(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0031676
(43) 공개일자 2008년04월10일

(51) Int. Cl.
C07D 413/04 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7029357
(22) 출원일자 2007년12월14일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년12월14일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2006/001674
국제출원일자 2006년05월17일
(87) 국제공개번호 WO 2006/123249
국제공개일자 2006년11월23일
(30) 우선권주장
0510142.3 2005년05월18일 영국(GB)

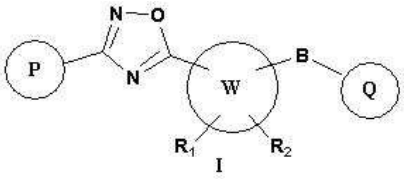
(71) 출원인
아렉스 파마 에스에이
스위스 제네바 시에이치-1228 쁠랑 레 와뜨 12 슈맹 데 오
(72) 발명자
부가다, 피에르기울리아노
이탈리아 이-20021 바란자테(밀란) 비아 잠벨레띠 25니켐 리세아르치 에스알엘
가글리아디, 스테파니아
이탈리아 이-20021 바란자테 (밀란) 비아 잠벨레띠 25니켐 리세아르치 에스알엘
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김윤배, 강철중, 조영신

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 신규한 옥사디아졸 유도체 및 대사성 글루타메이트수용체의 양성 알로스테릭 조절자로서의 그것의 용도

(57) 요 약

본 발명은 식(I)의 옥사디아졸 유도체인 새로운 화합물에 관한 것으로, 여기서 B, P, Q, W, R_1 및 R_2는 설명에 정의된다. 본 발명의 화합물은 중추 또는 말초 신경계 질병 및 mGluR5 수용체에 의해 조절된 기타 질병의 예방 및 치료에 유용하다.



I

(72) 발명자

르 폴, 임마누엘

스위스 제네바 시에이치-1228 쁠랑 레 와뜨 12 슈맹 데오 아덱스 파마 에스에이

뮈텔, 뱅상

스위스 제네바 시에이치-1228 쁠랑 레 와뜨 12 슈맹 데오 아덱스 파마 에스에이

팔롬비, 지오반니

이탈리아 이-20021 바란자테 (밀란) 비아 잠벨레띠 25니켐 리세아르치 에스알엘

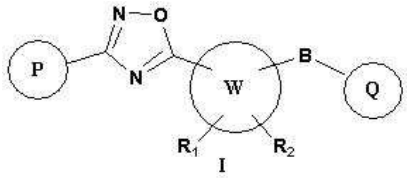
로세, 장-필리프

스위스 제네바 시에이치-1228 쁠랑 레 와뜨 12 슈맹 데오 아덱스 파마 에스에이

특허청구의 범위

청구항 1

식 I에 따른 화합물 또는 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물:



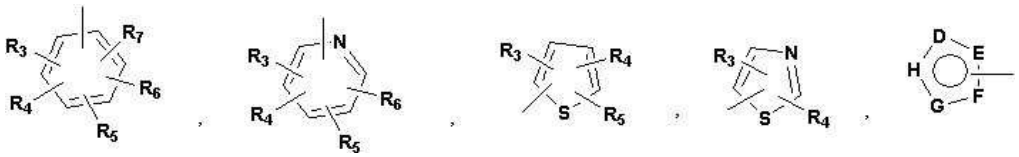
I

여기서,

W는 (C_5-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬-(C_1-C_3)알킬 또는 (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐 고리를 나타내고;

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로, 수소, -(C_1-C_6)알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 히드록시, 아미노, 아미노알킬, 히드록시알킬, -(C_1-C_6)알콕시를 나타내고 또는 R_1 및 R_2는 함께 (C_3-C_7)시클로알킬 고리, 카르보닐 결합 C=O 또는 탄소 이중결합을 형성할 수 있고;

P 및 Q는 각각 독립적으로 선택되고 다음 식의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 나타내어지고



여기서, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, 할로겐, $-NO_2$, -(C_1-C_6)알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 아릴, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, 또는 $C(=NOR_8)R_9$ 치환체이고; 여기서 임의로 2개의 치환체는 사이에 끼는 원자와 결합하여 바이시클릭 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 임의로 추가로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -O-(C_1-C_3)알킬아릴, -O-(C_1-C_3)알킬헤테로아릴, -N(-(C_0-C_6)알킬)((C_0-C_3)알킬아릴) 또는 -N(-(C_0-C_6)알킬)(C_0-C_3)알킬헤테로아릴)기로 치환되고;

R_8, R_9, R_{10}은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 또는 아릴이고; 이들 중 어느 것은 임의로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), $-N(C_0-C_6-알킬)_2$, -N((C_0-C_6)알킬)((C_3-C_7)시클로알킬) 또는 -N((C_0-C_6)알킬)(아릴) 치환체로 치환되고;

D, E, F, G 및 H는 독립적으로 $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ 또는 -S- 를 나타내고;

B는 단일 결합, -C(=O)-(C_0-C_2)알킬-, -C(=O)-(C_2-C_6)알케닐, -C(=O)-(C_2-C_6)알키닐-, -C(=O)-O-, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$알킬, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-(C_0-C_2)$알킬-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$알킬-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$알킬-, $C(=NR_8)-(C_0-C_2)$알킬-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$알킬-, 또는 $C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$알킬- 을 나타내고;

R_8 및 R_9는 독립적으로 상기 정의와 같고;

N은 N-옥사이드일 수 있고;

여기서 다음의 화합물들은 배제한다:

(3-(3-(4-부톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일)(2-클로로피리딘-4-일)메탄온

(S)-(4-플루오로-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}메탄온

(S)-(티오펜-2-일)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-메틸-2-피라진-2-일-티아졸-5-일)-메탄온

(2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3,4,5-트리플루오로페닐)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-피페리딘-2-일-티오펜-2-일)-메탄온

시클로펜틸-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

벤조티아졸-6-일-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2,4,6-트리플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-(3-p-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{3-[5-(4-플루오로-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(2-플루오로-페닐)-{(S)-3-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-모르폴린-4-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-일}-티오펜-3-일-메탄온

(4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

{3-[3-(4-메톡시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-페닐-메탄온

{3-{3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-페닐-메탄온

(4-플루오로-페닐)-[3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

(3-플루오로-페닐)-[3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{3-[3-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

(3-플루오로-페닐)-{3-[3-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

(3-플루오로-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

(R)-(4-플루오로-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-(2-페닐-티아졸-4-일)-메탄온

{{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-메탄온

{{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-[1,2,3]티아디아졸-4-일-메탄온

벤조티아졸-2-일-{{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-3-일)-메탄온

(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-트리플로오로메틸-페닐)-메탄온

4-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르보닐}-벤조니트릴

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-이속사졸-5-일-메탄온

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-페닐-2H-피라졸-3-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-일)-메탄온

(4-플루오로-3-메틸-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-티오펜-2-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-티아졸-2-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-메틸-티아졸-5-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(1H-인돌-5-일)-메탄온

2-(4-플루오로-페닐)-1-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-에탄온

3-(4-플루오로-페닐)-1-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-프로판-1-온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-이소퀴놀린-3-일-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-퀴녹살린-6-일-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-벤조이미다졸-6-일-메탄온

(4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-나프탈렌-1-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

{(S)-3-[3-(2,6-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메톡시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-나프탈렌-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-4-메틸-피페라진-1-일]-메탄온

(E)-3-(4-플루오로-페닐)-1-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-프로펜온

1-(4-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르보닐}피페리딘-1-일)-에탄온

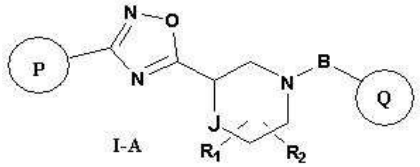
{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-이미다졸-1-일-페닐)-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(4-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}에탄온

(3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(4-니트로-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온.

청구항 2

제 1항에 있어서, 식 I-A의 구조를 갖는 화합물 또는 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물:

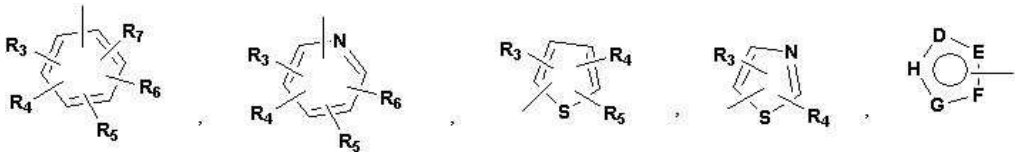


I-A

여기서,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로, 수소, -(C_1-C_6)알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 히드록시, 아미노, 아미노알킬, 히드록시알킬, -(C_1-C_6)알콕시를 나타내고 또는 R_1 및 R_2는 함께 (C_3-C_7)시클로알킬 고리, 카르보닐 결합 C=O 또는 탄소 이중결합을 형성할 수 있고;

P 및 Q는 각각 독립적으로 선택되고 다음 식의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 나타내어지고



여기서, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, 할로겐, $-NO_2$, -(C_1-C_6)알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 아릴, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, 또는 $C(=NOR_8)R_9$ 치환체이고; 여기서 임의로 2개의 치환체는 사이에 끼는 원자와 결합하여 바이시클릭 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 임의로 추가로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -O-(C_1-C_3)알킬아릴, -O-(C_1-C_3)알킬헤테로아릴, -N((-C_0-C_6)알킬)((C_0-C_3)알킬아릴) 또는 -N((-C_0-C_6)알킬)(C_0-C_3)알킬헤테로아릴)기로 치환되고;

R_8, R_9, R_{10}은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 또는 아릴이고; 이들 중 어느 것은 임의로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), $-N(C_0$-C_6-알킬$)_2$, -((C_0-C_6)알킬)((C_3-C_7)시클로알킬) 또는 -((C_0-C_6)알킬)(아릴) 치환체로 치환되고;

D, E, F, G 및 H는 독립적으로 $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ 또는 -S- 를 나타내고;

B는 단일 결합, -C(=O)-(C_0-C_2)알킬-, -C(=O)-(C_2-C_6)알케닐, -C(=O)-(C_2-C_6)알키닐-, -C(=O)-O-, $-C(=O)NR_8-(C_0$-C_2)알킬, $-C(=NR_8)NR_9$-S(=O)-(C_0-C_2)알킬-, $-S(=O)_2-(C_0$-C_2)알킬-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0$-C_2)알킬-, $C(=NR_8)-(C_0$-C_2)알킬-, $-C(=NOR_8)-(C_0$-C_2)알킬-, 또는 $C(=NOR_8)NR_9-(C_0$-C_2)알킬- 을 나타내고;

R_8 및 R_9는 독립적으로 상기 정의와 같고;

J는 단일 결합, $-C(R_{11})(R_{12})$, -O-, $-N(R_{11})-$ 또는 -S-를 나타내고;

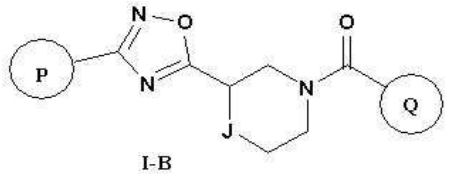
R_{11}, R_{12}는 독립적으로 수소, -(C_1-C_6) 알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-

C_6)알키닐, 할로(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 또는 아릴이고; 이들 중 어느 것은 임의로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O(C_0-C_6)알킬, -O(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -N((C_0-C_6)알킬))((C_0-C_6)알킬), -N((C_0-C_6)알킬)((C_3-C_7)시클로알킬) 또는 -N((C_0-C_6)알킬)(아릴)치환체로 치환되고;

N은 N-옥사이드일 수 있다.

청구항 3

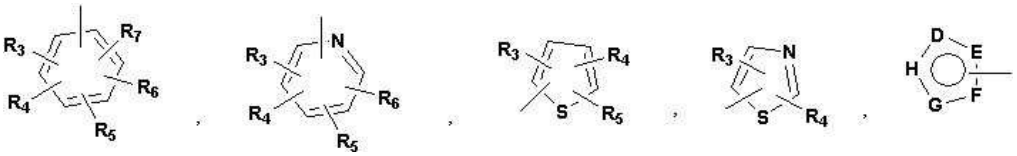
제 1항 또는 제2항에 있어서, 식 I-B의 구조를 갖는 화합물 또는 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물:



I-B

여기서

P 및 Q는 각각 독립적으로 선택되고 다음 식의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 나타내어지고



여기서, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, 할로겐, -NO_2, -(C_1-C_6)알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 아릴, -OR_8, -NR_8R_9, -C(=NR_{10})NR_8R_9, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CONR_8R_9$, -SR_8, -S(=O)R_8, -S(=O)$_2R_8$, -S(=O)$_2NR_8R_9$, -C(=O)R_8, -C(=O)-O-R_8, -C(=O)NR_8R_9, -C(=NR_8)R_9, 또는 C(=NOR_8)R_9 치환체이고; 여기서 임의로 2개의 치환체는 사이에 끼는 원자와 결합하여 바이시클릭 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 임의로 추가로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -O-(C_1-C_3)알킬아릴, -O-(C_1-C_3)알킬헤테로아릴, -N((-C_0-C_6)알킬)((C_0-C_3)알킬아릴) 또는 -N((-C_0-C_6)알킬)(C_0-C_3)알킬헤테로아릴)기로 치환되고;

R_8, R_9, R_{10}은 각각 독립적으로 수소, -(C_1-C_6)알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 또는 아릴이고; 이들 중 어느 것은 임의로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -N(C_0-C_6-알킬)$_2$, -N((C_0-C_6)알킬)((C_3-C_7)시클로알킬) 또는 -N((C_0-C_6)알킬)(아릴) 치환체로 치환되고;

D, E, F, G 및 H는 독립적으로 -C(R_3)=, -C(R_3)=C(R_4)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R_3)- 또는 -S- 를 나타내고;

J는 단일 결합, -C(R_{11})(R_{12}), -O-, -N(R_{11})- 또는 -S-를 나타내고;

R_{11}, R_{12}는 독립적으로 수소, -(C_1-C_6) 알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테아릴알킬, 아릴알킬 또는 아릴이고; 이들 중 어느 것은 임의로 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴),

-N((C_0-C_6)알킬)(C_0-C_6)알킬)), -N((C_0-C_6)알킬)((C_3-C_7-)시클로알킬) 또는 -N((C_0-C_6)알킬)(아릴)치환체로 치환되고;

N은 N-옥사이드일 수 있다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 광학 이성질체로 존재할 수 있는 화합물로, 상기 화합물은 라세미 혼합물 또는 개개의 광학 이성질체인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는 것인 화합물:

(4-플루오로-페닐)-{5-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-피롤리딘-1-일}-메탄온

2-플루오로-5-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르보닐}-벤조니트릴

(S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

(S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-페녹시메틸-페닐)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(테트라히드로-티오피란-4-일)-메탄온

(5-플루오로-인단-1-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(테트라히드로-피란-4-일)-메탄온

시클로헥실-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(3-벤조일-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2,4,6-트리플루오로-페닐)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-피리딘-2-일-메탄온 하이드로클로라이드

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-피리딘-3-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(1,2,5-트리메틸-1H-피롤-3-일)-메탄온

(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-o-톨릴-메탄온

(2-에틸-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-일}-메탄온

(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-퓨란-3-일-메탄온

(2,5-디메틸-퓨란-3-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-퓨란-3-일)-메탄온

(S)-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(S)-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-피리딘-4-일)-메탄온

(S)-(2-브로모-티오펜-3-일)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

(S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-퓨란-2-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-티오펜-2-일)-메탄온

(4-플루오로-2-메틸-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(5-메틸-퓨란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-퓨란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-티오펜-3-일)-메탄온

(4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(3-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-메탄온

(4-플루오로-2-메틸아미노-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-메틸-1H-피롤-3-일)-메탄온

(5-메틸-이속사졸-4-일)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(5-에틸-이속사졸-4-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메톡시메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

(4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸아미노-페닐)-메탄온

(4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(4-플루오로-2-메틸-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(2-벤질아미노-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(5-메틸-이속사졸-4-일)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

{(S)-3-[3-(4-디메틸아미노-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(4-플루오로-페닐)-메탄온

(2,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

(6-플루오로-피리딘-3-일)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(4-플루오로-2-메틸-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-메탄온

(3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(4-플루오로-2-메틸-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(6-플루오로-피리딘-3-일)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

(3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(2-플루오로-피리딘-4-일)-메탄온

{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-플루오로-피리딘-4-일)-메탄온

청구항 6

치료적으로 유효한 양의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

인간을 포함하는 포유동물에서의 병태의 치료 또는 예방방법으로, 상기 치료 및 예방은, 이와 같은 치료 또는 예방이 필요한 포유동물에게 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하고, mGluR5 알로스테릭 조절자의 신경조절 효과에 의해 수행되거나 또는 용이해지는 것인 방법.

청구항 8

인간을 포함하는 포유동물에서의 병태의 치료 또는 예방방법으로, 상기 치료 및 예방은, 이와 같은 치료 또는 예방이 필요한 포유동물에게 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하고, mGluR5 양성 알로스테릭 조절자(강화제)의 신경조절 효과에 의해 수행되거나 또는 용이해지는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 불안장애: 광장공포증, 범불안장애(GAD), 강박-반응성 장애(OCD), 공황장애, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 사회공포, 기타 공포, 약물-유도 불안장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 소아장애: 주의력 결핍/과다행동장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 섭식장애(신경성 식용부진/신경성 거식증)로 이루어진 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 기분장애: 양극성 장애(I 및 II), 순환성 장애, 우울증, 기분저하장애, 주요우울장애, 물질-유도 기분장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 정신증 장애: 정신분열증, 망상장애, 정신분열정동 장애, 정신분열형 장애, 물질-유도 정신증 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법.

청구항 14

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 인지 장애: 섬망, 물질-유도 존속 섬망, 치매, HIV 질병에 의한 치매, 헌팅톤씨병에 의한 치매, 파킨슨씨병에 의한 치매 알츠하이머 형에 의한 치매, 물질-유도 존속 치매, 경도 인식 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법.

청구항 15

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 인격 장애: 강박-반응성 인격 장애, 분열증, 분열형 인격장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법.

청구항 16

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 물질-관련 장애: 알콜 남용, 알콜 의존, 알콜 금단, 알콜 금단 섬망, 알콜-유도 정신증 장애, 암페타민 의존, 암페타민 금단, 코카인 의존, 코카인 금단, 니코틴 의존, 니코틴 금단, 오피오이드 의존, 오피오이드 금단으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법.

청구항 17

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 양성 다발성 경화증, 재발-완화 다발성 경화증, 이차 진행 다발성 경화증, 일차 진행 다발성 경화증, 진행-재발 다발성 경화증과 같은 다발성 경화증으로부터 선택되는 중추신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법.

청구항 18

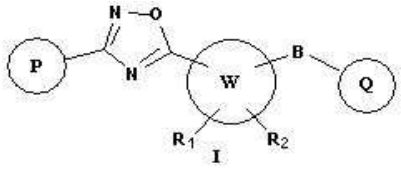
제9항 내지 제17항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물/조성물의 용도.

청구항 19

대사성 글루타메이트 수용체 영상용 추적자를 제조하기 위한, 본 발명의 화합물의 용도.

명 세 서

기 술 분 야



I

<1>

<2> 본 발명은 대사성 수용체의 양성 알로스테릭 조절자로서의 신규한 화합물-서브타입 5("mGluR5")에 관한 것으로, 이것은 예를 들면, 글루타메이트 대사성 수용체의 mGluR5 서브타입이 포함되는 여러 가지 기타의 중추 또는 말초신경계 질병 뿐 아니라 인지감퇴, 정신분열증에서의 양성 및 음성 증상 모두와 같은 중추 신경계 질병의 예방 및 치료에 유용하다. 본 발명은 또한 mGluR5가 포함된, 이와 같은 질병의 예방 및 치료에서 약제학적 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

<3> 포유동물 중추신경 시스템(CNS)의 주요 아미노산 전달자인 글루타메이트는 이온성 글루타메이트 수용체 수용자-채널(iGluRs, 즉 NMDA, AMPA 및 카이네이트) 및 대사성 글루타메이트 수용체(mHluRs)의 활성을 통한 흥분성 시냅스성 신경전달을 조정한다. iGluRs는 신속한 흥분 전달의 원인이 되고(Nakanishi S et al., (1998)) Brain res. Rev., 26:230-235) 반면, mGluRs는 시냅스성 효능의 미세-전환에 기여하는 더욱 조절적인 역할을 한다. 글루타메이트는 장기강화(LTP), 학습과 기억 뿐 아니라 심장혈관 조절의 기초가 된다고 믿어지는 프로세스, 감각지각, 및 시냅스성 적응성과 같은 무수한 생리적 기능을 수행한다. 이에 더하여, 글루타메이트는 다양한 신경학상 및 정신의학상 질병의 병리생리학에서, 특히 글루타민성 신경전달에서 불균형이 일어날 때 중요한 역할을 한다.

<4> mGluRs는 7개의 막횡단 G 단백질이 결합된 수용체이다. 이 류(family)의 8개의 맴버들은 그들의 서열 유사성 및 약리적 특성에 따라 3개의 군(Ⅰ, Ⅱ, 및 Ⅲ군)으로 분류된다(Schoepp DD et al. (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476). mGluRs의 활성은 세포내 반응의 큰 다양성 및 다양한 형질도입 캐스케이드를 가져온다. mGluR 맴버들 중에서, mGluR5 서브타입은 신경정신의학 질병에서 신경전달의 결핍 또는 과잉을 균형을 맞추기 위해 매우 관심이 있다. mGluR5는 Ⅰ군에 속하고 그것의 활성은 G-단백질 매개 메카니즘을 통해 세포 반응을 개시한다. mGluR5는 포스포리파아제 C에 결합되고 포스포이노시타이트 가수분해와 세포내 칼슘 이동을 자극한다.

<5> mGluR5 단백질은 후-시냅스 밀도 주변의 후-시냅스 요소에 모여있고 (Lujan R et al.(1996) Eur J. Neurosci., 8:1488-500; Lujan R et al.(1997) J. Chem. Neuroanat., 13:219-41) 및 전-시냅스 요소에서 거의 검출되지 않는다(Romano C et al. (1995) J.Comp. Neurol., 35:455-69)고 설명되어 왔다. 그러므로, mGluR5 수용체는 신경전달체에 대한 후-시냅스 반응을 변경시키거나 또는 신경전달체 방출을 통제할 수 있다.

<6> CNS에서, mGluR5 수용체는 외피, 해마, 꼬리-피각 및 측위 신경핵(nucleus accumbens) 부분에서 주로 풍부하다. 이들 뇌 영역은 감정, 동기적 프로세스 및 인식기능의 다양한 면과 관련된다고 보이기 때문에, mGluR5 조절자는 치료상 관심을 가질 것이라고 예상된다.

<7> 잠재적 임상적 지표의 다양성이 서브타입 선택성 mGluR 조절자의 개발을 위한 표적으로 제안되어져 왔다. 이들은 전간, 신경병 및 염증성 통증, 수많은 정신의학질병(예를 들면, 불안 및 정신분열증), 운동장애(예를 들면, 파킨슨씨병), 신경보호(뇌졸중 및 뇌손상), 편두통 및 중독/약물 의존성을 포함한다(Brauner-Osborne H et al. (2000) J. Med. Chem., 43:2609-45; Bordi F 및 Ugolini A. (1999) Prog. Neuribiol., 59:55-79; Spooren W et al.(2003) Behav. Pharmacol., 14:257-77 참조).

<8> 정신분열증의 추정 원인으로서 NMDA 수용체 기능항진에 의해 반영되다고 하는 글루타민성 시스템의 기능항진의 가설이 과거 수년에 걸쳐 증가된 지지를 받아왔다(Goff DC 및 Coyle JT (2001) am. J. Psychiatry, 158:1367-1377; Carlssin A et al. (2001) annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 41:237-260 참조). 글루타민성 신경전달의 기능장애를 의미하는 증거는 글루타메이트 수용체의 NMDA 서브타입의 길항제가 hypofrontality(PFC 저활성화), 손상된 프리펄스 억제 및 강화된 대뇌피질밑의 도파민 방출과 같은 정신분열의 생리적 발현뿐 아니라 증상의 모든 범위를 생각해낼 수 있다. 이에 더하여, 임상적 연구는 mGluR5 대립형질 빈도는 특정 군 중에서 정신분열증과 연관되고(Devon RS et al. (2001) Mol. Phychiatry., 6:311-4) 그리고 mGluR5 메세지의 증가가 정신분열성

뇌의 대뇌피질밑의 추체골 세포 층에서 발견된다(Ohnuma T et al. (1998) Brain Res. Mol, Brain Res., 56:207-17)는 것이 제안되어 왔다.

<9> 신경 및 정신적 질병에 대한 mGluR5의 관련은 I군 mGluRs의 인비보 활성이 mGluR5 수용체의 활성을 통해 다양한 뇌 영역에서 NMDA 수용체 기능의 강화작용을 유도하는 것을 보이는 증거에 의해 지지된다(Mannaioni G et al. (2001) Neurosci., 21:5925-34; Awad H et al. (2000) J. Neurosci., 20: 7871-7879; Pisani A et al. (2001) Neuroscience, 106:579-87; Benquet P et al (2002) J. Neurosci., 22:9679-86).

<10> 기억 과정에서 글르타메이트의 역할은 또한 과거 10년 동안 확실히 확립되어왔다(Martin SJ et al. (2000) Annu. Rev. Neurosci., 23:649-711; Baudry M 및 Lynch G. (2001) Neurobiol. Learn. Mem., 76:284-297). mGluR5이 없는 돌연변이 마우스의 사용은 학습과 기억에서의 mGluR5의 역할을 강하게 지지하여 왔다. 이들 마우스는 공간적 학습과 기억의 두 임무에서 선택적 상실, 및 감소된 CA1 LTP를 나타낸다(Lu et al. (1997) J. neurosci., 17:5196-5205; Schulz B et al. (2001) Neuropharmacology, 41:1-7; Jia Z et al. (2001) Physiol. Behav., 73:793-802; rodrigues et al. (2002) J. Neurosci., 22:5219-5229).

<11> mGluR5가 NMDA 수용체 중재된 흐름의 강화작용에 대한 책임이 있다는 발견은 이 수용체의 길항제가 인지-강화 약제로서 뿐 아니라, NMDA 수용체 기능을 선택적으로 강화시킴에 의해 작용하는 신규한 항정신성 약제로서 유용할 수 있다는 가능성을 높인다.

<12> NMDAR의 활성화는 정신분열에 대한 신경회로에서 기능저하성 NMDAR을 강화할 수 있었다. 최근 인 비보 데이타는 mGluR5 활성이 인식 감퇴 및 정신분열증에서의 양성 및 음성 증상 모두를 치료하기 위한 새롭고 효과적인 접근법일 수 있다는 것을 강하게 제안한다(Kinney GG et al. (2003) J. Pharmacol. Exp. Ther., 306(1):116-123).

<13> 그러므로, mGluR5 수용체는 불안장애, 주의력 장애, 섭식장애, 감정 장애, 정신장애, 인식 장애, 성격장애 및 약물-관련 장애를 포함하는 치료가능한 질병을 포함하여 정신의학 및 신경정신학적 질병의 치료를 위한 잠재적 약물 표적으로서 고려되고 있다.

<14> mGluR5 기능의 현 조절자들의 대부분은 글루타메이트, 퀴스콸레이트(quisqualate) 또는 페닐글리신의 구조적 동종체로서 개발되어져 왔고(Schoepp DD et al. (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476), 비보 활성과 글루타메이트 결합부위에서 작용하는 선택적 mGluR5 조절자를 개발하는 것이 도전되고 있다. 선택적 조절자를 개발하기 위한 새로운 수단은 매우 보존된 오르소스테릭 결합부위와 다른 부위에 결합함에 의해 수용체를 조절하는, 알로스테릭 메카니즘을 통해 작용하는 분자를 동정하는 것이다.

<15> mGluR5의 양성 알로스테릭 조절자는 최근 이 매력적인 대안을 제공하는 신규한 약리학적 엔티티로서 출현하였다. 이 타입의 분자는 mGluR1, mGluR2, mGluR4 및 mGluR5로 발견되었다(Knoflach F et al. (2001)Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 98:13402-13407; O'Brien JA et al. (2003) Mol. Pharmacol., 64:731-40; Johnson K et al.(2002) Neuropharmacology, 43:291; Johnson MP et al. (2003) J. Med. Chem., 46:3189-92; marino MJ et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.., 100(23):13668-73; Mutel V (2002) Expert Opin. Ther. Patents 12:1-8; Kew JN(2004) Pharmacol. Ther., 104(3):233-44; Johnson MP et al.(2004) Biochem Soc. Trans., 32:881-7). DFB 및 관련 분자들이 낮은 효능을 갖는, 인 비트로 mGluR5 양성 알로스테릭 조절자로서 개시되었다(O'Brien JA et al. (2003) Mol. Pharmacol., 64:731-40). 벤즈아미드 유도체가 특허되었고(WO 2004/087048; O'Brien et al. (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther., 309:568-77) 최근에 아미노피라졸 유도체가 mGluR5 양성 알로스테릭 조절자로서 개시되었다(Lindsley et al.(2004) J. Med. Chem., 47:5825-8; WO 2005/087048). 아미노피라졸 유도체 중에서, CDPPB는 래트 행동 모델에서 인비보 활성 항정신병성-유사 효과를 나타내었다(Kinney GG et al. (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther., 313:199-206). 이 보고서는 mGluR5의 알로스테릭 강화작용이 항정신병성 약제의 개발을 위한 신규한 접근법을 제공한다는 가정과 일치한다. 최근, mGluR5 수용체의 일련의 양성 알로스테릭 조절자들이 개시되었다(WO 2005/044797).

<16> 아릴옥사디아졸 유도체가 개시되었다(WO 04/014902 및 WO 04/14881); 이들 화합물은 mGluR5 수용체의 음성 알로스테릭 조절자이다. Akkadix Corp의 국제공보 WO 01/54507는 구충제로서 4-옥사디아졸릴 피페리딘을 개시한다. Smith Kline Beecham laborotories의 국제공보 WO 03/002559는 오렉신 수용체 길항제로서의 옥사디아족릴 알킬 피페리딘을 개시한다.

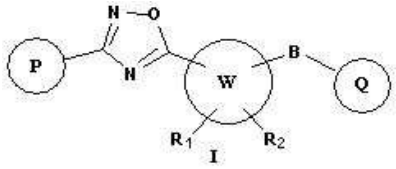
<17> 특별히 개시된 화합물 중 어느 것도 본 발명의 화합물과 구조적으로 관련된 것은 없다.

<18> 본 발명은 인간을 포함하여 포유동물에서 상태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 치료 및 예방은

mGluR5 양성 알로스테릭 조절자의 신경조절 효과에 의해 불리하게 작용하거나 또는 촉진된다.

발명의 상세한 설명

<19> 본 발명에 따르면, 일반식 I의 새로운 화합물 또는 이 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다:



I

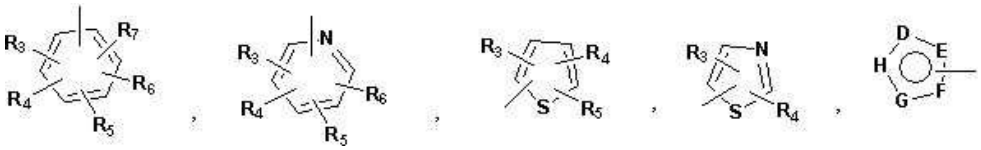
<20>

<21> 여기서,

<22> W는 (C_5-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬-(C_1-C_3)알킬 또는 (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐 고리를 나타내고;

<23> R_1 및 R_2는 각각 독립적으로, 수소, -(C_1-C_6)알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 히드록시, 아미노, 아미노알킬, 히드록시알킬, -(C_1-C_6)알콕시를 나타내고 또는 R_1 및 R_2는 함께 (C_3-C_7)시클로알킬 고리, 카르보닐 결합 C=O 또는 탄소 이중결합을 형성할 수 있고;

<24> P 및 Q는 각각 독립적으로 선택되고 다음 식의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 나타내어지고



<25>

<26> 여기서, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, 할로겐, -NO_2, -(C_1-C_6)알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 아릴, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(=NR_{10})NR_8R_9$, -NR_8COR_9, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, -$NR_{10}CONR_8R_9$, -SR_8, -$S(=O)R_8$, -$S(=O)_2R_8$, -$S(=O)_2NR_8R_9$, -$C(=O)R_8$, -$C(=O)-O-R_8$, -$C(=O)NR_8R_9$, -$C(=NR_8)R_9$, 또는 $C(=NOR_8)R_9$ 치환체이고; 여기서 임의로 2개의 치환체는 사이에 끼는 원자와 결합하여 바이시클릭 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 임의로 추가로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -O-(C_1-C_3)알킬아릴, -O-(C_1-C_3)알킬헤테로아릴, -N((-C_0-C_6)알킬)((C_0-C_3)알킬아릴) 또는 -N((-C_0-C_6)알킬)(C_0-C_3)알킬헤테로아릴)기로 치환되고;

<27> R_8, R_9, R_{10}은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 또는 아릴이고; 이들 중 어느 것은 임의로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -N(C_0-C_6-알킬)$_2$, -N((C_0-C_6)알킬)((C_3-C_7)시클로알킬) 또는 -N((C_0-C_6)알킬)(아릴) 치환체로 치환되고;

<28> D, E, F, G 및 H는 독립적으로 -$C(R_3)$=, -$C(R_3)=C(R_4)$-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -$N(R_3)$- 또는 -S- 를 나타내고;

<29> B는 단일 결합, -C(=O)-(C_0-C_2)알킬-, -C(=O)-(C_2-C_6)알케닐, -C(=O)-(C_2-C_6)알키닐-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR_8-(C_0-C_2)알킬, -$C(=NR_8)NR_9$-S(=O)-(C_0-C_2)알킬-, -$S(=O)_2$-(C_0-C_2)알킬-, -$S(=O)_2NR_8$-(C_0-C_2)알킬-, C($=NR_8$)-(C_0-C_2)알킬-, -$C(=NOR_8)$-(C_0-C_2)알킬-, 또는 $C(=NOR_8)NR_9$-(C_0-C_2)알킬- 을 나타내고;

<30> R_8 및 R_9는 독립적으로 상기 정의와 같고;

<31> N은 N-옥사이드일 수 있다.

<32> 본 발명은 가능한 입체이성질체 둘 다를 포함하고 오직 라세미체만을 포함하는 것이 아니라 개개의 거울상이성질체를 포함한다.

<33> 여기서 다음의 화합물들은 배제한다:

<34> (3-(3-(4-부톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일)(2-클로로피리딘-4-일)메탄온

<35> (S)-(4-플루오로-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}메탄온

<36> (S)-(티오펜-2-일)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-일}-메탄온

<37> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-메틸-2-피라진-2-일-티아졸-5-일)-메탄온

<38> (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}메탄온

<39> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3,4,5-트리플루오로페닐)-메탄온

<40> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-피페리딘-2-일-티오펜-2-일)-메탄온

<41> 시클로펜틸-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<42> (3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<43> 벤조티아졸-6-일-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<44> (3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<45> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2,4,6-트리플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<46> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<47> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<48> {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄온

<49> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-(3-p-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<50> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<51> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<52> (4-플루오로-페닐)-{3-[5-(4-플루오로-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<53> (2-플루오로-페닐)-{(S)-3-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<54> (4-플루오로-페닐)-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-모르폴린-4-일}-메탄온

<55> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-일}-티오펜-3-일-메탄온

<56> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<57> (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<58> {3-[3-(4-메톡시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-페닐-메탄온

<59> {3-{3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-페닐-메탄온

<60> (4-플루오로-페닐)-[3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<61> (3-플루오로-페닐)-[3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<62> (4-플루오로-페닐)-{3-[3-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<63> (3-플루오로-페닐)-{3-[3-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<64> (4-플루오로-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<65> (3-플루오로-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<66> (R)-(4-플루오로-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<67> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-(2-페닐-티아졸-4-일)-메탄온

<68> {{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-메탄온

<69> {{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-[1,2,3]티아디아졸-4-일-메탄온

<70> 벤조티아졸-2-일-{{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<71> {{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-3-일)-메탄온

<72> (1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<73> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-트리플로오로메틸-페닐)-메탄온

<74> 4-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르보닐}-벤조니트릴

<75> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-이속사졸-5-일-메탄온

<76> (3-클로로-4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}메탄온

<77> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-페닐-2H-피라졸-3-일)-메탄온

<78> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-일)-메탄온

<79> (4-플루오로-3-메틸-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<80> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-티오펜-2-일)-메탄온

<81> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-메탄온

<82> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-티아졸-2-일)-메탄온

<83> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-메틸-티아졸-5-일)-메탄온

<84> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-메탄온

<85> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(1H-인돌-5-일)-메탄온

<86> 2-(4-플루오로-페닐)-1-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-에탄온

<87> 3-(4-플루오로-페닐)-1-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-프로판-1-온

<88> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-이소퀴놀린-3-일-메탄온

<89> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-퀴녹살린-6-일-메탄온

<90> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-벤조이미다졸-6-일-메탄온

<91> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-나프탈렌-1-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<92> {(S)-3-[3-(2,6-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄온

<93> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메톡시-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<94> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-나프탈렌-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<95> (4-플루오로-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-4-메틸-피페라진-1-일]-메탄온

<96> (E)-3-(4-플루오로-페닐)-1-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-프로펜온

<97> 1-(4-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르보닐}피페리딘-1-일)-에탄온

<98> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-이미다졸-1-일-페닐)-메탄온

<99> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(4-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}에탄온

<100> (3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(4-니트로-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온.

<101> 의혹을 없애기 위해, 본 명세서에서 "(C_1-C_6)"는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 탄소기를 의미한다. "(C_0-C_6)"는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소원자를 갖는 탄소기를 의미한다.

<102> 본 명세서에서 "C"는 탄소원자를 의미한다.

<103> 상기 정의에서, 용어 "(C_1-C_6)알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-펜틸, 헥실 등과 같은 기를 포함한다.

<104> "(C_2-C_6)알케닐"은 에테닐, 1-프로페닐, 알릴, 이소프로페닐, 1-부테닐, 3-부테닐, 4-펜티닐 등과 같은 기를 포함한다.

<105> "(C_2-C_6)알키닐"은 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티질 등과 같은 기를 포함한다.

<106> "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 원자를 포함한다.

<107> "시클로알킬"은 헤테로원자를 함유하지 않는, 임의로 치환된 카르보시클을 포함하고, 모노-, 바이-, 및 트리시클릭 포화 카르보시클, 및 융합된 고리 시스템을 포함한다. 이와 같은 융합된 고리 시스템은 벤조 융합된 카르보시클과 같은 융합된 고리 시스템을 형성하도록 벤젠고리와 같은 부분적으로 또는 완전히 불포화된 고리 상에 포함될 수 있다. 시클로알킬은 스피로융합된 고리 시스템과 같은 융합된 고리 시스템을 포함한다. 시클로알킬의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 데카히드로나프탈렌, 아데만탄, 인다닐, 플루오레닐, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 등을 포함한다.

<108> "헤테로시클로알킬"은 독립적으로 O, N, S로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는, 임의로 치환된 카르보시클을 말한다. 이것은 모노-, 바이- 및 트리시클릭 포화 카르보시클 뿐 아니라 융합된 고리 시스템을 포함한다. 이와 같은 융합된 고리 시스템은 벤조 융합된 카르보시클과 같은 융합된 고리 시스템을 형성하기 위해, 벤젠고리와 같은 부분적으로 또는 완전히 불포화된 하나의 고리를 포함할 수 있다. 헤테로시클로알킬의 예는 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 테트라히드로티오펜, 인돌린, 이소퀴놀린 등을 포함한다.

<109> "아릴"은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등과 같은 (C_6-C_{10})아릴기를 포함한다.

<110> "아릴알킬"은 벤질기, 1-페닐에틸기, 2-페닐에틸기, 1-페닐프로필기, 2-페닐프로필기, 3-페닐프로필기, 1-나프틸메틸기, 2-나프틸메틸기 등과 같은 (C_6-C_{10})아릴-(C_1-C_3)알킬기를 포함한다.

<111> "헤테로아릴"은 퓨라닐(퓨란 고리), 벤조퓨라닐(벤조퓨란 고리), 티에닐(티오펜 고리), 벤조티오페닐(벤조티오펜 고리), 피롤릴(피롤 고리), 이미다졸릴(이미다졸 고리), 피라졸릴(피라졸 고리), 티아졸릴(티아졸 고리), 이소티아졸릴(이소티아졸 고리), 트리아졸릴(트리아졸 고리), 테트라졸릴(테트라졸 고리), 피리딜(피리딘 고리), 피라지닐(피라진 고리), 피리미디닐(피리미딘 고리), 피리다지닐(피리다진 고리), 인돌릴(인돌 고리), 이소인돌릴(이소인돌 고리), 벤조이미다조릴(벤즈이미다졸 고리), 푸리닐기(푸린 고리), 퀴놀릴(퀴놀린 고리), 프탈라지닐(프탈라진 고리), 나프티리디닐(나프티리딘 고리), 퀴녹살리닐(퀴녹살린 고리), 시놀릴(시놀린 고리), 프테리디닐(프테리딘 고리), 옥사졸릴(옥사졸린 고리), 이속사졸린(이속사졸 고리), 벤족사졸릴(벤족사졸 고리), 벤조티아졸릴(벤조티아졸 고리), 퓨라자닐(퓨라잔 고리) 등을 형성하는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 함유하는 5~10원 헤테로시클릭기를 포함한다.

<112> "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴-(C_1-C_3-알킬)기를 포함하고, 여기서 헤테로아릴의 예는 상기 정의에서 설명한 바와 같고, 2-퓨릴메틸기, 3-퓨릴메틸기, 2-티에닐메틸기, 3-티에닐메틸기, 1-이미다졸릴메틸기, 2-아미다졸릴메틸기, 2-티아졸릴메틸기, 2-피리딜메틸기, 3-피리딜메틸기, 1-퀴놀릴메틸기 등이다.

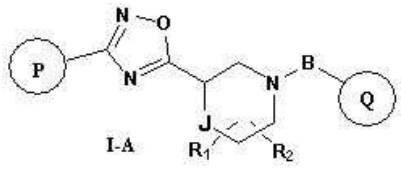
<113> "용매화"는 용질(예를 들면, 식 I의 화합물)과 용매에 의해 형성된 변화될 수 있는 화학양론의 복합체이다. 용매는 바람직하기는 물과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매이고; 이와 같은 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않는다.

<114> "임의로"는 실제적으로 기재된 사상(들)이 일어날 수도, 일어나지 않을 수도 있다는 것을 의미하고, 일어나는

사상과 일어나지 않는 사상 모두를 포함한다.

<115> 용어 "치환된"은 지정된 치환체 또는 치환체들로의 치환을 의미하고, 다른 언급이 없는 한 다중 치환이 허용된다.

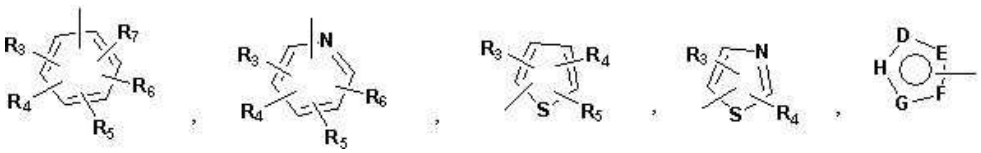
<116> 본 발명의 바람직한 화합물은 하기식 I-A의 화합물 또는 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물이다:

<117> 

<118> 여기서,

<119> R_1 및 R_2는 각각 독립적으로, 수소, -(C_1-C_6)알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 히드록시, 아미노, 아미노알킬, 히드록시알킬, -(C_1-C_6)알콕시를 나타내고 또는 R_1 및 R_2는 함께 (C_3-C_7)시클로알킬 고리, 카르보닐 결합 C=O 또는 탄소 이중결합을 형성할 수 있고;

<120> P 및 Q는 각각 독립적으로 선택되고 다음 식의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 나타내어지고

<121> 

<122> 여기서, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, 할로겐, $-NO_2$, -(C_1-C_6)알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 아릴, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, 또는 $C(=NOR_8)R_9$ 치환체이고; 여기서 임의로 2개의 치환체는 사이에 끼는 원자와 결합하여 바이시클릭 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 임의로 추가로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -O-(C_1-C_3)알킬아릴, -O-(C_1-C_3)알킬헤테로아릴, -N((-C_0-C_6)알킬)((C_0-C_3)알킬아릴) 또는 -N((-C_0-C_6)알킬)(C_0-C_3)알킬헤테로아릴)기로 치환되고;

<123> R_8, R_9, R_{10}은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 또는 아릴이고; 이들 중 어느 것은 임의로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -N(C_0-C_6-알킬)$_2$, -N((C_0-C_6)알킬)((C_3-C_7)시클로알킬) 또는 -N((C_0-C_6)알킬)(아릴) 치환체로 치환되고;

<124> D, E, F, G 및 H는 독립적으로 $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ 또는 -S- 를 나타내고;

<125> B는 단일 결합, -C(=O)-(C_0-C_2)알킬-, -C(=O)-(C_2-C_6)알케닐, -C(=O)-(C_2-C_6)알키닐-, -C(=O)-O-, $-C(=O)NR_8-(C_0$-C_2)알킬, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-(C_0$-C_2)알킬-, $-S(=O)_2-(C_0$-C_2)알킬-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0$-C_2)알킬-, $C(=NR_8)-(C_0$-C_2)알킬-, $-C(=NOR_8)-(C_0$-C_2)알킬-, 또는 $C(=NOR_8)NR_9-(C_0$-C_2)알킬- 을 나타내고;

<126> R_8 및 R_9는 독립적으로 상기 정의와 같고;

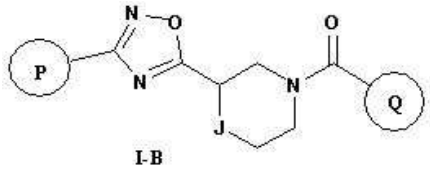
<127> J는 단일 결합, $-C(R_{11})(R_{12})$, -O-, $-N(R_{11})-$ 또는 -S-를 나타내고;

<128> R_{11}, R_{12}는 독립적으로 수소, -(C_1-C_6) 알킬, -(C_3-C6)시클로알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로(C1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 또는 아릴이고; 이들 중 어느 것은 임의로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O(C_0-C_6)알킬, -O(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -N((C_0-C_6)알킬))((C_0-C_6)알킬), -N((C_0-C_6)알킬)((C_3-C_7)시클로알킬) 또는 -N((C_0-C_6)알킬)(아릴)치환체로 임의로 치환되고;

<129> N은 N-옥사이드일 수 있다.

<130> 본 발명은 가능한 입체이성질체 둘 다를 포함하고 오직 라세미체만을 포함하는 것이 아니라 개개의 거울상이성질체를 포함한다.

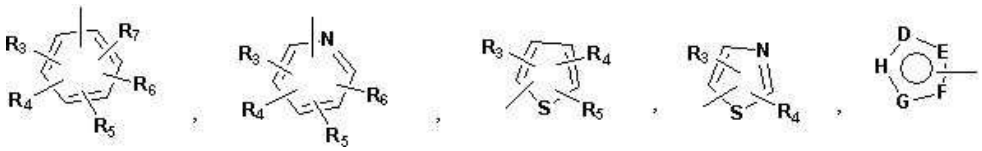
<131> 본 발명의 더욱 바람직한 화합물은 하기식 I-B의 화합물 또는 이와 같은 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물이다:

<132> 

I-B

<133> 여기서

<134> P 및 Q는 각각 독립적으로 선택되고 다음 식의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 나타내어지고

<135> 

<136> 여기서, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, 할로겐, $-NO_2$, -(C_1-C_6)알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 아릴, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, 또는 $C(=NOR_8)R_9$ 치환체이고; 여기서 임의로 2개의 치환체는 사이에 끼는 원자와 결합하여 바이시클릭 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고; 여기서 각각의 고리는 임의로 추가로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -O-(C_1-C_3)알킬아릴, -O-(C_1-C_3)알킬헤테로아릴, -N((-C_0-C_6)알킬)((C_0-C_3)알킬아릴) 또는 -N((-C_0-C_6)알킬)(C_0-C_3)알킬헤테로아릴)기로 치환되고;

<137> R_8, R_9, R_{10}은 각각 독립적으로 수소, -(C_1-C_6)알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로-(C_1-C_6)알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 또는 아릴이고; 이들 중 어느 것은 임의로 1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O-(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), $-N(C_0$-C_6-알킬$)_2$, -N((C_0-C_6)알킬)((C_3-C_7)시클로알킬) 또는 -N((C_0-C_6)알킬)(아릴) 치환체로 치환되고;

<138> D, E, F, G 및 H는 독립적으로 $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, $-N(R_3)-$ 또는 -S- 를 나타내고;

<139> J는 단일 결합, $-C(R_{11})(R_{12})$, -O-, $-N(R_{11})-$ 또는 -S-를 나타내고;

<140> R_{11}, R_{12}는 독립적으로 수소, -(C_1-C_6) 알킬, -(C_3-C_6)시클로알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -(C_2-C_6)알케닐, -(C_2-C_6)알키닐, 할로(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴, 헤테아릴알킬, 아릴알킬 또는 아릴이고; 이들 중 어느 것은 임의로

1~5의 독립적인 할로겐, -CN, -(C_1-C_6)알킬, -O(C_0-C_6)알킬, -O-(C_3-C_7)시클로알킬알킬, -O(아릴), -O(헤테로아릴), -N((C_0-C_6)알킬)(C_0-C_6)알킬)), -N((C_0-C_6)알킬)((C_3-C_7-)시클로알킬) 또는 -N((C_0-C_6)알킬)(아릴)치환체로 치환되고;

<141> N은 N-옥사이드일 수 있다.

<142> 본 발명은 가능한 입체이성질체 둘 다를 포함하고 오직 라세미체만을 포함하는 것이 아니라 개개의 거울상이성질체를 포함한다.

<143> 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

<144> (4-플루오로-페닐)-{5-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일}-메탄온

<145> (4-플루오로-페닐)-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-피롤리딘-1-일}-메탄온

<146> 2-플루오로-5-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르보닐}-벤조니트릴

<147> (S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<148> (S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<149> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-페녹시메틸-페닐)-메탄온

<150> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(테트라히드로-티오피란-4-일)-메탄온

<151> (5-플루오로-인단-1-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<152> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(테트라히드로-피란-4-일)-메탄온

<153> 시클로헥실-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<154> (3-벤조일-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<155> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2,4,6-트리플루오로-페닐)-메탄온

<156> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-일)-메탄온

<157> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

<158> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-피리딘-2-일-메탄온 하이드로클로라이드

<159> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-피리딘-3-일)-메탄온

<160> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(1,2,5-트리메틸-1H-피롤-3-일)-메탄온

<161> (2,4-디메틸-티아졸-5-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<162> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-o-톨릴-메탄온

<163> (2-에틸-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피페리딘-1-일}-메탄온

<164> (1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<165> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-퓨란-3-일-메탄온

<166> (2,5-디메틸-퓨란-3-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<167> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-퓨란-3-일)-메탄온

<168> (S)-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<169> (S)-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<170> (S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-피리딘-4-일)-메탄온

<171> (S)-(2-브로모-티오펜-3-일)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<172> (S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

<173> (S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-퓨란-2-일)-메탄온

<174> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-티오펜-2-일)-메탄온

<175> (4-플루오로-2-메틸-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<176> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<177> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(5-메틸-퓨란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<178> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-퓨란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<179> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-티오펜-3-일)-메탄온

<180> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<181> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<182> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<183> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(3-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<184> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-메탄온

<185> (4-플루오로-2-메틸아미노-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<186> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-메틸-1H-피롤-3-일)-메탄온

<187> (5-메틸-이속사졸-4-일)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<188> (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<189> (5-에틸-이속사졸-4-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<190> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메톡시메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<191> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<192> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸아미노-페닐)-메탄온

<193> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<194> (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<195> (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<196> (4-플루오로-2-메틸-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<197> (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<198> (2-벤질아미노-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<199> (5-메틸-이속사졸-4-일)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<200> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<201> {(S)-3-[3-(4-디메틸아미노-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(4-플루오로-페닐)-메탄온

<202> (2,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<203> (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<204> {(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<205> (6-플루오로-피리딘-3-일)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<206> (4-플루오로-2-메틸-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<207> {(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

<208> {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<209> {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

<210> {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-메탄온

<211> (3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<212> (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<213> (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<214> (4-플루오로-2-메틸-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<215> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<216> (6-플루오로-피리딘-3-일)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<217> (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<218> (3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일]-메탄온

<219> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-메탄온

<220> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-플루오로-피리딘-4-일)-메탄온

<221> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-플루오로-피리딘-4-일)-메탄온

<222> 본 발명은 식I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제에 관한 것이다.

<223> 본 발명은 인간을 포함하여, 포유동물의 상태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 치료 또는 예방은 mGluR5 양성 알로스테릭 조절자의 신경조절 효과에 의해 불리하게 작용하거나 또는 촉진된다.

<224> 본 발명은 내성 또는 의존, 불안, 우울증, 정신병과 같은 정신장애, 염증성 또는 신경성 통증, 기억 손상, 알츠하이머병, 허혈, 약물남용 및 중독과 같은 말초 및 중추신경계 질병의 치료 및 예방에 유용한 방법에 관한 것이다.

<225> 본 발명은 단위 투여량 당 약 0.01~ 1000mg의 활성성분이 제공되는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 조성물은 어느 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면 캡슐제 또는 정제의 형태로 경구적으로, 주입을 위한 용액의 형태로 비경구적으로, 연고 또는 로션제의 형태로 국소적으로, 안연고의 형태로 눈으로, 좌약의 형태로 직장으로 투여될 수 있다.

<226> 본 발명의 약제학적 제제는 본 분야의 통상의 방법으로 제조될 수 있고; 사용되는 약제학적 조성물은 투여 경로에 따른다. 통상적으로 총 하루 투여량 범위는 약 0.05~2000mg의 범위이다.

<227> 합성방법

<228> 일반식 I의 화합물은 다음의 합성 도해에 의해 부분적으로 설명되는 바에 따라 유기합성 분야에 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 하기 모든 도해에서, 민감기 또는 반응기에 대한 보호기가 화학의 일반적 원리에 따라 필요한 경우 적용될 수 있다. 보호기들은 유기화학의 표준방법에 따라 조작될 수 있다(Green T.W. and Wuts P.G.M.(1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons). 이들 기들은 본 분야의 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 과정 선택과 반응조건 및 그들의 실행 순서는 식 I의 화합물의 제조와 일치할 것이다.

<229> 식 I의 화합물은 거울상이성질체의 혼합물로서 나타내고, 이것은 개별적으로 순수한 R- 또는 S- 거울상이성질체로 분해될 수 있다. 예를 들면, 식 I의 화합물의 특정 거울상이성질체가 요구된다면, 이것은 비대칭 합성에 의해, 또는 키랄 보조제에 의한 유도에 의해 제조될 수 있고, 여기서 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 분리되고 보조기는 쪼개져서 순수한 원하는 거울상이성질체를 제공한다. 선택적으로, 분자가 아미노기와 같은 염기성 작용기, 또는 카르복실과 같은 산성 작용기를 함유하는 경우, 이 분해는 식 I의 화합물의 염과 광학활성산의, 여러 용매로 부터의 부분 결정화에 의해 또는 예를 들면, 키랄 칼럼 크로마토그래피와 같은 문헌에 공지된 다른

방법에 의해 통상적으로 수행될 수 있다.

<230> 최종 생성물, 중간체 또는 출발물질의 분해는 Eliel E.L., Wilen S.H. 및 Mander L.N.(1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience에 기재된 바와 같이, 본 분야에 알려진 어느 적절한 방법으로 수행될 수 있다

<231> 식 I의 많은 헤테로시클릭 화합물은 본 분야에 잘 알려진 합성 경로를 사용하여 제조될 수 있다(Katrizky A.R. and Rees C.W.(1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press).

<232> 반응 생성물은 추출, 크로마토그래피, 결정화, 증류 등의 표준 기술을 사용하여 단리되고 정제될 수 있다.

<233> W가 3-치환된 피페리딘 고리인 식 I의 화합물이 도해 1~4에 설명된 합성 순서에 따라 제조될 수 있다.

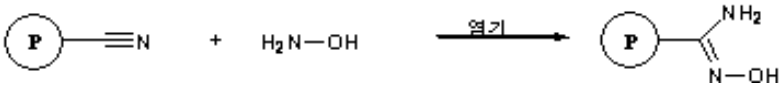
<234> 여기서,

<235> P와 Q는 상기와 같이, 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고

<236> B는 $-C(=O)-(C_0-C_2)$알킬-; $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$알킬-을 나타낸다.

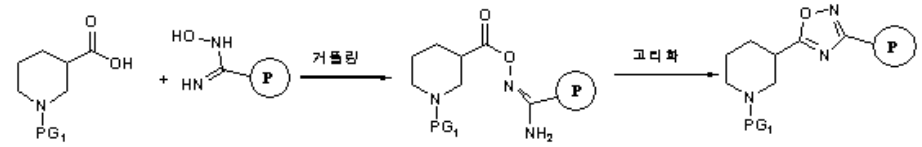
<237> 출발물질 아미독심은 다음의 합성 도해 1에 의해 부분적으로 설명되는 유기합성 분야에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.

<238> 도해 1

<239> 

<240> 다음, 니트릴 유도체(예를 들면, 4-플루오로-벤조니트릴)은 중성 또는, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 소듐 카보네이트, 소듐 하이드록사이드 등과 같은 염기 조건하에서, 적절한 용매(예를 들면, 메틸알콜, 에틸알콜) 중에서 히드록실아민과 반응한다. 통상적으로, 반응은 반응 온도를 주변 온도에서 약 70 ~80℃의 온도로 약 1시간 내지 최대 48시간의 범위로 천천히 가온함으로써 수행된다(예를 들면, Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; et al; J. Med. Chem.; EN; 41;13;1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; et al.; Synth. Commun.; EN; 28;23; 1998; 4419-4430 및 Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 및 중성 조건하의 반응에 대한 그 안의 참조문헌).

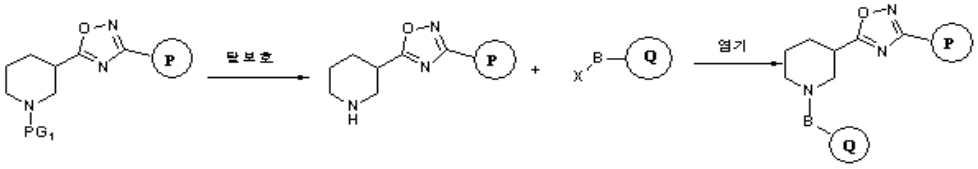
<241> 도해 2

<242> 

<243> (도해 1에 기재된) 치환된 아미드옥심 유도체는 도해 2에 설명된 방법을 사용하여 아실-아미도옥심 유도체로 전환될 수 있다. 도해 2에서, PG_1 는 tert-부틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 벤질 등과 같은 아미노 보호기이다. 커플링 반응은 트리에틸아민, 디이소프로필-에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재하에, (예를 들면, 테트라히드로퓨란, 디클로로메탄, N,N-디메틸포름아미드, 디옥산)과 같은 용매 중에서, EDCI (1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드), DCC (N,N'-디시클로헥실-카르보디이미드)와 같은 유기 합성 분야에 알려진 커플링제에 의해 촉진될 수 있다. 통상적으로, HOBT (히드록시-벤조트리아졸), HOAT (1-히드록시-7-아자벤조트리아졸)와 같은 공-촉매가 반응 혼합물에 존재할 수 있다. 반응은 통상적으로 중간체 아실-아미드옥심을 생성하기 위해, 실온 내지 최대 60℃의 온도에서 약 2시간 내지 최대 12시간 동안 수행된다. 고리화반응은 약 80℃ 내지 약 150℃의 온도 범위에서 약 2시간 내지 18시간의 범위의 시간 동안 열적으로 수행될 수 있다(예를 들면, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; et al.; Chem. Pharm. Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120 - 122 참조). 반응 생성물은 추출, 크로마토그래피, 결정화, 증류 등과 같은 표준 기술을 사용하여 단리되고 정제될 수 있다.

<244> 최종 단계는 도해 3에 기재된 방법 또는 도해 4에 기재된 방법으로 수행될 수 있다.

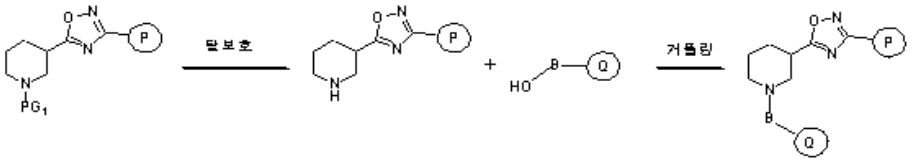
<245> 도해 3



<246>

<247> 도해 3에 나타낸 바와 같이, 보호기 PG_1 는 표준 방법을 사용하여 제거된다. 도해 3에서, B는 상기 정의와 같고, X는 할로겐이고, 예를 들면, 피페리딘 유도체는 본 분야의 당업자에게 쉽게 이해되는 방법을 사용하여 아릴 또는 헤테로아릴 아실 클로라이드와 반응한다. 반응은 적절한 용매(예를 들면, 테트라히드로퓨란, 디클로로메탄) 중에서, 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 피리딘과 같은 염기에 의해 촉진될 수 있다. 통상적으로 반응은 반응 온도를 0℃에서 주변온도까지 약 4 내지 12시간 동안 천천히 가온하여 수행된다.

<248> 도해 4



<249>

<250> 도해 4에 나타낸 바와 같이, 보호기 PG_1 는 표준방법을 사용하여 제거된다. 커플링 반응은 적절한 용매(예를 들면, 테트라히드로퓨란, 디클로로메탄, N,N'-디메틸포름아미드, 디옥산) 중에서 트리에틸아민, 디이소프로필-에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재하에, EDCI (1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드), DCC (N,N'-디시클로헥실-카르보디이미드)와 유기합성 분야에 알려진 커플링제에 의해 또는 폴리머-담지된 카르보디이미드 (PS-DCC, ex Argonaut Technologies)와 같은 폴리머-담지된 커플링제에 의해 촉진될 수 있다.

<251> 통상적으로 HOBT (1-히드록시-벤조트리아졸), HOAT (1-히드록시-7-아자벤조트리아졸) 등과 같은 공-촉매가 반응 혼합물 중에 존재할 수 있다. 반응은 통상적으로 약 2시간 내지 최대 12시간의 범위 동안 주변온도에서 수행된다.

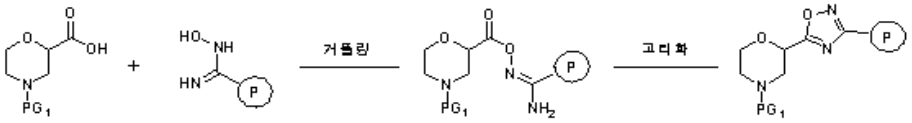
<252> W가 2-치환된 모르폴린 고리인 식 I의 화합물은 도해 5~6에 설명된 합성 순서에 따라 제조될 수 있다.

<253> 여기서,

<254> P 및 Q는 상기와 같이, 각각 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고

<255> B는 $-C(=O)-(C_0-C_2)$알킬-; $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$알킬-을 나타낸다.

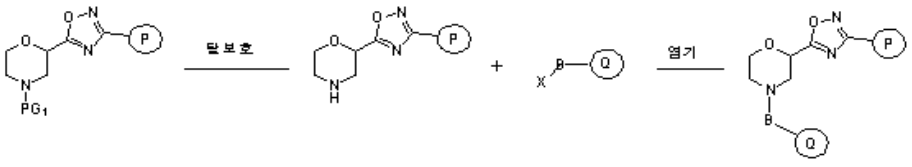
<256> 도해 5



<257>

<258> 도해 5에서, (도해 1에 기재된) 치환된 아미드옥심 유도체는 도해 2에 기재된 방법과 유사한 방법으로, 모르폴린 유도체와의 반응에 의해 아실-아미드옥심 유도체로 전환될 수 있다. 유사하기는, 아실-아미드록심 유도체는 도해 2에 기재된 방법에 따라 1,2,4-옥사디아졸 유도체로 전환될 수 있다.

<259> 도해 6



<260>

<261> 도해 6에서, PG_1 기는 표준 방법을 사용하여 제거된다. 도해 6에서 설명된 커플링제는 도해 3과 4에 기재된 것

과 유사하다(X = OH 일때).

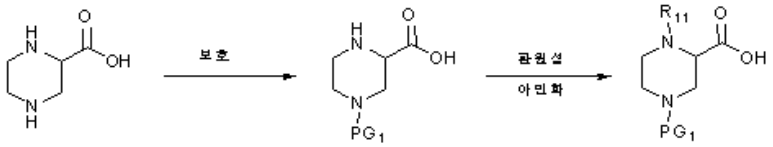
<262> W가 2-치환 피페라진인 식 I의 화합물은 도해 7~9에 설명된 합성 순서에 따라 제조될 수 있다.

<263> 여기서,

<264> P 및 Q 는 상기와 같이, 각각 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고,

<265> B는 -C(=O)-(C_0-C_2)알킬-; -S(=O)$_2$-(C_0-C_2)알킬-을 나타낸다.

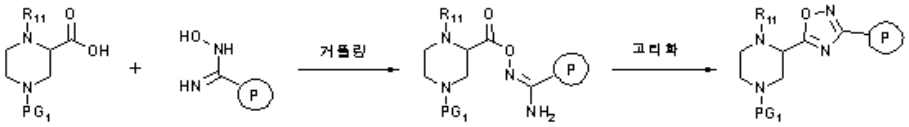
<266> 도해 7



<267>

<268> 도해 7에서, 피페라진-2-카르복실산은 선택적으로 4번 위치의 질소원자에서 보호된다. PG_1 는 t-부틸옥시카르보닐 등과 같은 아미노 보호기이다. 이 반응은 물과의 혼합물인 적절한 용매(예를 들면, 디옥산, 테프라히드로퓨란) 중에서 2-(boc-옥시미노)-2-페닐아세토니트릴, 디-tert부틸-디카르보네이트 등과 같은 시약을 사용하여 수행될 수 있다. 통상적으로, 반응 혼합물의 pH는 8 내지 12의 범위로, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 트리에틸아민과 같은 적절한 염기를 첨가하여 맞춰진다. 반응은 통상적으로 실온에서 약 1시간 내지 4시간 동안 수행된다(예를 들면, Bigge, Christopher F.; Hays, Sheryl J.; Novak, Perry M.; Drummond, James T. et al.; Tetrahedron Letters; 30, 39; 1989; 5193-5196 및 WO 2004/022061 참조). N^4-보호된 피페라진 유도체는 환원성 아민화반응에 대한 표준 조건을 사용하여, 위치 1에서 치환된 피페라진 유도체로 전환될 수 있다. R_{11} 은 예를 들면, C_1-C_6-알킬, C_3-C_6-시클로알킬, C_3-C_7-시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 일 수 있다. 반응은 소듐 트리아세톡시-보로하이드라이드, 소듐 시아노-보로하이드라이드, 소듐-보로하이드레이트 등과 같은 적절한 환원제의 존재하에, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란, 메탄올, 에탄올, 1,2-디히드로에탄과 같은 적절한 용매 중에서, N^4-보호된 피페라진 유도체를 알데히드 또는 케톤(예를 들면, 포름알데히드)와 반응시켜 수행될 수 있다. 통상적으로 약 7 미만으로 반응 혼합물의 pH를 떨어뜨리기 위해 산의 첨가가 반응을 수행하는데 필요하고, 여기서 산은 필요에 따라 첨가되고, 아세트산, 염산과 같은 산이 사용된다. 반응은 통상적으로 실온에서 약 2시간 내지 4시간의 범위로 수행된다.

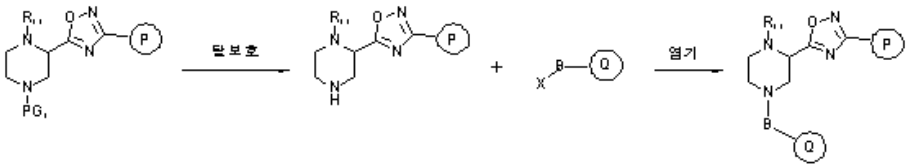
<269> 도해 8



<270>

<271> 도해 8에서, (도해 1에 기재된)치환된 아미노-옥심 유도체는, 도해 2에 기재된 방법과 유사한 방법을 통해, (도해 8에 기재된 바와 같은) 피페라진 유도체와 반응에 의해 아실-아미도-옥심 유도체로 전환될 수 있다. 유사하게, 아실-아미도-옥심 유도체는 도해 2에 기재된 방법에 따라 1,2,4-옥사디아졸 유도체로 고리화될 수 있다.

<272> 도해 9



<273>

<274> 도해 9에서, PG_1 기는 표준 방법으로 제거될 수 있다. 도해 9에 설명된 커플링 반응은 도해 3과 4에 기재된 방법과 유사하다 (X = halogen, OH).

<275> 천연적으로 염기성인 식 I의 화합물은 무기 및 유기산과 매우 다양한 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다.

<276> 이들 염은 염기 화합물을, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 적절한 유기 용매에서 실질적으로 동량의 선택된 미네랄 또는 유기산과 처리하여 쉽게 제조된다(Stahl P.H., Wermuth C.G., *Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use*, Wiley, 2002 참조).

<277> 하기의 비-제한적인 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 의도이다. 예시된 화합물에 대해 주어진 물리적 데이타는 이들 화합물의 할당된 구조와 일치한다.

실 시 예

<280> 다른 언급이 없는 한, 모든 출발물질은 시판 중인 것으로 추가의 정제 없이 사용된다.

<281> 특별히, 다음의 약자는 실시예와 명세서 전체에 걸쳐 사용될 것이다.

<282>

g (그램)	rt (실온)
mg (밀리그램)	MeOH (메탄올)
ml (밀리리터)	
㎕ (마이크로리터)	Hz (헤르츠)
M (몰)	LCMS (액체크로마토그래피 질량 스펙트럼)
MHz (메가헤르츠)	HPLC (고성능 액체 크로마토그래피)
mmol (밀리몰)	NMR (핵자기공명)
min (분)	1H (프로톤)
AcOEt (에틸 아세테이트)	Na_2SO_4 (소듐설페이트)
K_2CO_3 (포타슘 카보네이트)	$MgSO_4$ (마그네슘 설페이트)
$CDCl_3$ (중수소화 클로로포름)	HOBT (1-히드록시벤조트리아졸)
EDCI.HCl (1-3(디메틸아미노프로필)-3 에틸카르보디이미드, 하이드로클로라이드)	RT (보유시간)
EtOH (에틸알콜)	NaOH (소듐하이드록시드)
% (백분율)	h (시간)
DCM (디클로로메탄)	HCl (염산)
DIEA (디이소프로필 에틸 아민)	n-BuLi (n-부틸리튬)
Mp(녹는점)	THF(테트라히드로퓨란)

<283> 염수에 대한 모든 참조는 NaCl의 포화수용액을 말한다. 다른 언급이 없는 한, 모든 온도는 ℃로 표기된다. 모든 반응은 다른 언급이 없는 한 실온에서 불활성 대기하에서 수행된다.

<284> 1H NMR 스펙트럼은 Brucker 500MHz 또는 Brucker 300MHz에서 기록되었다. 화학이동은 백만분률로 표시되었다(ppm, δ units). 커플링 상수는 헤르츠 단위이고(Hz) 분할 패턴은 명백한 다중도를 나타내고 s (단일), d (이중), t (삼중), q (사중), quint(오중), m(다중)을 의미한다.

<285> LCMS는 다음 조건하에서 기록되었다:

<286> 방법 A) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters XTerra MS C18 (50×4.6 mm, 2.5μM). 유속 1 ml/min 이동상: A 상 = 물/CH_3CN 95/5 + 0.05% TFA, B 상 =물/CH_3CN = 5/95 + 0.05% TFA. 0-1 min (A: 95%, B: 5%), 1-4 min (A: 0%, B: 100%), 4-6 min (A: 0%, B: 100%), 6-6.1 min (A: 95%, B: 5%). T= 35℃; UV 검출: Waters 광다이오드 어레이 996, 200-400nm.

<287> 방법 B) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters XTerra MS C18 (50×4.6 mm, 2.5μm). 유속 1.2 ml/min 이동상: A 상 = 물/CH_3CN 95/5 + 0.05% TFA, B 상 = 물/CH_3CN = 5/95 + 0.05% TFA.

<288> 0-0.8 min (A: 95%, B: 5%), 0.8-3.3 min (A: 0%, B: 100%), 3.3-5 min (A: 0%, B: 100%), 5-5.1 min (A: 95%, B: 5%). T= 35℃; UV 검출: 수 광다이오드 어레이 996, 200-400nm.

<289> 방법 C) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters Symmetry C18 (75×4.6 mm, 3.5 μm). 유속 1 ml/min 이동상: A 상 = 물/CH_3CN 95/5 + 0.05% TFA, B 상 = 물/CH_3CN = 5/95 + 0.05% TFA.

<290> 0-0.1 min (A: 95%, B: 5%), 1-11 min (A: 0%, B: 100%), 11-12 min (A: 0%, B: 100%), 12-12.1 min (A: 95%,

B: 5%). T= 35℃; UV 검출: Waters 광다이오드 어레이 996, 200-400nm.

<291> 방법 D) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Column Waters Symmetry C18 (75×4.6 mm, 3.5μm). 유속 1.5 ml/min 이동상: A 상 = 물/CH_3CN 95/5 + 0.05% TFA, B 상 = 물/CH_3CN = 5/95 + 0.05% TFA.

<292> 0-0.5 min (A: 95%, B: 5%), 0.5-7 min (A: 0%, B: 100%), 7-8 min (A: 0%, B: 100%), 8-8.1 min (A: 95%, B: 5%). T= 35℃; UV 검출: Waters 광다이오드 어레이 996, 200-400nm.

<293> 방법 E): 펌프 515, 2777 샘플 메니저, Micromass ZQ Single quadrupole (Waters). 칼럼 3.5mm SunFire RP C-18이 팩된 2.1*50mm 스테인레스 강(Waters); 유속 0.25 ml/min 분할 비율 MS :폐기물/ 1:4; 이동상: A 상 = 물/아세토니트릴 95/5 + 0.1% TFA, B 상 = 물/아세토니트릴 5/95 + 0.1% TFA. 0-1.0min (A: 98%, B: 2%), 1.0-5.0min (A: 0%, B: 100%), 5.0-9.0min (A: 0%, B: 100%), 9.1-12min (A: 98%, B: 2%); UV 검출파장 254 nm; 주입 용량: 5㎕

<294> 방법 F): HPLC 시스템: Waters Acquity, MS 검출기: Waters ZQ2000. 칼럼: Acquity UPLC-BEH C18 50x2.1mmx1.7um; 유속 0.4 ml/min; 이동상: A 상 = 물/아세토니트릴 95/5 + 0.1% TFA, B 상 = 물/아세토니트릴 5/95 + 0.1% TFA. 0-0.25min (A: 98%, B: 2%), 0.25-4.0min (A: 0%, B: 100%), 4.0-5.0min (A: 0%, B: 100%), 5.1-6min (A: 98%, B: 2%); UV 검출 파장 254 nm.

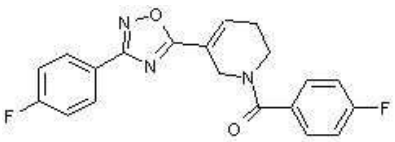
<295> 모든 질량 스펙트럼은 전자분무이온화(ESI)법으로 취해졌다.

<296> 대부분의 반응은 UV 광으로 가시화된, 0.25mm Macherey-Nagel 실리카겔 플레이트 (60F-2254) 상에서 박막 크로마토그래피로 모니터되었다. 섬광 칼럼 크로마토그래피를 실리카겔 상에서 수행하였다(220-440 mesh, Fluka).

<297> 녹는점 측정은 Buchi B-540 장비로 수행하였다.

<298> 실시예 1

<299> (4-플루오로-페닐)-{5-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일}-메탄온

<300> 

<301> 1 (A) 5,6-디히드로-2H-피리딘-1,3-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르

<302> 물(15 mL)과 디옥산(15 mL) 중의 1,2,5,6-테트라히드로-피리딘-3-카르복실산 하이드로클로라이드 (0.6 g, 3.66 mmol, ex Asinex)의 용액에 1N NaOH을 첨가하여 pH를 11로 맞추었다. 그리고 나서, 디테르부틸디카르보네이트 (diterbutyldicarbonate) (0.88 g, 4.03 mmol)을 한번에 첨가하고 반응물을 밤새도록 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 생성된 갈색 고체를 50℃의 온도의 오븐에서 밤새도록 건조시키고 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

<303> LCMS (RT): 6.5 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 228.0, 128.0.

<304> 1 (B) 5-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<305> 건조 디옥산(40 mL) 중의 5,6-디히드로-2H-피리딘-1,3-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르(3.66 mmol), 4-플루오로-N-히드록시-벤즈아미딘 (0.565 g, 3.66 mmol), HOBT (0.495 g, 3.66 mmol), EDCI.HCl (1.052 g, 5.49 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (0.77 mL, 5.49 mmol)의 혼합물을 질소 대기하에서, 주말동안 주변 온도에서 계속 교반시켰다. 그리고 나서 반응 혼합물을 6시간 동안 환류시키고 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 물(40 mL)과 에틸아세테이트(40 mL)로 희석시키고, 상을 분리하고 유기층을 물(40 mL, 2회), 1N NaOH (40 mL, 2회) 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고 용매를 진공하에 제거하여갈색 오일 1.3 g을 얻었고, 이것을 섬광 크로마토그래피 (실리카겔, 용출액: 헥산/에틸 아세테이트 8:2)으로 정제하였다. 5-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 백색 고체로서 얻었다(1.0 g).

<306> 수득률: 79%; LCMS (RT): 7.05 min (Method C); MS (ES+) gave m/z: 345.9, 289.9;

<307> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.10 (dd, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.16 (dd, 2H); 4.41 (m, 2H); 3.60 (t, 2H); 2.44 (m, 2H); 1.51 (s, 9H).

<308> 1 (C) 5-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘 하이드로클로라이드

<309> 디클로로메탄(5 mL) 중의 5-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.3 g, 0.87 mmol)의 용액에, 4N HCl (디옥산 용액) 4 mL를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었고(244 mg), 이것을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

<310> 수득률: 100%; LCMS (RT): 5.0 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 246.0.

<311> 1 (D) (4-플루오로-페닐)-{5-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일}-메탄온

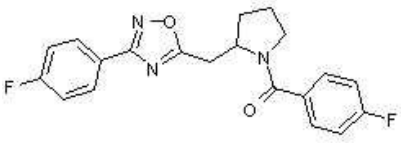
<312> 건조 디히드로메탄(10 mL) 중의 5-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘 하이드로클로라이드(244 mg, 0.87 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민(256 ㎕, 1.82 mmol)과 4-플루오로벤조일 클로라이드 (103㎕, 0.87 mmol)를 0℃에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 질소 대기하에서 밤새도록 교반하였다. 그리고나서 용액을 물(5 mL)로 처리하여 상을 분리시켰다. 유기상을 1N HCl (10 mL, 3회), 1N NaOH (10 mL, 2회)로 순차적으로 세척하고, 그리고 나서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. (4-플루오로-페닐)-{5-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-yl}-메탄을 황색 고체로서 얻었다(0.28 g).

<313> 수득률: 88%; mp=138-140℃; LCMS (RT): 7.89 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 368.1.

<314> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.08 (m, 2H); 7.49 (dd, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.16 (dd, 2H); 7.14 (dd, 2H); 4.60 (m, 2H); 3.75 (m, 2H); 2.54 (m, 2H).

<315> 실시예 2

<316> (4-플루오로-페닐)-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-피롤리딘-1-일}-메탄온

<317> 

<318> 2 (A) 2-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<319> 건조 디옥산 (15 mL) 중의 N-Boc-2-피롤리딘아세트산 (0.2 g, 0.87 mmol), 4-플루오로-N-히드록시-벤즈아미딘 (0.13 g, 0.87 mmol), HOBT (0.11 g, 0.87 mmol), EDCI.HCl (0.25 g, 1.31 mmol) 및 건조 트리에틸아민 (0.24 mL, 1.74 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 주변 온도에서, 질소 대기하에서 계속 교반시켰다. 그리고 나서 반응 혼합물을 밤새도록 환류시키고 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석시키고 5% 시트르산 용액 (10 mL)으로 처리하고, 상을 분리시키고 유기상을 10% NaOH (10 mL)과 브린으로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 용매를 감압하에 제거하여 가공하지 않은갈색 오일을 얻었고, 이것을 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99.9/0.1)으로 정제하였다. 2-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 백색고체로서 얻었다(80 mg).

<320> 수득률: 26%; LCMS (RT): 7.82 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 348.0, 291.9, 248.0.

<321> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.28 (m, 1H); 3.51-3.24 (m, 3H); 3.06 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 1.85 (m, 3H); 1.47 (s, 9H).

<322> 2 (B) 3-(4-플루오로-페닐)-5-피롤리딘-2-일메틸-[1,2,4]옥사디아졸 하이드로클로라이드

<323> 4N HCl (디옥산 용액, 4 mL) 중의 2-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.08 g, 0.23 mmol) 의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발

시키켜 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었고(65 mg), 이것을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

<324> 수득률: 100%; LCMS (RT): 6.2 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 248.0.

<325> 2 (C) (4-플루오로-페닐)-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-피롤리딘-1-일}-메탄온

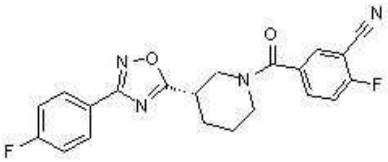
<326> 건조 디클로로메탄 (4 mL) 중의 3-(4-플루오로-페닐)-5-피롤리딘-2-일메틸-[1,2,4]옥사디아졸 디클로라이드 (65 mg, 0.23 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민(80 ㎕, 0.57 mmol)과 4-플루오로벤질 클로라이드(30 ㎕, 0.25 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 질소 대기하에서 12시간 동안 교반하였다. 그리고 나서 용액을 1N HCl (10 mL)으로 처리하고 상을 분리하였다. 유기상을 1N NaOH (10 mL)와 브린(6 mL, 2회)으로 순차적으로 세척하고, 그리고 나서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 정제되지 않은 고체를 얻었고 이것을 디에틸 에테르/헥산 1:1로부터 분쇄(trituration)하여 정제하였다. 백색 고체로서 (4-플루오로-페닐)-{2-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-피롤리딘-1-일}-메탄을 얻었다(0.073 g).

<327> 수득률: 86%; mp=158-162℃; LCMS (RT): 7.68 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 369.9.

<328> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.09 (dd, 2H); 7.57 (dd, 2H); 7.17 (dd, 2H); 7.09 (dd, 2H); 4.70 (m, 1H); 3.47 (m, 4H); 2.27 (m, 1H); 1.84 (m, 3H).

<329> 실시예 3

<330> 2-플루오로-5-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르보닐}-벤조니트릴

<331> 

<332> 3 (A) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<333> 디옥산(60 mL) 중의 N-히드록시-4-플루오로-벤즈아미딘 (5 g, 32.4 mmol), *S*-1-Boc-피페리딘-3-카르복실산 (7.43 g, 32.4 mmol), EDCI.HCl (9.33 g, 48.6 mmol), HOBT (4.9 g, 32.4 mmol) 및 TEA (9 mL, 64.8 mmol)의 혼합물을 질소 대기하에서, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 물(50 mL)과 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 상을 분리시키고 유기상을 2N Na_2CO_3 (50 mL ×2회)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에 용매를 증발시켜 가공되지 않은 고체를 얻었고 섬광크로마토그래피(실리카겔, 용출 구배: 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 95:5 내지 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 9:1)로 정제하였다.

<334> (S)-3-[3-(4-플로오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 백색고체로서 얻었다(7.3 g).

<335> 수득률: 65%. $[a]_D^{20}$ = +70.7° (c=1.01, MeOH).

<336> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.06 (dd,2H); 7.15 (dd,2H); 4.26 (m,1H); 3.95 (m,1H); 3.54 -2.80 (m,3H); 2.24 (m, 1H) ; 2.03-1.50 (m, 3H); 1.45 (s,9 H).

<337> 3 (B) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드

<338> 디클로로메탄 (5 mL) 중의 (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.2 g, 0.57 mmol)의 용액에 4N HCl (디옥산 용액) 4 mL를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었고 (163 mg), 이것을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

<339> 수들률: 100%; LCMS (RT): 4.9 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 248.0.

<340> 3 (C) 2-플루오로-5-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르보닐}-벤조니트릴

<341> 건조 디클로로메탄(10 mL) 중의 (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라

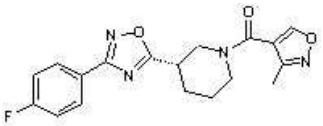
이드 (224 mg, 0.79 mmol), 3-시아노-4-플루오로벤조산 (140 mg, 0.87 mmol), HOAT (162 mg, 1.19 mmol), PS-DCC (ex Argonaut Technologies, 1.3 g, 1.56 mmol, loading = 1.2 mmol/g) 및 TEA (0.29 mL, 1.98 mmol)의 혼합물을 오비탈 진동하에 밤새도록 유지하였다(IKA Vibrax VXR). 수지를 여과하여 버리고 디클로로메탄으로 반복적으로 세척하였다; 여과물을 1N HCl (10 mL ×2회), 1N NaOH (10 mL ×2회) 및 브린으로 세척하고, 그리고 나서 소듐 ㅅ서설페이트 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 조생성물을 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99.8/0.2)로 정제하여 2-플루오로-5-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르보닐}-벤조니트릴 260 mg을 얻었다.

<342> 수득률: 83 % (백색 고체); mp=144-146℃; $[a]_D^{20}$ = +88.4° (c=2.24, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.29 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 395.0.

<343> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 373 K), δ (ppm): 8.03 (dd, 2H); 7.90 (dd, 1H); 7.80 (ddd, 1H); 7.53 (dd, 1H); 7.35 (dd, 2H); 4.18 (dd br, 1H); 3.71 (dt, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.50-3.32 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.08-1.95 (m, 1H); 1.88-1.76 (m, 1H); 1.76-1.62 (m, 1H).

<344> 실시예 4

<345> (S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<346> 

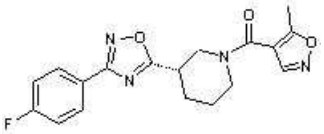
<347> 본 화합물을, 선택된 산으로서 3-메틸-이속사졸-4-카르복실산 및 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 다음의 방법에 따라 제조하였다.

<348> 수득률: 99% (황색 점착성 고체); $[a]_D^{20}$ = +86.0° (c=1.37, $CHCl_3$); LCMS (RT): 6.9 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 357.0.

<349> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.46 (s, 1H); 8.06 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.39 (m, 1H); 3.93 (dt, 1H); 3.65 (dd, 1H); 3.41 (ddd, 1H); 3.24 (ddd, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.32 (m, 1H); 2.16-1.87 (m, 2H); 1.76-1.59 (m, 1H).

<350> 실시예 5

<351> (S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<352> 

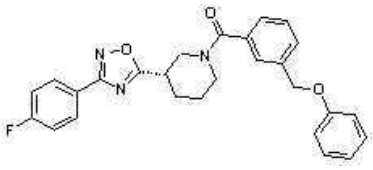
<353> 본 화합물을, 선택된 산으로서 5-메틸-이속사졸-4-카르복실산 및 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<354> 수득률: 95% (황색 오일); $[a]_D^{20}$ = +95.1° (c=1.27, $CHCl_3$); LCMS (RT): 6.91min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 357.1.

<355> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.23 (s, 1H); 8.06 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.39 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.36 (ddd, 1H); 3.25 (ddd, 1H); 2.54 (s, 3H); 2.34 (m, 1H); 2.16-1.89 (m, 2H); 1.76-1.62 (m, 1H).

<356> 실시예 6

<357> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-페녹시메틸-페닐)-메탄온

<358> 

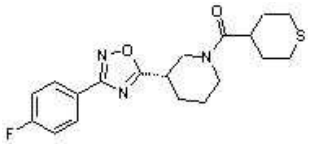
<359> 본 화합물을, 선택된 산으로서 3-페녹시메틸-벤조산 및 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<360> 수득률: 40% (무색 오일); $[a]_D^{20}$ = +83.8° (c=0.60, $CHCl_3$); LCMS (RT): 9.24 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 458.0.

<361> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.06 (dd, 2H); 7.48 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.26 (m, 2H); 7.14 (dd, 2H); 6.98-6.90 (m, 3H); 5.09 (s, 2H); 4.43 (m, 1H); 3.99 (m, 1H); 3.43 (dd, 1H); 3.30-3.17 (m, 2H); 2.33 (m, 1H); 2.08-1.82 (m, 2H); 1.76-1.57 (m, 1H).

<362> 실시예 7

<363> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(테트라히드로-티오피란-4-일)-메탄온

<364> 

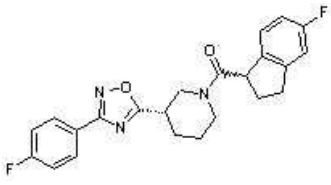
<365> 본 화합물을, 선택된 산으로서 테트라히드로-티오피란-4-카르복실산 및 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: 헥산/에틸 아세테이트 7:3)로 수행하였다.

<366> 수득률: 46% (백색 고체); mp= 139-141℃; $[a]_D^{20}$= +81.9° (c=1.12, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.54 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 376.0.

<367> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 3.94 (m, 1H); 3.44 (m br, 1H); 3.28-3.10 (m, 2H); 2.80-2.56 (m, 5H); 2.30 (m, 1H); 2.10-1.83 (m, 7H); 1.71-1.54 (m, 1H).

<368> 실시예 8

<369> (5-플루오로-인단-1-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<370> 

<371> 건조 디클로로메탄(7mL) 중의 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드 (122 mg, 0.43 mmol), 5-플루오로인단-1-카르복실산(78 mg, 0.43 mmol), HOBT (58 mg, 0.43 mmol), EDCI.HCl (124 mg, 0.64 mmol) 및 건조 트리에틸아민(121 uL, 0.86 mmol)의 혼합물을, 질소 대기하에서 주변온도에서 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고 잔류물을 1N HCl (40 mL)와 에틸아세테이트(40 mL)로 희석하고, 상을 분리하고 유기 상을 1N HCl (40 mL, 2회), 1N NaOH (40 mL, 2회) 및 브린으로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 소듐설페이트 상에서 건조시키고 용매를 진공하에 제거하여 잔류물을 얻고 이것을 섬광 크로마토그래피 (실리카겔, 용출액: 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 7:3)로 정제하여 표

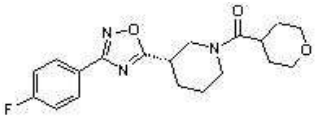
제화합물을 얻었다(133 mg).

<372> 수득률: 75% (황색 오일); LCMS (RT): 8.12 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 410.0.

<373> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.05 (m, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.08 (m, 1H); 6.99 (m, 1H); 6.85; (m, 1H); 4.44 (dd, 1H); 4.34 (ddd, 1H); 3.94 (ddd, 1H); 3.68 (dd, 1H); 3.54-3.32 (m, 2H); 3.08-2.85 (m, 2H); 2.45-2.14 (m, 3H); 2.04 (m, 1H); 1.89 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

<374> 실시예 9

<375> (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(테트라히드로-피란-4-일)-메탄온

<376> 

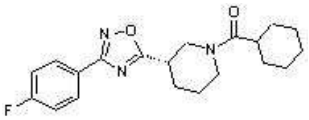
<377> 본 화합물을, 선택된 산으로서 테트라히드로-피란-4-카르복실산과 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 디에틸 에테르로부터 분쇄하여 수행하였다.

<378> 수득률: 66% (백색 고체); mp= 98-100℃; $[a]_D^{20}$= +81.2° (c=1.08, $CHCl_3$); LCMS (RT): 6.96 min (Method E); MS (ES+) gave m/z: 360.13.

<379> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.02 (m, 3H); 3.47 (m, 3H); 3.20 (m, 2H); 2.82 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 2.11-1.84 (m, 5H); 1.71-1.54 (m, 3H).

<380> 실시예 10

<381> 시클로헥실-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<382> 

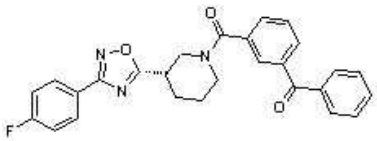
<383> 본 화합물을, 선택된 산으로서 시클로헥산카르복실산과 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 디에틸 에테르로부터 분쇄하여 수행하였다.

<384> 수득률: 18% (백색 고체); mp= 80-85℃; $[a]_D^{20}$= +82.7° (c=1.13, $CHCl_3$); LCMS (RT): 8.13 min (Method E); MS (ES+) gave m/z: 358.16.

<385> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 8.08 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.22-3.08 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.07-1.47 (m, 10H); 1.38-1.21 (m, 4H).

<386> 실시예 11

<387> (3-벤조일-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<388> 

<389> 본 화합물을 선택된 산으로서 3-벤조일-벤조산과 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99:1:0.1)로 수

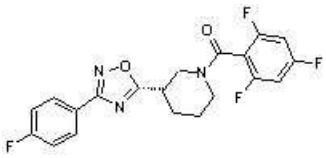
행하였다.

<390> 수득률: 90% (백색 고체); mp= 158-163℃; $[a]_D^{20}$= +84.1 (c=0.94, $CHCl_3$); LCMS (RT):8.01 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 456.0.

<391> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.04 (m, 2H); 7.88-7.75 (m, 4H); 7.67-7.43 (m, 5H); 7.14 (dd, 2H); 4.42 (m br, 1H); 3.97 (m br, 1H); 3.53 (dd, 1H); 3.27 (m, 2H); 2.33 (m, 1H); 2.09-1.85 (m, 2H); 1.68 (m, 1H).

<392> 실시예 12

<393> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2,4,6-트리플루로오-페닐)-메탄온

<394> 

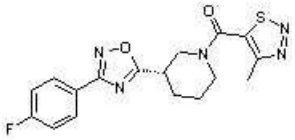
<395> 본 화합물을 선택된 산으로서 2,4,6-트리플루오로벤조산과 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99:1:0.1)로, 그리고 나서 연속적으로 두번째 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99.5:0.5:0.05)로 수행하였다.

<396> 수득률: 9% (백색 고체); mp= 125-130℃; $[a]_D^{20}$= +97.9° (c=1.19, $CHCl_3$); LCMS (RT):7.78 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 406.0.

<397> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.06 (m, 2H); 7.15 (m, 2H); 6.71 (m, 2H); 4.91 and 3.84 (m, 1H); 4.48 and 3.54 (m, 1H); 3.62-3.11 (m, 3H); 2.36 (m, 1H); 2.12-1.59 (m, 3H).

<398> 실시예 13

<399> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-일)-메탄온

<400> 

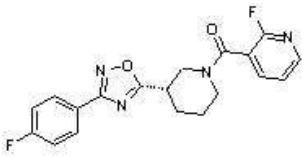
<401> 본 화합물을 선택된 산으로서 4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-카르복실산과 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<402> 수득률: 90% (황색 오일); $[a]_D^{20}$= +103.4° (c=1.15, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.22 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 374.0.

<403> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.06 (dd, 2H); 7.17 (dd, 2H); 4.27 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.67 (dd, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.27 (m, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.33 (m, 1H); 2.17-1.87 (m, 2H); 1.69 (m, 1H).

<404> 실시예 14

<405> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

<406> 

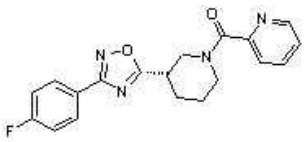
<407> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2-플루오로니토틴산과 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 디에틸 에테르로부터 분쇄하여 수행하였다.

<408> 수득률: 67% (백색 고체); mp=110-112℃; $[a]_D^{20}$= +108.3° (c=1.0, $CHCl_3$); LCMS (RT): 5.82 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 367.0.

<409> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.54 (m, 1H); 8.06 (m, 2H); 7.47 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 4.78 (m, 1H); 3.88-2.97 (m, 4H); 2.54 (s, 3H); 2.33 (m, 1H); 2.12-1.33 (m, 3H).

<410> 실시예 15

<411> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-피페리딘-2-일-메탄온 하이드로클로라이드

<412> 

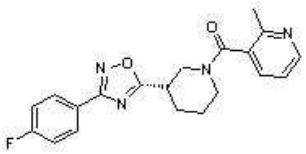
<413> 본 화합물을, 선택된 산으로서 피콜린산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99:1:0.1)로 수행하였다.

<414> 수득률: 50% (연한 황색 오일); $[a]_D^{20}$= +124.9° (c=1.05, $CHCl_3$); LCMS (RT): 6.87 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 353.0.

<415> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.58 (d br, 1H); 8.06 (m, 2H); 7.77 (ddd, 1H); 7.66 (ddd, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.14 (dd, 2H); 5.14-3.91 (m br, 2H); 3.60 (m, br, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 2.38 (m, 1H); 2.10-1.69 (m, 3H).

<416> 실시예 16

<417> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-피리딘-3-일)-메탄온

<418> 

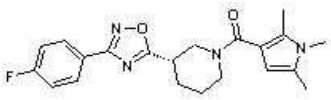
<419> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2-메틸니코틴산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<420> 수득률: 55% (연한 황색 고체); mp=115-116℃; $[a]_D^{20}$= +99° (c=0.94, $CHCl_3$); LCMS (RT): 5.82 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 367.0.

<421> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.54 (m, 1H); 8.06 (m, 2H); 7.47 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 4.78 (m, 1H); 3.88-2.97 (m, 4H); 2.54 (s, 3H); 2.33 (m, 1H); 2.12-1.33 (m, 3H).

<422> 실시예 17

<423> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(1,2,5-트리메틸-1H-피롤-3-일)-메탄온

<424> 

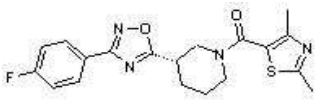
<425> 본 화합물을, 선택된 산으로서 1,2,5-트리메틸-1H-피롤-3-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99:1:0.1 to DCM/MeOH/NH_4OH 98:2:0.2)로 수행하였다.

<426> 수득률: 89% (백색 고체); mp=122-126℃; $[a]_D^{20}$= +111.9° (c=0.95, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.54 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 383.1.

<427> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.34 (dd, 2H); 5.79 (q br, 1H); 4.33 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 3.50 (dd, 1H); 3.36 (s, 3H); 3.35-3.20 (m, 2H); 2.24 (m, 1H); 2.19 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.96 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.58 (m, 1H).

<428> 실시예 18

<429> (2,4-디메틸-티아졸-5-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<430> 

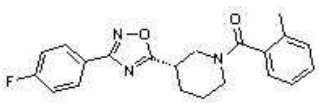
<431> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2,4-디메틸-티아졸-5-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99:1:0.1 to DCM/MeOH/NH_4OH 98:2:0.2)로 수행하였다.

<432> 수득률: 100% (연한 황색 점착성 고체);$[a]_D^{20}$= +100.6° (c=1.05, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.08 min (Method E); MS (ES+) gave m/z: 387.0.

<433> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.37 (dd, 2H); 4.19 (dd, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.68 (dd, 1H); 3.46-3.34 (m, 2H); 2.61 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.22 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

<434> 실시예 19

<435> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-o-톨릴-메탄온

<436> 

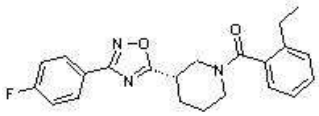
<437> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2-메틸 벤조산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99.5:0.5:0.05)로 수행하였다.

<438> 수득률: 99% (무색 점착성 고체);$[a]_D^{20}$= +100.1° (c=1.29, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.8 min (Method E); MS (ES+) gave m/z: 366.0.

<439> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.04 (m, 2H); 7.37 (dd, 2H); 733-7.10 (m, 4H); 4.05-3.10 (m, 5H); 2.25 (m, 1H); 2.20 (s, 3H); 2.00 (m, 1H); 1.80 (m br, 1H); 1.60 (m br, 1H).

<440> 실시예 20

<441> (2-에틸-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-일}-메탄온

<442> 

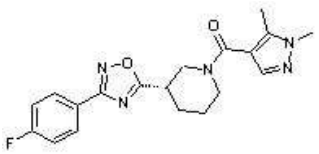
<443> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2-에틸 벤조산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99.5:0.5:0.05)로 수행하였다.

<444> 수득률: 100% (무색 점착성 고체); $[a]_D^{20}$= +88.7° (c=1.0, $CHCl_3$); LCMS (RT): 8.12 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 380.0.

<445> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.40-7.26 (m, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.21 (dt, 1H); 7.13 (d br, 1H); 4.39-3.85 (m br, 1H); 3.84-3.46 (m br, 2H); 3.38 (m 1H); 3.22 (m, 1H); 2.55 (q, 2H); 2.24 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 1.14 (t, 3H).

<446> 실시예 21

<447> (1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-{(S)-3-[3-(4-플로오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄

<448> 

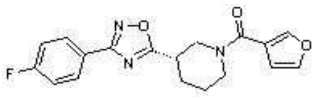
<449> 본 화합물을, 선택된 산으로서 1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(silica gel: 2g, eluent: DCM/MeOH/NH_4OH 98:2:0.2)를 통과시켜 수행하였다.

<450> 수득률: 39% (무색 오일);$[a]_D^{20}$= +106.0° (c=0.5, $CHCl_3$); LCMS (RT): 6.72 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 370.1.

<451> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.15 (dd, 2H); 4.57 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.49 (dd, 1H); 3.24 (m, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.33 (m, 1H); 2.07-1.87 (m, 2H); 1.68 (m, 1H).

<452> 실시예 22

<453> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸1-5-일]-피페리딘-1-일}-퓨란-3-일-메탄온

<454> 

<455> 본 화합물을, 선택된 산으로서 퓨란-3-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플

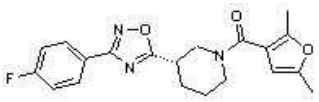
루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(실리카겔: 2g, 용출액: 헥산/에틸아세테이트 7:3)를 통과시켜 수행하였다.

<456> 수득률: 78% (황색 오일);$[a]_D^{20}$= +103.1° (c=0.55, $CHCl_3$); LCMS (RT):7.22 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 342.0.

<457> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.73 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.16 (dd, 2H); 6.57 (m, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.51 (dd, 1H); 3.25 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.10-1.87 (m, 2H); 1.70 (m, 1H).

<458> 실시예 23

<459> (2,5-디메틸-퓨란-3-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<460> 

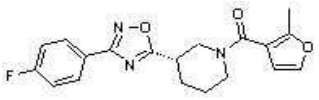
<461> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2,5-디메틸-퓨란-3-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(실리카겔: 2g, 용출액: 헥산/에틸아세테이트 7:3)를 통과시켜 수행하였다.

<462> 수득률: 39% (백색 고체); mp=114-118℃; $[a]_D^{20}$= +102.5° (c=0.6, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.71 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 370.0.

<463> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 5.93 (s, 1H); 4.52 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 3.43 (dd, 1H); 3.19 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.32 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.05-1.85 (m, 2H); 1.65 (m, 1H).

<464> 실시예 24

<465> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-퓨란-3-일)-메탄온

<466> 

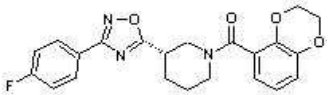
<467> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2-메틸-퓨란-3-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(실리카겔: 2g, 용출액: 헥산/에틸아세테이트 7:3)를 통과시켜 수행하였다.

<468> 수득률: 61% (황색 오일); $[a]_D^{20}$= +101.5° (c=0.59, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.47 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 356.0.

<469> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.26 (d, 1H); 7.15 (dd, 2H); 6.36 (d, 1H); 4.51 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.21 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.34 (m, 1H); 2.08-1.86 (m, 2H); 1.68 (m, 1H).

<470> 실시예 25

<471> (S)-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄

<472> 

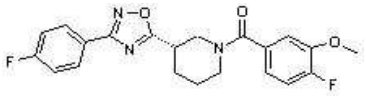
<473> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(실리카겔: 2g, 용출액: 헥산/에틸아세테이트 1:1)를 통과시켜 수행하였다.

<474> 수득률: 89% (백색 고체); mp=57-60℃; $[a]_D^{20}$= +104.4° (c=0.51, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.53 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 410.0.

<475> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.05 (m, 2H); 7.37 (dd, 2H); 6.92-6.81 (m, 2H); 6.72 (m, 1H); 4.66-3.66 (m br, 2H); 4.26 (s, 4H); 3.48 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.61 (m, 1H).

<476> 실시예 26

<477> (S)-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄

<478> 

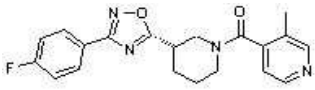
<479> 본 화합물을, 선택된 산으로서 4-플루오로-3-메톡시-벤조산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(실리카겔: 2g, 용출액: 헥산/에틸아세테이트 1:1)를 통과시켜 수행하였다.

<480> 수득률: 49% (백색 고체); mp=109-111℃; $[a]_D^{20}$= +88.7° (c=0.505, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.68 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 400.0.

<481> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.03 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.15 (dd, 1H); 6.98 (ddd, 1H); 4.21 (dd, 1H); 3.86 (s, 3H); 3.74 (dt, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.48-3.27 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.10-1.94 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

<482> 실시예 27

<483> (S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-피리딘-4-일)-메탄온

<484> 

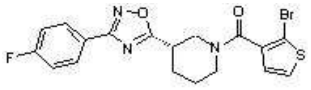
<485> 본 화합물을, 선택된 산으로서 3-메틸-이소니코틴산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(실리카겔: 2g, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 95:5:0.5)를 통과시켜 수행하였다.

<486> 수득률: 77% (백색 고체); mp=59-63℃; $[a]_D^{20}$= +81.9° (c=0.51, $CHCl_3$); LCMS (RT): 6.07 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 367.0.

<487> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.49 (s, 1H); 8.43 (d, 1H); 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.15 (d, 1H); 4.06-3.78 (m br, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.34-3.12 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.20 (s, 3H); 2.02 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

<488> 실시예 28

<489> (S)-(2-브로모-티오펜-3-일)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온



<490>

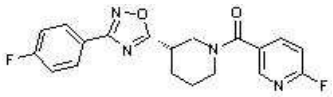
<491> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2-브로모-티오펜-3-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(실리카겔: 2g, 용출액: 헥산/에틸아세테이트 7:3) 및 연속적으로 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: 헥산/에틸아세테이트 7:3)를 통과시켜 수행하였다.

<492> 수득률: 44% (백색 고체);$[a]_D^{20}$= +45.7° (c=0.93, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.82 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 437.9.

<493> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.61 (d, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.00 (d, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.40 (ddd, 1H); 3.30 (ddd, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.87 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

<494> 실시예 29

<495> (S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온



<496>

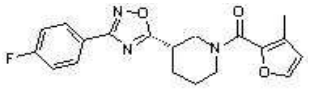
<497> 본 화합물을, 선택된 산으로서 6-플루오로-니코틴산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(실리카겔: 2g, 용출액: 헥산/에틸아세테이트 1:1)를 통과시켜 수행하였다.

<498> 수득률: 59% (백색 오일); $[a]_D^{20}$= +62.1° (c=0.97, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.08 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 371.0.

<499> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.30 (m, 1H); 8.08-7.96 (m, 3H); 7.35 (dd, 2H); 7.19 (dd, 1H); 4.22 (dd, 1H); 3.75 (ddd, 1H); 3.64 (dd, 1H); 3.51-3.32 (m, 2H); 2.27 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.71 (m, 1H).

<500> 실시예 30

<501> (S)-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메틸-퓨란-2-일)-메탄온



<502>

<503> 본 화합물을, 선택된 산으로서 3-메틸-퓨란-2-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(실리카겔: 2g, 용출 구배: 헥산/에틸아세테이트 8:2에서 시작하고, 그리고 나서 DCM으로 용출)를 통과시켜 수행하였다.

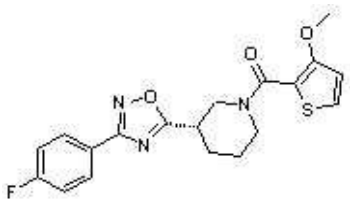
<504> 수득률: 12% (백색 오일);$[a]_D^{20}$= +47.6° (c=1.0, $CHCl_3$); LCMS (RT): 6.32 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 356.1.

<505> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.56 (m, 1H); 7.35 (dd, 2H); 6.43 (m, 1H); 4.31 (dd, 1H); 3.88 (ddd, 1H); 3.67 (dd, 1H); 3.45-3.33 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.03 (m, 1H); 1.88 (m, 1H);

1.67 (m, 1H).

<506> 실시예 31

<507> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-메톡시-티오펜-2-일)-메탄온

<508> 

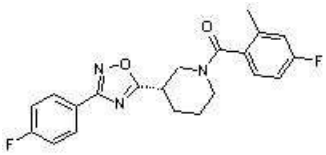
<509> 본 화합물을, 선택된 산으로서 3-메톡시-티오펜-2-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 실리카겔 카트리지(실리카겔: 2g, 용출액 DCM/MeOH 99:1)를 통과시키고, 그리고 나서, 연속적인 섬광 칼럼 크로마토그래피를 수행하고(실리카겔, 용출액: DCM) 그리고 분취 HPLC에 의한 세번째 정제를 수행하였다.

<510> 수득률: 16% (무색 오일);$[a]_D^{20}$= +103.6° (c=0.4, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.39 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 388.1.

<511> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.05 (dd, 2H); 7.56 (d, 1H); 7.34 (dd, 2H); 6.96 (d, 1H); 4.26 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.87 (s, 3H); 3.55 (dd, 1H); 3.37 (m, 1H); 3.26 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.07-1.81 (m, 2H); 1.64 (m, 1H).

<512> 실시예 32

<513> (4-플루오로-2-메틸-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<514> 

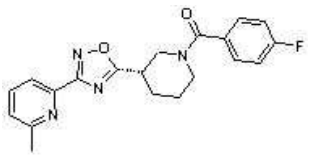
<515> 본 화합물을, 선택된 산으로서 4-플루오로-2-메틸-벤조산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 조생성물을 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 6:4)로 수행하였다.

<516> 수득률: 37% (무색 오일); $[a]_D^{20}$= +89.1° (c=0.55, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.79 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 384.1.

<517> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.04 (m, 2H); 4.13 (m, 1H); 3.77-3.48 (m, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.23 (s, 3H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

<518> 실시예 33

<519> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<520> 

<521> 33 (A) (S)-3-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<522> EtOH (4 mL) 중의 6-메틸-피리딘-2-카르보니트릴(0.24 g, 2 mmol)에, 히드록실아민(50% wt. 수용액, 0.49 mL, 8 mmol)을 실온에서 첨가하고 용액을 1.5시간 동안 환류하에 교바하였다. 용매를 감압하에 제거하여, 다음 단계를 위해 즉시 사용되는 N-히드록시-6-메틸-피리딘-2-카르복사미딘을 얻었다.

<523> 디옥산 (10 mL) 중의 N-히드록시-6-메틸-피리딘-2-카르복사미딘 (2 mmol), S-1-Boc-피페리딘-3-카르복실산 (0.46 g, 2 mmol), EDCI.HCl (0.57 g, 3 mmol), HOBT (0.31 g, 2 mmol) 및 TEA (0.56 mL, 4 mmol)의 혼합물을 질소 대기하에서, 실온에서 24시간동안 교반하였고, 그리고 나서 반응 혼합물을 5시간 동안 환류하에 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 물(50 mL)과 에틸아세테이트(50 mL)로 희석하고 상을 분리시키고 유기층을 물 (50 mL ×2회) 그리고 1N NaOH (50 mL ×2회)으로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 조생성물을 섬광 크로마토그래피 (실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 98/2/0.2)로 정제하여 (S)-3-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 0.31 g 을 얻었다.

<524> 수득률: 45%; LCMS (RT): 4.6 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 344.9.

<525> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 333 K), δ (ppm):

<526> 33 (B) 2-메틸-6-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘 하이드록사이드

<527> (S)-3-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.32 g, 0.93 mmol) 를 디옥산(2 mL)에 용해시키고 그리고 4N HCl(디옥산 용액) 4 mL를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 2-메틸-6-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘 하이드로클로라이드 260mg을 백색 고체로서 얻었다(수득률: 100%)

<528> LCMS (RT): 2.67 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 245.1.

<529> 33 (C) (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄

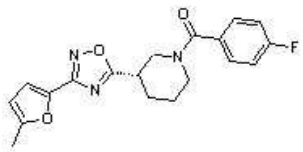
<530> 건조 디클로로메탄(15mL) 중의 2-메틸-6-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피페리딘 하이드로클로라이드(260 mg, 0.93 mmol)의 현탁액에, 트리에틸아민(0.32 mL, 2.32 mmol)과 4-플루오로벤조일 클로라이드(0.12 mL, 1.02 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 질소 대기하에서 24시간 동안 교반하였다. 그리고 나서, 용액을 1N NaOH (10 mL)으로 처리하고 상을 분리하였다. 유기상을 물(5 mL)과 브린(5 mL)으로 세척하고, 그리고 나서 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 조생성물을 섬광 크로마토그래피 (실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 98:2:0.2) 로 정제하여 50 mg의 표제 화합물을 얻었다.

<531> 수득률: 53% (백색 점착성 고체);$[a]_D^{20}$ = +103.8° (c=1.26, $CHCl_3$); LCMS (RT): 6.41 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 367.1.

<532> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.89-7.79 (m, 2H); 7.48 (dd, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.21 (dd, 2H); 4.21 (dd, 1H); 3.75 (ddd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.48-3.29 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 2.28 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

<533> 실시예 34

<534> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(5-메틸-퓨란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<535> 

<536> 34 (A) (S)-3-[3-(5-메틸-퓨란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<537> 본 화합물을 5-메틸-퓨란-2-카르보니트릴을 출발물질로 하여, 실시예 33(A)에 기재된 방법으로 제조하였다.

<538> 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99.5:0.5:0.05)로 정제하여 (S)-3-[3-(5-메틸-퓨란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-ㅋ카카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<539> 수득률: 58% (무색 오일); LCMS (RT): 5.3 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 334.0.

<540> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.03 (dd, 1H); 6.31 (m, 1H); 4.01 (ddt, 1H); 3.64 (m, 1H); 3.43 (dd, 1H); 3.28-3.12 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.16 (m, 1H); 1.91 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.62-1.50 (m, 1H); 1.41 (s, 9H).

<541> 34 (B) (S)-3-[3-(5-메틸-퓨란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드

<542> 본 화합물을, (S)-3-[3-(5-메틸-퓨란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여 실시예 33(B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<543> 수득률: 100% (백색 고체); LCMS (RT): 3.7 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 234.0.

<544> 34 (C) (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(5-메틸-퓨란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<545> 본 화합물을, (S)-3-[3-(5-메틸-퓨란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여 실시예 33(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다

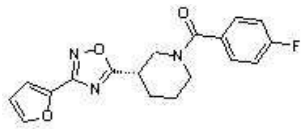
<546> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99.5:0.5).로 정제한 후 (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(5-메틸-퓨란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<547> 수득률: 53% (무색 오일);$[a]_D^{20}$= +107.4° (c=0.98, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.29 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 356.1.

<548> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.48 (dd, 2H); 7.28 (dd, 2H); 7.09 (m, 1H); 6.36 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 3.60-3.15 (m, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.21 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.74 (m, 1H); 1.1 (m, 1H).

<549> 실시예 35

<550> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-퓨란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<551> 

<552> 35 (A) (S)-3-(3-퓨란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<553> 본 화합물을, 퓨란-2-카르보니트릴을 출발물질로 하여 실시예 33(A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<554> 섬광 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99.5:0.5:0.05)로 정제한 후, (S)-3-(3-퓨란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페ㄹ리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<555> 수득률: 75% (백색 고체); LCMS (RT): 5.0 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 320.0.

<556> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.88 (dd, 1H); 7.15 (dd, 1H); 6.69 (dd, 1H); 4.01 (ddt, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.44 (dd, 1H); 3.30-3.13 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.41 (s, 9H).

<557> 35 (B) (S)-3-(3-퓨린-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드

<558> 본 화합물을, (S)-3-(3-퓨란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-ㅋ카카르복실산-부틸 에스테르를 출발물질로 하여 실시예 33(B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<559> 수득률: 100% (백색 고체); LCMS (RT): 2.81 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 220.0.

<560> 35 (C) (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-퓨란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-ㅍ피페리딘-1-일]-메탄온

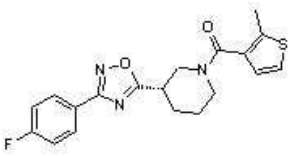
<561> 본 화합물을, (S)-3-(3-퓨란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로 클로라이드를 출발물질로 하여 실시예 33(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용출액: DCM/MeOH 99.5:0.5)로 정제하여 (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-퓨란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-ㅁm메탄온을 얻었다.

<562> 수득률: 72% (연한 황색 고체);$[a]_D^{20}$= +114.8° (c=1.13, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.08 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 342.1.

<563> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.99 (m, 1H); 7.48 (dd, 2H); 7.28 (dd, 2H); 7.22 (m, 1H); 6.74 (m, 1H); 4.44 (m, 1H); 3.97 (m, 1H); 3.59-3.15 (m, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.61 (m, 1H).

<564> 실시예 36

<565> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸-티오펜-3-일)-메탄온

<566> 

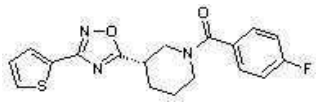
<567> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2-메틸-티오펜-3-카르복실산과 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 8에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 최종 화합물의 정제는 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 6:4)에 의해 수행하였다.

<568> 수득률: % (무색 오일); LCMS (RT): 7.63 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 371.2.

<569> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.27 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 4.18 (d, 1H); 3.71 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.42-3.25 (m, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

<570> 실시예 37

<571> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<572> 

<573> 37 (A) (S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<574> 본 화합물을, 티오펜-2-카르보니트릴을 출발물질로 사용하여 실시예 33 (A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<575> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 99.5:0.5:0.05)로 정제한 후, (S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<576> 수득률: 77% (무색 오일); LCMS (RT): 7.16 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z:335.94.

<577> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 7.79 (dd, 1H); 7.76 (dd, 1H); 7.24 (dd, 1H); 4.01 (dd, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.32-3.14 (m, 2H); 2.17 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.57 (m, 1H); 1.41 (s, 9H).

<578> 37 (B) (S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드

<579> 본 화합물을, (S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 실시예 33(B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<580> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 3.9 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 235.98.

<581> 37 (C) (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<582> 본 화합물을, (S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여, 실시예 33(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

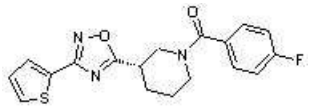
<583> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99.5:0.5)로 정제한 후, (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<584> 수득률: 81 % (백색 분말);$[a]_D^{20}$ = +107.36° (c=1.15, MeOH); LCMS (RT): 7.16 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 358.1.

<585> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 7.80 (dd, 1H); 7.76 (dd, 1H); 7.47 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 7.22 (dd, 2H); 4.19 (m, 1H); 7.73 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.45-3.28 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

<586> 실시예 38

<587> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<588> 

<589> 38 (A) (S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<590> 본 화합물을, 티오펜-3-키르보니트릴을 출발물질로 사용하여, 실시예 33(A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<591> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99.5:0.5)로 정제한 후, (S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다

<592> 수득률: 60% (무색 오일); LCMS (RT): 5.5 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z:335.94.

<593> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.17 (dd, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 4.03 (ddt, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.44 (dd, 1H); 3.29-3.12 (m, 2H); 2.17 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.63-1.49 (m, 1H); 1.41 (s, 9H).

<594> 38 (B) (S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드

<595> 본 화합물을, (S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 실시예 33 (B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<596> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 3.9 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 235.98.

<597> 38 (C) (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<598> 본 화합물을, (S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여, 실시예 33(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

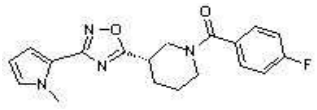
<599> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99.5:0.5)로 정제한 후, (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<600> 수득률: 62 % (백색 고체); $[a]_D^{20}$ = +104.98° (c=0.93, MeOH); LCMS (RT): 7.21 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 358.1.

<601> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.17 (dd, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.46 (dd, 2H); 7.22 (dd, 2H); 4.21 (dd, 1H); 3.75 (ddd, 1H); 3.57 (dd, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.32 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

<602> 실시예 39

<603> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<604> 

<605> 39 (A) (S)-3-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<606> 본 화합물을, 1-메틸-1H-피롤-2-카르보니트릴을 출발물질로 사용하여, 실시예 33 (A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<607> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99.5:0.5)로 정제한 후, (S)-3-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<608> 수득률:22 % (무색 오일); LCMS (RT): min (방법); MS (ES+) gave m/z:.

<609> 39 (B) (S)-3-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드

<610> 본 화합물을, (S)-3-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]목사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여 실시예 33(B)에 개시된 방법으로 제조하였다.

<611> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 3.90 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 233.11.

<612> 39 (C) (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<613> 본 화합물을, (S)-3-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여, 실시예 33(C)에 기재된 방법으로 제조하였다.

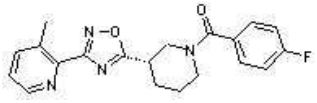
<614> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 98.5: 1.5)로 정제한 후 (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<615> 수득률: 68% (연한 황색 오일); $[a]_D^{20}$ = +92.82° (c=1.04, MeOH); LCMS (RT): 7.19 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 355.2.

<616> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 7.46 (dd, 2H); 7.23 (dd, 2H); 7.02 (dd, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.17 (dd, 1H); 4.19 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.73 (m, 1H); 3.54 (dd, 1H); 3.41-3.24 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

<617> 실시예 40

<618> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(3-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-ㅇ일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<619> 

<620> 40 (A) (S)-3-[3-(3-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피레리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<621> 본 화합물을, 3-메틸-피리딘-2-카르보니트릴을 출발물질로 사용하여 실시예 33 (A)에 기재된 방법으로 제조하였다.

<622> 섬광 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: DCM/MeOH 99:1)로 정제한 한후 ((S)-3-[3-(3-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<623> 수득률:47 % (무색 오일); LCMS (RT): 7.8 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 344.99.

<624> 40 (B) 3-메틸-2-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘 하이드로클로라이드

<625> 본 화합물을, (S)-3-[3-(3-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 사용하여 실시예 33(B)에 기재된 방법으로 제조하였다.

<626> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 3.4 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 245.10.

<627> 40 (C) (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(3-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<628> 본 화합물을, 3-메틸-2-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여 제조하였다.

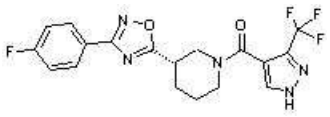
<629> 섬광 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 98:2:0.2)로 정제한 한 후, (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(3-메틸-피리딘-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<630> 수득률: 90% (갈색 오일); $[a]_D^{20}$= +84.84° (c=0.94, MeOH); LCMS (RT): 6.47 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 367.2.

<631> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.57 (dd, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.48 (m, 3H); 7.23 (dd, 2H); 4.22 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.31 (ddd, 1H); 2.46 (s, 3H); 2.27 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

<632> 실시예 41

<633> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-메탄온

<634> 

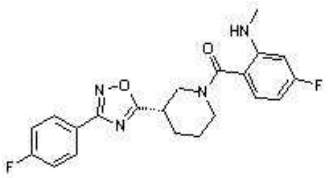
<635> 본 화합물을 선택된 산으로서 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산과 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 얻었다.

<636> 수득률: 23% (백색 고체); $[a]_D^{20}$= +90.80° (c=0.7, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.29 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 410.2.

<637> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.96 (s br, 1H); 7.34 (dd, 2H); 4.24 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.38-3.20 (m, 2H); 2.97 (s br, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.62 (m, 1H).

<638> 실시예 42

<639> (4-플루오로-2-메틸아미노-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<640> 

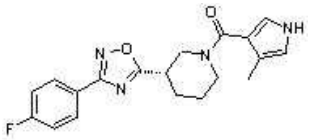
<641> 본 화합물을, 선택된 산으로서 4-플루오로-2-메틸아미노-벤조산과 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<642> 수득률: 정량적 (밝은 갈색 오일); $[a]_D^{20}$ = +69.74° (c=0.83, MeOH); LCMS (RT): 8.04 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 399.1.

<643> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.06 (dd, 1H); 6.41-6.31 (m, 2H); 5.38 (s br, 1H); 4.19 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.43 (ddd, 1H); 3.30 (ddd, 1H); 2.72 (d, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

<644> 실시예 43

<645> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-메틸-1H-피롤-3-일)-메탄온

<646> 

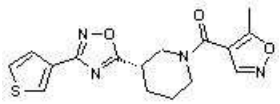
<647> 본 화합물은, 선택된 산으로서 4-메틸-1H-피롤-3-카르복실산과, (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 제조하였다.

<648> 수득률: 9% (백색 분말); mp = 167.5℃-168.9℃; LCMS (RT): 7.01 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 355.2.

<649> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 10.39 (s br, 1H); 8.04 (dd, 2H); 7.34 (dd, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.52 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 3.52 (dd, 1H); 3.35-3.20 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.02 (s, 3H); 1.98 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.60 (m, 1H).

<650> 실시예 44

<651> (5-메틸-이속사졸-4-일)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<652> 

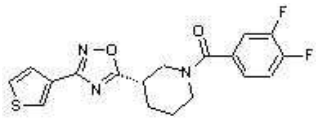
<653> 본 화합물을, 선택된 산으로서 5-메틸-이속사졸-4-카르복실산을 사용하고, (실시예 38(B)에 기재된 방법에 따라 제조된) (S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여 제조하였다. 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용출액: DCM/MeOH 98/2)로 정제한 후 (5-메틸-이속사졸-4-일)-[(S)-3-(3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사지아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<654> 수득률: 55% (백색 점착성 고체);$[a]_D^{20}$= +90.73° (c= 0.9, MeOH)LCMS (RT): 6.4 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 345.1.

<655> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.59 (s br, 1H); 8.19 (dd, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.44-3.31 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

<656> 실시예 45

<657> (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<658> 

<659> 본 화합물을, (실시예 38(B)에 기재된 바에 따라 제조된) (S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드 및 3,4-디플루오로벤조일 클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<660> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용출액: DCM/MeOH/NH_4OH 98:2:0.2)으로 정제한 후 (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

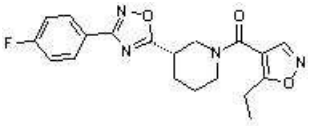
<661> 수득률: 64% (연한 황색 분말); mp = 92-97℃; $[a]_D^{20}$ = + 73.82° (c= 0.91, MeOH); LCMS (RT): 7.13 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 376.1.

<662> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.19 (dd, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.52-7.42 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.41 (ddd, 1H); 3.31 (ddd, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.98 (m,

1H); 1.80 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

<663> 실시예 46

<664> (5-에틸-이속사졸-4-일)-{(S)-3-[3-(4-플루로오-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온



<665>

<666> 본 화합물을 선택된 산으로서 5-에틸-이속사졸-4-카르복실산을 사용하고 (실시예 3(B))에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 8에 기재된 방법을 따라 제조하였다.

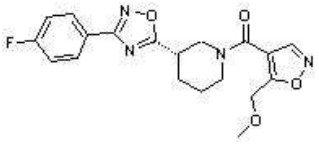
<667> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용출액: AcOEt/엑산 1/1)으로 정제한 후, (5-에틸-이속사졸-4-일)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<668> 수득률: 58% (무색 오일);$[a]_D^{20}$= +94.5° (c= 0.99, MeOH); LCMS (RT): 7.05 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 371.2.

<669> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.58 (s, 1H); 8.04 (dd, 2H); 7.37 (dd, 2H); 4.22 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.63 (dd, 1H); 3.47-3.30 (m, 2H); 2.85 (q, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.66 (m, 1H); 1.20 (t, 3H).

<670> 실시예 47

<671> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메톡시메틸-이속사졸-4-일)-메탄온



<672>

<673> 본 화합물을, 선택된 산으로서 5-메톡시메틸-이속사졸-4-카르복실산을 사용하고, (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여 실시예 8에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

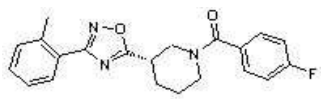
<674> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용출액: AcOEt/엑산 1/1)으로 정제한 후, {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메톡시메틸-이속사졸-4-일)-메탄온을 얻었다

<675> 수득률: 55% (무색 오일); $[a]_D^{20}$= +92.55° (c= 1.11, MeOH); LCMS (RT): 6.79 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 387.1.

<676> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.68 (s, 1H); 8.04 (dd, 2H); 7.37 (dd, 2H); 4.61 (s, 2H); 4.23 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.46-3.26 (m, 2H); 3.32 (s, 3H); 2.26 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

<677> 실시예 48

<678> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온



<679>

<680> 48 (A) (S)-3-(3-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<681> 본 화합물을, 2-메틸-벤조니트릴을 출발물질로 하여, 실시예 33(A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<682> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용출액: DCM/MeOH 99.5:0.5)으로 정제한 후, (S)-3-(3-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<683> 수득률: 67 % (무색 오일); LCMS (RT): 10.8 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 365.99.

<684> 48 (B) (S)-3-(3-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드

<685> 본 화합물을, (S)-3-(3-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 실시예 33(B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<686> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 4.1 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 244.10.

<687> 48 (C) (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<688> 본 화합물을, (S)-3-(3-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여, 실시예 33(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

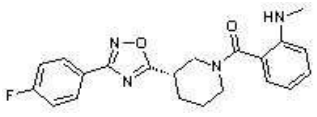
<689> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용출액: DCM/MeOH 99.5:0.5)으로 정제한 후, (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-o-톨릴-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다..

<690> 수득률: 90% (갈색 오일); $[a]_D^{20}$ = +91.19° (c=1.01, MeOH); LCMS (RT): 7.86 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 366.2.

<691> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 7.85 (d, 1H); 7.49-7.30 (m, 5H); 7.21 (dd, 2H); 4.21 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.34 (ddd, 1H); 2.54 (s, 3H); 2.27 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

<692> 실시예 49

<693> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-메틸아미노-페닐)-메탄온

<694> 

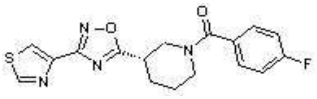
<695> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2-메틸아미노-벤조산과 (실시예 3 (B))에 기재된 방법으로 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<696> 수득률: 66% (황색 오일); LCMS (RT): 7.39 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 381.2.

<697> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.23 (ddd, 1H); 7.03 (dd, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.61 (dt, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.42 (ddd, 1H); 3.28 (ddd, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

<698> 실시예 50

<699> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<700> 

<701> 50 (A) (S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<702> 본 화합물을 티아졸-4-카르보니트릴을 출발물질로 하여 실시예 33 (A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<703> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용출액: DCM: MeOH 99:1)로 정제한 후, (S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<704> 수득률: 64 % (황색 고체); LCMS (RT): 7.7 (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 337.07.

<705> 50 (B) (S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 디하이드로클로라이드

<706> 본 화합물을, (S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여 실시예 33 (B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<707> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 1.7 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 237.13.

<708> 50 (C) (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<709> 본 화합물은 (S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 디하이드로클로라이드를 출발물질로 하여 실시예 33(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

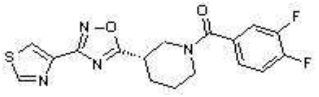
<710> 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, DCM: MeOH 99:1)로 정제한 후, (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<711> 수득률: 65% (백색 고체); mp = 118-120℃;$[a]_D^{20}$= +109.10° (c= 0.9, MeOH); LCMS (RT): 5.97 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 359.2.

<712> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 9.26 (d, 1H); 8.34 (d, 1H); 7.48 (dd, 2H); 7.24 (dd, 2H); 4.23 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.56 (dd, 1H); 3.43 (ddd, 1H); 3.30 (ddd, 1H); 2.27 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

<713> 실시예 51

<714> (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<715> 

<716> 본 화합물은, 실시예 33 (C)에 개시된 방법에 따라, (실시예 50(B)에 기재된 방법에 따라 제조된) (S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드와 3,4-디클로로벤조일 클로라이드를 출발물질로 하여 제조하였다.

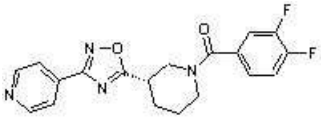
<717> 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, DCM: MeOH 99:1)로 정제한 후, (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-티아졸-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<718> 수득률: 60% (백색 고체); mp = 107-109℃; $[a]_D^{20}$= +103.24° (c= 0.9, MeOH); LCMS (RT): 6.13 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 377.2.

<719> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 9.26 (d, 1H); 8.38 (d, 1H); 7.52-7.40 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.57 (dd, 1H); 3.44 (ddd, 1H); 3.32 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

<720> 실시예 52

<721> (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<722> 

<723> 52 (A) (S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<724> 본 화합물을, 이소티코티노니트릴을 출발물질로 하여, 실시예 33 (A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<725> 디에틸에테르로 분쇄한 후 (S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<726> 수득률: 72 % (무색 오일); LCMS (RT): 12 min (Method C); MS (ES+) gave m/z: 331.37.

<727> 52 (B) 4-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘 디하이드로클로라이드

<728> 본 화합물을, (S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 실시예 33(B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<729> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 0.71 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 231.06.

<730> 52 (C) (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<731> 본 화합물을, 4-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘 디하이드로클로라이드 및 3,4-디플루오로 클로라이드 출발물질로 하여 실시예 33(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

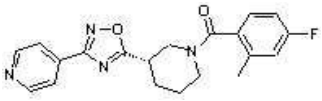
<732> 디에틸에테르로 분쇄하여 (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<733> 수득률: 46% (백색 고체); mp = 102-106℃; $[a]_D^{20}$ = +94.62° (c= 0.99, MeOH); LCMS (RT): 5.88 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 371.1.

<734> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.80 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.46 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 4.21 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.33 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

<735> 실시예 53

<736> (4-플루오로-2-메틸-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]녹사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<737> 

<738> 본 화합물은 선택된 산으로서 4-플루오로-2-메틸-벤조산을 출발물질로 하고(실시예 52(B)에 기재된 바와 같이 제조된) ((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘 디하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 8에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

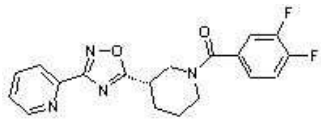
<739> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용출액: DCM/MeOH 99/1)로 정제하여 (4-플루오로-2-메틸-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<740> 수득률: 44% (무색 오일);$[a]_D^{20}$= +66.4° (c= 0.91, MeOH); LCMS (RT): 5.4 min (Method E); MS (ES+) gave m/z: 367.2.

<741> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.81 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.12-6.96 (m, 2H); 4.29 (m br, 1H); 3.94 (m br, 1H); 3.63 (m br, 1H); 3.43 (m br, 1H); 3.25 (m br, 1H); 2.24 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.01 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.62 (m, 1H).

<742> 실시예 54

<743> (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<744> 

<745> 54 (A) (S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<746> 본 화합물을 피리딘-2-카르보니트릴을 출발물질로 하여, 실시예 33 (A)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

<747> 디에틸에테르로 분쇄하여 (S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에

스테르를 얻었다.

<748> 수득률: 57 % (무색 오일); LCMS (RT): 6.87 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 331.2.

<749> 54 (B) 2-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피페리딘 디하이드로클로라이드

<750> 본 화합물을, (S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 실시예 33(B)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

<751> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 1.5 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 231.11.

<752> 54 (C) (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<753> 본 화합물을, 4-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘 디하이드로클로라이드 및 3,4-디플루오벤질 클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33 (C)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

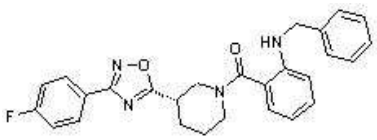
<754> 디에틸에테르로 분쇄한 후 (3,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<755> 수득률: 92% (백색 고체); mp = 135-137℃; $[a]_D^{20}$= +98.91° (c=1.24, MeOH); LCMS (RT): 6.63 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 371.1.

<756> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.76 (m, 1H); 8.06-7.95 (m, 2H); 7.58 (ddd, 1H); 7.54-7.41 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 4.19 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.34 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

<757> 실시예 55

<758> (2-벤질아미노-페닐)-{(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<759> 

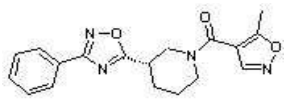
<760> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2-벤질아미노-벤조산과 (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 3 (C)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

<761> 수득률: 68% (황색 오일);$[a]_D^{20}$= +74.48° (c=0.89, MeOH); LCMS (RT): 8.66 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 457.2.

<762> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.03 (m, 2H); 7.36 (dd, 2H); 7.32-7.17 (m, 5H); 7.13 (ddd, 1H); 7.05 (dd, 1H); 6.60 (m, 2H); 4.32 (s, 2H); 4.25 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.43 (ddd, 1H); 3.27 (ddd, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

<763> 실시예 56

<764> (5-메틸-이속사졸-4-일)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<765> 

<766> 56 (A) (S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<767> 본 화합물을, 벤조니트릴을 출발물질로 하여 실시예 33 (A)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

<768> 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용된 (S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<769> 수득률: 85 % (무색 오일); LCMS (RT): 10.4 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 330.1.

<770> 56 (B) (S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드

<771> 본 화합물을, (S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 실시예 33(B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<772> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 2.8 min (방법 D); MS (ES+) gave m/z: 230.1.

<773> 56 (C) (5-메틸-이속사졸-4-일)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<774> 본 화합물은, 선택된 산으로서 5-메틸-이속사졸-4-카르복실산과 (S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

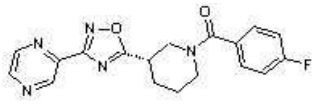
<775> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용출액: DCM/MeOH 98.5: 1.5)로 정제한 후, (5-메틸-이속사졸-4-일)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<776> 수득률: 정량적(황색 오일);$[a]_D^{20}$= +79.9° (c=0.91, MeOH); LCMS (RT): 6.93 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 339.1.

<777> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.59 (s, 1H); 7.99 (m, 2H); 7.57 (m, 3H); 4.23 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.48-3.32 (m, 2H); 2.45 (s, 3H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

<778> 실시예 57

<779> (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피라진-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<780> 

<781> 57 (A) (S)-3-(3-피라진-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<782> 본 화합물을, 피라진-2-카르보니트릴을 출발물질로 하여, 실시예 33 (A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<783> (S)-3-(3-피라진-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 추가의 정제없이 얻었고 다음 단계에 사용하였다.

<784> 수득률: 44% (무색 오일); LCMS (RT): 4.2 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 332.00.

<785> 57 (B) 2-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피라진 디하이드로클로라이드

<786> 본 화합물을, (S)-3-(3-피라진-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피레리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 실시예 33(B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<787> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 1.1 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 232.1.

<788> 57 (C) 4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피라진-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페디린-1-일]-메탄온

<789> 본 화합물을 2-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피라진 디하이드로클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33 (C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

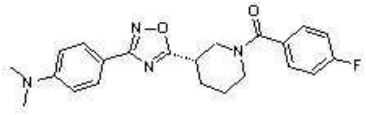
<790> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99: 1)로 정제한 후, 4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피라진-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<791> 수득률: 99% (무색 오일); $[a]_D^{20}$= +94.59° (c=0.86, MeOH); LCMS (RT): 6.34 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 354.1.

<792> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 9.21 (d, 1H); 8.84 (m, 2H); 7.48 (dd, 2H); 7.24 (dd, 2H); 4.24 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.48 (ddd, 1H); 3.32 (ddd, 1H); 2.28 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

<793> 실시예 58

<794> {(S)-3-[3-(4-디메틸아미노-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄온

<795> 

<796> 58 (A) (S)-3-[3-(4-디메틸아미노-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<797> 본 화합물을, 4-디메틸아미노-벤조니트릴을 출발물질로 하여 실시예 33 (A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<798> (S)-3-[3-(4-디메틸아미노-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

<799> 수득률: 12 % (무색 오일); LCMS (RT): 5.5 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 373.03.

<800> 58 (B) 디메틸-[4-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페닐]-ㅇ아민 디하이드로클로라이드

<801> 본 화합물을, (S)-3-[3-(4-디메틸아미노-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-ㅍ피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 실시예 33 (B)에 기재된 방법으로 제조하였다.

<802> 수득률: 정량적(백색 고체); LCMS (RT): 2.3 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 273.13.

<803> 58 (C) (4-플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피라진-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<804> 본 화합물을, 디메틸-[4-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페닐]-아민 디하이드로클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

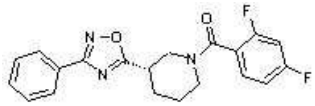
<805> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99: 1)로 정제한 후, {(S)-3-[3-(4-디메틸아미노-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-ㅍf플루오로-페닐)-메탄온을 얻었다.

<806> 수득률: 89% (황색 분말); mp = 147-153℃; $[a]_D^{20}$ = +31.27° (c=0.54, MeOH); LCMS (RT): 7.06 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 395.1,.

<807> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 7.79 (d, 2H); 7.47 (dd, 2H); 7.24 (dd, 2H); 6.82 (d, 2H); 4.20 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.54 (dd, 1H); 3.40-3.24 (m, 2H); 3.00 (s, 6H); 2.24 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.63 (m, 1H)

<808> 실시예 59

<809> (2,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<810> 

<811> 본 화합물을, (실시예 56 (B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드와 2,4-디플루오로벤조일 ㅋ클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33 (C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<812> 분취 HPLC로 정제한 후 (2,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

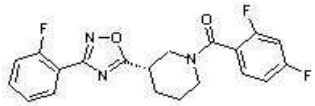
<813> 수득률: 44% (무색 오일); $[a]_D^{20}$ = +74.43° (c=0.8, MeOH); LCMS (RT): 7.63 min (Method E); MS (ES+) gave m/z: 370.1.

<814> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 7.98 (m, 2H); 7.57 (m, 3H); 7.45 (m, 1H); 7.24 (ddd, 1H); 7.14 (ddd, 1H); 4.21 (m br, 2H); 3.60 (dd, 1H); 3.48-3.22 (m, 2H); 3.25 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.64 (m,

1H).

<815> 실시예 60

<816> (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<817> 

<818> 60 (A) (S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<819> 본 화합물을 2-플루오로-벤조니트릴을 출발물질로 하여, 실시예 33 (A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<820> (S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르보닐산 tert-부틸 에스테르를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

<821> 수득률: 83 % (무색 오일); LCMS (RT): 8.6 min (방법 C); MS (ES+) gave m/z: 348.04 .

<822> 60 (B) (S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 ㅎ하하이드로클로라이드

<823> 본 화합물을, (S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여 실시예 33(B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<824> 수득률: 정량적 (MF) (백색 고체); LCMS (RT): 2.71 min (방법); MS (ES+) gave m/z: 248.04.

<825> 60 (C) (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}메탄온

<826> 본 화합물을, (S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드 및 2,4-디플루오로벤질 클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33 (C)에 개시된 방법에 따라 제조하였다.

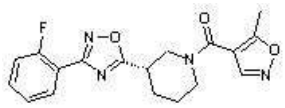
<827> 분취 HPLC로 정제한 후 (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<828> 수득률: 52% (황색 오일); $[a]_D^{20}$ = +91.56° (c=0.56, MeOH); LCMS (RT): 7.48 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 388.1,.

<829> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343 K), δ (ppm): 7.97 (m, 1H); 7.64 (m, 1H); 7.50-7.35 (m, 3H); 7.24 (ddd, 1H); 7.13 (ddd, 1H); 4.24 (m br, 2H); 3.61 (dd, 1H); 3.47-3.22 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

<830> 실시예 61

<831> {(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<832> 

<833> 본 화합물을, 선택된 산으로서 5-메틸-이속사졸-4-카르복실산과 출발물질로서(실시예 60 (B)에 기재된 바에 따라 제조된) (S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 3 (C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<834> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: 페트롤륨 에테르: AcOEt 6:4)로 정제한 후, {(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온을 얻었다.

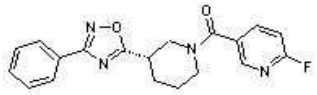
<835> 수득률: 94% (황색 오일); $[a]_D^{20}$ = +84.76° (c=0.87, MeOH); LCMS (RT): 6.81 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 357.1.

<836> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 343K), δ (ppm): 8.54 (s, 1H); 7.97 (m, 1H); 7.64 (m, 1H); 7.40 (m, 2H); 4.23 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.63 (dd, 1H); 3.45 (ddd, 1H); 3.38 (ddd, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.26 (m, 1H); 2.00 (m, 1H);

1.82 (m, 1H); 1.66 (m, 1H).

<837> 실시예 62

<838> (6-플루오로-피리딘-3-일)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<839> 

<840> 본 화합물을, 선택된 산으로서 6-플루오로-니코틴산과 (실시예 56(B)에 기재된 바에 따라 제조된) (S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 하이드로클로라이드를 실시예 3 (C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

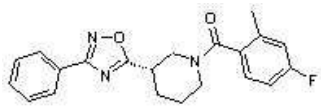
<841> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM: MeOH 99: 1)로 정제한 후, (6-플루오로-피리딘-3-일)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<842> 수득률: 37% (백색 고체); LCMS (RT): 7.00 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 353.1.

<843> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.32 (m, 1H); 8.07-7.94 (m, 3H); 7.63-7.52 (m, 3H); 7.23 (ddd, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.46 (ddd, 1H); 3.37 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.69 (m, 1H).

<844> 실시예 63

<845> (4-플루오로-2-메틸-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<846> 

<847> 본 화합물을, 선택된 산으로서 4-플루오로-2-메틸-벤조산과, (실시예 56 (B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘 ㅎ하이드로클로라이드를 출발물질로 하여 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다,

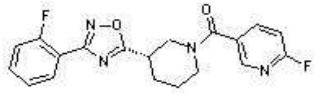
<848> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99: 1)로 정제한 후, (4-플루오로-2-메틸-페닐)-[(S)-3-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<849> 수득률: 22% (무색 오일); $[a]_D^{20}$ = +67.99° (c=0.45, MeOH); LCMS (RT): 7.91 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 366.2.

<850> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 7.99 (m, 2H); 7.63-7.51 (m, 3H); 7.21 (m, 1H); 7.12-6.97 (m, 2H); 4.30 (m br, 1H); 3.99 (m br, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.00 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60 (m, 1H).

<851> 실시예 64

<852> {(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

<853> 

<854> 본 화합물을, 선택된 산으로 6-플루오로-니코틴산과 (실시예 60(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<855> 섬광 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99: 1)로 정제한 후, {(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온을 얻었다.

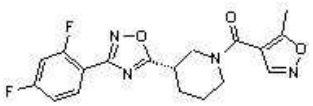
<856> 수득률: 54% (백색 분말);$[a]_D^{20}$= +83.62° (c=0.48, MeOH); LCMS (RT): 6.97 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z:

371.1.

<857> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.31 (m, 1H); 8.03 (ddd, 1H); 7.97 (ddd, 1H); 7.64 (m, 1H); 7.40 (ddd, 2H); 7.21 (dd, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.75 (m,1H); 3.62 (dd, 1H); 3.48 (ddd, 1H); 3.36 (ddd, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

<858> 실시예 65

<859> {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<860> 

<861> 65 (A) (S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<862> 본 화합물을 2,4-디플루오로-벤조니트릴을 출발물질로 하여, 실시예 33 (A)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<863> 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액: DCM/MeOH 99: 1)로 정제한 후, (S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<864> 수득률: 90% (무색 오일); LCMS (RT): 10.2 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 366.1.

<865> 65 (B) (S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드

<866> 본 발명은, (S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 실시예 33 (B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<867> 수득률:정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 4.62 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 266.1.

<868> 65 (C) {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<869> 본 화합물을, 선택된 산으로서 5-메틸-이속사졸-4-카르복실산과, (S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 사용하여, 실시예 33 (B)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

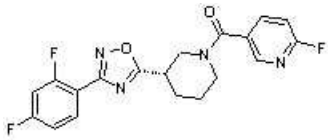
<870> 분취 HPLC로 정제 후, {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온을 얻었다.

<871> 수득률: 정량적 (밝은 갈색 오일); $[a]_D^{20}$ = +85.55° (c=1.08, MeOH); LCMS (RT): 7.12 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 375.1.

<872> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.58 (s, 1H); 8.03 (ddd, 1H); 7.40 (ddd, 1H); 7.27 (ddd, 1H); 4.22 (dd, 1H); 3.77 (ddd, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.50-3.32 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 2.26 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

<873> 실시예 66

<874> {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(6-플루오로-피리딘-3-일)-메탄온

<875> 

<876> 본 화합물을, 선택된 산으로서 6-플루오로-니코틴산과 (실시예 65 (B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 8에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<877> 분취 HPLC로 정제한 후, {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(6-플루오

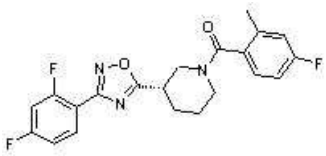
로-피리딘-3-일)-메탄온을 얻었다.

<878> 수득률: 75% (무색 오일);$[a]_D^{20}$= +90.04° (c=0.65, MeOH); LCMS (RT): 6.75 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 389.1.

<879> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.31 (m, 1H); 8.09-7.98 (m, 2H); 7.41 (ddd, 1H); 7.31-7.19 (m, 2H); 4.23 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.48 (ddd, 1H); 3.36 (ddd, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

<880> 실시예 67

<881> {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-메탄온

<882> 

<883> 본 화합물을, 선택된 산으로서 4-플루오로-2-메틸-벤조산과, (실시예 65 (B)에 기재된 바와 같이 제조된 (S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 8에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

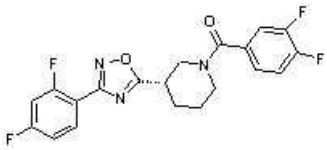
<884> 분취 HPLC로 정제한 후, {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-메탄온을 얻었다.

<885> 수득률: 40% (무색 모일); $[a]_D^{20}$ = +53.76° (c=0.4, MeOH); LCMS (RT): 7.82 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 402.2.

<886> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.03 (m, 1H); 7.39-7.17 (m, 3H); 7.09-6.96 (m, 2H); 4.13 (m, 1H); 3.66 (m, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.26 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.23 (s, 3H); 2.02 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

<887> 실시예 68

<888> (3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<889> 

<890> 본 화합물을, (실시예 65 (B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드와 3,4-디플루오로벤조일 클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33 (C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

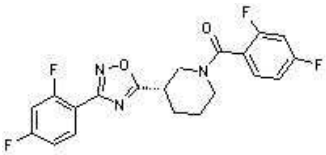
<891> 분취 HPLC로 정제한 후, (3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<892> 수득률: 53% (황색 오일); $[a]_D^{20}$ = +79.11° (c=0.65, MeOH); LCMS (RT): 7.36 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 406.1.

<893> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.03 (ddd, 1H); 7.52-7.36 (m, 3H); 7.28 (m, 2H); 4.19 (m br, 1H); 3.72 (m br, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.33 (ddd, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

<894> 실시예 69

<895> (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<896> 

<897> 본 화합물을, (실시예 65 (B)에 기재된 바에 따라 제조된) (S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드 및 2,4-디플루오로벤조일 클로라이드를 풀발물질로 하여 실시예 33 (C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

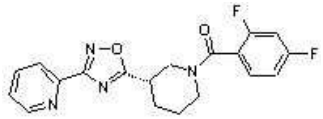
<898> 분취 HPLC로 정제한 후, (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<899> 수득률: 43% (황색 오일); $[a]_D^{20}$ = +92.31° (c=0.65, MeOH); LCMS (RT): 7.32 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 406.1.

<900> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.03 (m, 1H); 7.43 (m, 2H); 7.26 (m, 2H); 7.13 (ddd, 1H); 4.31 (m br, 1H); 3.86 (m br, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.64 (m, 1H).

<901> 실시예 70

<902> (2,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온

<903> 

<904> 본 화합물을, (실시예 54 (B)에 기재된 바와 같이 제조된 2-((S)-5-피페리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘 디하이드로클로라이드 및 2,4-디플루오로벤조일 클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33 (C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

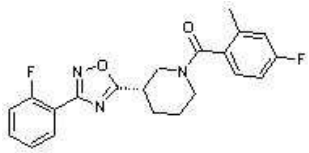
<905> 디에틸에테르로 분쇄하여 (2,4-디플루오로-페닐)-[(S)-3-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피페리딘-1-일]-메탄온을 얻었다.

<906> 수득률: 55% (백색 고체); $[a]_D^{20}$ = +92.08° (c= 0.93, MeOH); LCMS (RT): 6.19 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 371.1.

<907> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.76 (m, 1H); 8.01 (m, 2H); 7.58 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.24 (ddd, 1H); 7.14 (ddd, 1H); 4.37 (m br, 1H); 3.79 (m br, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.64 (m, 1H).

<908> 실시예 71

<909> (4-플루오로-2-메틸-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸 -5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<910> 

<911> 본 화합물을, 선택된 산으로서 4-플루오로-2-메틸-벤조산과, (실시예 60 (B)에 기재된 바와 같이 제조된 (S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 8에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

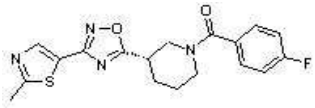
<912> 분취 HPLC로 정제한 후, (4-플루오로-2-메틸-페닐)-{(S)-3-[3-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<913> 수득률: 26% (무색 오일); $[a]_D^{20}$ = +61.32° (c=0.63, MeOH); LCMS (RT): 7.69 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 384.1.

<914> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 7.97 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.05 (m, 2H); 4.31 (m br, 1H); 4.01 (m br, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.23 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.22 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60 (m, 1H).

<915> 실시예 72

<916> (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<917> 

<918> 72 (A) (S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<919> 본 화합물을, 2-메틸-티아졸-5-카르보니트릴을 출발물질로 하여, 실시예 33에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<920> 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액; DCM: MeOH 98:2)로 정제한 후, (S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

<921> 수득률: 35% (무색 오일); LCMS (RT): 4.7 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 350.98.

<922> 72 (B) (S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘하이드로클로라이드

<923> 본 화합물을, (S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<924> 수득률: 정량적 (백색 고체); LCMS (RT): 2 min (방법 A); MS (ES+) gave m/z: 251.02.

<925> 72 (C) {(S)-3-[3-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(5-메틸-이속사졸-4-일)-메탄온

<926> 본 화합물을, (S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드 및 4-플루오로벤조일 클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33 (C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

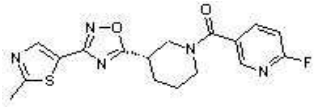
<927> 에틸에테르로 분쇄한 후 (4-플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메톡시-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻았다.

<928> 수득률: 67% (백색 분말); $[a]_D^{20}$ = + 8.65° (c= 0.97, MeOH); LCMS (T.R.): 7.12 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 375.1, MeOH); LCMS (RT): 6.09 min (Method E); MS (ES+) gave m/z: 375.1.

<929> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.17 (s, 1H); 7.48 (dd, 2H); 7.24 (dd, 2H); 4.21 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.29 (ddd, 1H); 2.75 (s, 3H); 2.24 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.64 (m, 1H).

<930> 실시예 73

<931> (6-플루오로-피리딘-3-일)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일1)-[1,2,4] 옥사졸릴-5-yl]-피페리딘-1일}-메탄온

<932> 

<933> 본 화합물을, 선택된 산으로서 6-플루오로-니코틴산 및 (실시예 72 (B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 8에

기재된 방법에 따라 제조하였다.

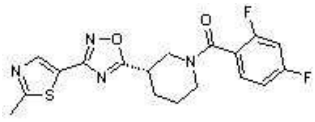
<934> 분취 HPLC로 정제한 후, (6-플루오로-피리딘-3-일)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<935> 수득률: 67% (백색 분말); $[a]_D^{20}$ = +7.47° (c=0.99, MeOH); LCMS (RT): 5.67 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 374.2.

<936> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.32 (m, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.04 (ddd, 1H); 7.23 (dd, 1H); 4.21 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.49-3.31 (m, 2H); 2.75 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.67 (m, 1H).

<937> 실시예 74

<938> (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<939> 

<940> 본 화합물을, (실시예 72 (B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(2-메트틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드 및 2,4-디플루오로벤질 클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33 (C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

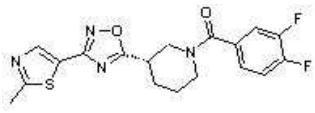
<941> 에틸에테르로 분쇄하여 정제한 후, (2,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<942> 수득률: 54% (백색 분말); $[a]_D^{20}$ = + 3.75° (c= 0.90, MeOH); LCMS (RT): 7.34 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 391.1

<943> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.11 (s, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.23-7.07 (m, 2H); 4.17 (m, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.44-3.25 (m, 2H); 2.75 (s, 3H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

<944> 실시예 75

<945> (3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온

<946> 

<947> 본 화합물을, (실시예 72 (B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드 및 3,4-디플루오로벤조일 클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 33(C)에 기재돈 방법에 따라 제조하였다.

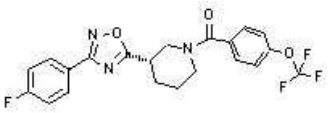
<948> 에틸에테르로 분쇄하여 정제한 후, (3,4-디플루오로-페닐)-{(S)-3-[3-(2-메틸-티아졸-5-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-메탄온을 얻었다.

<949> 수득률: 43% (백색 분말); LCMS (RT): 7.63 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 391.1

<950> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ (ppm): 8.16 (s, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.56 (dd, 1H); 3.48-3.26 (m, 2H); 2.75 (s, 3H); 2.21 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.78 (m, 1H); 1.64 (m, 1H).

<951> 실시예 76

<952> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-메탄온

<953> 

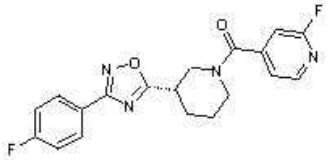
<954> 본 화합물을, 선택된 산으로서 4-트리플루오로메톡시벤조산과 (실시예 3 (B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 3(C)에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<955> 수득률: 90% (황색 점착성 고체); $[a]_D^{20}$= +99.85° (c=1.08, $CHCl_3$); LCMS (RT): 7.77 min (방법 E); MS (ES+) gave m/z: 435.9.

<956> ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.06 (dd, 2H); 7.47 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.41 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.36-3.19 (m, 2H); 2.34 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

<957> 실시예 77

<958> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-플루오로-피리딘-4-일)-메탄온

<959> 

<960> 본 화합물을, 선택된 산으로서 2-플루오로-피리진-4-카르복실산과, (실시예 3 (B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 8에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

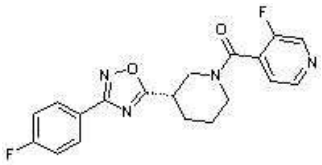
<961> 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출액; AcOEt/ 헥산 1/1)로 정제한 후, {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(2-플루오로-피리딘-4-일)-메탄온을 얻었다.

<962> 수득률: 76% (백색 고체); $[a]_D^{20}$ = +98.0° (c=0.96, MeOH); mp=93-95 ℃; LCMS (RT): 2.96 min (방법 F); MS (ES+) gave m/z: 371.1.

<963> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 353K), δ (ppm): 8.33 (d, 1H); 8.05 (dd, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.34 (m, 1H); 7.16 (m, 1H); 4.16 (m br, 1H); 3.67 (m br, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.89-1.61 (m, 2H).

<964> 실시예 78

<965> {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-플루오로-피리딘-4-일)-메탄온

<966> 

<967> 본 화합물은, 선택된 산으로서 3-플루오로-피리딘-4-카르복실산과, (실시예 3(B)에 기재된 바와 같이 제조된) (S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘 하이드로클로라이드를 출발물질로 하여, 실시예 8에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<968> 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 용출 구배; DCM/MeOH/NH_4OH 99.5:0.5:0.05 내지 DCM/MeOH/NH_4OH 99:1:0.1)로 정제한 후, {(S)-3-[3-(4-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피페리딘-1-일}-(3-플루오로-피리딘-4-일)-메탄온을 얻었다.

<969> 수득률: 57% (무색 수지); $[a]_D^{20}$ =+83.8° (c=0.9, MeOH); LCMS (RT): min (방법); MS (ES+) gave m/z:

<970> ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 373K), δ (ppm): 8.62(m, 1H); 8.52(dd, 1H); 8.04(dd, 2H); 7.43(dd, 1H); 7.36(dd, 2H); 4.62-3.29(m br, 2H); 3.66(dd, 1H); 3.45(m, 2H); 2.27(m, 1H); 2.04(m, 1H); 1.84(m, 1H); 1.68(m, 1H).

<971> 약리학:

<972> 본 발명에서 제공되는 화합물은 mGluR5의 양성 알로스테릭 조절자이다. 그러한 것으로서, 이들 화합물은 오르소스테릭 글루타메이트 인식부위에 결합하는 것으로 보이지 않고, 스스로 mGluR5를 활성화하지 않는다. 그 대신에, 글루타메이트의 농축물 또는 mGluR5 작용물질에 대한 mGluR5의 반응은 식 I의 화합물이 존재할 때 증가한다. 식 I의 화합물은 수용체의 기능을 강화하는 그들의 능력에 의해 mGluR5에 대한 그들의 효과를 갖는 것으로 예상된다.

<973> **실시예 A**

<974> **래트 배양된 외피 성상세포에서의 mGluR5 분석**

<975> 성장인자(기본 섬유모세포 성장인자, 표피성장인자)에 노출하에서, 래트 배양된 성상세포는 I-Gq 결합된 mGluR 전사체, 즉 mGluR5를 발현하지만, mGluR1의 스플라이스 변이체는 발현하지 않고, 결과적으로 mGluR5 수용체의 기능적 발현 (Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15:6103-9): 선택적 작용물질 CHPG에 의한 mGluR5 수용체의 자극 및 글루타메이트-유도 포스포이노시타이트(PI) 가수분해의 완전 차단과 이후의 MPEP와 같은 특이적 길항제에 의한 세포내 칼슘 이동은 이 제제에서 mGluR5 수용체의 독특한 발현을 확인한다.

<976> 이 제제는 글루타메이트의 부재시 적용되었을 때 어느 상당한 활성을 나타냄 없이 글루타메니트에 의해 유도된 Ca^{2+} 이동을 증가시키기 위한 본 발명의 화합물의 특성을 평가하기 위해 확립되고 사용되었다.

<977> 일차 외피 성상세포 배양:

<978> 일차 신경교 배양물을 Mc Carthy and de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 and Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15(9):6103-9에 개시된 방법의 변형을 사용하여 16 내지 19 일령의 Sprague-Dawley 배아의 외피로부터 제조하였다. 외피를 절개하고 그리고 나서 5.36 mM KCl, 0.44 mM $NaHCO_3$, 4.17 mM KH_2PO_4, 137 mM NaCl, 0.34 mM NaH_2PO_4, 1 g/L 글루코스를 함유하는 살균 완충액 중에서 분쇄하여 해리하였다. 생성된 세포 균질물을 25 mM HEPES and 22.7 mM $NaHCO_3$,로 완충된 둘베코 변형 이글스 매질 (D-MEM GlutaMAX™ I, Invitrogen, Basel, Switzerland) 중에서 폴리-D-라이신 프리코팅된 T175 플라스크 (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) 상에 놓고 글루코스 4.5g/L , 1 mM 피루베이트 및 15 % 송아지 태아 혈청 (FBS, Invitrogen, Basel, Switzerland), 페니실린 및 스트렙토마이신을 보충하였고 37℃에서 5% CO_2로 인큐베이트하였다. 이후의 시딩을 위해, FBS 보충을 10%까지 감소시켰다. 12일 후, 세포를 배양물 완충액 중에서 웰 당 20.000 세포의 밀도로 폴리-D-라이신 프리코팅된 플레이트 상에 트립신처리하여 서브플레이트하였다.

<979> 래트 외피 성상세포를 사용한 Ca^{2+} 이동 분석

<980> 배양 1일 후, 세포를 142 mM NaCl, 6 mM KCl, 1 mM Mg_2SO_4, 1 mM $CaCl_2$, 20 mM HEPES, 1 g/L 글루코스, 0.125 mM 술핀피라존을 함유하는 분석 완충액으로 pH 7.4에서 세척하였다. 4 mM Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX)를 장전하고 60분 후, 세포를 PBS 완충액 50 ㎕으로 세척하고 분석 완충액 45 ㎕ 중에 재현탁시켰다. 그리고 나서 플레이트를 형광 영상 플레이트 판독기(Fluorometric Imaging Plate Reader:FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)로 옮겨 세포내 칼슘 유동(flux)를 평가하였다. 10초간 기본라인 형광을 모니터링한 후, 분석 완충액(4배 희석물 15 ㎕) 중에 희석된 본 발명의 대표적인 화합물을 10㎛M을 함유하는 용액을 글루타메이트 300 nM의 존재 또는 부재하에 세포 플레이트에 첨가하였다. 이와 같은 실험 조건하에서, 이 농축물은 글루타메이트의 최대 반응의 20% 미만을 유도하고 본 발명의 화합물의 양성 알로스테릭 조절자 특성을 검출하기 위해 사용된 농축물이었다. 분석에서 최종 DMSO 농도는 0.3 %였다. 각각의 실험에서, 그리고 나서 형광을 3분 동안 시간의 함수로서 모니터하였고 Microsoft Excel and GraphPad Prism를 사용하여 데이타를 분석하였다. 또한 각 데이타 지점을 2회 측정하였다.

<981> 도 1의 결과는 300nM 글루타메이트의 존재 또는 부재하에 1차 외피 mGluR5-발현 세포 배양물 상의 실시예 29의

10μM의 효과를 나타낸다. 데이타는 세포에 적용된 30μM 글루타메이트로 관찰된 최대 반응의 백분률로서 표현되었다. 각각의 막대 그래프는 이중 데이타 지점의 평균과 S.E.M.이고 3개의 독립적인 실험을 대표한다.

<982> 실시예 A에 나타낸 결과는 본 발명의 화합물이 mGluR5에 대해 자체로 효과를 갖지 않는다는 것을 개시한다. 그 대신, 화합물이 글루타메이트와 같은 mGluR5 작용물질과 함께 첨가되었을 때, 측정된 효과는 동일 농도에서 작용물질 단독의 효과와 비교하여 상당히 강화된다. 이 데이타는 본 발명의 화합물이 천연 제제에서 mGluR5 수용체의 양성 알로스테릭 조절자임을 나타낸다.

<983> **실시예 B**

<984> **HEK-발현 래트 mGluR5 상의 mGluR5 분석**

<985> **세포 배양**

<986> 래트 mGluR5 수용체를 안정적으로 발현하는 HEK-293 세포의 양성 기능적 발현을 글루타메이트 또는 선택된 공지의 mGluR5 작용물질 또는 길항제에 대한 반응에서 형광 영상 플레이트 판독기(FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 를 사용하여 세포내 Ca^{2+} 변화를 측정함으로써 결정하였다. HEK-293 세포에서 래트 mGluR5 RT-PCR 산물을 서열화하였고 래트 mGluR5 유전자 은행 참조 서열(NM_017012)과 100% 동일함을 발견하였다. rmGluR5를 발현하는 HEK-293 세포들을DMEM, 투석된 송아지 태아 혈정(10 %), Glutamax™ (2 mM), 페니실린 (100 units/ml), 스트렙토마이신 (100 mg/ml), 제네티신 (100 mg/ml) 및 하이그로마이신-B (40 mg/ml) 함유 매질 중에 37℃/5% CO_2에서 유지하였다.

<987> **형광 세포 기재-Ca^{2+} 이동 분석**

<988> 배양 하루 후, 세포를 pH 7.4에서 142 mM NaCl, 6 mM KCl, 1 mM Mg_2SO_4, 1 mM $CaCl_2$, 20 mM HEPES, 1 g/L 글루코스, 0.125 mM 술핀피라존을 함유하는 분석 완충액으로 분석하였다. 4 uM Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX)로 장전하고 60분 후, 세포를 PBS 완충액 50 ㎕로 3회 세척하고 분석 완충액 45 ㎕ 중에 재현탁시켰다. 그리고 나서 플레이트를 형광 영상 플레이트 판독기(FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)로 옮겨 세포내 칼슘 유동을 분석하였다.

<989> 10초간 기본라인 형광을 모니터링한 후, 분석 완충액(4배 희석물 15 ㎕) 중에 희석된 본 발명의 대표적인 화합물(0.01~60μM)의 증가된 농도를 세포에 첨가하였다. 이 분석에서 최종 DMSO 농도는 0.3 %였다. 각각의 실험에서, 그리고 나서 형광을 3분 동안 시간의 함수로서 모니터하였고 Microsoft Excel 및 GraphPad Prism를 사용하여 데이타를 분석하였다. 또한 각 데이타 지점을 2회 측정하였다.

<990> 이와같은 실험 조건하에서, 이 HEK-래트 mGluR5 세포계는 글루타메이트 또는 mGluR5 작용물질의 공동-첨가의 필요 없이 양성 알로스테릭 조절자를 직접적으로 검출할 수 있다. 그러므로, 글루타메이트의 첨가 없이 래트 표피 성상세포 배양물 중에서 불활성인 공개된 참조 양성 알로스테릭 조절자(Liu et al (2006) Eur. J. Pharmacol. 536:262-268; Zhang et al (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1212-1219) 인, DFB, CPPHA 및 CDPPB는, 이 시스템에서, 래트 mGluR5 수용체를 활성화한다.

<991> 본 발명의 대표적인 화합물의 농도-반응 곡선을 Prism GraphPad Software (Graph Pad Inc, San Diego, USA)를 사용하여 생성하였다. 곡선을 EC_{50} 값의 결정을 허용하는 4-파라미터 논리식으로 맞추었다:

<992> (Y=저부 + (상부-저부)/(1+10^((LogEC_{50}-X)*Hill Slope)

<993> 하기의 표 1은 이중으로 수행된, 선택된 분자들의 적어도 3개의 독립적인 실험으로부터 얻어진 평균 EC_{50}을 나타낸다.

<994> 표 1

실시예	Ca++ Flux*	실시예	Ca++ Flux*
1	++	40	+
2	++	41	+
3	++	42	+
4	++	43	++
5	+++	44	+++
6	+	45	+++
7	++	46	++
8	+	47	++
9	++	48	+
10	++	49	++
11	++	50	++
12	++	51	++
13	++	52	+++
14	++	53	++
15	++	54	+++
16	++	55	+
17	++	56	+++
18	++	57	+
19	++	58	+
20	++	59	+++
21	++	60	+++
22	++	61	+++
23	+++	62	+++
24	++	63	++
25	++	64	+++
26	++	65	++
27	++	66	+++
28	++	67	++
29	+++	68	+++
30	++	69	++
31	+	70	++
32	+++	71	++
33	++	72	++
34	++	73	+
35	++	74	++
36	++	75	++
37	+++	76	++
38	+++	77	+++
39	++		

<995>

<996> 표 설명

<997> +: EC_{50} > 10 μM

<998> ++ 1 μM < EC_{50} < 10 μM

<999> +++: EC_{50} < 1 μM

<1000> **실시예 C**

<1001> **mGluR5 결합 분석**

<1002> 본 발명의 화합물의 활성을, Gasparini et al. (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:407-409 및 Anderson et al. (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303 (3) 1044-1051에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라 래트 뇌 전체와 리간드로서 분쇄된 2-메틸-6-(페닐에티닐)-피리딘([3H-MPEP)를 사용하여 방사리간드 결합 기술에 따라 시험하였다.

<1003> **막 제조:**

<1004> Sprague-Dawley 래트 (Charles River Laboratories, L'Arbresle, France) 200~300g의 뇌로부터 외피를 절개하였다. 조직을 빙냉된 50 mM Hepes-NaOH (pH 7.4) 10 부피(vol/wt) 중에서 폴리트론 분열기(Kinematica AG,

Luzern, Switzerland)를 사용하여 균질화시키고 40,000g에서 30분 동안 원심분리하였다(4℃). 현탁액을 따라버리고 펠렛을 50 mM HEPES-NaOH 10 부피 중에 재현탁시켜 2회 세척하였다. 그리고 나서 막을 원심분리로 수집하고 20 mM HEPES-NaOH 10 부피, pH 7.4 중에서 최종 재현탁 전에 세척하였다. 단백질 농도를, 표준으로 송아지 혈청 알부민을 사용하여, 브레드포드법 (Bio-Rad protein assay, Reinach, Switzerland)으로 결정하였다.

<1005> **[^{3}H]-MPEP 결합 실험**:

<1006> 막을 해동시키고 pH 7에서 20 mM HEPES-NaOH, 3 mM $MgCl_2$, 3 mM $CaCl_2$, 100 mM NaCl을 함유하는 결합 완충액 중에 재현탁시켰다. 경쟁시험을 1시간 동안 4℃에서 인큐베이션하여 수행하였다: 3 nM [^{3}H]-MPEP (39 Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U.K.), 50 ㎍ 막 그리고 화합물의 농도 범위 0.003 nM- 30㎛M, 총 반응 부피 300 ㎕.

<1007> 비-특이적 결합을 30㎛M MPEP를 사용하여 정의하였다. 반응을 세포 수확기(Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA)를 이용한 4×400㎕ 빙냉 완충액을 사용하는 유리-섬유 필터 플레이트(Unifilter 96-well GF/B 필터 플레이트, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Switzerland)에 의해 종결하였다. 방사능활성을 96-웰 플레이터 판독기(TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA)를 사용하여 액체 섬광 스펙트럼에 의해 측정하였다.

<1008> **데이타 분석**:

<1009> 억제 곡선을 Prism GraphPad program (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA)을 사용하여 생성하였다. IC_{50}을 비선형 회귀 분석을 사용한 8 지점-농도 반응 곡선에서 얻은 데이타로 측정하였다. 이중으로 수행된 선택된 분자의 적어도 3개의 독립적인 실험으로부터 IC_{50}의 평균을 얻었다.

<1010> 본 출원의 화합물은 100㎛M 미만 범위의 IC_{50} 값을 갖는다. 실시예 29는 30㎛M 미만의 IC_{50} 값을 갖는다.

<1011> 실시예 A, B, 및 C에 나타난 결과들은 본 발명의 화합물이 래트 mGluR5 수용체의 양성 알로스테릭 조절자임을 설명한다. 이들 화합물은 천연 시스템에서 활성이고 글루타메이트 결합 부위로부터 mGluR5 수용체의 막전달 영역으로 멀리 결합한다고 알려진 원형 mGluR5 알로스테릭 조절자 (^{3}H)-MPEP의 결합을 억제할 수 있다(Malherbe et al (2003) Mol. Pharmacol. 64(4):823-32).

<1012> 그러므로, 본 발명에서 제공되는 양성 알로스테릭 조절자는 mGluR5에서의 글루타메이트 또는 mGluR5 작용물질의 효능을 증가시킬 것으로 예상된다. 그러므로, 이들 양성 알로스테릭 조절자는 본 명세서에 치료되어야 한다고 기재된 글루타메이트 기능장애와 관련된 여러 신경학적 및 정신의학적 질병 및 이와 같은 양성 알로스테릭 조절자에 의해 치료될 수 있는 다른 질병의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

<1013> **실시예 D**

<1014> **정신분열증의 암페타민 모델**

<1015> 암페타민-유도 운동 활동의 증가는 잘 알려져 있고 정신분열증의 양성 증상의 모델로 널리 알려져 있다. 이 모델은 암페타민이 운동 특성을 증가시키고 인간의 정신병 상태를 유도할 수 있다는 증거를 기초로 한다(Yui et al. (2000) Ann NY Acad Sci 914:1-12). 더우기, 운동 활성에서의 암페타민-유도 증가는 정신분열증의 치료에 효과적인 항정신병약 약물에 의해 블록된다는 것이 잘 알려져 있다(Arnt (1995) Eur J Pharmacol 283:55-62). 이들 결과는 암페타민에 의해 유도된 운동 활성이 정신분열증의 치료에 유용할 수 있는 화합물을 스크리닝하는 유용한 모델이라는 것을 증명한다.

<1016> **개체**: 본 연구는 동물의 보호 및 사용을 통제하는 아덱스 파마슈티컬스의 정책 및 프랑스와 유럽연합 정부의 법과 관리에 따라 수행되었다. 인수 시기에 7 주령의 수컷 C57BL6/j 마우스 (20-30 g)를, 사용하기 7일 전, 12시간 명/암 사이클 상의 온도와 습도가 조절된 하우스에 모았다. 마우스를 운동 활성 실험 동안을 제외하고 음식과 물을 공급해주었다.

<1017> **운동(활동)활성의 평가**: 마우스에서 암페타민-유도 운동 활성에 대한 화합물의 영향을 시험하였다. 마우스의 운동 활성을 높이 40cm의 벽을 갖는 35 cm × 35 cm 정사각형 흰색 플라스틱 상자에서 시험하였다. 운동 활성(활동)을 마우스의 활동 운동을 기록한 비디오판독 시스템(VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, France)로 모니터하였다. 마우스를 시험하기 전에 장치에 대해 경험이 없었다. 시험 당일, 시험 화합물(10, 30 & 50 mg/kg i.p. (복막 내)) 또는 비히클을 암페타민 설페이트 30분 전에 투여하였다(3.0 mg/kg s.c.). 마

우스를 암페타민 주입 후 즉시 운동 상자에 놓고, 센티미터 단위의 이동거리로 정의되는 그들의 운동 활성을 60분 동안 측정하였다.

<1018> **화합물 투여**: 시험 화합물을 5% DMSO/20% Tween 80/75% 살린 비히클에 용해시키고 10 ml/kg의 부피로 투여하였다. 화합물-비히클-처리된 마우스는 첨가된 화합물의 부재하에, 비히클 용액의 동등 부피를 수용하였다. D-암페타민 설페이트 (Amino AG, Neuenhof, Switzerland)를 살린에 용해시키고 10 ml/kg의 부피로 3.0 mg/kg s.c.의 투여량으로 투여하였다. D-암페타민-비히클-처리된 마우스는 살린 비히클 주입된 s.c.의 동등 부피를 수용하였다.

<1019> **통계학적 분석**: GraphPad PRISM 통계학 소프트웨어 (GraphPad, San Diego, CA, USA)를 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다. 데이타를 일원 변량 분석(one-way analysis of variance (ANOVA)) 및 이어서 적절히 사후 본페로니-보정 다중비교(post-hoc Bonferroni-corrected multiple comparisons)를 사용하여 분석하였다. 유의 수준은 $p<0.05$으로 조절되었다.

<1020> **마우스에서 암페타민-유도 운동 활성에 대한 화합물의 영향**

<1021> 대표적 화합물을 사용한 이와 같은 실험의 데이타를 도 2에 나타내었다.

<1022> 도 2는 본 발명의 대표적인 화합물이 30 mg/kg ip의 투여량으로 암페타민에 의해 유도된 운동 활성의 증가를 상당히 감소시킨다는 것을 나타낸다($p < 0.01$, $f = 5.385$, $df = (3, 28)$, n=8/그룹). 사후 비교는 50 mg/kg ($p < 0.05$)의 투여량에서 시험 화합물의 상당한 효과를 나타내었다.

<1023> **인 비보 데이타의 요약**

<1024> 상기 데이타는 대표적인 실시예 5가 널리 수용되는 정신분열증의 동물 모델인 암페타민의 과운동성 효과를 상당히 감소시킨다는 것을 나타낸다. 이들 결과는 정신분열증 및 관련 질병의 치료에 대한 식 I의 화합물의 잠재력을 지지한다.

<1025> 본 발명의 화합물은 mGluR5 수용체의 알로스테릭 조절자이고, 이들은 의약, 특히 중추신경계 질병 및 이들 수용체에 의해 조절되는 다른 질병의 예방 및 치료에 특히 유용하다.

<1026> 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 상기 상태의 치료에 효과적인 다른 약제와 결합하여 투여될 수 있다.

<1027> 제제화 예

<1028> 본 발명의 제제에 대한 통상적인 처방 예는 다음과 같다:

<1029> 1)정제

<1030> 실시예 1의 화합물 5~50 mg

<1031> 디칼슘 포스페이트 20 mg

<1032> 락토스 30 mg

<1033> 활석 10 mg

<1034> 마그네슘 스테아레이트 5 mg

<1035> 감자 전분 ad 200 mg

<1036> 이 실시예에서, 실시예 1의 화합물은 기재된 실시예 1~78 중 어느 것의 동일양으로 대체될 수 있다.

<1037> 2) 현탁제

<1038> 수성 형탁제는, 각 1 밀리리터가 기재된 실시예 중 하나 1 ~5 mg, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 50mg, 소듐벤조에이트 1mg, 솔비톨 500mg 및 물 ad 1ml를 함유하도록, 경구 투여용으로 제조된다.

<1039> 3) 주사제

<1040> 비경구적 조성물은 프로필렌 글리콜과 물 10부피% 중에 본 발명의 활성 성분 1.5 중량%를 교반시켜 제조한다.

<1041> 4)연고제

<1042> 실시예 1의 화합물 5~1000 mg

<1043> 스테아릴 알콜 3 g

<1044> 라놀린 5 g

<1045> 백색 페트롤륨 15 g

<1046> 물 ad 100 g

<1047> 이 실시예에서, 화합물 1은 상기 실시예 1~78 중 어느 것의 동일 양으로 대체될 수 있다.

<1048> 합리적인 변형은 본 발명의 범위로부터 벗어나는 것으로 간주되지 않는다. 따라서, 기재된 발명은 본 분야의 당업자에 의해 여러 방법으로 변형될 수 있다는 것은 분명하다.

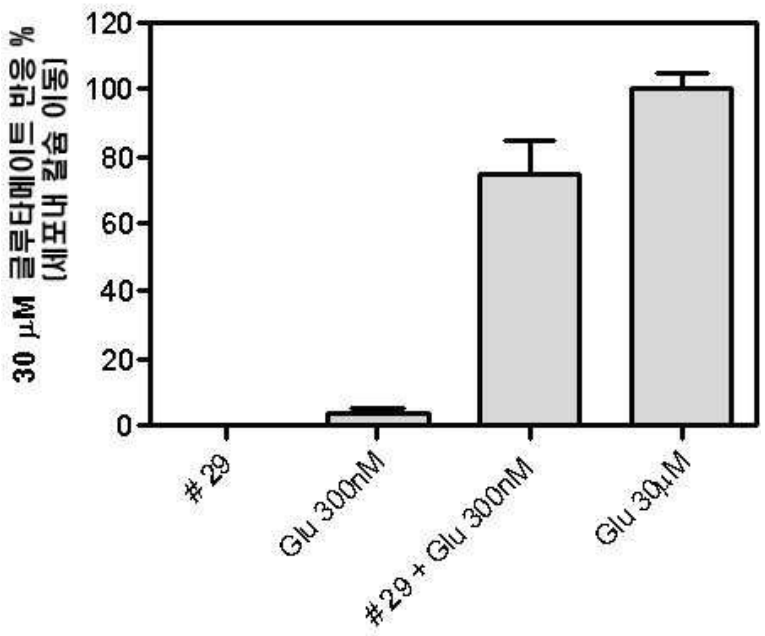
도면의 간단한 설명

<278> 도 1은 300nM 글루타메이트의 존재 또는 부재하에 일차 피질 mGluR5-발현 세포 배양물에서 본 발명의 실시예 29의 10 μM의 효과를 나타낸다.

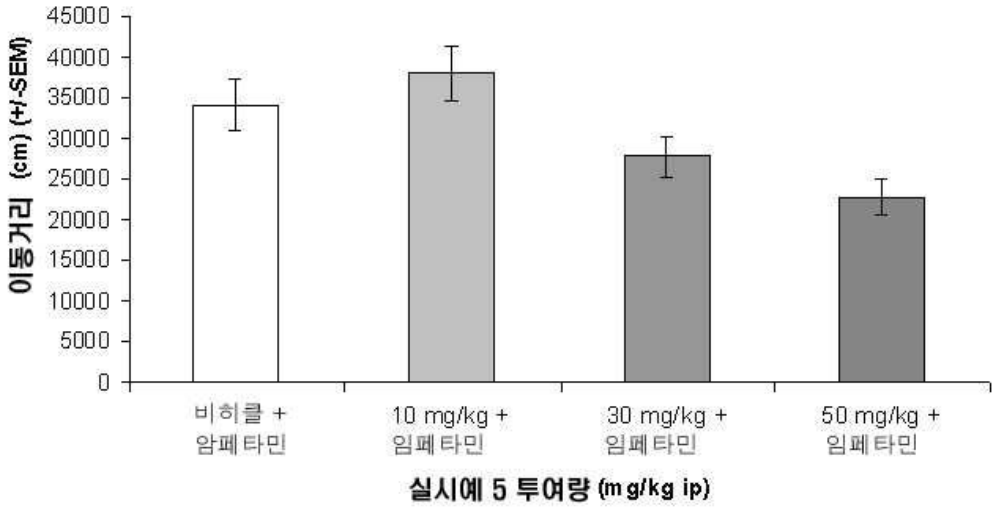
<279> 도 2는 본 발명의 대표적인 화합물 #5가 30 및 50 mg/kg ip의 투여량으로 암페타민에 의해 유도된 운동 활성의 증가를 상당히 약화시킴을 나타낸다.

도면

도면1



도면2


이동거리 (cm) (+/-SEM)
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
비히클 + 암페타민
10 mg/kg + 임페타민
30 mg/kg + 임페타민
50 mg/kg + 임페타민
실시예 5 투여량 (mg/kg ip)