61 (bs, 1H); 7.17 (t, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.73 (t, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.80 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 404.2 (MH⁺, 100).

e) N-(3-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-나프탈렌-2-일)-아세트아미드



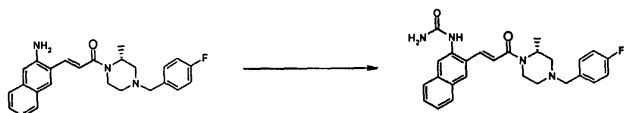
(E)-3-(3-아미노나프탈렌-2-일)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (101 mg, 0.25 mmol), NEt₃ (252 mg, 2.5 mmol) 및 Ac₂O (255 mg, 2.5 mmol)를 THF (5 ml) 중에 18시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/MeOH/농축 NH₃ 95/4.5/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물을 무색 발포체 (30 mg, 27%)로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.30 (bs, 3H); 1.95 (bs, 1H); 2.10 (bs, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.68 (bd, 1H); 2.84 (bd, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.42 (bd, 1H); 3.55 (bd, 1H); 4.25 (bs, 1H); 4.63 (bs, 1H); 7.15 (t, 2H); 7.29 (d, 1H); 7.48 (dd, 2H); 7.50 (m, 2H); 7.77 (d, 1H); 7.83 (bd, 1H); 7.92 (m, 2H); 8.44 (s, 1H); 9.87 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 446.2 (MH⁺, 100).

[α]_D²⁰ = -52.3°; c = MeOH 중 0.5

실시예 31: (3-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-나프탈렌-2-일)-우레아



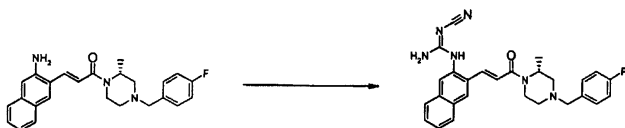
(E)-3-(3-아미노나프탈렌-2-일)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (101 mg, 0.25 mmol) 및 NaOCN (34 mg, 0.5 mmol)을 HOAc (5 ml) 및 물 (10 ml) 중에 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N NaOH 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME/MeOH/농축 NH_3 95/4.5/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (70 mg, 62%)을 무색 발포체를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6): 1.20-1.38 (m, 3H); 1.88-2.21 (m, 2H); 2.68 (d, 1H); 2.86 (d, 1H); 3.35 (bs, 1H); 3.45 (d, 1H); 3.53 (d, 1H); 4.25 (bd, 1H); 4.60 (bd, 1H); 6.13 (s, 2H, NH₂); 7.16 (t, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.34-7.47 (m, 4H); 7.73-7.86 (m, 3H); 8.20 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.30 (s, 1H).

MS (m/z) ES+: 447.2 (MH⁺, 100).

$[\alpha]_D^{25} = -57.2^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 32: N-(3-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-나프탈렌-2-일)-N'-시아노구아니딘



(E)-3-(3-아미노나프탈렌-2-일)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (120 mg, 0.30 mmol) 및 $\text{NaN}(\text{CN})_2$ (178 mg, 2 mmol)를 에톡시에탄올 (3 ml) 중에 가열 환류시켰다. 2N HCl (1 ml)을 5분 이내에 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 5분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3 용액 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME/MeOH/농축 NH_3 95/4.5/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 22%)을 황색 결정으로서 수득하였다.

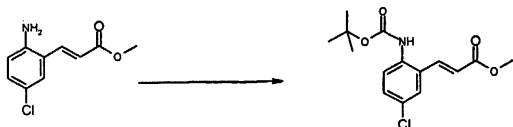
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6): 1.30 (bs, 3H); 2.00 (bs, 1H); 2.12 (bs, 1H); 2.68 (bd, 1H); 2.86 (bd, 1H); 2.98 (bs, 1H); 3.43 (bd, 1H); 3.55 (bd, 1H); 4.23 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 7.05 (s, 2H, NH₂); 7.17 (t, 2H); 7.32 (d, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.53 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.92 (m, 2H); 8.46 (s, 1H); 9.02 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES+: 471.2 (MH⁺, 100).

$[\alpha]_D^{25} = -53.0^\circ$; c = MeOH 중 0.5

실시예 33: N-(4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-N'-시아노구아니딘

a) (E)-3-(2-tert-부틸옥시카르보닐아미노-5-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르



THF (6.5 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-5-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (Gonzalez-Zamora, Eduardo et al Chem. Comm. (2001), (17), 1684-1685.) (1.7 g, 8.0 mmol)를 (BOC)₂O (6.98 g, 32.0 mmol)와 합하고, 4시간 동안 환류시켰다. THF를 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 아세톤/헥산 5/95)를 통해 잔사를 정제하고, 이어서 헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (1.8 g; 72%)을 황색 결정으로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6): 1.47 (s, 9H); 3.75 (s, 3H); 6.68 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 9.22 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES-: 310.2 (M-H; 100).

b) (E)-3-(2-tert-부틸옥시카르보닐아미노-5-클로로페닐)-아크릴산

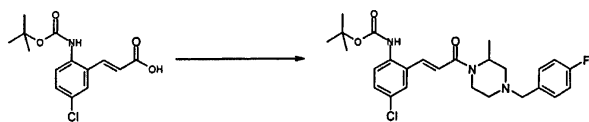


(E)-3-(2-tert-부틸옥시카르보닐아미노-5-클로로페닐)-아크릴산 메틸 에스테르 (1.8 g, 5.77 mmol)를 MeOH (115 ml) 중에 용해시키고, 2N NaOH (4.3 ml, 8.6 mmol)을 첨가하고, 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물 (200 ml) 및 2N HCl (4.35 ml)을 첨가하여 pH 3.5로 산성화시키고, TBME로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 산을 고체로서 수득하였으며, 이를 TBME/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (1.0 g, 59%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.47 (s, 9H); 6.55 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.83 (s, 1H); 9.28 (s, 1H, NH); 12.50 (s, 1H, COOH).

MS (m/z) ES⁻: 296 (M-H; 20); 222.0 (90); 178.0 (100).

c) (4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르

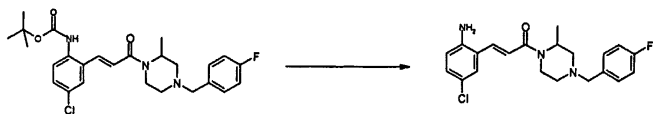


(E)-3-(2-tert-부틸옥시카르보닐아미노-5-클로로페닐)-아크릴산 (1.0 g, 3.36 mmol) 및 EDCI.HCl (645 mg, 3.36 mmol) 및 라세미체 1-(4-플루오로벤질)-3-메틸-피페라진 (Bolos, Jordi et al. J.Med.Chem. (1996), 39(15), 2962-2970) (770 mg, 3.7 mmol)을 CH₂Cl₂ (34 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/헥산 1/1)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.2 g, 74%)을 무색 발포체를 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.18-1.35 (m, 3H); 1.47 (s, 9H); 1.83-2.20 (bs, 2H); 2.68 (d, 1H); 2.85 (d, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.43 (bd, 1H); 3.53 (bd, 1H); 4.22 (bs, 1H); 4.63 (bs, 1H); 7.18 (t, 2H); 7.23 (d, 1H); 7.40 (m, 4H); 7.62 (d, 1H); 7.97 (s, 1H); 9.10 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁻: 486.3 (M-H, 100).

d) (E)-3-(2-아미노-5-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]프로페논

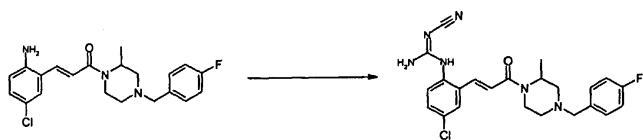


(4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-카르바산 tert-부틸 (1.2 g, 2.45 mmol)을 EtOH (10 ml) 중에 용해시키고, 농축 HCl (10 ml)로 50 °C에서 15분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (900 mg, 91%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.25 (bs, 3H); 1.95 (bs, 1H); 2.08 (bs, 1H); 2.66 (d, 1H); 2.83 (d, 1H); 2.95 (bs, 1H); 3.43 (d, 1H); 3.54 (d, 1H); 4.20 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 5.60 (s, 2H, NH₂); 6.70 (d, 1H); 7.03-7.08 (m, 2H); 7.17 (t, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.57-7.66 (m, 2H).

MS (m/z) ES⁺: 388.2 (MH⁺, 100); 209.2 (30).

e) N-(4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-N'-시아노구아니딘



(E)-3-(2-아미노-5-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (116 mg, 0.3 mmol) 및 $\text{NaN}(\text{CN})_2$ (106 mg, 1.2 mmol)를 에톡시에탄올 (3 ml) 중에 가열 환류시켰다. 2N HCl (0.6 ml)을 5분 이내에 적가하고, 반응 혼합물을 추가 15분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3 용액 상에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME/MeOH/농축 NH_3 90/9/1)를 통해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 30%)을 황색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6): 1.16 (bs, 3H); 1.86-2.21 (m, 2H); 2.68 (bd, 1H); 2.83 (bd, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.46 (bs, 1H); 3.54 (bs, 1H); 4.26 (bs, 1H); 4.60 (bs, 1H); 7.11 (s, 2H, NH₂); 7.19 (t, 2H); 7.30-7.45 (m, 5H); 7.52 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.90 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 453.3 (M-H, 100).

실시예 34: N-(4-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-아세트아미드



(E)-3-(2-아미노-5-클로로페닐)-1-[4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]프로페논 (116 mg, 0.3 mmol), NEt_3 (303 mg, 3.0 mmol) 및 Ac_2O (306 mg, 3.0 mmol)을 THF (6 ml) 중에 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , TBME/MeOH/농축 NH_3 98/1.8/0.2)를 통해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 90%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6): 1.25 (bs, 3H); 1.86-2.20 (m, 2H); 2.68 (d, 1H); 2.83 (d, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.45 (d, 1H); 3.55 (d, 1H); 4.25 (bs, 1H); 4.62 (bs, 1H); 7.19 (t, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.36-7.42 (m, 3H); 7.47 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 9.83 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 430.2 (MH⁺, 100).

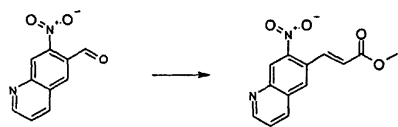
실시예 35: N-(6-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-7-일)-아세트아미드

a) 7-니트로퀴놀린-6-카르브알데히드



6-메틸-7-니트로퀴놀린 (Achvlediani, R. et al. Izvestiya Akademii Nauk Gruzii, Seriya Khimicheskaya (1996), 22(1-4), 43-47) (14 g; 74 mmol)을 DMF (200 ml) 중에 용해시키고, tert-부톡시-비스(디메틸아미노)메탄 (64.5 ml; 313 mmol)으로 160 °C에서 30분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, THF (30 ml) 중에 용해시키고, TBME (1.5 l)를 첨가하고 갈색 침전물로부터 여과하여 정제하였다. 여액을 증발 건조시키고, THF (300 ml) 중에 용해시켰다. 물 (5 l) 중에 용해시킨 NaIO_4 (95.6 g; 446 mmol)를 교반하면서 45분 이내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 톨루엔/TBME 96/10)를 통해 정제하여 표제 화합물 (9.5g; 63%)을 황색 결정으로서 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 사용하였다.

b) (E)-3-(7-니트로퀴놀린-6-일)-아크릴산 메틸 에스테르

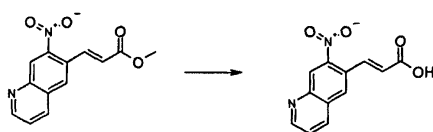


톨루엔 (10 ml) 중 7-니트로퀴놀린-6-카르보알데히드 (370 mg; 1.83 mmol)를 (메톡시카르보닐메틸렌)트리페닐포스포란 (672 mg; 2.0 mmol)으로 1시간 동안 환류 온도에서 처리하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, TBME (470 mg; 78%)를 첨가한 후에 자주색 표제 화합물이 결정화되었다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 3.80 (s, 3H); 6.75 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.55 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.73 (s, 1H); 9.13 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 259.1 (MH⁺, 100).

c) (E)-3-(7-니트로퀴놀린-6-일)-아크릴산

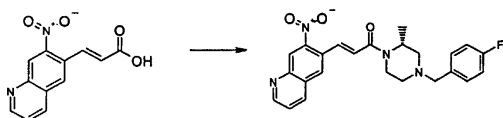


EtOH (9 ml) 중 (E)-3-(7-니트로퀴놀린-6-일)-아크릴산 메틸 에스테르 (470 mg, 1.82 mmol)를 2N NaOH (1.38 ml; 2.76 mmol)로 50 °C에서 30분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 2N HCl로 pH 3.5로 산성화시키고, EtOAc/EtOH (10/1)로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (430 mg; 90%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 6.62 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.57 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 9.13 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 245.2 (MH⁺, 100).

d) (E)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-(7-니트로퀴놀린-6-일)-프로페논

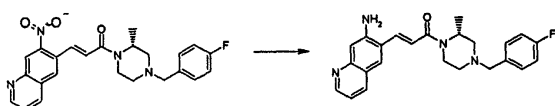


(E)-3-(7-니트로퀴놀린-6-일)-아크릴산 (540 mg; 2.2 mmol), (R)-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸피페라진 (Hilger, Christoph-Stephan et al., WO.0236581) (462 mg, 2.2 mmol) 및 EDCI.HCl (424 mg, 2.2 mmol)을 DMF (11 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; EtOAc/MeOH/농축 NH₃ 100/0/0에서 98/1.8/0.2)를 통해 정제하여 표제 화합물 (500 mg; 57%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.22-1.42 (m, 3H); 1.91-2.28 (m, 2H); 2.70 (bd, 1H); 2.87 (bd, 1H); 3.05 (m, 1H); 3.45 (bd, 1H); 3.56 (bd, 1H); 4.12-4.38 (m, 1H); 4.53-4.73 (m, 1H); 7.19 (dd, 2H); 7.35 (d, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 9.10 (dd, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 435.2 (MH⁺, 100).

e) (E)-3-(7-아미노퀴놀린-6-일)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논

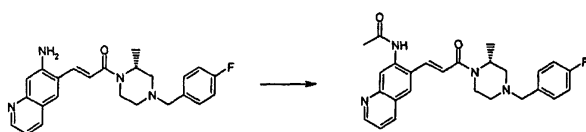


(E)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-(7-니트로퀴놀린-6-일)-프로페논 (500 mg; 1.15 mmol)을 EtOH/농축 HCl (20 ml; 1:1) 중에 용해시켰다. SnCl₂ (1.3 g; 6.9 mmol)를 1회 분량으로 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 제2 분량의 SnCl₂ (654 mg; 3.95 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 교반을 지속하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 2N Na₂CO₃로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축 NH₃ 100/0/0에서 90/9/1로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (420 mg; 90%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.18-1.39 (m, 3H); 1.87-2.22 (m, 2H); 2.70 (bd, 1H); 2.85 (bd, 1H); 2.97 (bs, 1H); 3.46 (bd, 1H); 3.55 (bd, 1H); 4.10-4.40 (bd, 1H); 4.46-4.75 (bd, 1H); 5.83 (s, 2H, NH₂); 7.10-7.23 (m, 5H); 7.40 (m, 2H); 7.80 (m, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.62 (dd, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 405.2 (MH⁺, 100).

f) N-(6-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]퀴놀린-7-일)-아세트아미드

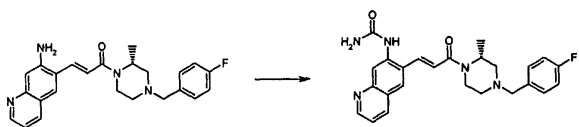


(E)-3-(7-아미노퀴놀린-6-일)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (61 mg; 0.15 mmol) 및 NEt₃ (0.065 ml; 0.5 ml)를 THF (2 ml) 중에 용해시키고, 아세트알클로라이드 (0.036 ml; 0.5 mmol)로 실온에서 30분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 물 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 2N Na₂CO₃로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축 NH₃ 95/4.5/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (35 mg; 47%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.23-1.40 (m, 3H); 1.90-2.12 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.70 (bd, 1H); 2.88 (bd, 1H); 3.05 (bs, 1H); 3.45 (bd, 1H); 3.55 (bd, 1H); 4.13-4.47 (m, 1H); 4.50-4.75 (m, 1H); 7.20 (dd, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.39 (dd, 2H); 7.52 (dd, 1H); 7.82 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.33 (d, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 9.97 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 447.2 (MH⁺, 100).

실시예 36: (6-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]퀴놀린-7-일)-우레아



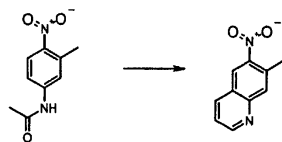
(E)-3-(7-아미노퀴놀린-6-일)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (61 mg; 0.15 mmol)을 HOAc (3 ml) 및 물 (6 ml) 중에 용해시키고, 70 °C로 가온시켰다. NaOCN (315 mg; 4.5 mmol)를 4회 분량으로 20분 이내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3N Na₂CO₃ 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 크로마토그래피 (TBME/MeOH/농축 NH₃ 90/9/1에서 80/18/2로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (18mg; 27%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.20-1.40 (bs, 3H); 1.85-2.25 (m, 2H); 2.70 (bd, 1H); 2.85 (bd, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.33-3.62 (m, 2H); 4.10-4.40 (m, 1H); 4.50-4.80 (m, 1H); 6.30 (bs, 1H); 6.78 (bs, 2H); 7.18 (dd, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.86 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.47 (d, 2H); 8.81 (d, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 448.2 (MH⁺, 100).

실시예 37: N-(7-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]퀴놀린-6-일)-아세트아미드

a) 7-메틸-6-니트로퀴놀린



4-아세트아미도-2-메틸니트로벤젠 (4.5 g; 23.2 mmol), 글리세롤 (9g; 100 mmol), 농축 H_2SO_4 (6.75 g) 및 $As_2O_5 \cdot 5H_2O$ (3.6 g; 46.4 mmol)를 130 °C에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 상에 붓고, 농축 NH_3 를 첨가함으로써 pH를 7 내지 8로 조정하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; TBME/헥산 70/30)를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.5 g; 34%)을 수득하였다. 이성질체성 5-메틸-6-니트로퀴놀린을 컬럼으로부터 용출시켜 표제 화합물 (850 mg; 19%)을 수득하였다.

^1H -NMR (400MHz; DMSO- d_6): 2.64 (s, 3H); 7.65 (dd, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.58 (d, 1H); 8.79 (s, 1H); 9.05 (bd, 1H). 위치이성질체의 지정은 ROESY-스펙트럼과 일치하였다.

MS (m/z) EI: 188 (M^+ ; 40); 171 (100); 141 (40); 116 (60).

b) 6-니트로퀴놀린-7-카르보알데히드

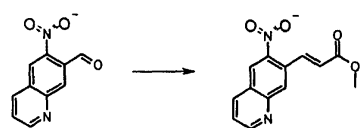


DMF (13 ml) 중 7-메틸-6-니트로퀴놀린 (1.22 g; 6.5 mmol) 및 tert-부톡시-비스(디메틸아미노)메탄 (5.2 ml; 27.3 mmol)을 160 °C로 예열시킨 오일 욕조에서 15분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, THF (26 ml) 중에 용해시켰다. 물 (520 ml) 중 $NaIO_4$ (8.3 g; 39 mmol)를 실온에서 1.5시간 이내에 첨가하고, 추가 1시간 동안 교반한 후에 반응 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; TBME)를 통해 정제하여 표제 화합물 (920 mg; 70%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

^1H -NMR (400MHz; DMSO- d_6): 7.87 (dd, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.73 (d, 1H); 8.97 (s, 1H); 9.22 (dd, 1H); 10.36 (s, 1H).

MS (m/z) EI: 202 (M^+ ; 20); 172 (40); 144 (25); 127 (70); 116 (100); 89 (60).

c) (E)-3-(6-니트로퀴놀린-7-일)-아크릴산 메틸 에스테르

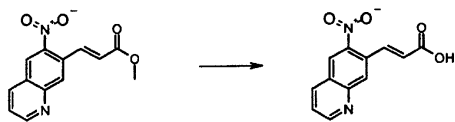


톨루엔 (46 ml) 중 6-니트로퀴놀린-7-카르보알데히드 (920 mg; 4.55 mmol) 및 (메톡시카르보닐메틸렌)트리페닐포스포란 (1.67 g; 5.0 mmol)을 1시간 동안 환류시켰다. 표제 화합물을 냉각시켜 재결정화하고, 여과하였다. 뜨거운 EtOAc (250 ml)로부터 재결정화하여 순수한 표제 화합물 (700 mg)을 수득하였다. 모액을 크로마토그래피 (SiO_2 ; 아세톤/헥산 30/70)를 통해 정제하여 추가 배치량(batch)의 표제 화합물 (300 mg)을 수득하였다. 총수율: 1 g; 85%.

^1H -NMR (400MHz; DMSO- d_6): 3.80 (s, 3H); 6.79 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.66 (d, 1H); 8.95 (s, 1H); 9.16 (dd, 1H).

MS (m/z) EI: 258 (M^+ ; 20); 212 (100); 181 (25); 143 (50); 116 (40).

d) (E)-3-(6-니트로퀴놀린-7-일)-아크릴산

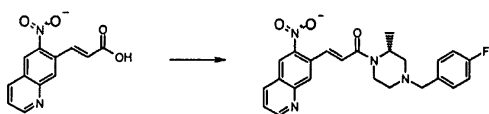


(E)-3-(6-니트로퀴놀린-7-일)-아크릴산 메틸 에스테르 (1 g; 3.9 mmol)를 2N NaOH (2.9 ml; 5.8 mmol) 및 MeOH (39 ml) 중에 현탁시키고, 55 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 투명한 용액을 냉각시키고, 2N HCl (3.2 ml; 6.4 mmol)로 처리하고, 물 (70 ml)로 희석하고, 침전된 표제 화합물을 여과하고, 건조시켰다 (900 mg; 94%).

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 6.68 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.65 (d, 1H); 8.93 (s, 1H); 9.15 (dd, 1H); 13.30 (s, 1H).

MS (m/z) EI: 244 (M⁺, 10); 198 (100); 171 (20); 143 (50); 116 (60).

e) (E)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-(6-니트로퀴놀린-7-일)-프로페논

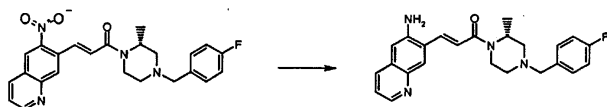


(E)-3-(6-니트로퀴놀린-7-일)-아크릴산 (122 mg; 0.5 mmol) 및 (R)-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸피페라진 (Hilger, Christoph-Stephan et al., WO 0236581) (104 mg, 0.5 mmol) 및 EDCI.HCl (96 mg, 0.5 mmol)을 DMF (5 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 100/0/0에서 40/60으로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (150 mg; 69%)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.21-1.48 (m, 3H); 1.90-2.23 (m, 2H); 2.66 (bd, 1H); 2.83 (bd, 1H); 3.00 (m, 1H); 3.44 (bd, 1H); 3.53 (bd, 1H); 4.28 (bs, 1H); 4.63 (bs, 1H); 7.17 (dd, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.44 (d, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.83 (d, 1H); 8.62 (dd, 2H); 8.88 (s, 1H); 9.13 (dd, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 435.2 (MH⁺).

f) (E)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-(6-아미노퀴놀린-7-일)-프로페논

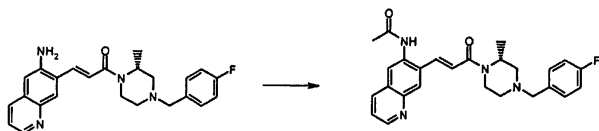


(E)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-(6-니트로퀴놀린-7-일)-프로페논 (150 mg; 0.36 mmol) 1.15 mmol)을 EtOH/농축 HCl (6 ml; 1:1) 중에 용해시켰다. SnCl₂ (387 mg; 2.04 mmol)를 1회 분량으로 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 2N Na₂CO₃로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 40/60)를 통해 정제하여 표제 화합물 (110 mg; 82%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.18-1.38 (m, 3H); 1.90-2.23 (m, 2H); 2.67 (bd, 1H); 2.83 (bd, 1H); 2.98 (bs, 1H); 3.42 (bd, 1H); 3.53 (bd, 1H); 4.12-4.38 (bd, 1H); 4.50-4.75 (bd, 1H); 5.66 (bs, 2H, NH₂); 6.94 (s, 1H); 7.18 (dd, 2H); 7.28 (m, 2H); 7.38 (m, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.52 (dd, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 405.2 (MH⁺, 100).

g) N-(7-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-6-일)-아세트아미드

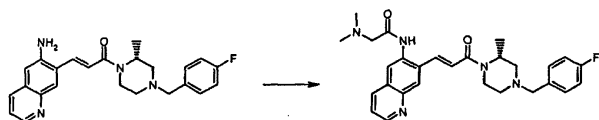


(E)-3-(6-아미노퀴놀린-7-일)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (81 mg; 0.2 mmol) 및 NEt_3 (0.2 ml; 1.6 mmol)를 THF (5 ml) 중에 용해시키고, 아세트알클로라이드 (0.087 ml; 1.2 mmol)로 55 °C에서 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 물 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 2N Na_2CO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; 아세톤/헥산 50/50)를 통해 정제하여 표제 화합물 (60 mg; 66%)을 황색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6): 1.20-1.48 (m, 3H); 1.88-2.23 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.68 (bd, 1H); 2.83 (bd, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.45 (d, 1H); 3.53 (bd, 1H); 4.28 (bs, 1H); 4.66 (bs, 1H); 7.18 (dd, 2H); 7.37 (dd, 2H); 7.41 (d, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.88 (dd, 1H); 9.95 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 445.3 (M-H⁺)

실시예 38: 2-디메틸아미노-N-(7-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-6-일)-아세트아미드



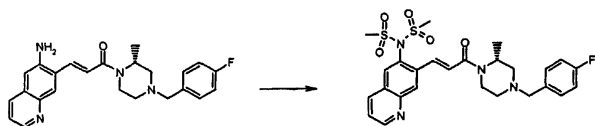
CH_2Cl_2 (6 ml) 중 (E)-3-(6-아미노퀴놀린-7-일)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (121 mg; 0.3 mmol) 및 클로로아세트알클로라이드 (45 mg; 0.4 mmol)를 실온에서 1시간 동안 교반하고, 2N Na_2CO_3 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시켜 클로로아세트아미드 중간체 (110 mg; 77%)를 황색 발포체로서 수득하였다. 클로로아세트아미드 중간체 (48 mg; 0.1 mmol)를 THF (6 ml) 중에 용해시키고, 디메틸아민 6방울로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 2N Na_2CO_3 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; TBME/MeOH/농축 NH_3 95/4.5/0.5)를 통해 정제하여 표제 화합물 (20 mg; 45%)을 담색 발포체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6): 1.20-1.38 (m, 3H); 1.88-2.23 (m, 2H); 2.35 (s, 6H); 2.68 (bd, 1H); 2.83 (bd, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.15 (s, 2H); 3.43 (bd, 1H); 3.53 (bd, 1H); 4.28 (bs, 1H); 4.63 (bs, 1H); 7.18 (dd, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.41 (d, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.88 (d, 1H); 9.90 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 490.2 (MH⁺, 100).

실시예 39: N-(7-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-6-일)-메탄술폰아미드

a) N,N-(7-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-6-일)-비스-메탄술폰아미드



THF (4 ml) 중 (E)-3-(6-아미노퀴놀린-7-일)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-프로페논 (81 mg; 0.2 mmol) 및 NEt_3 (0.17 ml; 1.2 mmol)를 메탄술폰일 클로라이드 (0.047 ml; 0.6 mmol)로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 물 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; 아세톤/헥산 30/70)를 통해 정제하여 표제 화합물 (100 mg; 89%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

b) N-(7-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-6-일)-메탄술폰아미드

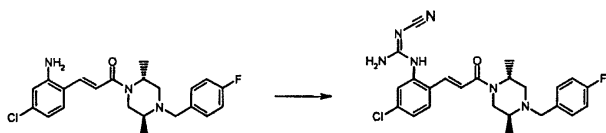


N,N-(7-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-퀴놀린-6-일)-비스-메탄술폰아미드 (100 mg; 0.17 mmol)를 EtOH (3.4 ml) 중에 용해시키고, 2N NaOH (3.4 ml)로 실온에서 30분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 물 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축 NH₃ 90/10/1)를 통해 정제하여 표제 화합물 (55 mg; 54%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.20-1.37 (m, 3H); 1.90-2.22(m, 2H); 2.67 (bd, 1H); 2.83 (bd, 1H); 2.97 (s, 3H); 3.00 (bs, 1H); 3.42 (bd, 1H); 3.53 (bd, 1H); 4.27 (bs, 1H); 4.62 (bs, 1H); 7.15 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.39 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.78 (dd, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 483.1 (M⁺, 100).

실시예 40: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-시아노구아니딘

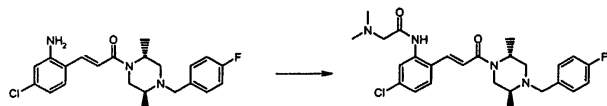


(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-프로페논 (60 mg, 0.15 mmol), 에톡시에탄올 (2.6 ml), 물 (2.6 ml), 2N HCl (1.5 ml) 및 NaN(CN)₂ (534 mg; 6.0 mmol)를 150 °C로 예열된 오일 욕조에서 정치시켰다. 반응 혼합물을 2N Na₂CO₃ 상에 붓고, CH₂Cl₂/EtOH (10/1)로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 증발시키고, HPLC (엑스테라 RP16 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 생성물 (8 mg; 10%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 0.95 (bd, 3H); 1.25 (bs, 3H); 2.25 (bd, 1H); 2.65 (bs, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.43 (m, 2H); 3.60 (bd, 1H); 4.03 (bs, 1H); 4.50 (bs, 1H); 7.08-7.22 (m, 4H); 7.28 (d, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 9.2 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 469 (MH⁺, 100).

실시예 41: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-2-디메틸아세트아미드



(E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-프로페논 (50 mg; 0.125 mmol)을, APF697에 대해 상기된 바와 같이 클로로아세트클로라이드에 이어 디메틸아민으로 처리하여 표제 화합물 (45 mg; 75%)을 무색 발포체를 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆: 0.93 (bd, 3H); 1.24 (bd, 3H); 2.25 (bd, 1H); 2.33 (s, 6H); 2.65 (bs, 1H); 3.03 (m, 2H); 3.12 (s, 2H); 3.46 (d, 1H); 3.62 (d, 1H); 4.04 (bs, 1H); 4.55 (bs, 1H); 7.13 (m, 3H); 7.28 (dd, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.59 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 9.80 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 487.2 (MH⁺, 100).

실시예 42: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-페닐)-메탄술폰아미드

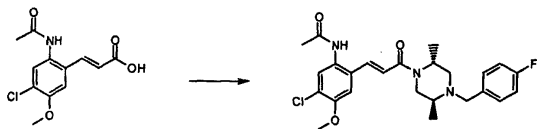


피리딘 (1.5 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로페닐)-1-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-프로페논 (61 mg; 0.15 mmol)을 메탄술폰일 클로라이드 (0.035 ml; 0.45 mmol)로 실온에서 30분 동안 처리하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; TBME/MeOH/농축 NH₃ 90/10/1에서 EtOAc/EtOH 90/10로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (50 mg; 69%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆: 0.92 (bd, 3H); 1.24 (m, 3H); 2.23 (bd, 1H); 2.64 (bs, 1H); 2.99 (s, 3H); 3.03 (d, 2H); 3.43 (d, 1H); 3.60 (d, 1H); 4.03 (bs, 1H); 4.50 (bs, 1H); 7.08-7.19 (m, 4H); 7.25-7.35 (m, 1H); 7.49 (m, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.90 (bd, 1H); 9.80 (bs, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 480 (MH⁺, 100).

실시예 43: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-메톡시페닐)-아세트아미드



(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴산 (100 mg; 0.37 mmol), (2R,5S)-1-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진 (Mavunkel, Babu J. et al., WO 00/71535) (83 mg; 0.37 mmol) 및 EDCI.HCl (85 mg, 0.44 mmol)을 DMF (3 ml) 중에 용해시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 2N Na₂CO₃ 중에 용해시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 3/7에서 4/6로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (97 mg; 55%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆: 0.93 (bd, 3H); 1.25 (bs, 3H); 2.08 (s, 3H); 2.16 (bd, 1H); 2.50 (bs, 1H); 2.68 (bs, 1H); 3.02 (bs, 1H); 3.45 (d, 1H); 3.61 (bd, 1H); 3.93 (s, 3H); 4.05 (bs, 1H); 4.56 (bs, 1H); 7.11-7.27 (m, 3H); 7.36-7.50 (m, 4H); 7.58 (d, 1H); 9.68 (s, 1H, NH).

MS (m/z) ES⁺: 474 (MH⁺, 100).

실시예 44: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-메톡시페닐)-메탄술폰아미드

a) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



(E)-3-(2-니트로-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴산 에틸 에스테르 (2 g; 7 mmol) 및 SnCl_2 (7 g; 36 mmol)를 THF/물 (60 ml; 5/1) 중에 용해시키고, 2분 동안 가열 환류시키고, 이어서 실온에서 20분 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 2N Na_2CO_3 상에 붓고, TBME/EtOH로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시켜 반-결정질 원료를 수득하였으며, 이를 TBME/헥산 1/1로 연화처리하여 표제 화합물 (1 g; 56%)을 황색 결정으로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 : 1.35 (t, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.28 (q, 2H); 6.33 (d, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.73 (d, 1H).

MS (m/z) EI: 255 (M^+ ; 50); 210 (100); 194 (40); 182 (30); 166 (30).

b) (E)-3-(4-클로로-2-메탄술폰아미노-5-메톡시페닐)-아크릴산 에틸 에스테르



피리딘 (2 ml) 중 (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시페닐)-아크릴산 에틸 에스테르 (250 mg; 0.98 mmol)를 메탄술폰아미드 클로라이드 (0.15 ml; 2 mmol)로 실온에서 15분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 물 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 증발 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; 아세톤/헥산 2/8)를 통해 정제하여 표제 화합물 (216 mg; 66%)을 담황색 결정으로서 수득하였다.

c) (E)-3-(4-클로로-2-메탄술폰아미노-5-메톡시페닐)-아크릴산

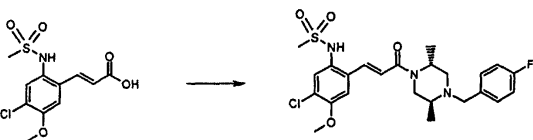


(E)-3-(4-클로로-2-메탄술폰아미노-5-메톡시페닐)-아크릴산 에틸 에스테르 (320 mg; 0.96 mmol)를 2N NaOH /EtOH 1/10 중에 10분 동안 환류시켰다. 생성된 현탁액을 0 °C로 냉각시키고, 여과하고, 물 중에 용해시키고, 2N HCl 로 산성화시키고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (114 mg; 39%)을 황색 결정으로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 : 2.97 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 6.68 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.90 (s, 1H).

MS (m/z) ES $^-$: 304 (M^- ; 100).

d) N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(2R,5S)-4-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-메톡시페닐)-메탄술폰아미드



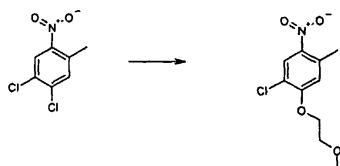
(E)-3-(4-클로로-2-메탄술폰아미노-5-메톡시페닐)-아크릴산 (100 mg; 0.32 mmol), (2R,5S)-1-(4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진 (Mavunkel, Babu J. et al., WO 00/71535) (73 mg; 0.32 mmol) 및 $\text{EDCl}\cdot\text{HCl}$ (75 mg, 0.39 mmol), HOBT (5 mg; 0.03 mmol)을 DMF (2 ml) 중에 용해시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 2N Na_2CO_3 중에 용해시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 아세톤/헥산 3/7)를 통해 정제하여 표제 화합물 (135 mg; 81 %)을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆: 0.93 (bd, 3H); 1.23 (bs, 3H); 2.23 (bd, 1H); 2.67 (bs, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.00 (bs, 1H); 3.45 (bd, 1H); 3.61 (bd, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.05 (bs, 1H); 4.55 (bs, 1H); 7.13 (dd, 2H); 7.20 (bd, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.50 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 9.40 (s, 1H).

MS (m/z) ES⁺: 510 (MH⁺, 100).

실시예 45: N-[5-클로로-2-[(E)-3-(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-(2-메톡시에톡시)-페닐]-아세트아미드

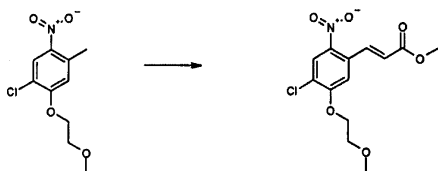
a) 1-클로로-2-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-5-니트로벤젠



1,2-디클로로-4-메틸-5-니트로벤젠 (R.J. De Lang, et al. Tetrahedron (1998), 54(12), 2953-2966.) (860 mg; 4.17 mmol)을, 2-메톡시에탄올 (15 ml) 중에 용해시킨 나트륨 (115 mg; 5.01 mmol) 용액에 첨가하였다. 갈색 반응 혼합물을 100 °C에서 1시간 동안 교반하고, 염수 (50 ml) 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO₂; 아세톤/헥산 1/9)를 통해 정제하여 표제 화합물 (640 mg; 63 %)을 오렌지색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 2.55 (s, 3H); 3.41 (s, 3H); 3.77 (t, 2H); 4.18 (t, 2H); 6.75 (s, 1H); 8.10 (s, 1H).

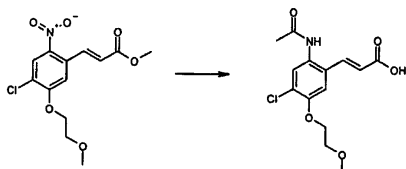
b) (E)-3-[4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-2-니트로페닐]-아크릴산 메틸 에스테르



DMF (3 ml) 중 1-클로로-2-(2-메톡시에톡시)-4-메틸-5-니트로벤젠 (300 mg; 1.22 mmol)을 DMF (13 ml) 중 tert-부톡시-비스(디메틸아미노)메탄 (1.06 ml; 5.1 mmol)으로 160 °C에서 20분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, THF (6 ml) 중에 용해시켰다. 물 (25 ml) 중 NaIO₄ (1.6 g; 7.3 mmol)를 실온에서 0.5시간 이내에 첨가하고, 추가 1시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켜 중간체 4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-2-니트로벤즈알데히드 (360 mg; 정량)를 갈색 고체로서 수득하였다. 4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-2-니트로벤즈알데히드 (360 mg; 1.22 mmol) 및 (메톡시카르보닐메틸렌)트리페닐포스포란 (449 mg; 1.34 mmol)을 1시간 동안 톨루엔 (20 ml) 중에 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후에, 톨루엔 (100 ml)을 첨가하고, 생성된 결정을 여과하고, 크로마토그래피 (SiO₂, TBME/헥산 1/1)를 통해 정제하여 표제 화합물 (290 mg)을 시스-트랜스 혼합물로서 수득하였다. 뜨거운 TBME로부터 재결정화하여 순수한 트랜스 이성질체 (180 mg; 47%)를 담황색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 3.70 (s, 3H); 4.08 (m, 5H); 4.55 (dd, 2H); 6.53 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 8.41 (d, 1H); 8.43 (s, 1H).

c) (E)-3-[2-아세트아미노-4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-페닐]아크릴산



(E)-3-[4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-2-니트로페닐]-아크릴산 메틸 에스테르 (910 mg; 2.88 mmol)를 MeOH (160 ml)/농축 HCl (50 ml) 중에 용해시켰다. SnCl_2 (7.4 g; 39 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 포화 Na_2CO_3 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시켜 중간체 (E)-3-[2-아미노-4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-페닐]아크릴산 메틸 에스테르 (740 mg; 90%)를 수득하였다.

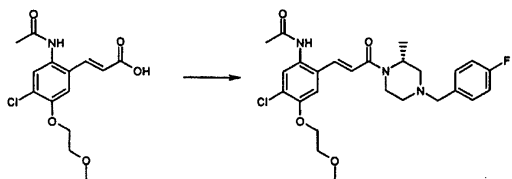
(E)-3-[2-아미노-4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-페닐]아크릴산 메틸 에스테르 (740 mg; 2.6 mmol)를 피리딘 (20 ml) 중에 용해시키고, 아세틸클로라이드 (1 ml; 13 mmol)를 실온에서 5회 분량으로 첨가하여 처리하였다. 10분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 물 상에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시켜 중간체 (E/Z)-3-[2-아세틸아미노-4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-페닐]아크릴산 메틸 에스테르 (730 mg; 87%)를 황색 결정으로서 수득하였다.

(E/Z)-3-[2-아세틸아미노-4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-페닐]아크릴산 메틸 에스테르 (730 mg; 2.23 mmol)를 MeOH (30 ml) 중에 용해시키고, 2N NaOH (1.7 ml; 3.34 mmol)로 60 °C에서 1시간 동안 처리하였다. 2N HCl (10 ml) 및 물 (20 ml)을 첨가하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발 건조시켜 표제 화합물 (E)-3-[2-아세틸아미노-4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-페닐]아크릴산 (570 mg; 82%)을 황색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 2.07 (s, 3H); 3.31 (s, 3H); 3.70 (dd, 2H); 4.27 (dd, 2H); 6.62 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 9.72 (s, 1H, NH). 12.2 (bs, 1H, COOH).

MS (m/z) EI: 313 (M⁺, 70); 271 (35); 213 (50); 168 (30).

d) N-[5-클로로-2-[(E)-3-(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-(2-메톡시에톡시)-페닐]-아세트아미드 (ATQ503)



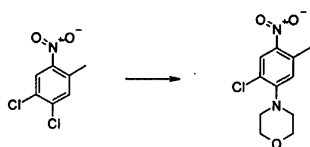
(E)-3-[2-아세틸아미노-4-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-페닐]아크릴산 (100 mg; 0.32 mmol), (R)-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸피페라진 (Hilger, Christoph-Stephan et al., WO 0236581) (66 mg, 0.32 mmol) 및 EDCI.HCl (73 mg, 0.38 mmol) 및 HOBt (58 mg; 0.38 ml)을 DMF (4 ml) 중에 용해시키고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 ; 아세톤/헥산 2/8에서 1/1로)를 통해 정제하여 표제 화합물 (65 mg; 38%)을 담황색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.08-1.31 (m, 3H); 1.85-2.22 (m, 2H); 2.03 (s, 3H); 2.68 (bd, 1H); 2.83 (bd, 1H); 3.00 (bs, 1H); 3.31 (s, 3H); 2.93 (bd, 1H); 3.53 (bd, 1H); 3.71 (dd, 2H); 4.17 (bs, 1H); 4.28 (dd, 2H); 4.60 (bs, 1H); 7.15 (dd, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.35 (dd, 2H); 7.43 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 9.68 (s, 1H, NH).

MS (m/z) E⁺: 504.2 (MH⁺, 100).

실시예 46: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-모르폴린-4-일-페닐)-아세트아미드

a) 4-(2-클로로-5-메틸-4-니트로페닐)-모르폴린

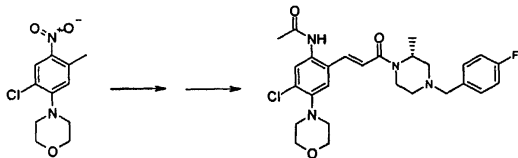


1,2-디클로로-4-메틸-5-니트로벤젠 (R.J. De Lang, et al. Tetrahedron (1998), 54(12), 2953-2966.) (1 g; 4.8 mmol), 모르폴린 (1 ml) 및 1,2-디에톡시에탄 (1 ml)을 극초단파 오븐 중에 160 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물/2N HCl 10/1 (50 ml) 상에 붓고, TBME로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시키고, 뜨거운 TBME로부터 재결정화하여 표제 화합물 (670 mg; 54%)을 황색 결정으로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 2.52 (s, 3H); 3.11 (t, 4H); 3.82 (t, 4H); 6.78 (s, 1H); 8.08 (s, 1H).

MS (m/z) EI: 256 (M⁺, 100); 198 (80); 181 (90).

b) N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-모르폴린-4-일-페닐)-아세트아미드



N-[5-클로로-2-[(E)-3-(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-(2-메톡시에톡시)-페닐]-아세트아미드에 대해 상기된 합성과 유사하게, 4-(2-클로로-5-메틸-4-니트로페닐)-모르폴린을 N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸피페라진-1-일]-3-옥소프로페닐]-4-모르폴린-4-일-페닐)-아세트아미드로 전환시켰다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.18-1.33 (m, 3H); 1.85-2.20 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 2.68 (bd, 1H); 2.83 (bd, 1H); 3.03 (bt, 5H); 3.42 (bd, 1H); 3.53 (bd, 1H); 3.75 (bt, 4H); 4.18 (bs, 1H); 4.58 (bs, 1H); 7.12-7.20 (m, 3H); 7.35 (dd, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 9.72 (1H, NH).

MS (m/z) E⁺: 515.3 (M⁺, 100).

실시예 47: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-2-에틸-4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-페닐)-아세트아미드

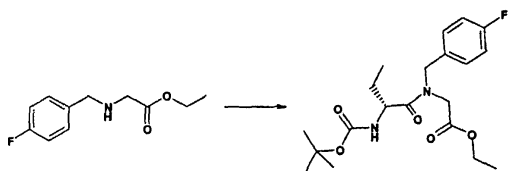
a) (4-플루오로벤질아미노)-아세트산 에틸 에스테르

4-플루오로-벤질아민 (13.86 g, 110 mmol)을 25 ml THF 중에 용해시키고, 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 25 ml THF 중에 용해시킨 브로모-아세트산 에틸 에스테르 (8.35 g, 50 mmol)를 0 °C에서 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 고체를 여과하고, 여액을 증발시켰다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, c-헥산/에틸 아세테이트, 2/1)로 정제하여 황색 오일 (10.35 g, 98%)로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.20 (t, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.70 (s, 2H); 4.10 (qa, 2H); 7.15 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H).

MS (m/z) ES⁺: 212.1 (MH⁺, 100).

b) [((R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부틸)-4-(4-플루오로벤질)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르

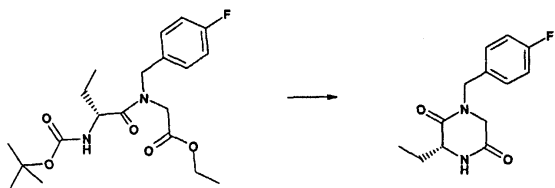


Boc-D-Abu-OH (4.06 g, 20 mmol), EDCI (4.20 g, 22 mmol) 및 HOBt (2.97 g, 22 mmol)을 THF 100 ml 중에 용해시켰다. 실온에서 아민 (4.20 g, 20 mmol)에, 단계 a)의 표제 화합물을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 증발시킨 후에 잔사를 DCM 중에 용해시키고, 물로 3회, 포화 염화나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, c-헥산/에틸 아세테이트, 2/1)로 정제하여 황색 오일 (6.41 g, 80%)로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆, 120 °C): 0.90 (t, 3H); 1.20 (t, 3H); 1.40 (s, 9H); 1.55-1.80 (m, 2H); 4.05-4.15 (m, 4H); 4.35 (bs, 1H); 4.65 (bs, 2H); 6.20 (bs, 1H); 7.10 (bt, 2H); 7.35 (bt, 2H).

MS (m/z) ES⁺: 419.2 (MNa⁺, 100).

c) (R)-3-에틸-1-(4-플루오로-벤질)-피페라진-2,5-디온



단계 b)의 표제 화합물 (6.0 g, 15.1 mmol)을 디옥산 중 4N HCl 20 ml 중에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후에 잔사를 물 200 ml 중에 용해시키고, 1N NaOH를 첨가하여 pH가 약 10이 되게 하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 20 ml 중에 용해시키고, 밤새 정치시켰다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/메OH/농축 NH₃, 95/5/0.5)로 정제하여 황색 고체 (2.98 g, 79%)로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 0.85 (t, 3H); 1.65-1.85 (m, 2H); 3.82 (dd, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.60 (d, 1H); 7.20 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 8.35 (bs, 1NH).

MS (m/z) ES⁺: 251.1 (MH⁺, 100).

d) (R)-3-에틸-1-(4-플루오로벤질)-피페라진

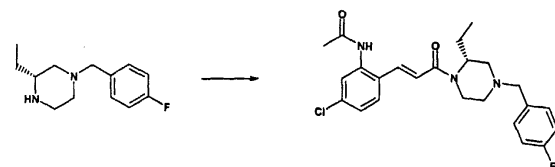


단계 c)의 표제 화합물 (1.0 g, 4 mmol)을 THF 50 ml 중에 용해시켰다. 0 °C에서 THF 중 2.3 M 용액으로서 수소화알루미늄리튬 15 ml (34.5 mmol)를 첨가하였다. 60 °C에서 5시간 동안 교반한 후에, 포화 황산나트륨 (100 ml)을 0 °C에서 첨가하였다. 표제 화합물을 에틸 아세테이트로 추출함으로써 단리하고, 추가로 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/메OH/농축 NH₃, 7/3/0.3)로 정제하여 황색 오일 (0.77 g, 86%)로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 0.82 (t, 3H); 1.35 (m, 1H); 1.55 (t, 1H); 1.85 (m, 1H); 2.40-2.50 (m, 1H); 2.55-2.70 (m, 4H); 2.77-2.85 (m, 1H); 3.35-3.45 (m, 3H); 7.15 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H).

MS (m/z) ES⁺: 223.2 (MH⁺, 100).

e) N-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-2-에틸-4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드.

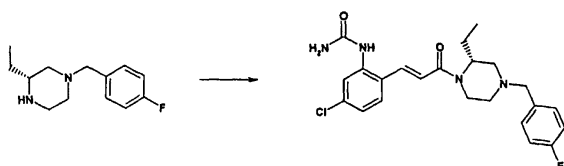


(R)-3-에틸-1-(4-플루오로벤질)-피페라진 (44.4 mg, 0.2 mmol), EDCI (76 mg, 0.4 mmol), HOBT (55 mg, 0.4 mmol) 및 (E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-페닐)-아크릴산 (47.8 mg, 0.2 mmol)을 DCM 5 ml 중에 용해시키고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM 50 ml로 희석하고, 물로 3회, 포화 염화나트륨 용액으로 1회 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/메OH/농축 NH₃, 98/2/0.2)로 정제하여 담색 고체 (81 mg, 91%)로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 0.75 (t, 3H); 1.60-1.75 (m, 2H); 1.80-2.00 (m, 2H); 2.07 (s, 3H); 2.70-2.95 (m, 2H); 3.25-3.30 (m, 1H); 3.35-3.60 (m, 2H); 4.05-4.45 (bdtdd, 2H); 7.10-7.20 (m, 3H); 7.25 (bd, 1H); 7.30-7.38 (m, 2H); 7.55 (bs, 1H); 7.55-7.65 (m, 2H); 7.90 (bd, 1H); 9.85 (bs, 1NH).

MS (m/z) ES⁺: 466.2 (MNa⁺, 100).

실시예 48: (5-클로로-2-((E)-3-[(R)-2-에틸-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-우레아.



(R)-3-에틸-1-(4-플루오로벤질)-피페라진 (88.8 mg, 0.4 mmol), EDCI (152 mg, 0.8 mmol), HOBT (110 mg, 0.8 mmol) 및 (E)-3-(4-클로로-2-우레이도-페닐)-아크릴산 (96 mg, 0.4 mmol)을 DCM 5 ml 중에 용해시키고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM 50 ml로 희석하고, 물로 3회, 포화 염화나트륨 용액으로 1회 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃, 98/2/0.2)로 정제하여 담색 고체 (60 mg, 34%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 0.75 (t, 3H); 1.60-1.75 (m, 2H); 1.80-2.00 (m, 2H); 2.75-2.95 (m, 2H); 3.23-3.30 (m, 1H); 3.35-3.45 (m, 1H); 3.45-3.55 (m, 1H); 4.05-4.45 (bdtdd, 2H); 6.25 (bs, 2NH); 7.05 (bd, 1H); 7.10-7.18 (m, 3H); 7.30-7.38 (m, 2H); 7.55-7.65 (m, 2H); 7.95 (bs, 1H); 8.45 (bs, 1NH).

MS (m/z) ES⁺: 445.2 (MH⁺, 100).

실시예 49: N-(5-클로로-4-에톡시-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

a) 4-클로로-3-에톡시-페놀

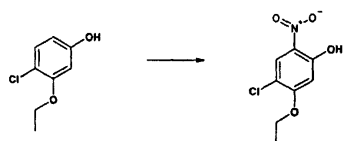


3-에톡시페놀 (14.9 g, 120.0 mmol)을 클로로포름 60 ml 중에 용해시켰다. 0 °C에서 술폰릴클로라이드 17.12 g (126.0 mmol)를 1시간에 걸쳐 적가하였다. 2시간 동안 교반한 후에 0 °C에서 물 100 ml 및 DCM 50 ml를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/c-헥산 2/8)로 정제하여 황색 액체 (7.50 g, 39%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.37 (t, 3H); 4.02 (qa, 2H); 6.30 (dd, 1H); 6.48 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 9.70 (bs, 1OH)

MS (m/z) EI: 172 (M⁺, 100).

b) 4-클로로-5-에톡시-2-니트로-페놀

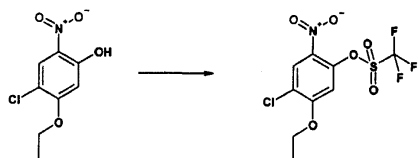


단계 a)의 표제 화합물 (15.8 g, 91.5 mmol)을 클로로포름 180 ml 중에 용해시키고, 0 °C에서 100% 발연질산 3.8 ml (91.5 mmol)을 적가하였다. 0 °C에서 20분 동안 교반을 지속하고, 이어서 DCM 100 ml을 첨가하였다. 유기 층을 물로 2회, 포화 염화나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/c-헥산 2/8)로 정제하여 황색 고체 (10.17 g, 51%)로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.36 (t, 3H); 4.17 (qa, 2H); 6.75 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 11.05 (bs, 1OH)

MS (m/z) EI: 217 (M⁺, 100).

c) 트리플루오로-메탄술폰산 4-클로로-5-에톡시-2-니트로-페닐 에스테르

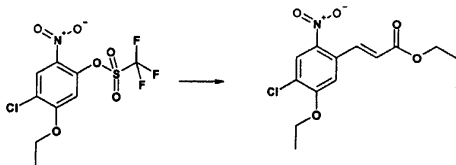


단계 b)의 표제 화합물 (10.2 g, 46.8 mmol)을 DCM 250 ml 중에 용해시키고, NEt₃ 7.71 ml (56.2 mmol)를 첨가하였다. 0 °C에서 트리플루오로 메탄술폰산 클로라이드 5.44 ml (51.5 mmol)를 적가하였다. 0 °C에서 90분 동안 교반한 후에 용액을 물로 2회, 포화 염화나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/c-헥산 2/8)로 정제하여 황색 오일 (15.98 g, 97%)로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.40 (t, 3H); 4.35 (qa, 2H); 7.48 (s, 1H); 8.50 (s, 1H)

MS (m/z) EI: 349 (M⁺, 100).

d) (E)-3-(4-클로로-5-에톡시-2-니트로-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르

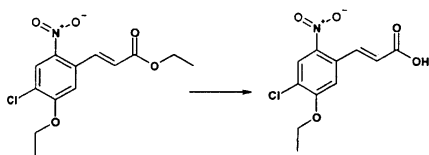


단계 c)의 표제 화합물 (3.0 g, 8.58 mmol) 및 (E)-3-트리부틸실안나닐-아크릴산 에틸 에스테르 4.0 g (10.3 mmol)를 DMF 75 ml 중에 용해시키고, 비스 (트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 120 mg를 첨가하였다. 상기 혼합물을 140 °C에서 20분 동안 교반하였다. 증발시킨 후에 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/c-헥산 2/8)로 정제하여 담색 고체 (1.53 g, 59%)로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.27 (t, 3H); 1.38 (t, 3H); 4.20 (qa, 2H); 4.35 (qa, 2H); 6.75 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.22 (s, 1H)

MS (m/z) ES⁺: 322.1 (MNa⁺, 100).

e) (E)-3-(4-클로로-5-에톡시-2-니트로-페닐)-아크릴산

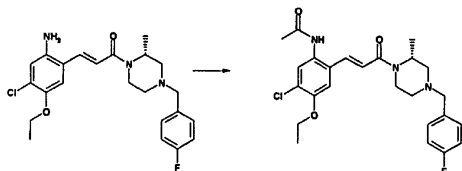


단계 d)의 표제 화합물 (1.40 g, 4.77 mmol)을 EtOH 50 ml 중에 용해시키고, 2N NaOH 2.1 ml를 첨가하고, 상기 혼합물을 95 °C로 20분 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 2N HCl를 첨가하여 pH가 약 1이 되게 하였다. 침전된 고체를 EtOH, 물 및 디에틸에테르로 세척하고, 60 °C에서 8시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (1.1 g, 84%)을 담색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.40 (t, 3H); 4.35 (qa, 2H); 6.62 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.87 (d, 1H); 8.20 (s, 1H); 12.80 (bs, 10H)

MS (m/z) ES⁻: 270 (M-H⁻, 45), 197 (75), 169 (100)

f) N-(5-클로로-4-에톡시-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

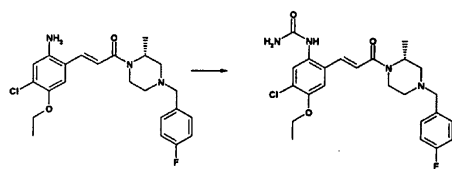


(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-에톡시페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논 (실시예 30에 기재된 바와 같이 아미드 커플링 및 SnCl₂ 환원에 의해 제조됨) (0.1 g, 0.23 mmol)을 THF 10 ml 중에 용해시키고, NEt₃ 38.7 μ l (0.28 mmol) 및 아세트릴 클로라이드 16.5 μ l (0.23 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 10 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 담색 고체 (89 mg, 81%)로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆) 1.25 (m, 3H); 1.35 (t, 3H); 1.90-2.15 (m, 5H); 2.65-2.70 (m, 1H); 2.82 (bd, 1H); 2.90-3.15 (m, 1H); 3.40-3.50 (m, 2H); 4.10-4.25 (m, 3H); 4.50-4.65 (m, 1H); 7.10-7.20- (m, 3H); 7.35-7.40 (m, 2H); 7.43 (d, 2H);, 7.55 (d, 1H); 9.65 (s, 1NH)

MS (m/z) ES⁺: 474.2 (MH⁺, 100%).

실시예 50: (5-클로로-4-에톡시-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-우레아

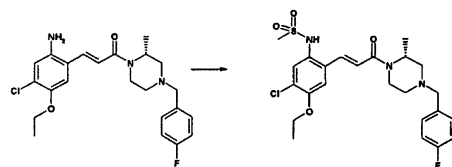


(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-에톡시페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논 (0.1 g, 0.23 mmol)을 아세트산 1 ml 중에 용해시키고, 물 1 ml 및 이소시아나트륨 30 mg (0.46 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 10 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 담색 고체 (55 mg, 50%)로서 단리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆) 1.20-1.30 (m, 3H); 1.35 (t, 3H); 1.85-2.15 (m, 2H); 2.60-2.70 (m, 1H); 2.83 (bd, 1H); 2.90-3.05 (m, 1H); 3.40-3.60 (m, 2H); 4.13 (qa, 2H); 4.15-4.30 (m, 1H); 4.45-4.65 (m, 1H); 6.00 (bs, 2NH); 7.10-7.17 (m, 3H); 7.30-7.38 (m, 3H); 7.60 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.15 (bs, 1NH)

MS (m/z) ES⁺: 475.2 (MH⁺, 100%).

실시예 51: N-(5-클로로-4-에톡시-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드

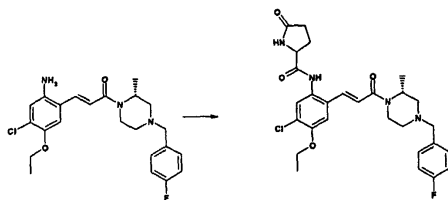


(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-에톡시페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논 (0.1 g, 0.23 mmol)을 THF 15 ml 중에 용해시키고, 이어서 NEt_3 38.7 μl (0.03 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 17.7 μl (0.23 mmol)를 -78°C 에서 첨가하였다. -78°C 에서 4시간 동안 교반을 지속하고, 이어서 혼합물을 실온으로 가온시키고, 증발시켰다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH_3 95/5/0.5)로 정제하여 담색 고체 (60 mg, 51%)로서 분리하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6) 1.20-1.30 (m, 3H); 1.37 (t, 3H); 1.90-2.15 (m, 2H); 2.65-2.70 (m, 1H); 2.80 (bd, 1H); 2.94 (s, 3H); 3.00-3.25 (m, 1H); 3.40-3.60 (m, 2H); 4.10-4.30 (m, 3H); 4.50-4.65 (m, 1H); 7.15 (dd, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.30-7.35 (m, 3H); 7.50 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 9.38 (bs, 1NH)

MS (m/z) ES^+ : 510.1 (MH^+ , 100%).

실시예 52: 5-옥소-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-4-에톡시-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-페닐)-아미드



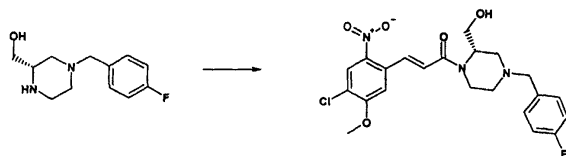
(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-에톡시페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논 (0.1 g, 0.23 mmol), EDCI (97 mg, 0.28 mmol), HOBT (34.4 mg, 0.28 mmol) 및 피로글루탐산 30 mg (0.23 mmol)을 THF 20 ml 중에 용해시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 증발시켰다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH_3 95/5/0.5)로 정제하여 담색 고체 (25 mg, 20%)로서 분리하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6) 1.20-1.30 (m, 3H); 1.37 (t, 3H); 1.90-2.25 (m, 5H); 2.30-2.40 (m, 1H); 2.60-2.70 (m, 1H); 2.83 (bd, 1H); 2.90-3.10 (m, 1H); 3.40-3.60 (m, 2H); 4.10-4.30 (m, 4H); 4.45-4.65 (m, 1H); 7.12 (dd, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.30-7.38 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.83 (bs, 1NH); 9.80 (bs, 1H)

MS (m/z) ES^+ : 543.2 (MH^+ , 100%).

실시예 53: N-(5-클로로-2-[(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-4-메톡시-페닐)-아세트아미드

a) (E)-3-(4-클로로-5-메톡시-2-니트로-페닐)-1-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-프로페논

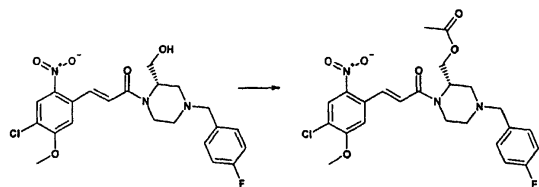


(E)-3-(4-클로로-5-메톡시-2-니트로-페닐)-아크릴산 (실시예 49에 유사하게 제조됨) (2.0 g, 7.76 mmol), EDCI (1.6 g, 8.54 mmol), HOBT (1.2 g, 8.54 mmol) 및 [(S)-4-(4-플루오로벤질)-피페라진-2-일]-메탄올 (실시예 47에 기재된 바와 같이 제조됨) 1.7 g (7.76 mmol)을 THF 60 ml 중에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후에 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH_3 90/10/1)로 정제하여 담색 고체 (0.86 g, 24%)로서 분리하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 , 120°C): 2.05 (td, 1H); 2.15 (dd, 1H); 2.95 (bd, 1H); 3.10 (bt, 1H); 3.48 (s, 2H); 3.65-3.75 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.18 (bd, 1H); 4.27-4.35 (m, 2H); 7.05-7.10 (m, 3H); 7.32 (bt, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 8.10 (s, 1H)

MS (m/z) ES^+ : 464.0 (MH^+ , 100%).

b) 아세트산 (S)-1-[(E)-3-(4-클로로-5-메톡시-2-니트로-페닐)아크릴로일]-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-2-일 메틸 에스테르

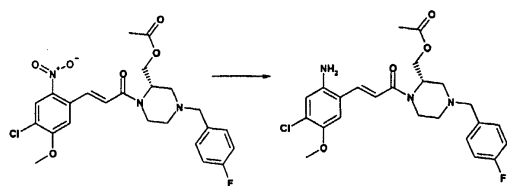


단계 a)의 표제 화합물 (0.5 g, 1.08 mmol)을 THF 10 ml 중에 용해시키고, NEt₃ 1.5 ml를 첨가하였다. 아세틸 클로라이드 (0.85 g, 10.8 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 20분 후에 용액을 포화 탄산나트륨 용액 100 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 90/10/1)로 정제하여 담색 고체 (0.50 g, 91%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆, 120 °C): 1.92 (s, 3H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.20-2.25 (m, 1H); 2.90-2.95 (m, 1H); 3.15 (bt, 1H); 3.50 (dd, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.15-4.25 (m, 2H); 4.45 (bt, 1H); 4.60 (bs, 1H); 7.00-7.10 (m, 3H); 7.30 (dd, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.10 (s, 1H)

MS (m/z) ES⁺: 506.0 (MH⁺, 100%).

c) 아세트산 (S)-1-[(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-아크릴로일]-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-2-일 메틸 에스테르

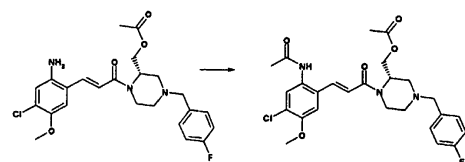


단계 b)의 표제 화합물 (0.5 g, 0.99 mmol)을 THF 12.5 ml 중에 용해시키고, 물 2.5 ml 및 염화제일주석무수물 1.5 g (7.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80 °C에서 20분 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 100 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 담색 고체 (0.35 g, 74%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.85-2.05 (m, 6H); 2.90-2.75 (m, 3H); 3.45 (bs, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.10-4.30 (m, 2H); 4.45-4.55 (m, 1H); 5.25 (bs, 2NH); 6.75 (s, 1H); 6.95 (bd, 1H); 7.05-7.15 (m, 3H); 7.25-7.35 (m, 2H); 7.60 (bd, 1H)

MS (m/z) ES⁺: 476.2 (MH⁺, 100%).

d) 아세트산 (S)-1-[(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-아크릴로일]-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-2-일 메틸 에스테르

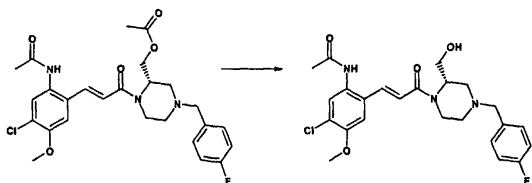


단계 c)의 표제 화합물 (0.2 g, 0.42 mmol)을 THF 20 ml 중에 용해시키고, NEt₃ 0.58 ml (4.2 mmol) 및 아세틸 클로라이드 0.3 ml (4.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 100 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 98/2/0.2)로 정제하여 담색 고체 (40 mg, 19%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.85-1.95 (m, 5H); 2.02 (s, 3H); 2.75-2.95 (m, 2H); 3.35-3.55 (m, 4H); 3.90 (s, 3H); 4.10-4.25 (m, 2H); 4.45-4.55 (m, 1H); 7.05-7.15 (m, 3H); 7.25-7.35 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.45-7.60 (m, 2H); 9.65 (s, 1NH)

MS (m/z) ES⁺: 540.2 (MNa⁺, 100%).

e) N-(5-클로로-2-((E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아세트아미드

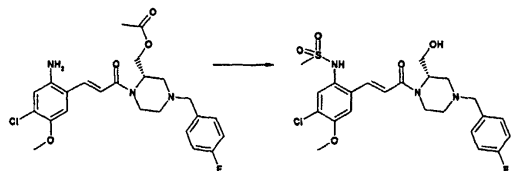


단계 d)의 표제 화합물 (110 mg, 0.21 mmol)을 MeOH 10 ml 중에 용해시키고, 1N NaOH 1 ml를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 100 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 담색 고체 (44 mg, 40%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆, 120 °C): 1.95-2.15 (m, 6H); 2.95 (bd, 1H); 3.05 (bt, 1H); 3.45 (bs, 2H); 3.65 (bs, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.15-4.35 (m, 3H); 6.95-7.05 (m, 3H); 7.25-7.30 (m, 3H); 7.40 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 9.10 (s, 1NH)

MS (m/z) ES⁺: 476.2 (MH⁺, 100%).

실시예 54: N-(5-클로로-2-((E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-메탄술폰아미드

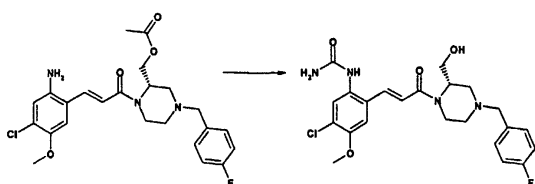


실시예 53의 단계 c)의 표제 화합물 (200 mg, 0.42 mmol)을 THF 30 ml 중에 용해시키고, 이어서 NEt₃ 0.07 ml (0.5 mmol) 및 메탄술폰일 클로라이드 0.03 ml (0.42 mmol)를 -78 °C에서 첨가하였다. -78 °C에서 4시간 동안 교반을 지속하고, 이어서 혼합물을 실온으로 가온시키고, 증발시켰다. 이어서, 조 생성물을 실시예 53의 단계 e)에 기재된 바와 같이 처리하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 담색 고체 (58 mg, 27%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆, 120 °C): 2.05 (bt, 1H); 2.15 (bd, 1H); 2.90-2.95 (m, 4H); 3.05-3.15 (bt, 1H); 3.45 (bs, 2H); 3.70 (bd, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.15-4.35 (m, 3H); 7.05-7.10 (m, 3H); 7.30-7.40 (m, 4H); 7.70 (d, 1H); 8.95 (bs, 1NH)

MS (m/z) ES⁺: 512.2 (MH⁺, 100%).

실시예 55: (5-클로로-2-((E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-우레아

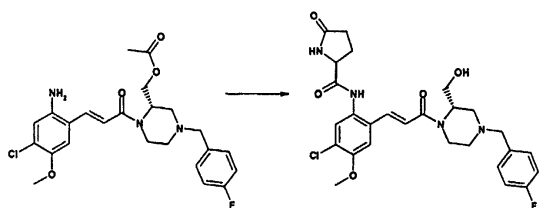


실시예 53의 단계 c)의 표제 화합물 (160 mg, 0.34 mmol)을 아세트산 1.5 ml 중에 용해시키고, 물 1.5 ml 및 이소시안산나트륨 44 mg (0.68 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 10 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이어서, 조 생성물을 실시예 53의 단계 e)에 기재된 바와 같이 처리하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 담색 고체 (30 mg, 18%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.85-2.15 (m, 2H); 2.75-3.05 (m, 3H); 3.45 (bs, 2H); 3.55-3.70 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.30-4.80 (m, 2H); 6.00 (bs, 2NH); 7.05-7.15 (m, 3H); 7.30-7.35 (m, 3H); 7.60 (d, 1H); 7.70 (bs, 1H); 8.13 (bs, 1NH)

MS (m/z) ES+: 477.0 (MH⁺, 100%).

실시예 56: 5-옥소-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-{(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아미드

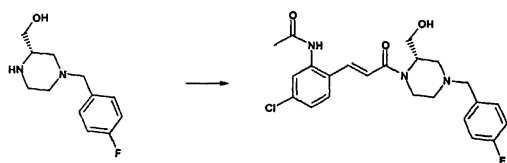


실시예 53의 단계 c)의 표제 화합물 (220 mg, 0.46 mmol), EDCI (97 mg, 0.5 mmol), HOBT (69 mg, 0.5 mmol) 및 피로글루탐산 60 mg (0.46 mmol)을 DMF 20 ml 중에 용해시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 증발시켰다. 이어서, 조 생성물을 실시예 53의 단계 e)에 기재된 바와 같이 처리하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 90/10/1)로 정제하여 담색 고체 (56 mg, 22%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.85-2.25 (m, 5H); 2.30-2.40 (m, 1H); 2.77 (bd, 1H); 2.85-3.05 (m, 2H); 3.45 (bs, 2H); 3.55-3.75 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.22 (dd, 1H); 4.30-4.80 (m, 2H); 7.12 (bt, 2H); 7.20 (bd, 1H); 7.30-7.35 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.41-7.50 (m, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.80 (bs, 1H); 9.80 (bs, 1NH)

MS (m/z) ES+: 545.0 (MH⁺, 100%).

실시예 57: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-히드록시메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드

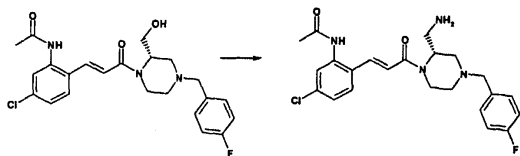


(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-페닐)-아크릴산 (2.2 g, 9.36 mmol), EDCI (3.6 g, 18.7 mmol), HOBT (2.5 g, 18.7 mmol) 및 [(S)-4-(4-플루오로벤질)-피페라진-2-일]-메탄올 2.1 g (9.36 mmol)을 THF 200 ml 중에 용해시키고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 3회, 포화 염화나트륨 용액으로 1회 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 90/10/1)로 정제하여 담색 고체 (1.6 g, 39%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆, 120 °C): 1.95-2.15 (m, 5H); 2.70-2.85 (m, 3H); 2.95 (bd, 1H); 3.10 (bt, 1H); 3.70-3.80 (m, 2H); 4.30-4.50 (m, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.05-7.15 (m, 2H); 7.25 (bd, 1H); 7.35-7.45 (m, 2H); 7.55-7.65 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 9.30 (bs, 1NH)

MS (m/z) ES+: 468.1 (MNa⁺, 100%).

실시예 58: N-(2-{(E)-3-[(R)-2-아미노메틸-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-5-클로로-페닐)-아세트아미드

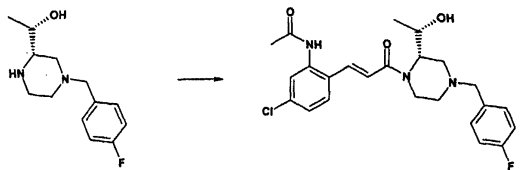


실시예 9의 표제 화합물 (0.5 g, 1.1 mmol)을 DCM 5 ml 중에 용해시키고, 이어서 -70°C 에서 옥살릴 클로라이드 0.29 ml (2.8 mmol), 디메틸 술폰시드 0.39 ml (5.6 mmol) 및 DCM 13 ml의 혼합물에 천천히 첨가하였다. -70°C 에서 3시간 동안 교반을 지속하고, 이어서 혼합물을 -50°C 로 가온시키고, NEt_3 1.5 ml (11.0 mmol) 및 물 20 ml을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 증발시키고, 즉시 다음 단계에서 사용하였다. 조 무수물을 MeOH 8 ml 중에 용해시키고, 암모늄 아세테이트 1.0 g (13.5 mmol) 및 시아노수소화붕소산나트륨 62.8 mg (0.95 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 1N HCl 2 ml를 첨가하고, 30분 동안 교반을 지속하였다. 2N NaOH를 첨가하여 pH가 염기성이 되게 하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH_3 90/10/1)로 정제하여 담색 고체 (25 mg, 5%)로서 분리하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6 , 120°C): 1.95-2.15 (m, 5H); 2.85 (m, 1H); 2.95 (bd, 1H); 3.08 (bt, 1H); 3.45 (bs, 2H); 3.72 (d, 2H); 4.20-4.35 (m, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.05-7.15 (m, 2H); 7.18-7.22 (m, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.55-7.60 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 9.30 (bs, 1NH)

MS (m/z) ES+: 446.0 (MH+, 100%).

실시예 59: N-(5-클로로-2-((E)-3-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-((S)-1-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

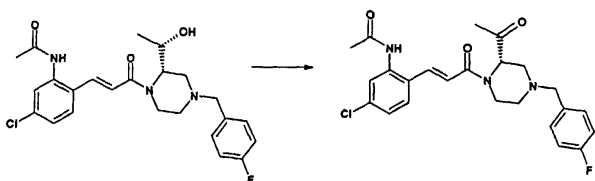


(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-페닐)-아크릴산 (2.1 g, 8.8 mmol), EDCI (3.4 g, 17.6 mmol), HOBT (2.4 g, 17.6 mmol) 및 (S)-1-[(S)-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-2-일]-에탄올 2.1 g (8.8 mmol)을 THF 180 ml 중에 용해시키고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 3회, 포화 염화나트륨 용액으로 1회 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH_3 90/10/1)로 정제하여 담색 고체 (2.5 g, 62%)로서 분리하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6): 0.95 (bd, 3H); 1.85-2.10 (m, 5H); 2.65-2.90 (m, 2H); 2.95 (bt, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.85 (bd, 1H); 4.05-4.15 (m, 1H); 4.35 (bd, 1H); 4.75 (bd, 1OH); 7.05-7.15 (m, 3H); 7.25-7.35 (m, 3H); 7.50-7.60 (m, 2H); 7.73 (bd, 1H); 9.80 (bs, 1NH)

MS (m/z) ES+: 460.1 (MH+, 100%).

실시예 60: N-(2-((E)-3-[(S)-2-아세틸-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-5-클로로-페닐)-아세트아미드

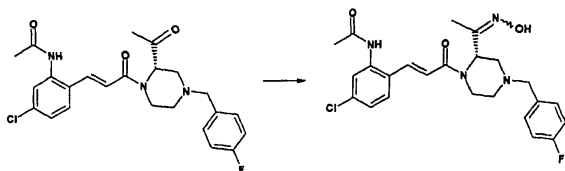


실시예 11의 표제 화합물 (1.5 g, 3.2 mmol)을 DCM 15 ml 중에 용해시키고, 이어서 -70°C 에서 DCM 45 ml 중 옥살릴 클로라이드 0.7 ml (8.0 mmol) 및 디메틸 술폰시드 1.2 ml (16.0 mmol)의 혼합물 중에 천천히 첨가하였다. -70°C 에서 3시간 동안 교반을 지속하고, 이어서 혼합물을 -50°C 로 가온시키고, NEt_3 4.5 ml (32.0 mmol) 및 물 60 ml을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH_3 95/5/0.5)로 정제하여 담색 고체 (1.02 g, 69%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.90-2.30 (m, 8H); 3.25 (bd, 1H); 3.20-3.60 (m, 4H); 4.20 (bdd, 1H); 5.05 (bd, 1H); 6.95-7.35 (m, 6H); 7.55 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.90 (dd, 1H); 9.85 (m, 1NH)

MS (m/z) ES⁺: 480.2 (MNa⁺, 100%).

실시예 61: N-{5-클로로-2-[(E)-3-((S)-4-(4-플루오로-벤질)-2-{1-[히드록시이미노]-에틸}-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-아세트아미드

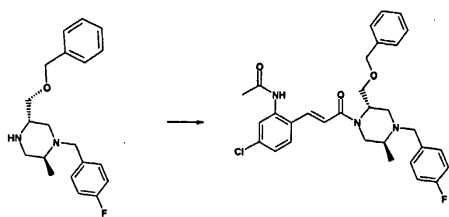


N-(2-((E)-3-[(S)-2-아세틸-4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-5-클로로-페닐)-아세트아미드 (250 mg, 0.55 mmol)를 MeOH 8 ml 중에 용해시키고, 히드록실아민 히드로클로라이드 83.5 mg (1.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 증발시켰다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 95/5/0.5)로 정제하여 담색 고체 (30 mg, 12%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): 1.55-1.65 (2bs, 3H); 1.95-2.20 (m, 5H); 2.80 (bd, 1H); 2.95-3.15 (m, 2H); 3.35-3.60 (m, 2H); 4.15 (bdd, 1H); 5.00 (bd, 1H); 6.95-7.35 (m 6H); 7.50 (bs, 1H); 7.65 (bd, 1H); 7.85 (bdd, 1H); 9.85 (m, 1NH); 10.50-10.65 (2bs, 1OH)

MS (m/z) ES⁺: 473.0 (MH⁺, 100%).

실시예 62: N-(2-((E)-3-[(2S,5S)-2-벤질옥시메틸-4-(4-플루오로-벤질)-5-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-5-클로로-페닐)-아세트아미드

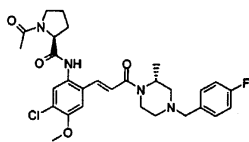


(E)-3-(2-아세틸아미노-4-클로로-페닐)-아크릴산 (168 mg, 0.7 mmol), EDCI (269 mg, 1.4 mmol), HOBT (190 mg, 1.4 mmol) 및 (2S,5S)-5-벤질옥시메틸-1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-피페라진 (실시예 47에 기재된 바와 같이 제조됨) 230 mg (0.7 mmol)을 THF 10 ml 중에 용해시키고, 실온에서 28시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 3회, 포화 염화나트륨 용액으로 1회 추출하였다. 표제 화합물을 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH/농축 NH₃ 90/10/1)로 정제하여 담색 고체 (180 mg, 47%)로서 분리하였다.

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆, 120 °C): 0.95 (d, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.55 (dd, 1H); 2.75 (dd, 1H); 2.95-3.05 (m, 1H); 3.25-3.35 (m, 1H); 3.45 (d, 1H); 3.60 (d, 1H); 3.70-3.80 (m, 2H); 4.00-4.05 (m, 1H); 4.45 (s, 2H); 4.45-4.55 (m, 1H); 6.95-7.05 (m, 3H); 7.20-7.30 (m, 5H); 7.30-7.35 (m, 3H); 7.60-7.70 (m, 3H); 9.85 (bs, 1H)

MS (m/z) ES⁺: 550.1 (MH⁺, 100%).

실시예 63: (S)-1-아세틸-피롤리딘-2-카복실산 (5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아미드



a) (E)-3-(4-클로로-5-메톡시-2-니트로-페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

(R)-1-(4-플루오로-벤질)-3-메틸-피페라진 1.70 g (8.2 mmol)과 (E)-3-(4-클로로-5-메톡시-2-니트로-페닐)-아크릴산 2.00 g (7.8 mmol)의 혼합물을 실시예 8에 기재된 바와 같이 커플링시켜 표제 화합물 3.00 g (6.7 mmol, 86%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (br s, 3H), 1.87-2.24 (m, 2H), 2.67 (d, 1H), 2.84 (d, 1H), 2.90-3.40 (m, 1H), 3.44 및 3.53 (AB-Sys., 2H), 4.07 (s, 3H), 4.08-4.70 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.21 (s, 1H).

MS (ESI+) m/z: 448 [M+H]⁺

b) (E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

실시예 30에 기재된 바와 같이 SnCl₂를 사용하여 니트로 화합물 2.50 g (5.60 mmol)을 환원시킴으로써 반응하는 아닐린 2.30 g (98%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.86-2.18 (m, 2H), 2.66 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.42 및 3.51 (AB-Sys., 2H), 3.77 (s, 3H), 4.03-4.65 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.59 (d, 1H).

MS (ESI+) m/z: 418 [M+H]⁺

c) (S)-1-아세틸-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-4-메톡시-페닐)-아미드

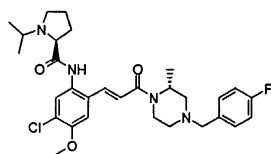
(E)-3-(2-아미노-4-클로로-5-메톡시-페닐)-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논 0.15 g (0.36 mmol), N-아세틸-L-프롤린 0.062 g (0.40 mmol), EDCI 0.083 g (0.43 mmol) 및 HOBt 0.058 g (0.43 mmol)를 DMF 5 ml 중에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수성 후처리 및 RP-HPLC에 의해 표제 화합물 0.090 g (0.16 mmol, 45%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (br s, 3H), 1.78-2.20 (m, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.66 (br d, 1H), 2.83 (d, 1H), 3.30-3.65 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.08-4.27 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.50-4.66 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).

MS (ESI+) m/z: 557 [M+H]⁺

하기 화합물을 유사하게 합성하였다.

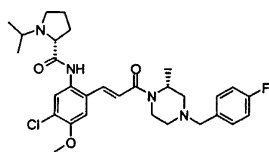
실시예 64: (S)-1-이소프로필-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-4-메톡시-페닐)-아미드



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.04 (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.24 (br s, 3H), 1.42-1.51 (m, 3H), 1.68-2.16 (m, 4H), 2.60-2.71 (m, 1H), 2.74-2.88 (m, 2H), 3.08-3.13 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.37-3.60 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.08-4.25 (m, 1H), 4.50-4.68 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 556 [M+H]⁺

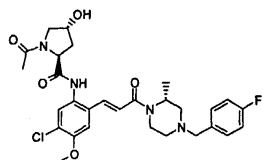
실시예 65: (R)-1-이소프로필-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아미드



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.04 (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.24 (br s, 3H), 1.42-1.51 (m, 3H), 1.68-2.16 (m, 4H), 2.60-2.71 (m, 1H), 2.74-2.88 (m, 2H), 3.08-3.13 (m, 1H), 3.27 (t, 1H), 3.37-3.60 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.08-4.25 (m, 1H), 4.50-4.68 (m, 1H), 7.14 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 556 [M+H]⁺

실시예 66: (2S,4R)-1-아세틸-4-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 (5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아미드

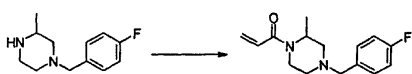


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): 1.28 (d, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.98-2.21 (m, 3H), 2.68 (dt, 1H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.19 (td, 1H), 3.38-3.75 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.12 (br d, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 4.50-4.70 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 9.27 (br s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 573 [M+H]⁺

실시예 67: (E)-3-(4-클로로-2-모르폴린-4-일메틸-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

a) 1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논



1-(4-플루오로-벤질)-3-메틸-피페라진 3.00 g (14.4 mmol) 및 트리에틸아민 2.0 ml (14.4 mmol)을 디클로로메탄 50 ml 중에 용해시켰다. 용액을 0 °C로 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드 1.19 ml (14.4 mmol)를 적가하였다. 추가 4시간 동안 교반을 지속하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 중탄산나트륨 용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 에틸 아세테이트로 추가 추출하고, 유기 상을 물 및 염수로 세척하여 아크릴로일 아미드 3.60 g (13.6 mmol, 95%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.20 (bs, 3H), 1.84-2.14 (m, 2H), 2.62 (d, 1H), 2.79 (d, 1H), 3.41 및 3.50 (AB-Sys., 2H), 3.72-4.68 (m, 3H), 5.66 (dd, 1H), 6.09 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H).

MS (ESI+) m/z: 263 [M+H]⁺

이와 유사하게, 상응하는 1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논을 순수한 거울상이성질체 성 4-플루오로벤질-피페라진으로부터 출발하여 71 %를 수득하였다.

b) 4-(2-브로모-5-클로로-벤질)-모르폴린

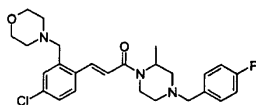


DMF 20 ml 중 1-브로모-2-브로모메틸-4-클로로-벤젠 0.50 g (1.76 mmol), 모르폴린 0.17 g (1.94 mmol) 및 트리에틸아민 0.29 ml (2.10 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸아세테이트 200 ml를 첨가하고, 용액을 중탄산나트륨, 물 및 염수로 추출하였다. 표제 화합물 0.47 g (1.62 mmol, 92%)을 점성 오일로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.43 (t, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.60 (t, 4H), 7.29 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (d, 1H).

MS (ESI+) m/z: 290 [M+H]⁺

c) (E)-3-(4-클로로-2-모르폴린-4-일메틸-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논



4-(2-브로모-5-클로로-벤질)-모르폴린 0.20 g (0.69 mmol), 1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논 0.20 g (0.76 mmol) 및 트리에틸아민 0.29 ml (2.07 mmol)을 DMF 7 ml 중에 용해시켰다. 트리(o-톨릴)포스핀 21 mg 및 팔라듐(II)-아세테이트 16 mg을 첨가하고, 반응 혼합물을 100 °C로 16시간 동안 가열하였다. 에틸아세테이트 100 ml를 첨가하고, 유기 상을 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 증발시킨 후에 수득한 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물)로 정제하여 목적하는 표제 화합물 0.13 g (0.27 mmol, 39%)을 수득하였다.

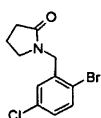
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.26 (d, 3H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 4H), 2.66 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.42 및 3.52 (AB-Sys., 2H), 3.54 (br s, 4H), 4.08-4.29 (m, 1H), 4.45-4.64 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.83 (d, 1H).

MS (ESI+) m/z: 472 [M+H]⁺

하기 화합물을 유사한 방식으로 합성하였다.

실시예 68: 1-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-벤질)-피롤리딘-2-온

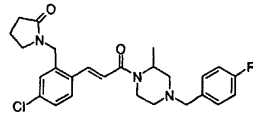
a) 1-(2-브로모-5-클로로-벤질)-피롤리딘-2-온



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.97 (5중 피크, 2H), 2.32 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 310 [M+Na]⁺

b) 1-(5-클로로-2-{(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-벤질)-피롤리딘-2-온

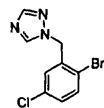


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (d, 3H), 1.87-2.13 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 2.64 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.90-3.05 (m, 1H), 3.19 (t, 2H), 3.42 및 3.53 (AB-Sys., 2H), 4.00-4.67 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.33 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 471 [M+H]⁺

실시예 69: (E)-3-(4-클로로-2-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

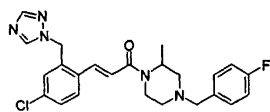
a) 1-(2-브로모-5-클로로-벤질)-1H-[1,2,4]트리아졸



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 5.50 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

MS (ESI⁺): 272 [M+H]⁺

b) (E)-3-(4-클로로-2-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

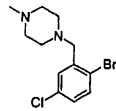


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (d, 3H), 1.87-2.16 (m, 2H), 2.66 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.88-3.05 (m, 1H), 3.42 및 3.53 (AB-Sys., 2H), 4.02-4.68 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS (ESI⁺): 454 [M+H]⁺

실시예 70: (E)-3-[4-클로로-2-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

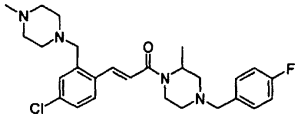
a) 1-(2-브로모-5-클로로-벤질)-4-메틸-피페라진



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.17 (s, 3H), 2.22-2.50 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.62 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 303 [M+H]⁺

b) (E)-3-[4-클로로-2-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

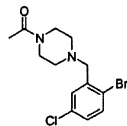


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (d, 3H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.20-2.46 (m, 9H), 2.66 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.43 및 3.52 (AB-Sys., 2H), 3.52 (s, 2H), 4.10-4.28 (m, 1H), 4.45-4.65 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.30 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 485 [M+H]⁺

실시예 71: (E)-3-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-4-클로로-페닐]-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

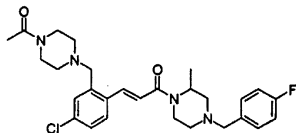
a) 1-[4-(2-브로모-5-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-에타논



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.98 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 331 [M+H]⁺

b) (E)-3-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-4-클로로-페닐]-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

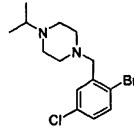


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (d, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.32 (t, 2H), 2.39 (t, 2H), 2.66 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.40 (br s, 4H), 3.43 및 3.52 (AB-Sys., 2H), 3.57 (s, 2H), 4.09-4.28 (m, 1H), 4.43-4.67 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.83 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 513 [M+H]⁺

실시예 72: (E)-3-[4-클로로-2-(4-이소프로필-피페라진-1-일메틸)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

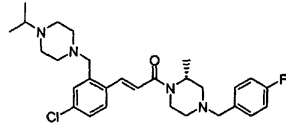
a) 1-(2-브로모-5-클로로-벤질)-4-이소프로필-피페라진



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.97 (d, 6H), 2.38-2.50 (m, 8H), 2.62 (7중 피크, 1H), 3.49 (s, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.60 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 331 [M+H]⁺

b) (E)-3-[4-클로로-2-(4-이소프로필-피페라진-1-일메틸)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

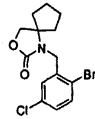


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.94 (d, 6H), 1.24 (br s, 3H), 1.88-2.15 (m, 2H), 2.28-2.46 (m, 8H), 2.59 (7중 피크, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 3.35-3.55 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 4.06-

MS (ESI⁺): 513 [M+H]⁺

실시예 73 : 1-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-벤질)-3-옥사-1-아자-스피로[4.4]노난-2-온

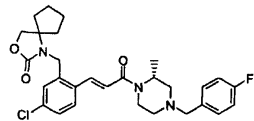
a) 1-(2-브로모-5-클로로-벤질)-3-옥사-1-아자-스피로[4.4]노난-2-온



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.48-1.76 (m, 8H), 3.68 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.81 (s, 1H).

MS (EI) m/z: 263 [M-Br]⁺

b) 1-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-벤질)-3-옥사-1-아자-스피로[4.4]노난-2-온

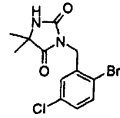


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.18-1.33 (m, 5H), 1.43-1.79 (m, 6H), 1.84-2.18 (m, 2H), 2.66 (d, 1H), 2.78-3.05 (m, 2H), 3.42 및 3.51 (AB-Sys., 2H), 4.02-4.68 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 526 [M+H]⁺

실시예 74: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-벤질)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

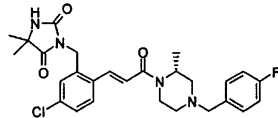
a) 3-(2-브로모-5-클로로-벤질)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.88 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 10.0 (br s, 1H).

MS (ESI+) m/z: 353 [M+Na]⁺

b) 3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-벤질)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

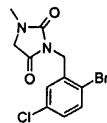


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.87-2.16 (m, 2H), 2.64 (d, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.88-3.06 (m, 1H), 3.35-3.56 (m, 2H), 3.95-4.55 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.06-7.18 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.70-7.82 (m, 2H), 8.41 (s, 1H).

MS (ESI+) m/z: 513 [M+H]⁺, 535 [M+Na]⁺

실시예 75: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-벤질)-1-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

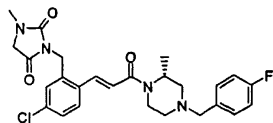
a) 3-(2-브로모-5-클로로-벤질)-1-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.90 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H).

MS (ESI+) m/z: 337 [2M+Ca]²⁺

b) 3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-벤질)-1-메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

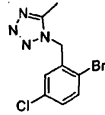


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.87-2.18 (m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.90-3.04 (m, 1H), 3.42 및 3.52 (AB-Sys, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.02-4.58 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

MS (ESI+) m/z: 499 [M+H]⁺, 521 [M+Na]⁺

실시예 76: (E)-3-[4-클로로-2-(5-메틸-테트라졸-1-일메틸)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

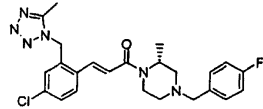
a) 1-(2-브로모-5-클로로-벤질)-5-메틸-1H-테트라졸



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.59 (s, 3H), 5.61 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 287 [M+H]⁺

b) (E)-3-[4-클로로-2-(5-메틸-테트라졸-1-일메틸)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논

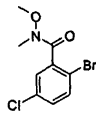


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.22 (br s, 3H), 1.84-2.18 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (d, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.86-3.05 (m, 1H), 3.37-3.56 (m, 2H), 3.96-4.18 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.88 (d, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 469 [M+H]⁺

실시예 77: 5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

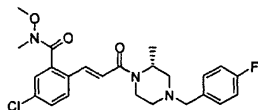
a) 2-브로모-5-클로로-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.28 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.68 (d, 1H).

MS (EI) m/z: 277 [M]⁺

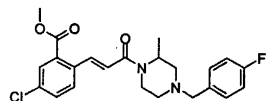
b) 5-클로로-2-[(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.87-2.18 (m, 2H), 2.16 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.90-3.15 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.36-3.58 (m, 2H), 4.02-4.30 (m, 1H), 4.35-4.70 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.01 (d, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 460 [M+H]⁺, 482 [M+Na]⁺

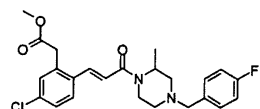
실시예 78: 5-클로로-2-[(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-벤조산 메틸 에스테르



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (br s, 3H), 1.86-2.19 (m, 2H), 2.66 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.87-3.08 (m, 1H), 3.43 및 3.52 (AB-Sys., 2H), 3.88 (s, 3H), 4.04-4.72 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.38 (t, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H).

MS (ESI⁺): 431 [M+H]⁺

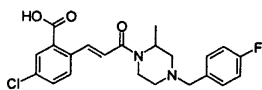
실시예 79: (5-클로로-2-{(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트산 메틸 에스테르



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.88-2.17 (m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.87-3.13 (m, 1H), 3.43 및 3.52 (AB-Sys., 2H), 3.61 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.05-4.68 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.86 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 467 [M+Na]⁺

실시예 80: 5-클로로-2-{(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-벤조산

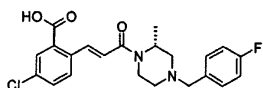


5-클로로-2-{(E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-벤조산 메틸 에스테르 (실시예 78) 1.56 g (3.6 mmol)을 메탄올과 물의 1:1 혼합물 (20 ml) 중에 현탁시켰다. 10 N NaOH 0.5 ml를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 1N HCl 6.5 ml를 사용하여 산성화시킨 후에 생성물이 침전되었다. 여과하고, 건조시켜 목적하는 산 1.32 g (3.2 mmol, 87%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (bs, 3H), 1.88-2.17 (m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.86-3.06 (m, 1H), 3.43 및 3.52 (AB-Sys., 2H), 4.02-4.70 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.42-7.53 (m, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), COOH는 관찰할 수 없음.

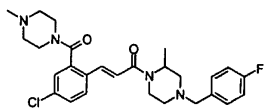
MS (ESI⁺): 417 [M+H]⁺

실시예 81: 5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-벤조산



동일한 일련의 반응으로 상응하는 5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-벤조산을 (R)-1-(4-플루오로-벤질)-3-메틸-피페라진으로부터 출발하여 합성하였다. 분광 데이터는 라세미체로 수득된 것들과 동일하였다.

실시예 82: (E)-3-[4-클로로-2-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-1-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논



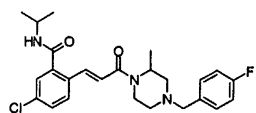
실시예 80으로부터의 벤조산 0.15 g (0.36 mmol), N-메틸피페라진 43 mg (0.43 mmol), EDCI 83 mg (0.43 mmol) 및 HOBt 58 mg (0.43 mmol)를 DMF 5 ml 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 이어서 에틸아세테이트와 중탄산 나트륨 수용액 사이에 분배시켰다. 유기 상을 물 및 염수로 추가로 세척하였다. 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 아세토니트릴로부터 결정화하여 추가로 정제하였다. 이어서, 목적하는 아미드 75 mg (0.15 mmol, 42%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.87-2.14 (m, 4H), 2.21-2.35 (m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.91-3.18 (m, 3H), 3.37-3.56 (m, 3H), 3.77-3.88 (m, 1H), 4.00-4.68 (m, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 499 [M+H]⁺

하기 생성물을 유사한 방식으로 제조하였다.

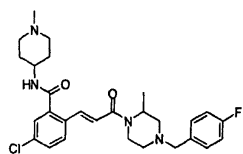
실시예 83: 5-클로로-2-((E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-N-이소프로필-벤즈아미드



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.15 (d, 6H), 1.24 (br s, 3H), 1.87- 2.15 (m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.88-3.08 (m, 1H), 3.42 및 3.52 (AB-Sys., 2H), 4.04 (7중 피크, 1H), 4.08-4.68 (m, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.40 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 458 [M+H]⁺

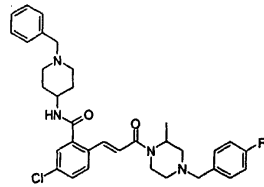
실시예 84: 5-클로로-2-((E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤즈아미드



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.23 (bs, 3H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.87-2.15 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.60-2.86 (m, 4H), 3.42 및 3.57 (AB-Sys., 2H), 3.63-3.75 (m, 1H), 4.00-4.68 (m, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.46 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 513 [M+H]⁺

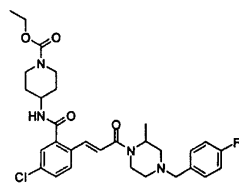
실시예 85: N-(1-벤질-피페리딘-4-일)-5-클로로-2-((E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-벤즈아미드



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.23 (bs, 3H), 1.44-1.57 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.87-2.15 (m, 4H), 2.64 (d, 1H), 2.73-2.85 (m, 3H), 3.42 및 3.51 (AB-Sys., 2H), 3.47 (s, 2H), 3.68-3.79 (m, 1H), 4.00-4.65 (m, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.22-7.39 (m, 7H), 7.40 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.46 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 589 [M+H]⁺

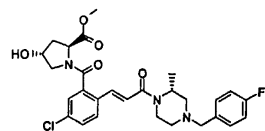
실시예 86: 4-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-벤조일아미노)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.18 (t, 3H), 1.24 (bs, 3H), 1.30-1.44 (m, 2H), 1.79-2.03 (m, 4H), 2.66 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.88-3.06 (m, 2H), 3.42 및 3.52 (AB-Sys., 2H), 3.85-3.98 (m, 3H), 4.04 (q, 2H), 4.06-4.73 (m, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 571 [M+H]⁺, 593 [M+Na]⁺

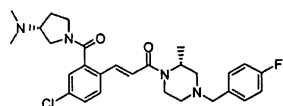
실시예 87: (2S,4R)-1-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-벤조일)-4-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.18-1.32 (m, 3H), 1.88-2.28 (m, 4H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.30-3.56 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.98-4.66 (m, 3H), 5.16 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 544 [M+H]⁺

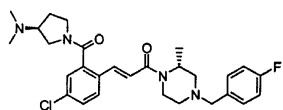
실시예 88: (E)-3-[4-클로로-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-카르보닐)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.60-1.80 (m, 1H), 1.84-2.13 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.62-2.93 (m, 4H), 3.05-3.22 (m, 2H), 3.35-3.56 (m, 3H), 3.62-3.80 (m, 1H), 3.98-4.67 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.97 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 513 [M+H]⁺

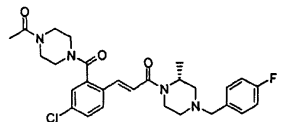
실시예 89: (E)-3-[4-클로로-2-((S)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-카르보닐)-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.62-1.78 (m, 1H), 1.84-2.13 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.62-2.91 (m, 4H), 3.05-3.22 (m, 2H), 3.38-3.55 (m, 3H), 3.62-3.80 (m, 1H), 3.98-4.67 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.29-7.48 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.97 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 513 [M+H]⁺

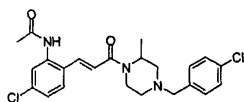
실시예 90: (E)-3-[2-(4-아세틸-피페라진-1-카르보닐)-4-클로로-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): 1.27 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (dd, 1H), 2.17 (dd, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.74-2.85 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.30-3.64 (m, 8H), 4.04-4.11 (m, 2H), 4.42-4.51 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.83 (d, 1H).

MS (ESI⁺): 527 [M+H]⁺

실시예 91: N-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(4-클로로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드



a) 1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-피페라진

4-클로로벤질브로마이드 3.49 g (17.0 mmol)를 DMF 60 ml 중 2-메틸 피페라진 2.04 g (20.4 mmol)과 트리에틸아민 2.40 ml (17 mmol)의 혼합물에 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 중탄산나트륨 수용액 상에 붓고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-피페라진 2.26 g (10.1 mmol, 59%)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.91 (d, 3H), 1.56 (t, 1H), 1.90 (td, 1H), 1.91-2.03 (m, 1H), 2.56-2.74, m, 4H), 2.79 (dt, 1H), 3.40 및 3.44 (AB-Sys., 2H), 7.33 (d, 2H), 7.40 (d, 2H).

MS (ESI⁺): 225 [M+H]⁺

b) N-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(4-클로로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

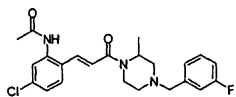
(E)-3-(2-아세트아미노-4-클로로-페닐)-아크릴산 0.10 g (0.42 mmol), 1-(4-클로로-벤질)-3-메틸-피페라진 85 mg (0.38 mmol), EDCI 87 mg (0.45 mmol) 및 HOBt 61 mg (0.45 mmol)를 DMF 5 ml 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 이어서 에틸아세테이트와 중탄산나트륨 수용액 사이에 분배시켰다. 유기 상을 물 및 염수로 추가로 세척하였다. 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (위터스 XT 컬럼, 아세토니트릴/물)로 추가 정제하였다. 표제 화합물 0.11 mg (0.24 mmol, 63 %)을 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (d, 3H), 1.83-2.15 (m, 2H), 2.66 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.88-3.08 (m, 1H), 3.43 및 3.54 (AB-Sys., 2H), 4.04-4.72 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 9.88 (s, 1H).

MS (ESI⁺): 446 [M+H]⁺

하기 화합물을 유사하게 제조하였다.

실시예 92: N-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(3-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드



a) 1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-피페라진

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.92 (d, 3H), 1.60 (t, 1H), 1.93 (td, 1H), 2.55-2.76 (m, 5H), 2.81 (dt, 1H), 3.45 (s, 2H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.38 (q, 1H).

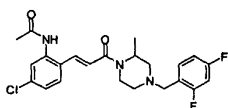
MS (ESI⁺): 209 [M+H]⁺

b) N-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(3-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.27 (br s, 3H), 1.88-2.22 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.67 (d, 1H), 2.84 (d, 1H), 2.90-3.12 (m, 1H), 3.46 및 3.57 (AB-Sys., 2H), 4.95-4.70 (m, 2H), 7.09 (td, 1H), 7.13-7.21 (, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 9.88 (s, 1H).

MS (ESI⁺): 430 [M+H]⁺

실시예 93: N-(5-클로로-2-((E)-3-[4-(2,4-디플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드



a) 1-(2,4-디플루오로-벤질)-3-메틸-피페라진

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.91 (d, 3H), 1.59 (t, 1H), 1.82-1.97 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 4H), 2.78 (dt, 1H), 3.46 (s, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.44 (q, 1H).

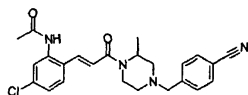
MS (ESI⁺): 227 [M+H]⁺

b) N-(5-클로로-2-{(E)-3-[4-(2,4-디플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.23 (br s, 3H), 1.88-2.22 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.68 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.88-3.40 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.04-4.70 (m, 2H), 7.08 (td, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.49 (q, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 9.88 (s, 1H).

MS (ESI⁺): 448 [M+H]⁺

실시예 94: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[4-(4-시아노-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드



a) 4-(3-메틸-피페라진-1-일메틸)-벤조니트릴

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.91 (d, 3H), 1.60 (t, 1H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 4H), 2.80 (dt, 1H), 3.54 (s, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

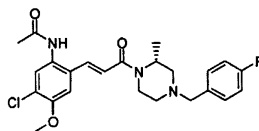
MS (ESI⁺): 216 [M+H]⁺

b) N-(5-클로로-2-{(E)-3-[4-(4-시아노-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.28 (br d, 3H), 1.89-2.24 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.65 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.92-3.43 (m, 1H), 3.54 및 3.64 (AB-Sys., 2H), 4.05-4.70 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.3 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 9.88 (s, 1H).

MS (ESI⁺): 437 [M+H]⁺

실시예 95: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로프-에닐}-4-메톡시-페닐)-아세트아미드



a) 2-브로모-5-클로로-4-메톡시-아닐린

3-클로로-p-아니시딘 5.0 g (32 mmol)을 THF 50 ml 중에 용해시켰다. 실온에서 N-브로모 숙신이미드 5.65 g (32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 400 ml 중에 용해시키고, Na₂S₂O₃, NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 용매를 제거한 후에 목적하는 브로화 생성물 6.36 g (85%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.72 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.14 (s, 1H).

MS (EI) m/z: 235 [M]⁺

b) N-(2-브로모-5-클로로-4-메톡시-페닐)-아세트아미드

2-브로모-5-클로로-4-메톡시-아닐린 4.40 g (18.6 mmol) 및 트리에틸아민 3.1 ml (22.0 mmol)을 THF 50 ml 중에 용해시켰다. 아세트클로라이드 1.42 ml (20.0 mmol)를 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 제거하고, 에테르로 결정화하여 표제 화합물 3.6 g (12.9 mmol, 69%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.04 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 9.47 (br s, 1H).

MS (EI) m/z: 277 [M]⁺

c) N-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로프-에닐)-4-메톡시-페닐)-아세트아미드

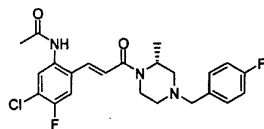
실시예 67에 기재된 바와 같이 Pd-촉매의 커플링에 의해 표제 화합물 26 mg (0.057 mmol, 10%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.87-2.21 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.68 (d, 1H), 2.84 (d, 1H), 2.90-3.08 (m, 1H), 3.38-3.58 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.07-4.30 (m, 1H), 4.43-4.68 (m, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 9.69 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 460 [M+H]⁺

하기 실시예를 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 96: N-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드



a) 2-브로모-5-클로로-4-플루오로-아닐린

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 5.42 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).

MS (EI) m/z: 223 [M]⁺

b) N-(2-브로모-5-클로로-4-플루오로-페닐)-아세트아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.07 (s, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 9.60 (s, 1H).

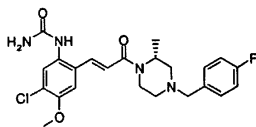
MS (ESI⁻) m/z: 264 [M-H]⁻

c) N-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-아세트아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (d, 3H), 1.84-2.18 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.66 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.88-3.04 (m, 1H), 3.36-3.58 (m, 2H), 4.09-4.30 (m, 1H), 4.45-4.69 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 9.86 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 448 [M+H]⁺, 470 [M+Na]⁺

실시예 97: (5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-우레아



a) (2-브로모-5-클로로-4-메톡시-페닐)-우레아

아세트산 20 ml 및 물 20 ml 중 2-브로모-5-클로로-4-메톡시 아닐린 2.0 g (8.5 mmol)의 용액에 소량의 시안산칼륨 1.37 g (17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 2N NaOH로 중화시키고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 제거하고, 에테르로 결정화하여 목적하는 우레아 0.69 g (29%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.81 (s, 3H), 6.32 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

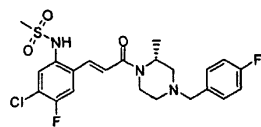
MS (EI) m/z: 278 [M]⁺

b) (5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-우레아

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.26 (d, 3H), 1.85-2.20 (m, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.88-3.05 (m, 1H), 3.34-3.59 (m, 2H), 4.08-4.31 (m, 1H), 4.42-4.69 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 461 [M+H]⁺

실시예 98: N-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드



a) N-(2-브로모-5-클로로-4-플루오로-페닐)-메탄술폰아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.98 (s, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 9.59 (s, 1H).

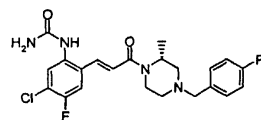
MS (EI) m/z: 301 [M]⁺

b) N-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-메탄술폰아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (br s, 3H), 1.83-2.20 (m, 2H), 2.66 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.36-3.58 (m, 2H), 4.10-4.29 (m, 1H), 4.45-4.68 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 9.66 (br s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 484 [M+H]⁺

실시예 99: (5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-우레아



a) (2-브로모-5-클로로-4-플루오로-페닐)-우레아

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 6.49 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.23 (d, 1H).

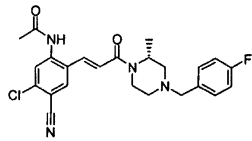
MS (EI) m/z: 266 [M]⁺

b) (5-클로로-4-플루오로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-우레아

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.26 (d, 3H), 1.85-2.18 (m, 2H), 2.66 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.89-3.03 (m, 1H), 3.33-3.60 (m, 2H), 4.07-4.32 (m, 1H), 4.44-4.68 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.34 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 449 [M+H]⁺

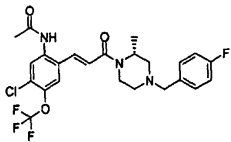
실시예 100: N-(5-클로로-4-시아노-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-페닐)-아세트아미드



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.26 (d, 3H), 1.85-2.08 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.84 (d, 1H), 2.89-3.04 (m, 1H), 3.32-3.60 (m, 2H), 4.10-4.32 (m, 1H), 4.45-4.69 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 455 [M+H]⁺

실시예 101: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드



a) N-(2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.12 (s, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

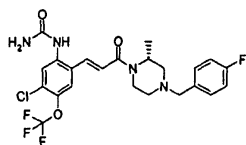
MS (ESI⁺) m/z: 332 [M+H]⁺

b) N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-아세트아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (br d, 3H), 1.80-2.22 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.83 (br d, 1H), 2.88-3.60 (m, 3H), 4.05-4.32 (m, 1H), 4.42-4.68 (m, 1H), 7.14 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 514 [M+H]⁺

실시예 102: (5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아



a) (2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 6.64 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).

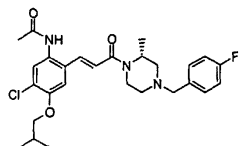
MS (EI) m/z: 332 [M]⁺

b) (5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.26 (br d, 3H), 1.82-2.18 (m, 2H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.90-3.55 (m, 3H), 4.08-4.33 (m, 1H), 4.43-4.70 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 514 [M+H]⁺

실시예 103: N-(5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-4-이소부톡시-페닐)-아세트아미드



a) 2-클로로-1-이소부톡시-4-니트로-벤젠

DMF 200 ml 중 3-클로로-4-플루오로-니트로벤젠 5.00 g (28.5 mmol), 이소부탄올 7.90 ml (75 mmol) 및 탄산칼륨 19.7 g (125 mmol)을 70 °C에서 48시간 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 용매를 제거하여 조 이소부틸 에테르 5.9 g (25.7 mmol, 90%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.01 (d, 6H), 2.04-2.15 (m, 1H), 3.99 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H).

MS (EI) m/z: 229 [M]⁺

b) N-(2-브로모-5-클로로-4-이소부톡시-페닐)-아세트아미드

2-클로로-1-이소부톡시-4-니트로-벤젠 5.5 g (27.4 mmol)을 THF 150 ml 및 물 30 ml 중에 용해시켰다. SnCl₂ 36.4 g (192 mmol)를 첨가한 후에 반응 혼합물을 15분 동안 환류시켰다. NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고, 농축하였다. 조 아닐린 (5.2 g, 95%)을 추가의 정제없이 사용하였다.

아닐린 2.0 g (10.0 mmol)을 THF 60 ml 중 NBS 1.78 g (10.0 mmol)로 실온에서 20시간 동안 처리하였다. 에틸 아세테이트로 추출하고, Na₂S₂O₃ 및 Na₂CO₃로 세척하고, 유기 상을 건조시키고, 용매를 제거하여 목적하는 2-브로모-5-클로로-4-이소부톡시-아닐린 2.75 g을 수득하였다.

아닐린 1.0 g (3.6 mmol)을, 실시예 95에 기재된 바와 같이 염기로서 NEt₃를 사용하여 THF 중 아세틸클로라이드로 처리함으로써 표제 화합물 1.04 g (3.2 mmol, 90%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.99 (d, 6H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 320 [M+H]⁺

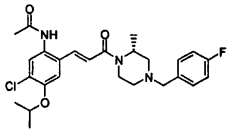
c) N-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-이소부톡시-페닐)-아세트아미드

실시에 95에 기재된 바와 같은 Pd-촉매의 Heck-반응(Heck-reaction)에 의해 표제 화합물 12%를 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.04 (d, 6H), 1.25 (br s, 3H), 1.88-2.17 (m, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.84 (br d, 1H), 3.18-3.60 (m, 3H), 3.92 (d, 2H), 4.03-4.28 (m, 1H), 4.38-4.70 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.36 (dd, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 9.67 (s, 1H).

MS (ESI+) m/z: 502 [M+H]⁺

실시에 104: N-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-이소프로폭시-페닐)-아세트아미드

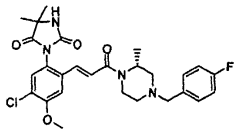


표제 화합물을 실시에 103과 유사하게 제조하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.85-2.18 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.67 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.88-3.25 (m, 1H), 3.43 및 3.53 (AB-Sys., 2H), 4.05-4.30 (m, 1H), 4.42-4.70 (m, 1H), 4.81 (7중 피크, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 9.67 (s, 1H).

MS (ESI+) m/z: 488 [M+H]⁺

실시에 105: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온



a) 3-(2-브로모-5-클로로-4-메톡시-페닐)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

클로로포름 20 ml 중 2-브로모-5-클로로-4-메톡시 아닐린 0.60 g (2.54 mmol) 및 트리에틸아민 0.88 ml (6.35 mmol)의 용액에 트리포스젠 0.30 g (1.0 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 2-아미노-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 x HCl 0.47 g (3.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 반응을 NaHCO₃ 용액으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고, 증발시키고, 생성물을 RP-HPLC로 정제하여 목적하는 히단토인 0.41 g (47%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.41 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).

MS (ESI+) m/z: 347 [M+H]⁺, 369 [M+Na]⁺

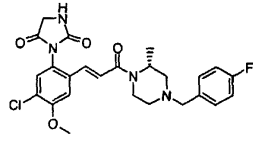
b) 3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.22 (br s, 3H), 1.41, s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.87-2.15 (m, 2H), 2.60-3.03 (m, 3H), 3.35-3.57 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H).

MS (ESI+) m/z: 529 [M+H]⁺

하기 화합물을 유사하게 합성하였다.

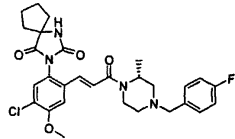
실시예 106: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-이미다졸리딘-2,4-디온



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): 1.27 (d, 3H), 2.02 (td, 1H), 2.17 (dd, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.84 (br d, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.46 및 3.53 (AB-Sys., 2H), 3.99 (s, 3H), 4.06-4.16 (m, 3H), 4.47-4.56 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 501 [M+H]⁺

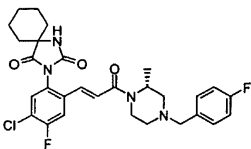
실시예 107: 3-(5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-1,3-디아자-스피로[4.4]노난-2,4-디온



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (br s, 3H), 1.72-2.14 (m, 10H), 2.67 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.38-3.58 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.11-4.23 (m, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.76 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 555 [M+H]⁺

실시예 108: 3-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-1,3-디아자-스피로[4.5]데칸-2,4-디온



a) 3-(2-브로모-5-클로로-4-플루오로-페닐)-1,3-디아자-스피로[4.5]데칸-2,4-디온

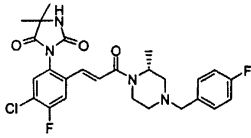
MS (EI) m/z: 374 [M]⁺

b) 3-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-1,3-디아자-스피로[4.5]데칸-2,4-디온

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.15-1.38 (m, 5H), 1.52-1.85 (m, 10 H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.82 (br d, 1H), 3.33-3.58 (m, 3H), 4.12-4.22 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 7.10 (br d, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 8.21 (br d, 1H), 9.08 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 557 [M+H]⁺

실시예 109: 3-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온



a) 3-(2-브로모-5-클로로-4-플루오로-페닐)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 7.96 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.62 (s, 1H).

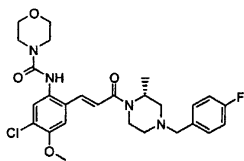
MS (EI) m/z: 334 [M]⁺

b) 3-(5-클로로-4-플루오로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-페닐)-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.16-1.32 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.82-2.18 (m, 2H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.86-3.57 (3H), 4.12-4.24 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 7.12 (br d, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 8.22 (br d, 1H), 8.68 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 517 [M+H]⁺

실시예 110 : 모르폴린-4-카르복실산 (5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아미드



a) 모르폴린-4-카르복실산 (2-브로모-5-클로로-4-메톡시-페닐)-아미드

실시예 105에 기재된 바와 같이 제조하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.40 (t, 4H), 3.60 (t, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

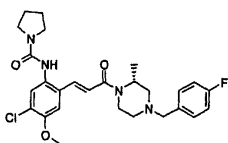
MS (ESI⁺) m/z: 349 [M+H]⁺

b) 모르폴린-4-카르복실산 (5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (br s, 3H), 1.88-2.17 (m, 2H), 2.67 (d, 1H), 2.84 (d, 1H), 3.32-3.56 (m, 7H), 3.61 (t, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.08-4.25 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.35 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z: 531 [M+H]⁺

실시예 111: 피롤리딘-1-카르복실산 (5-클로로-2-((E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-4-메톡시-페닐)-아미드



a) 피롤리딘-1-카르복실산 (2-브로모-5-클로로-4-메톡시-페닐)-아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.82-1.90 (m, 4H), 3.32-3.39 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (s, 1H).

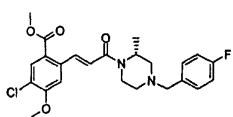
MS (ESI+) m/z: 333 [M+H]⁺

b) 피롤리딘-1-카르복실산 (5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-페닐)-아미드

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (br s, 3H), 1.80-2.15 (m, 6H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 3.30-3.57 (m, 7H), 3.92 (s, 3H), 4.11-4.26 (m, 1H), 4.48-4.65 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.96 (s, 1H).

MS (ESI+) m/z: 515 [M+H]⁺

실시예 112: 5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르



a) 5-클로로-2-히드록시-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

아세트니트릴 100 ml 중 2-히드록시-4-메톡시벤조산 메틸 에스테르 5.00 g (27.4 mmol) 및 N-클로로 숙신이미드 4.03 g (30.2 mmol)를 16시간 동안 환류시켰다. NaHCO₃ 용액을 첨가하여 반응을 캔칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 제거하고, 에테르로 결정화하여 목적하는 화합물 4.68 g (78%)을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).

MS (EI) m/z: 216 [M]⁺

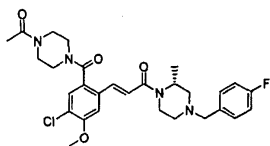
b) 5-클로로-2-{(E)-3-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐}-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

THF 30 ml 중 5-클로로-2-히드록시-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 0.02 g (0.92 mmol), N-페닐-비스-트리플루오로메탄술폰아미드 0.33 g (0.92 mmol) 및 K₂CO₃ 0.38 g (2.7 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. NaHCO₃ 수용액 및 에틸아세테이트로 추출하여 트리플레이트 0.26 g (80%)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. 실시예 67에 기재된 바와 같이 상기의 트리플레이트, 1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논 및 촉매로서 PdCl₂(PPh₃)₂를 사용하는 헵 반응에 의해 목적하는 생성물 20%를 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (br s, 3H), 1.90-2.22 (m, 2H), 2.67 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.90-3.20 (m, 1H), 3.43 및 3.52 (AB-Sys., 2H), 3.81 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05-4.68 (m, 2H), 7.14 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).

MS (ESI+) m/z: 461 [M+H]⁺

실시예 113: (E)-3-[2-(4-아세틸-피페라진-1-카르보닐)-4-클로로-5-메톡시-페닐]-1-[(R)-4-(4-플루오로-벤질)-2-메틸-피페라진-1-일]-프로페논



에스테르의 비누화 (실시예 112) 및 표준 조건하에서의 N-아세틸-피페라진과의 커플링 (실시예 80/82 참조)에 의해 제조하여 82%를 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): 1.28 (d, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (dd, 1H), 2.19 (dd, 1H), 2.69 (dt, 1H), 2.74-2.93 (m, 8H), 3.19 (td, 1H), 3.35-3.57 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.10 (br d, 1H), 4.50 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.10 (t, 2H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.48 (s, 1H).

MS (ESI+) m/z: 557 [M+H]⁺

분석:

hCCR1을 발현하는 CHO 세포로부터 막 제조:

전장 인간 CCR1을 코딩하는 플라스미드로 안정하게 형질감염된 CHO-K1 세포로부터 막을 제조하였다.

세포를 큰 세포 배양 접시 (30 x 30 cm) 중에 80 내지 90% (약 30 x 10⁷개의 세포)의 융합상태(confluency)로 성장시켰다. 한 실험에서, 막 제제 수용체 밀도가 손실되지 않은 채로 세포를 융합상태까지 성장시켰다.

막 제조를 위한 이후의 모든 단계는 4 °C에서 또는 얼음 상에서 수행하였다. 배지를 버린 후에, 1 mM EDTA를 함유한 빙냉 PBS 30 ml를 첨가하고, 세포를 스크래퍼를 이용하여 접시에서 제거하였다. 10,000 rpm, 40 °C에서 10분 동안 SS34 로터로 원심분리한 후에 상층액을 버리고, 프로테아제 억제제 각테일 (로슈(Roche), 컴플리트(Complete))을 함유한 완충액 A (20 mM HEPES, 10 mM EDTA, pH 7.4) 10 mL 중에 세포를 재현탁하였다. 폴리트론(Polytron) 균질화기를 이용하여 28,000 rpm에서 각각 30초의 2회 간격으로 세포 현탁액을 균질화시켰다. 막을 수집하기 위하여, SS34 로터를 이용하여 18,000 rpm으로 4 °C에서 20분 동안 균질액을 원심분리하였다. 상층액을 버리고, 펠렛을 프로테아제 억제제를 함유한 완충액 B (20 mM HEPES, 0.1 mM EDTA, pH 7.4) 10 mL 중에서 와류시킴으로써 재현탁시키고, 이어서 2회째 균질화 (2 x 30초, 28,000 rpm, 폴리트론)시켰다. 추가의 원심분리 (20분, 4 °C에서, 18,000 rpm) 단계 후에, 펠렛을 5 mL 완충액 B 중에 와류시킴으로써 재현탁시키고, 후속적으로 균질화 (폴리트론, 10초)시켰다.

막 제제의 단백질 농도를 바이오라드 단백질 분석법 (BioRAD Protein Assay) 및 표준으로서의 인간 IgG를 이용하여 측정하였다. 막 제제의 단백질 농도를 1 내지 3 mg/mL로 조정하고, 에펜도르프(Eppendorf) 튜브 중에 분취하여 액체 질소에 급냉시키거나, 또는 막 제제를 액체 질소 중으로 (연동 펌프를 이용하여) 적가하였으며, 이 경우에 막 제제는 듀어 (Dewar) 용기의 바닥에 동결된 펠렛으로 수집된다. 상기 막을 -80 °C에 저장하였다.

SPA-결합 분석법:

hCCR1 막 125 mg을 해동시키고, 빙냉 완충액 2 (75 mM HEPES; pH 7.4, 300 mM NaCl, 6 mM CaCl₂, 15 mM MgCl₂, 1.5% BSA, 프로테아제 억제제 각테일 (컴플리트 미니(Complete Mini), 로슈 #61540601), 10 mL 중 1개의 정제) 340 ml로 희석하였다. 최종 부피를 빙냉 완충액 3 (20 mM HEPES, 0.1 mM EDTA, pH 7.4)으로 1 mL로 조정하였다. 현탁액을 3회 균질화시키고, 얼음에 정치시켰다.

옵티플레이트-96웰(OptiPlate-96well) 플레이트 중 웰 당 200 μ L의 최종 부피로 분석을 수행하였다. 상기 성분을 하기의 순서로 각 웰에 첨가하였다.

50 μ L - 상기한 바와 같이 희석된 CCR1-막 (2.5 μ g/웰)

50 μ L - 완충액 1 (HBSS (1x) (기브코(Gibco) #1 4025-050), 10 mM HEPES; pH 7.4, 0.1 % BSA (플루카(Fluka) #05480)) 중 WGA-SPA 비드 (1 mg/웰)

완충액 1 중 억제제

50 μ L - 80 pM [¹²⁵I]MIP-1 α , 완충액 1 중에 희석시킴 (웰에서 최종 농도가 20 pM이 되도록)

모든 성분을 첨가한 후에 플레이트를 탑-실(Top-Seal)로 밀봉하고, 계속적으로 진탕시키면서 실온에서 120분 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션에 이어, 플레이트를 3000 rpm에서 10분 동안 원심분리하고, 탑 카운트(TOP COUNT) 기기 (패커드 (Packard)로 웰 당 3분 동안 10시간 이내에 계수하였다.

본 발명의 화합물은, 인간 CCR1 수용체에 대한 MIP1 α 의 결합을 0.1 nM 내지 1000 nM의 범위의 IC₅₀으로 억제함이 입증되었다.

칼슘 유동:

10% FCS를 보충한 RPMI 1640 배지 중에 THP-1 세포를 배양하였다. 상기 세포를 수확하고, 스핀 다운시키고, BSA가 없는 HBSS 20 mM 헤피스(Hepes) 1 ml 당 약 2 x 10⁶개의 세포로 재현탁시켰다. 이들을 2 μ M Fluo4의 존재하에 수조 중 37 °C에서 30분 동안 로딩하였다. HBSS 20 mM 헤피스로 2회 세척한 후에, 0.1% BSA가 보충된 동일한 완충액 1 ml 당 0.67 x 10⁶개의 세포로 재현탁시키고, 블랙/투명 바닥 96-웰 플레이트에서 웰 당 10⁵개의 세포를 함유한 150 μ L를 분배시켰다.

순수한 DMSO 중 20 mM의 원액으로부터 시험 화합물을 제조하여, 0.1% BSA가 보충된 HBSS 20 mM 헤피스 중 10^{-5} M 내지 10^{-11} M의 최종 농도 범위가 되게 하였다. 아고니스트 rh-MIP-1a를 동일 완충액 중에 8배 농축된 용액으로 제조하였다. 통상적으로 스크리닝을 위해 3 nM의 최종 농도를 사용한다.

화합물 25 μ l를 150 μ l의 세포와 혼합하고, 플레이트를 실온의 암소에서 추가로 1시간 30분 동안 정치시켜, 세포가 침강 되고 화합물과 상호작용하도록 하였다. 이어서, 플레이트를 플렉스테이션(Flexstation) (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices) 사의 형광측정기)로 옮기고, 여기서 세포의 fluo-4 형광을 총 2분 동안 연속적으로 측정하되, 기저선 측정 16초 후에 MIP1a 용액 25 μ l를 비율 1 (초당 약 26 μ l) 및 160 μ l의 높이에서 150 μ l의 높이 및 비율 1에서 부피 25 μ l를 이용하는 2회 혼합 사이클로 세포에 주입하였다.

상대 형광 단위에 대한 최대 형광으로 표현되는 칼슘 반응을 화합물 농도에 대하여 플랏팅하여 IC₅₀ 농도를 결정하였다.

본 발명의 화합물은, MIP1a에 반응하는 Ca²⁺ 유동을 0.1 nM 내지 1000 nM 범위의 IC₅₀으로 억제함이 입증되었다.

상기 분석에서 나타난 바와 같이 본 발명의 작용제는 MIP1a의 효과, 및 CCR1을 효과적으로 차단하였다. 따라서, 본 발명의 작용제는 하기와 같은 제약적 용도를 갖는다.

본 발명의 작용제는 CCR1 또는 MIP1a 매개의 질환 또는 의학적 증상을 예방하고 치료하기에 유용하다. CCR1 및 MIP1a는 백혈구 이동(trafficking), 특히 염증 부위로의 단핵구 이동에 중요한 역할을 하며, 따라서 본 발명의 작용제를 사용하여, 예를 들어 염증 증상, 알레르기 및 알레르기 증상, 자가면역 질환, 이식 거부, 백혈구 침윤을 수반하는 암, 협착 또는 재협착, 아테롬성동맥경화증, 류마티스성 관절염 및 골관절염의 치료시 단핵구 이동을 억제시킬 수 있다.

본 발명의 작용제로 치료할 수 있는 질환 또는 증상으로는 하기의 것들이 있다.

호흡기 알레르기성 질환, 예컨대 천식, 알레르기성 비염, COPD, 과민성 폐 질환, 과민성 폐렴, 간질성 폐 질환(ILD) (예를 들어, 특발성 폐섬유화증, 또는 자가면역 질환과 관련된 ILD, 예컨대 RA, SLE 등)을 비롯한 염증성 또는 알레르기성 증상; 과민증 또는 과민 반응, 약물 알레르기 (예를 들어, 페니실린 또는 세팔로스포린에 대한), 및 곤충 자침 알레르기; 염증성 장 질환, 예컨대 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염; 척추관절염, 경피증; 건선 및 염증성 피부질환, 예컨대 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉 피부염, 두드러기; 혈관염;

자가면역 질환, 특히 염증성 성분을 비롯한 병인을 갖는 자가면역 질환, 예컨대 관절염 (예를 들어, 류마티스성 관절염, 만성 진행성 관절염, 건선성 관절염 및 변형성 관절염) 및 류마티스성 질환 (염증성 증상 및 골 손실을 수반하는 류마티스성 질환, 염증성 통증을 포함함), 과민증 (기도 과민증 및 피부 과민증 둘다를 포함함) 및 알레르기. 본 발명의 작용제를 사용할 수 있는 구체적인 자가면역 질환으로는 자가면역성 혈액학적 장애 (예를 들어, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 진정 적혈구계 빈혈 및 특발성 혈소판 감소증을 포함함), 전신성 홍반성 루푸스, 다발성연골염, 경피증, 베게너(Wegener) 육아종증, 피부근염, 만성 활동성 간염, 중증 근무력증, 건선, 스티븐슨-존슨 증후군(Steven-Johnson syndrome), 특발성 스프루, 자가면역 염증성 장 질환(예를 들어, 궤양성 대장염, 크론병 및 과민성 대장 증후군을 포함함), 자가면역성 갑상선염, 베체트병(Behcet's disease), 내분비성 안병증, 그레이브스병(Graves disease), 사르코이드증(sarcoidosis), 다발성 경화증, 원발성 담즙성 간경변증, 소아 당뇨병 (제1형 당뇨병), 포도막염 (전방 및 후방), 건성각결막염 및 봄철 각결막염, 간질성 폐 섬유증, 및 사구체신염 (신증후군을 수반하거나 수반하지 않음, 예를 들어 특발성 신증후군 또는 최소 변화 신병증을 포함함);

동종이식 거부 또는 이종이식 거부 또는 이식-대-숙주 질환, 및 아테롬성동맥경화증과 연관된 기관 이식을 비롯한 이식 거부 (예를 들어, 심장, 폐, 복합 심장-폐, 간, 신장, 췌장, 피부, 또는 각막 이식을 비롯한 이식);

아테롬성동맥경화증;

피부 또는 기관에 백혈구가 침윤된 암;

혈관 치료 뿐만 아니라, 신생내막의 증식으로부터 야기된 협착 또는 재협착을 비롯한, 맥관계, 특히 동맥, 예를 들어 심장 동맥의 협착 또는 재협착; 및

재관류 손상, 혈액암, 시토킨 유도 독성 (예를 들어, 패혈성 쇼크 또는 내독소성 쇼크), 다발성근염, 피부근염, 및 사르코이드증을 비롯한 육아종성 질환을 비롯하여 염증성 반응을 수반하는 기타 질환 또는 증상이 있다.

본원에서 사용된 용어 "치료"는, 예를 들어 신생물의 치료에 관한 치료적 및 예방적 치료법 둘다, 임상적 또는 잠복적으로 명백한 신생물의 발병을 예방하는 치료법, 또는 악성 세포의 출현을 예방하거나 전암성의 악성 세포로의 진행을 정지시키거나 반전시키는 치료법 뿐만 아니라, 신생물의 증식 또는 전이를 예방하거나 저지하는 치료법을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서, 본 발명은 특히 UV 노출의 결과, 예를 들어 만성적 햇빛 노출에 의한 편평세포암종 또는 기저세포암종과 같은 피부암의 진행을 억제시키거나 또는 저지함에 있어서 본 발명의 화합물을 사용하는 것을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

본 발명의 작용제는, 특히 골관절염, 골다공증 및 기타 염증성 관절염, 예를 들어 류마티스성 관절염, 및 일반적으로 골 손실 (노화-관련 골 손실, 및 특히 치주 질환)을 비롯한 골 및 연골 대사의 질환을 치료하기에 유용하다.

본 발명의 작용제는 또한 안구 장애, 특히 염증성 안구 장애, PRK 또는 백내장 수술과 같은 안구 수술 관련 통증을 비롯한 안구 통증, 안구 알레르기, 각종 병인에 의한 광선염기증, 지주 그물 유도성 글루코코르티코이드 반응 (TIGR: trabecular meshwork inducible glucocorticoid response) 단백질 생성의 억제에 의한 증가된 안압, 및 안구 건조증의 치료를 비롯한 안구 적용에 사용할 수 있다.

상기 처방을 위해, 적합한 투여량은 물론, 예를 들어 사용되는 본 발명의 특정 작용제, 치료할 대상체, 투여 방식 및 치료할 증상의 특징 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 그러나, 예방적 용도에서, 만족할 만한 결과는 일반적으로 체중 1 kg당 약 0.05 mg 내지 약 10 mg의 투여량에서 수득할 수 있는 것으로 나타난다. 본 발명의 작용제는 통상적으로 경구, 비경구, 정맥내, 예를 들어 전주 정맥 또는 기타 말초 정맥내, 근육내, 또는 피하로 투여한다. 예를 들어, 전형적인 치료는 본 발명의 작용제를 1일 1회 내지 3회 투여한다.

본 발명의 제약 조성물은 통상적인 방식으로 제조할 수 있다. 본 발명의 작용제는 임의의 통상적인 경로, 예를 들어 경구 (예를 들어, 음용용 액제, 정제 또는 캡슐제의 형태로), 또는 비경구 (예를 들어, 주사용 액제 또는 현탁액제의 형태로) 투여할 수 있다. 몇몇 처방의 경우, 본 발명의 작용제를 국소 투여 또는 진피 투여 (예를 들어, 피부 크림 또는 젤 등의 제제 형태로)할 수 있고, 안구 투여를 위해, 안구 크림, 젤 또는 점적 제제의 형태로 투여할 수 있으며, 천식 치료를 위해 흡입으로 투여할 수 있지만, 통상적으로는 전신 투여를 위한 경구 투여 형태가 가장 바람직하다. 경구 투여를 위한 적합한 단위 투여량 형태는, 예를 들어 단위 투여량 당 본 발명의 작용제를 25 내지 1000 mg 포함한다.

상기에 따라, 본 발명은 또한 또다른 일련의 실시양태를 제공한다.

A. 케모킨 수용체 1 (CCR-1)의 억제 또는 염증의 감소가 필요한 대상체 (즉, 포유동물, 특히 인간)에게 본 발명의 작용제를 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 케모킨 수용체의 억제 또는 염증 감소 방법, 또는 임의의 상기 증상의 치료 방법, 특히 염증성 또는 자가면역성의 질환 또는 증상, 예를 들어 류마티스성 관절염을 치료하거나, 임의의 상기 증상의 하나 이상의 징후를 경감시키는 방법.

B. 약제로서 사용하기 위한, 예를 들어 면역억제제 또는 소염제로서 사용하거나, 또는 임의의 상기 질환 또는 증상, 예를 들어 자가면역성 또는 염증성의 질환 또는 증상을 예방하거나, 경감시키거나 또는 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 작용제.

C. 면역억제제 또는 소염제로서 사용하거나, 또는 임의의 상기 질환 또는 증상, 예를 들어 자가면역성 또는 염증성의 질환 또는 증상을 예방하거나, 경감시키거나 또는 치료하기 위한, 본 발명의 작용제를 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

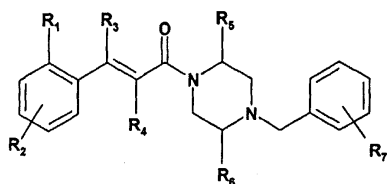
D. 면역억제제 또는 소염제로서 사용하거나, 또는 임의의 상기 질환 또는 증상, 예를 들어 자가면역성 또는 염증성의 질환 또는 증상을 예방하거나, 경감시키거나 또는 치료하는데 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 본 발명의 작용제의 용도.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르.

[화학식 I]



식 중에서,

R_1 은 $-X-R_{10}$, $-X-(R_{10})_2$ 또는 $-NR_{11}R_{12}$ 이며, 여기서

X는 N, C, O 또는 S로부터 선택된 1개의 원자를 포함하는 링커(linker), 또는 2개, 3개 또는 4개의 원자를 포함하는쇄이며, 여기서 상기 링커가 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 이 링커는 하나 이상의 C=C 또는 C≡C 결합을 포함할 수 있고; 여기서 임의의 상기 원자는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알킬닐, 카르보닐, 황, 아미노로부터 선택된 2개 이하의 임의의 치환체를 가지고;

R_{10} 은 수소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알킬닐, 카르보닐, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환체이고;

R_{11} 및 R_{12} 각각은, R_1 이 임의로 치환될 수 있는 헤테로시클로알킬기 또는 헤테로아릴기가 되도록 함께 연결된 저급 알킬기를 나타내고;

R_2 및 R_7 은 수소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며 페닐 고리에 부착된 하나 이상의 치환체, 또는 비시클릭 고리 시스템을 형성하는 치환체 (나프틸을 형성하는 부타디엔, 또는 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐 또는 이소퀴놀리닐을 형성하는 헤테로부타디엔과 같이, 이 치환체가 부착되어 있는 페닐 고리는 이중고리의 일부를 형성함)를 나타내고;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소, 시아노, 할로, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 수소, 시아노, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X에 대한 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아미노, 황, 술피닐, 술포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며; 여기서, 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

R_{10} 에 대한 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

R_{11} 및 R_{12} 에 대한 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이고;

R_2 및 R_7 에 대한 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있으며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

R_3 및 R_4 에 대한 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있으며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

R_5 및 R_6 에 대한 임의의 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 히드록실, 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 이미노, 옥심으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 히드록실, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있으며;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

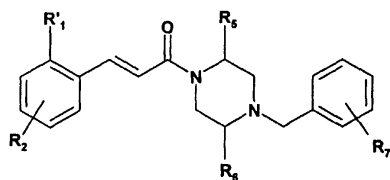
여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 옥소, 시아노, 할로, 니트로, 또는 옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 카르보닐, 아미노, 황, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있다.

청구항 2.

화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르.

[화학식 II]



식 중에서,

R'_1 은 $-X-R'_{10}$ 이며, 여기서 X'은 임의로 치환될 수 있는 $-N-C-N-$, $-N-C-$, $-N-S-$, $-N-S-N-$, $-C-N-$, $-S-N-$, $-C\equiv C-$, $-C=C-$, $-N-C-S-$, $-C-$, $-S-N-S-R'_{10}$ 으로부터 독립적으로 선택되는 링커이고;

R_2 내지 R_{10} 은 상기에서 정의된 바와 같으며;

R'_{10} 은 수소, 할로, 또는 임의로 치환될 수 있는 카르보닐, 아미노, 헤테로시클로알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이고;

R'_1 이 $-N-C-N-R'_{10}$ 인 경우, C 원자는 옥소, $=N-C\equiv N$ 또는 $=C-NO_2$ 에 의해 치환되고,

R'_1 이 $-N-C-N-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 수소이거나,

R'_1 이 $-N-C-N-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 수소에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R'_1 이 $-N-C-R'_{10}$ 또는 $-C-N-R'_{10}$ 인 경우, C 원자는 옥소에 의해 치환되고,

R'_1 이 $-N-C-R'_{10}$ 또는 $-C-N-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 임의로 치환될 수 있는 메틸, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리노이거나,

R'_1 이 $-N-C-R'_{10}$ 또는 $-C-N-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 수소, 메틸, 벤질, 아세틸, 옥소, 디메틸아미노, 이소프로필, 히드록시, 포름산 에틸 에스테르에 의해 치환되고,

R'_1 이 $-N-S-R'_{10}$ 또는 $R'_{10}S-N-S-R'_{10}$ 인 경우, S 원자 또는 원자들은 옥소에 의해 2회 치환되고,

R'_1 이 $-N-S-R'_{10}$ 또는 $R'_{10}S-N-S-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 임의로 치환될 수 있는 메틸이거나,

R'_1 이 $-N-S-R'_{10}$ 또는 $R'_{10}S-N-S-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 수소에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R'_1 이 $-N-S-N-R'_{10}$ 인 경우, S 원자는 옥소에 의해 2회 치환되고, N 원자는 독립적으로 메틸에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R'_1 이 $-N-S-N-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 수소, 또는 임의로 치환될 수 있는 메틸, 이미다졸릴, 티아졸릴이거나,

R'_1 이 $-N-S-N-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 수소, 메틸, 아세트아미딜에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R'_1 이 $-C\equiv C-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 임의로 치환될 수 있는 메틸, 이소프로필 또는 피페리디닐이거나,

R'_1 이 $-C\equiv C-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 수소 또는 아민에 의해 임의로 치환될 수 있거나,

R'_1 이 $-C=C-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 임의로 치환될 수 있는 피페리디닐이거나,

R'_1 이 $-C=C-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 히드록시, 메틸에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R'_1 이 $-N-C-S-R'_{10}$ 인 경우, C 원자는 $=N-C\equiv N$ 또는 에 의해 치환되고,

R'_1 이 $-N-C-S-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 임의로 치환될 수 있는 메틸이거나,

R'_1 이 $-N-C-S-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 수소에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R'_1 이 $-C-R'_{10}$ 인 경우, C 원자는 옥소에 의해 임의로 치환될 수 있고,

R'_1 이 $-C-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 3-옥사-1-아자-스피로[4.4]노난-2-온, 히드록시, 임의로 치환될 수 있는 피롤리디닐, 모르폴리노, 피페라지닐, 포름산 메틸 에스테르, [1,2,4]트리아졸, 이미다졸리디닐, 테트라졸릴, $-N(CH_3)-OCH_3$ 또는 메톡시이거나,

R'_1 이 $-C-R'_{10}$ 인 경우, R'_{10} 은 수소, 옥소, 메틸, 아세틸, 이소프로필, 메톡시, 히드록시, 포름산 메틸 에스테르, 디메틸아미노 또는 에타논에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R'_{10} 에 대한 임의의 치환체는 수소, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시, 저급 알킬, 카르보닐, 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체이며;

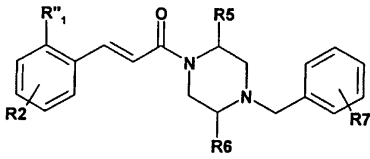
여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 또는 임의로 치환될 수 있는 옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있고;

여기서 임의로 치환될 수 있는 치환체는 수소, 또는 임의로 치환될 수 있는 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환될 수 있다.

청구항 3.

화학식 IIa의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르.

[화학식 IIa]



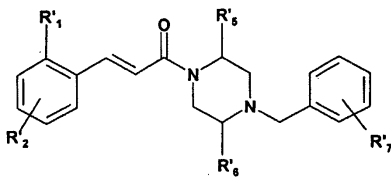
식 중에서,

R''_1 은 $-NR''_{11}R''_{12}$ 이며, 여기서 $-NR''_{11}R''_{12}$ 은 집합적으로 저급 알킬기에 의해 1회 또는 2회 임의로 치환될 수 있는 이미 다졸리디닐-2,4-디온을 나타낸다.

청구항 4.

화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르.

[화학식 III]



식 중에서,

R'_1 은 상기에서 정의된 바와 같고,

R'_2 및 R'_7 은 수소, 시아노, 할로, 부타디에닐, 메톡시, 에톡시, 2-메톡시에톡시, 모르폴리노, 트리플루오로메톡시, 2-메틸프로폭시, 2-프로폭시이며,

R'_5 및 R'_6 는 독립적으로 수소 및 저급 알킬, 아세틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 5.

제1항에 있어서, 본 명세서에 개시된 실시예 1 내지 113으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6.

케모킨 수용체의 억제 또는 염증의 감소가 필요한 대상체 (즉, 포유동물, 특히 인간)에게 제1항에 따른 화합물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 케모킨 수용체의 억제 또는 염증 감소 방법, 또는 임의의 상기 증상의 치료 방법, 특히 염증성 또는 자가면역성의 질환 또는 증상, 예를 들어 다발성 경화증 또는 류마티스성 관절염을 치료하거나, 임의의 상기 증상의 하나 이상의 징후를 경감시키는 방법;

약제로 사용하기 위한, 예를 들어 면역억제제 또는 소염제로서 사용하거나, 또는 임의의 상기 질환 또는 증상, 예를 들어 자가면역성 또는 염증성의 질환 또는 증상을 예방하거나, 경감시키거나 또는 치료하는데 사용하기 위한 제1항에 따른 화합물;

면역억제제 또는 소염제로서 사용하거나, 또는 임의의 상기 질환 또는 증상, 예를 들어 자가면역성 또는 염증성의 질환 또는 증상을 예방하거나, 경감시키거나 또는 치료하기 위한, 제1항에 따른 화합물을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물; 또는

면역억제제 또는 소염제로서 사용하거나, 또는 임의의 상기 질환 또는 증상, 예를 들어 자가면역성 또는 염증성의 질환 또는 증상을 예방하거나, 경감시키거나 또는 치료하는데 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 7.

화학식 I의 화합물의 제조 방법.

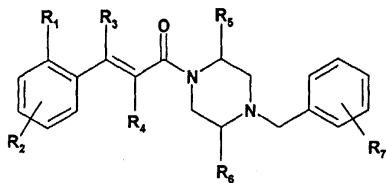
청구항 8.

실질적으로 상기에서, 특히 실시예에서 기재한 바와 같은 모든 신규한 화합물, 방법, 제법 및 용도.

요약

본 발명은 CCR-1의 안타고니스트이며 CCR-1이 연루된 질환 및 증상, 예를 들어 염증성 질환의 치료를 위해 제약적으로 유용한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르에 관한 것이다.

[화학식 I]



식 중에서, 기호는 명세서에서 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

색인어

1-(4-벤질-피페라진-1-일)-3-페닐-프로페논 유도체, 케모킨 수용체 (CCR-1), 염증성 질환